

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 581**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/22</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)
<b>C07D 487/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 487/22</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 498/08</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 498/10</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 498/18</b>	(2006.01)	<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>C07D 498/22</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/245</b>	(2006.01)
<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/50</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/08</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2014 PCT/US2014/055018**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015 WO15038660**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2014 E 14843298 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3030549**

54 Título: **Compuestos de piridazinona y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**12.09.2013 US 201361877171 P**

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

**12.09.2019**

73 Titular/es:

**JANSSEN BIOPHARMA, INC. (100.0%)  
260 E. Grand Avenue, 2nd Floor  
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**BEIGELMAN, LEONID;  
HENDRICKS, ROBERT THAN;  
STOYCHEVA, ANTITSA DIMITROVA;  
DEVAL, JEROME y  
STEVENS, SARAH KATHERINE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 724 581 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridazinona y usos de los mismos

Lista de secuencias

5 La presente solicitud se está presentando junto con una lista de secuencias en formato electrónico. La lista de secuencias se proporciona como un fichero llamado ALIOS081, creado el 9 de septiembre de 2014, que es de 4 kb bytes de tamaño.

Antecedentes

Campo

10 La presente solicitud se refiere a los campos de química, bioquímica y medicina. Más particularmente, se divulgan en la presente memoria compuestos de piridazinona, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos de piridazinona y métodos de síntesis de los mismos. También se divulgan en la presente memoria métodos de mejora y/o tratamiento de una infección vírica por ortomixovirus con uno o más compuestos de piridazinona.

Descripción

15 Los virus de la familia *Orthomyxoviridae* son virus de ARN monocatenario, de hebra negativa-codificante. La familia *Orthomyxoviridae* contiene varios géneros, incluyendo Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Isavirus y Thogotovirus. Los Influenzavirus pueden causar infecciones víricas respiratorias, incluyendo infecciones víricas de las vías respiratorias altas y bajas. Las infecciones víricas respiratorias son una causa principal de muerte de millones de personas cada año. Las infecciones víricas de las vías respiratorias altas implican la nariz, los senos paranasales, la faringe y/o la laringe. Las infecciones víricas de las vías respiratorias bajas implican el sistema respiratorio por debajo de las cuerdas vocales, incluyendo la tráquea, los bronquios principales y los pulmones.

20

Compendio

25 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II); y un vehículo, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos. La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), para su uso en la mejora o tratamiento de un ortomixovirus.

30

También se describen en la presente memoria métodos de mejora y/o tratamiento de una infección vírica por ortomixovirus, que puede incluir la administración a un sujeto que padece la infección vírica por ortomixovirus de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. También se describe en la presente memoria el uso de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección vírica por ortomixovirus. También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, que pueden usarse para mejorar y/o tratar una infección vírica por ortomixovirus. También se describen en la presente memoria métodos de mejora y/o tratamiento de una infección vírica por ortomixovirus, que pueden incluir el contacto de una célula infectada con el ortomixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. También se describen en la presente memoria métodos de prevención de una infección por ortomixovirus, que pueden incluir la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. Por ejemplo, la infección vírica por ortomixovirus puede ser una infección vírica de gripe (tal como gripe A, B y/o C).

35

40

45

También se describen en la presente memoria métodos de inhibición de la replicación de un ortomixovirus, que pueden incluir el contacto de una célula infectada con el ortomixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. Por ejemplo, la infección vírica por ortomixovirus puede ser una infección vírica de gripe (tal como gripe A, B y/o C). También se describe en la presente memoria un método para inhibir la actividad endonucleasa de una endonucleasa de gripe, que puede incluir el contacto del sitio activo de la endonucleasa con una cantidad eficaz

50

55

de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La figura 1 muestra agentes antigripales de ejemplo.

Descripción detallada

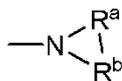
La gripe es un virus de ARN monocatenario de hebra negativa codificante y un miembro de la familia *Orthomyxoviridae*. Hay actualmente tres especies de gripe; gripe A, gripe B y gripe C. La gripe A tiene una membrana lipídica derivada de la célula hospedadora, que contiene las proteínas hemaglutinina, neuraminidasa y M2 que se proyectan desde la superficie del virus. La gripe A se ha clasificado además basándose en la hemaglutinina (H o HA) y la neuraminidasa (N). Hay aproximadamente 16 antígenos H (H1 a H16) y 9 antígenos N (N1 a N9). La gripe A incluye varios subtipos, incluyendo H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2 y H10N7. La polimerasa del virus de la gripe es un heterotrímero compuesto de tres unidades, polimerasa ácida (PA), polimerasa básica 1 (PB1) y polimerasa básica 2 (PB2). Esta polimerasa es responsable de la replicación y transcripción del ARN vírico en los núcleos de las células infectadas. La subunidad PA contiene el sitio activo de endonucleasa. La actividad endonucleasa de la PA escinde el ARNm celular, que entonces se usa por la subunidad PB1 como cebador para la síntesis del ARNm vírico.

Los virus de la gripe pueden transmitirse de una persona a otra por contacto directo con secreciones infectadas y/o superficies u objetos contaminados. Las complicaciones de una infección vírica de gripe incluyen neumonía, bronquitis, deshidratación e infecciones de los senos paranasales y los oídos. Las medicaciones actualmente aprobadas por la FDA contra una infección de gripe incluyen un número limitado de inhibidores de neuraminidasa e inhibidores de la proteína M2. Los ejemplos de inhibidores de neuraminidasa e inhibidores de la proteína M2 aprobados incluyen amantadina, rimantadina, Relenza® (zanamivir, GlaxoSmithKline) y Tamiflu® (oseltamivir, Genentech).

Definiciones

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el habitualmente comprendido por un experto en la materia. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en la presente memoria, las de esta sección prevalecerán salvo que se indique lo contrario.

Como se usa en la presente memoria, cualquier grupo "R" tal como, sin limitación, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> representa sustituyentes que pueden estar adheridos al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o sin sustituir. Si dos grupos "R" se describen "tomados juntos", los grupos R y los átomos a los que están adheridos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> de un grupo NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> están indicados "tomados juntos", significa que están unidos covalentemente entre sí para formar un anillo:



Además, si dos grupos "R" se describen "tomados junto" con el átomo o átomos a los que están adheridos para formar un anillo como alternativa, los grupos R pueden no estar limitados a las variables o sustituyentes definidos previamente.

Siempre que un grupo se describa "opcionalmente sustituido", ese grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Asimismo, cuando un grupo se describe "sin sustituir o sustituido", si está sustituido, el sustituyente o los sustituyentes pueden seleccionarse de uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, se entiende que el grupo "opcionalmente sustituido" o "sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos individual e independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), (heterociclii)alquilo, hidroxi, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, azido, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

Como se usa en la presente memoria, "C<sub>a</sub> a C<sub>b</sub>" en que "a" y "b" son números enteros, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo o el número de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. Es decir, el alquilo, alquenilo, alquinilo, el uno o más anillos del cicloalquilo, el uno o más anillos del cicloalquenilo, el uno o más anillos del arilo, el uno o más anillos

del heteroarilo o el uno o más anillos del heterociclilo pueden contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Por tanto, por ejemplo, un grupo "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Si no se indican "a" y "b" con respecto a un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclilo, debe asumirse el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

Como se usa en la presente memoria, "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarbonado completamente saturado (sin dobles o triples enlaces). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "de 1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la existencia del término "alquilo" donde no se indica intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede indicarse como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" o denominaciones similares. A modo de ejemplo únicamente, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, es decir, la cadena alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo (lineal y ramificado) y hexilo (lineal y ramificado). El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Como se usa en la presente memoria, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen aleno, vinilmetilo y etenilo. Un grupo alqueno puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se usa en la presente memoria, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más triples enlaces. Los ejemplos de alquinos incluyen etino y propino. Un grupo alquino puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se usa en la presente memoria, "cicloalquilo" se refiere a un sistema cíclico hidrocarbonado mono- o multicíclico completamente saturado (sin dobles o triples enlaces). Cuando está compuesto de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos juntos de un modo condensado. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 10 átomos en el anillo o los anillos o de 3 a 8 átomos en el anillo o los anillos. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en la presente memoria, "cicloalqueno" se refiere a un sistema cíclico hidrocarbonado mono- o multicíclico que contiene uno o más dobles enlaces en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizado por todos los anillos (de lo contrario, el grupo sería "arilo", como se define en la presente memoria). Cuando está compuesto de dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados juntos de un modo condensado. Un grupo cicloalqueno puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se usa en la presente memoria, "arilo" se refiere a un sistema cíclico aromático monocíclico o multicíclico carbocíclico (todo de carbono) (incluyendo sistemas cíclicos condensados donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi completamente deslocalizado por todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo arilo C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, aunque sin limitación, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Como se usa en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a un sistema cíclico aromático monocíclico o multicíclico (un sistema cíclico con sistema de electrones pi completamente deslocalizado) que contiene uno o más heteroátomos, es decir, un elemento diferente de carbono incluyendo, aunque sin limitación, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el anillo o los anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el anillo o los anillos, de 5 a 10 átomos en el anillo o los anillos o de 5 a 6 átomos en el anillo o los anillos. Además, el término "heteroarilo" incluye sistemas cíclicos condensados donde dos anillos, tal como al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, o al menos dos anillos heteroarilo, comparte al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillo heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Como se usa en la presente memoria, "heterociclilo" o "heteroalíciclilo" se refiere a sistema cíclico monocíclico, bicíclico y tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros, en el que los átomos de

5 carbono juntos con de 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema cíclico. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera, sin embargo, que no se produce un sistema de electrones pi completamente deslocalizado por todos los anillos. El heteroátomo o los heteroátomos son un elemento diferente de carbono incluyendo, aunque sin limitación, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede  
 10 contener además una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, de modo que hace que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando está compuesto de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos juntos de un modo condensado. Además, cualquier nitrógeno en un heterociclilo o un heteroalícicilo puede estar cuaternizado. Los grupos heterociclilo o heteroalícicilo pueden estar sin sustituir o sustituidos. Los ejemplos de dichos grupos "heterociclilo" o  
 15 "heteroalícicilo" incluyen, aunque sin limitación, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiino, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditilo, 1,3-ditilano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, *N*-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, sulfona de tiamorfolina y sus análogos benzocondensados (por ejemplo, bencimidazolidinona, tetrahydroquinolina y 3,4-metilenodioxifenilo).

20 Como se usa en la presente memoria, el término "alquileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado completamente saturado (sin dobles o triples enlaces) de fijación lineal o ramificado que conecta fragmentos moleculares mediante sus átomos de carbono finales. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, grupos metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y butileno (-CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-. Un "grupos alquileno inferior" se refiere a un grupo alquileno que contiene de 1 a 6 carbonos. Un grupo alquileno inferior y alquileno puede estar sustituido por remplazo de uno o más hidrógenos del grupo alquileno inferior o grupo alquileno con uno o más sustituyentes enumerados en la definición de "sustituido".

25 Como se usa en la presente memoria, el término "alquenileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado de fijación lineal o ramificado que contiene uno o más dobles enlaces que conecta fragmentos moleculares mediante sus átomos de carbono finales. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, grupos etenileno (-CH=CH-), propenileno (-CH=CHCH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH=CH-) y butenileno (-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-). Un grupo alquenileno puede estar sustituido o sin sustituir.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "heteroalquileno" se refiere a un alquileno que contiene uno o más grupos de heteroátomo o grupos que contienen heteroátomo en la cadena principal de carbono (es decir, un grupo alquileno en que uno o más átomos de carbono están remplazados con un grupo de heteroátomo o grupo que contiene heteroátomo). En algunas realizaciones, los heteroalquilos pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los heteroalquilos incluyen, aunque sin limitación, restos éter, tioéter, amino-alquileno y alquileno-amino-alquileno. Los ejemplos de heteroalquilos incluyen, aunque sin limitación, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
 35 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-,  
 -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- y similares.

40 Como se usa en la presente memoria, el término "heteroalquenileno" se refiere a un alquenileno que contiene uno o más heteroátomos en la cadena principal de carbono (es decir, CH<sub>2</sub>) están remplazados con un grupo de heteroátomo o un grupo que contiene heteroátomo). En algunas realizaciones, los heteroalquenilos pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos de heteroalquenilos incluyen, aunque sin limitación, -CH=CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -  
 45 CH=CHCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>O-, -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-, -CH=CHCH<sub>2</sub>S-, -CH=CHCH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -  
 CH=CHCH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>S-, -  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>S-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S-, -CH=CHCH<sub>2</sub>NH-, -CH=CHCH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -  
 50 CH=CHCH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -  
 CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH- y similares.

Como se usa en la presente memoria, "aralquilo" y "aril(alquilo)" se refieren a un grupo arilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileno inferior. El grupo alquileno inferior y/o arilo de un aralquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

55 Como se usa en la presente memoria, "heteroaralquilo" y "heteroaril(alquilo)" se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileno inferior. El grupo alquileno inferior y/o heteroarilo de heteroaralquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo, imidazolilalquilo y sus análogos benzocondensados.

- 5 Un "(heteroalícilil)alquilo" y "(heterocícilil)alquilo" se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalíclico conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y/o heterocíclico de un (heteroalícilil)alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, (tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo, (piperidin-4-il)etilo, (piperidin-4-il)propilo, (tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metilo y (1,3-tiazinan-4-il)metilo.
- Como se usa en la presente memoria, "alcoxi" se refiere a la fórmula -OR, en la que R es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocícilil)alquilo como se define en la presente memoria. Una lista no limitante de alcoxi es metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxí (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o sin sustituir.
- 10 Como se usa en la presente memoria, "acilo" se refiere a un hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o arilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acilo. Un acilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- Como se usa en la presente memoria, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en que uno o más de los átomos de hidrógeno están remplazados por un grupo hidroxí. Los grupos hidroxialquilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- 15 Como se usa en la presente memoria, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en que uno o más de los átomos de hidrógeno están remplazados por un halógeno (por ejemplo, monohaloalquilo, dihaloalquilo y trihaloalquilo). Dichos grupos incluyen, aunque sin limitación, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- 20 Como se usa en la presente memoria, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de fórmula -O-alquilo en que uno o más de los átomos de hidrógeno están remplazados por un halógeno (por ejemplo, monohaloalcoxi, dihaloalcoxi y trihaloalcoxi). Dichos grupos incluyen, aunque sin limitación, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o sin sustituir.
- 25 Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo "-SR" en que R puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocícilil)alquilo. Un sulfenilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- Un grupo "sulfínilo" se refiere a un grupo "-S(=O)-R" en que R puede ser igual que se define con respecto a sulfenilo. Un sulfínilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- 30 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo "SO<sub>2</sub>R" en que R puede ser igual que se define con respecto a sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "RC(=O)O-" en que R puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocícilil)alquilo, como se define en la presente memoria. Un O-carboxi puede estar sustituido o sin sustituir.
- 35 Las expresiones "éster" y "C-carboxi" se refieren a un grupo "-C(=O)OR" en que R puede ser igual que se define con respecto a O-carboxi. Un éster y C-carboxi puede estar sustituido o sin sustituir.
- Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo "-C(=S)R" en que R puede ser igual que se define con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo "X<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>-", en el que cada X es un halógeno.
- 40 Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo "X<sub>3</sub>CS(O)<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)-", en el que cada X es un halógeno, y R<sub>A</sub> hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocícilil)alquilo.
- El término "amino" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub>.
- Como se usa en la presente memoria, el término "hidroxí" se refiere a un grupo -OH.
- 45 Un grupo "ciano" se refiere a un grupo "-CN".
- El término "azido" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo -N<sub>3</sub>.
- Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo "-NCO".
- Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo "-CNS".
- Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo "-NCS".

Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo C=O.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo "-SO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en que R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocicli)alquilo. Un S-sulfonamido puede estar sustituido o sin sustituir.

- 5 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo "RSO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)-" en que R y R<sub>A</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocicli)alquilo. Un N-sulfonamido puede estar sustituido o sin sustituir.

- 10 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en que R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocicli)alquilo. Un O-carbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=O)N(R<sub>A</sub>)-" en que R y R<sub>A</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocicli)alquilo. Un N-carbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.

- 15 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=S)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en que R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocicli)alquilo. Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=S)N(R<sub>A</sub>)-" en que R y R<sub>A</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocicli)alquilo. Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.

- 20 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo "-C(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en que R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocicli)alquilo. Un C-amido puede estar sustituido o sin sustituir.

- 25 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo "RC(=O)N(R<sub>A</sub>)-" en que R y R<sub>A</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocicli)alquilo. Un N-amido puede estar sustituido o sin sustituir.

La expresión "átomos de halógeno" o "halógeno", como se usa en la presente memoria, significa uno cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

- 30 Cuando los números de sustituyentes no se especifican (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos halógenos o diferentes. Como otro ejemplo, "alcoxifenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" puede incluir uno o más de los mismos grupos alcoxi o diferentes que contienen uno, dos o tres átomos.

- 35 Como se usa en la presente memoria, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos son, salvo que se indique otra cosa, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o la Comisión sobre Nomenclatura Bioquímica de IUPAC-IUB (véase, Biochem. 11:942-944 (1972)).

- 40 Las expresiones "grupo protector" y "grupos protectores", como se usan en la presente memoria, se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se añade a una molécula para evitar que los grupos existentes en la molécula experimenten reacciones químicas indeseadas. Se describen ejemplos de restos de grupo protector en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973. El resto de grupo protector puede elegirse de tal manera que sean estables a determinadas condiciones de reacción y se eliminen fácilmente en una fase conveniente usando metodología conocida de la técnica. Una lista no limitante de grupos protectores incluye bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcoxicarbonilos (por ejemplo, t-butoxicarbonilo (BOC), acetilo e isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcoxicarbonilos (por ejemplo, benciloxicarbonilo); éter metílico sustituido (por ejemplo, éter metoximetílico y éter tetrahidropiránico); éter etílico sustituido; un éter bencilico sustituido; sililos (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tri-*iso*-propilsililoximetilo, [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo y t-butildifenilsililo); ésteres (por ejemplo, éster benzoato); carbonatos (por ejemplo, metoximetilcarbonato); sulfonatos (por ejemplo, tosilato y mesilato); cetal acíclico (por ejemplo, dimetil acetal y diisopropil acetal); cetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-dioxano y 1,3-dioxolano); acetal acíclico; acetal cíclico; hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; ditioacetales (tanto cíclicos como acíclicos); ditioacetales (tanto cíclicos como acíclicos) (por ejemplo, S,S'-dimetilo, S,S'-dietilo, S,S'-diisopropilo, 1,3-ditiano y 1,3-ditilano); ortoésteres (incluyendo ortoésteres cíclicos, tales como ortoformiatos cíclicos); carbamatos (por ejemplo, N-fenilcarbamato) y grupos triarilmetilo (por ejemplo, tritilo, monometoxitritilo (MMTr), 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr) y 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr); y los descritos en la presente memoria).

"Grupo saliente", como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier átomo o resto que pueda desplazarse por otro átomo o resto en una reacción química. Más específicamente, en algunas realizaciones, "grupo saliente" se refiere al átomo o resto que se desplaza en una reacción de sustitución nucleófila. En algunas realizaciones, "grupo saliente" es cualquier átomo o resto que sea base conjugada de ácido fuerte. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, aunque sin limitación, tosilatos, mesilatos y halógenos (por ejemplo, I, Br y Cl). Pueden encontrarse características y ejemplos ni limitantes de grupos salientes, por ejemplo, en Organic Chemistry, 2.<sup>a</sup> ed., Francis Carey (1992), páginas 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2.<sup>a</sup> ed., Andrew Streitwieser y Clayton Heathcock (1981), páginas 169-171; y Organic Chemistry, 5.<sup>a</sup> ed., John McMurry (2000), páginas 398 y 408.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido halhídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácido carboxílico o sulfónico alifático o aromático, por ejemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas tales como dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

Los términos y expresiones usados en esta solicitud, y variaciones de los mismos, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, salvo que se indique expresamente de otro modo, deben interpretarse de forma indeterminada, en composición a limitante. Como ejemplos de los anterior, el término "incluyendo" debe leerse indicando "incluyendo, sin limitación", "incluyendo, aunque sin limitación", o similares; el término "comprendiendo" como se usa en la presente memoria es sinónimo de "incluyendo", "conteniendo", o "caracterizado por", y es inclusivo o indeterminado y no excluye elementos o etapas del método adicionales, sin indicar; el término "teniendo" debe interpretarse como "teniendo al menos"; el término "incluye" debe interpretarse como "incluye, aunque sin limitación"; el término "ejemplo" se usa para proporcionar casos ejemplares del artículo en cuestión, no una lista exhaustiva o limitante del mismo; y el uso de términos como "preferiblemente", "preferido", "deseado" o "deseable", y palabras de significado similar no deben entenderse implicando que determinadas características son críticas, esenciales o incluso importantes para la estructura o función, sino en su lugar simplemente destinadas a resaltar características alternativas o adicionales que pueden utilizarse o no en una realización particular. Además, el término "comprendiendo" debe interpretarse como sinónimo de las frases "teniendo al menos" o "incluyendo al menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "comprendiendo" significa que el proceso incluye al menos las etapas indicadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, el término "comprendiendo" significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye al menos las características o componentes indicados, pero también puede incluir características o componentes adicionales. Asimismo, un grupo de artículos ligado con la conjunción "y" no debe leerse requiriendo que todos y cada uno de esos artículos estén presentes en la agrupación, sino que en su lugar debe leerse como "y/o" salvo que se indique expresamente otra cosa. Asimismo, un grupo de artículos ligado con la conjunción "o" no debe leerse requiriendo exclusividad mutua entre ese grupo, sino que en su lugar debe leerse como "y/o" salvo que se indique expresamente otra cosa.

Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en la presente memoria, los expertos en la materia pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea apropiado para el contexto y/o aplicación. Las diversas permutaciones de singular/plural pueden exponerse expresamente en la presente memoria por motivos de claridad. El artículo indefinido "un/o" o "una" no excluye una pluralidad. Un único transformador u otra unidad puede cumplir las funciones de varios artículos indicados en las reivindicaciones. El simple hecho de que determinadas medidas se indiquen en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que una combinación de estas medidas no pueda usarse ventajosamente. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitantes del alcance.

Debe entenderse que, en cualquier compuesto descrito en la presente memoria que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estequiometría absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Por tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser enantioméricamente puros, estar enantioméricamente enriquecidos, ser una mezcla racémica, diastereoméricamente puros, estar diastereoméricamente enriquecidos o ser una mezcla estereoisomérica. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente memoria que tenga uno o más dobles enlaces que generan isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z o una mezcla de los mismos.

Debe apreciarse que cuando los compuestos divulgados en la presente memoria tienen valencias sin cubrir, entonces las valencias deben llenarse con hidrógenos o isótopos de los mismos, por ejemplo, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

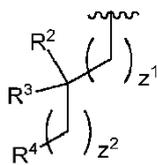
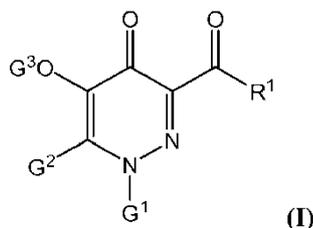
5 Debe entenderse que los compuestos descritos en la presente memoria pueden marcarse isotópicamente. La sustitución con isótopos tales como deuterio puede producir determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Cada elemento químico representado en una estructura de compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura de compuesto, un átomo de hidrógeno puede divulgarse explícitamente o entenderse que está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno incluyendo, aunque sin limitación, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por tanto, una referencia en la presente memoria a un compuesto abarca todas las formas isotópicas posibles salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

15 Se entiende que los métodos y combinaciones descritos en la presente memoria incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes ordenaciones de compactación cristalina de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden existir en forma no solvatada, así como solvatada. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria.

20 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo está abarcado dentro de las realizaciones.

#### Compuestos

30 Algunas realizaciones divulgadas en la presente memoria se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



35 en la que:  $G^1$  puede seleccionarse de  $R^4$  y  $R^5$ ;  $G^2$  puede ser hidrógeno, halógeno, -CN, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(Y^1)(OH)$  o  $-C(O)Y^1$ ;  $G^3$  puede seleccionarse de hidrógeno,  $-C(O)Y^2$ ,  $-C(O)O-Y^2$ ,  $-(CH_2)-OC(O)Y^2$ ,  $-(CH_2)-OC(O)OY^2$ ,  $-(CHCH_3)-OC(O)Y^2$  y  $-(CHCH_3)-OC(O)OY^2$ ;  $Y^1$  e  $Y^2$  pueden ser independientemente un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;  $R^1$  puede seleccionarse de  $OR^6$ ,  $NH_2$ , una amina monosustituida opcionalmente sustituida, una amina disustituida opcionalmente sustituida, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un N-sulfonamido opcionalmente sustituido y una alcoxiamina opcionalmente sustituida; o  $R^1$  es  $R^{10}$ ;  $R^2$  puede ser hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido o un C-amido opcionalmente sustituido;  $R^3$  puede ser hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ; o  $R^2$  y  $R^3$  pueden tomarse junto con el carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido o  $R^2$  y  $R^3$  se toman juntos para formar  $=O$ ;  $R^4$  puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido; o  $R^4$  puede ser  $A^1R^{A4}R^{B4}$ , en el que  $A^1$  puede ser CH o N; y  $R^{A4}$  y  $R^{B4}$  pueden ser independientemente cada uno un fenilo opcionalmente sustituido;  $R^5$  puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un

heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido;  $R^6$  puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-C(O)R^7$  y  $-C(O)NR^8R^9$ ;  $R^7$  puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterocicliil(alquilo  $C_{1-6}$ ); y  $R^8$  y  $R^9$  pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterocicliil(alquilo  $C_{1-6}$ ); o  $R^8$  y  $R^9$  pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido; en el que cuando  $R^1$  es  $R^{10}$ , entonces  $R^{10}$  y  $R^4$  pueden tomarse juntos e incluyen  $L^1$ , en el que  $L^1$  conecta  $R^{10}$  y  $R^4$  para formar un anillo de 11 a 20 miembros, o en el que cuando  $R^1$  es  $R^{10}$ , entonces  $R^{10}$  y  $R^5$  pueden tomarse juntos e incluyen  $L^1$ , en el que  $L^1$  conecta  $R^{10}$  y  $R^5$  para formar un anillo de 11 a 20 miembros;  $R^{10}$  es un  $-CH_2-$  opcionalmente sustituido, un  $-CH=CH-$  opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o  $NR^{11}$ ;  $R^{11}$  puede ser hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;  $L^1$  es  $L^2$  o  $-L^3L^4L^5$ ;  $L^2$  se selecciona del grupo que consiste en un alqueno opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un heteroalqueno opcionalmente sustituido y un heteroalqueno opcionalmente sustituido;  $L^3$  es un alqueno  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;  $L^4$  es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o  $NR^{11}$ ; y  $L^5$  es un alqueno  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un heteroalqueno opcionalmente sustituido; y  $Z^1$  y  $Z^2$  pueden ser independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

En algunas realizaciones,  $G^3$  puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es un profármaco en que  $G^3$  puede seleccionarse de  $-C(O)Y^2$ ,  $-C(O)O-Y^2$ ,  $-(CH_2)OC(O)Y^2$ ,  $-(CH_2)OC(O)OY^2$ ,  $-(CHCH_3)OC(O)Y^2$  y  $-(CHCH_3)OC(O)OY^2$ .

Puede estar presente una diversidad de sustituyentes en el anillo de 6 miembros de fórmula (I). Por ejemplo, en algunas realizaciones,  $G^2$  puede ser hidrógeno. En otras realizaciones,  $G^2$  puede ser halógeno. En otras realizaciones más,  $G^2$  puede ser  $-CN$ . En aun otras realizaciones más,  $G^2$  puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $G^2$  puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $G^2$  puede ser  $-CH_2OH$ . En otras realizaciones más,  $G^2$  puede ser  $-CH(Y^1)(OH)$ . En aun otras realizaciones más,  $G^2$  puede ser  $-C(O)Y^1$ . En algunas realizaciones,  $G^2$  puede ser un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $G^2$  puede ser un alquilo  $C_{1-6}$  sin sustituir, tal como metilo. Cuando  $Y^1$  e  $Y^2$  están presentes en  $G^2$  y/o  $G^3$ , respectivamente,  $Y^1$  e  $Y^2$  pueden ser independientemente un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido (tal como un fenilo opcionalmente sustituido).

Pueden estar presentes diversos grupos en  $R^1$ . En algunas realizaciones,  $R^1$  puede ser  $OR^6$ . Por ejemplo, en algunas realizaciones,  $R^1$  puede ser hidroxilo. En otras realizaciones, cuando  $R^1$  es  $OR^6$ ,  $R^6$  puede ser alquilo  $C_{1-6}$ . En otras realizaciones más, cuando  $R^1$  es  $OR^6$ ,  $R^6$  puede ser  $-C(O)R^7$ . Los ejemplos de grupos  $R^7$  adecuados incluyen, aunque sin limitación, hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterocicliil(alquilo  $C_{1-6}$ ). En aun otras realizaciones más, cuando  $R^1$  es  $OR^6$ ,  $R^6$  puede ser  $-C(O)NR^8R^9$ .  $R^8$  y  $R^9$  pueden ser independientemente diversos sustituyentes, tales como hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) o heterocicliil(alquilo  $C_{1-6}$ ). En algunas realizaciones,  $R^8$  y  $R^9$  pueden tomarse juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de heterociclicos opcionalmente sustituidos adecuados que pueden formarse a partir de  $R^8$  y  $R^9$  incluyen heterociclicos de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones,  $R^6$  puede ser hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , un acilo o C-amido. En algunas realizaciones,  $R^6$  puede ser hidrógeno,  $-C(O)R^7$  y  $-C(O)NR^8R^9$ . En otras realizaciones,  $R^6$  puede ser  $-C(O)R^7$  y  $-C(O)NR^8R^9$ .

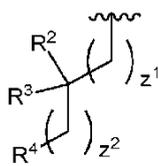
En algunas realizaciones,  $R^1$  puede ser  $NH_2$ . En otras realizaciones,  $R^1$  puede ser una amina monosustituida opcionalmente sustituida. Un ejemplo de una amina monosustituida adecuada es un grupo que tiene la fórmula de  $-NHR^{1AA}$ , en la que  $R^{1AA}$  puede seleccionarse de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterocicliil(alquilo  $C_{1-6}$ ). En algunas realizaciones,  $R^{1AA}$  puede seleccionarse de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterocicliil(alquilo  $C_{1-6}$ ). En otras realizaciones,  $R^{1AA}$  puede seleccionarse de alquilo, arilo y aril(alquilo  $C_{1-6}$ ). Cuando  $R^1$  es una amina monosustituida que tiene la fórmula  $-NHR^{1AA}$ ,  $R^{1AA}$  puede ser un grupo sustituido o sin sustituir.

En otras realizaciones,  $R^1$  puede ser una amina disustituida opcionalmente sustituida. Por ejemplo,  $R^1$  puede ser un grupo que tiene la fórmula de  $-NR^{1BB}R^{1CC}$ , en la que  $R^{1BB}$  y  $R^{1CC}$  pueden seleccionarse independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterocicliil(alquilo  $C_{1-6}$ ). En algunas realizaciones,  $R^{1BB}$  y  $R^{1CC}$  pueden seleccionarse independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterocicliil(alquilo  $C_{1-6}$ ). En otras realizaciones,  $R^{1BB}$  y  $R^{1CC}$  pueden seleccionarse independientemente de alquilo, arilo, y aril(alquilo  $C_{1-6}$ ). En algunas realizaciones,  $R^{1BB}$  y  $R^{1CC}$  pueden ser iguales. En otras realizaciones,  $R^{1BB}$  y  $R^{1CC}$  pueden ser diferentes. Cuando  $R^1$  es una amina disustituida que tiene la fórmula  $-NR^{1BB}R^{1CC}$ ,  $R^{1BB}$  y  $R^{1CC}$  pueden ser grupos sustituidos o sin sustituir.

En otras realizaciones más,  $R^1$  puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. Pueden usarse diversos heterociclilos y pueden conectarse a través de un carbono del anillo o un heteroátomo del anillo. En algunas realizaciones, el heterociclilo puede ser un heterociclilo de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, el heterociclilo puede incluir 1 heteroátomo. En otras realizaciones, el heterociclilo puede incluir 2 heteroátomos, en el que los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones,  $R^1$  puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido que contiene al menos un nitrógeno en el anillo y es un heterociclilo ligado a N. En algunas realizaciones,  $R^1$  puede ser un heterociclilo sin sustituir. En algunas realizaciones,  $R^1$  puede ser un heterociclilo sustituido.

En otras realizaciones más,  $R^1$  puede ser un N-sulfonamido opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cuando  $R^1$  es un N-sulfonamido opcionalmente sustituido, los grupos unidos al azufre pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterocicilil(alquilo  $C_{1-6}$ ). Un ejemplo de estructura adecuada para el N-sulfonamido opcionalmente sustituido es  $-NHS(O)_2R^{1DD}$ , en el que  $R^{1DD}$  puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterocicilil(alquilo  $C_{1-6}$ ). En algunas realizaciones,  $R^{1DD}$  puede seleccionarse de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterocicilil(alquilo  $C_{1-6}$ ). En otras realizaciones,  $R^{1DD}$  puede seleccionarse de alquilo, arilo y aril(alquilo  $C_{1-6}$ ). Cuando  $R^1$  es un N-sulfonamido que tiene la fórmula  $-NHS(O)_2R^{1DD}$ ,  $R^{1DD}$  puede ser un grupo sustituido o sin sustituir.

En aun otras realizaciones más,  $R^1$  puede ser una alcoxiamina opcionalmente sustituida. Los ejemplos de una alcoxiamina opcionalmente sustituida incluyen, aunque sin limitación, los siguientes:  $-NH(\text{alcoxi } C_{1-6})$  y  $-N(\text{alquil } C_{1-6})(\text{alcoxi } C_{1-6})$ ,  $-NH(OCH_3)$  y  $-NCH_3(OCH_3)$ .



En algunas realizaciones,  $G^1$  puede ser  $R^4$ . En algunas realizaciones,  $R^2$  puede ser hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^2$  puede ser un alquilo  $C_{1-6}$ . Los ejemplos de alquilo  $C_{1-6}$  adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo lineal o ramificado y hexilo lineal o ramificado. En otras realizaciones más,  $R^2$  puede ser un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^2$  puede ser un cicloalquilo  $C_{5-6}$  opcionalmente sustituido, tal como un cicloalquilo  $C_{5-6}$  monocíclico opcionalmente sustituido o un cicloalquilo  $C_{5-6}$  bicíclico condensado opcionalmente sustituido. En aun otras realizaciones más,  $R^2$  puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^2$  puede ser un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, por ejemplo, un bencilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^2$  puede ser un C-amido opcionalmente sustituido. Por ejemplo,  $R^2$  puede ser  $C(=O)NH(\text{alquilo } C_{1-6})$ . En algunas realizaciones,  $R^3$  puede ser hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^3$  puede ser un alquilo  $C_{1-6}$ .

En algunas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser iguales. En otras realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser diferentes. En algunas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser ambos un alquilo  $C_{1-6}$ . Por ejemplo,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser ambos metilo. En algunas realizaciones,  $R^2$  puede ser alquilo  $C_{1-6}$ , un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido o un C-amido opcionalmente sustituido, y  $R^3$  puede ser hidrógeno.

Como alternativa, en algunas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido. Los cicloalquilos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando  $R^2$  y  $R^3$  se toman juntos, el grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir. En la alternativa, el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo  $C_5$  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo  $C_5$  sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo  $C_5$  monosustituido o disustituido. En algunas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  pueden tomarse juntos para formar un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido. Los ejemplos de heterociclilos que pueden formarse incluyen, aunque sin limitación, heterociclilos de 5 a 6 miembros que contienen nitrógeno opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  pueden formarse juntos para formar un heterociclilo ligado a N de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, un piperidino opcionalmente sustituido o un pirrolidino opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  pueden formarse juntos para formar  $=O$ , de modo que el carbono al que  $R^2$  y  $R^3$  están unidos junto con  $R^2$  y  $R^3$  forman un grupo carbonilo.

Diversos grupos pueden ser  $R^4$ . En algunas realizaciones,  $R^4$  puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^4$  puede ser un naftilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^4$  puede ser un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^4$  puede ser un fenilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^4$  puede ser un fenilo sustituido. Puede estar presente uno o más grupos en un fenilo sustituido. Por ejemplo, el fenilo sustituido puede ser un fenilo monosustituido, tal como un fenilo orto-sustituido, un fenilo meta-sustituido o un

fenilo para-sustituido. Como otro ejemplo, el fenilo sustituido puede ser un fenilo disustituido, tal como un fenilo 2,5-disustituido, fenilo 2,4-disustituido y fenilo 2,3-disustituido. En algunas realizaciones, el fenilo sustituido puede estar sustituido con 3 o más sustituyentes.

5 En otras realizaciones,  $R^4$  puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un cicloalquenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo,  $R^4$  puede ser un cicloalquilo  $C_{4-6}$  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^4$  puede ser un cicloalquilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^4$  puede ser un cicloalquilo sustituido.

10 En otras realizaciones más,  $R^4$  puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^4$  puede ser un heteroarilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^4$  puede ser un heteroarilo sustituido. En la presente memoria se describen ejemplos de heteroarilos adecuados. En algunas realizaciones,  $R^4$  puede ser un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^4$  puede ser un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, una 1H-pirrol[2,3-b]piridina opcionalmente sustituida.

15 En aun otras realizaciones más,  $R^4$  puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^4$  puede ser un heterociclilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^4$  puede ser un heterociclilo sustituido. En algunas realizaciones,  $R^4$  puede ser un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^4$  puede ser un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido.

20 Cuando  $R^4$  está sustituido, puede estar presente uno o más grupos. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, dos o más sustituyentes pueden ser iguales. En algunas realizaciones, cuando están presentes múltiples sustituyentes en  $R^4$ , al menos uno de los sustituyentes es diferente de los sustituyentes restantes. En algunas realizaciones, todos los sustituyentes presentes en  $R^4$  son diferentes. En algunas realizaciones,  $R^4$  puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, ariloxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, N-sulfonamido, S-sulfonamido, sulfonilo, un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, carbonilo, C-carboxi,  $-CH_2$ -(amina monosustituida) y  $CH_2$ -(amina disustituida). En algunas realizaciones, cuando  $R^4$  es un arilo sustituido, el arilo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, arilo (por ejemplo, fenilo), ciano, halógeno, haloalquilo y haloalcoxi. En algunas realizaciones, cuando  $R^4$  es un cicloalquilo sustituido, el cicloalquilo puede estar sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, halógeno y haloalquilo. En algunas realizaciones, cuando  $R^4$  es un heterociclilo sustituido, el heterociclilo puede estar sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, halógeno, haloalquilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y C-carboxi. En algunas realizaciones, el heterociclilo sustituido de  $R^4$  puede estar sustituido con un bencilo sustituido o sin sustituir.

30 El anillo de piridazinona puede estar conectado a  $R^4$  mediante un alquileo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones,  $Z^1$  puede ser 0. En otras realizaciones,  $Z^1$  puede ser 1. En otras realizaciones más,  $Z^1$  puede ser 2. En aun otras realizaciones más,  $Z^1$  puede ser 3. En algunas realizaciones,  $Z^1$  puede ser 4. En algunas realizaciones,  $Z^2$  puede ser 0. En otras realizaciones,  $Z^2$  puede ser 1. En otras realizaciones más,  $Z^2$  puede ser 2. En aun otras realizaciones más,  $Z^2$  puede ser 3. En algunas realizaciones,  $Z^2$  puede ser 4. En algunas realizaciones,  $Z^1$  puede ser 1, y  $Z^2$  puede ser 0. En otras realizaciones,  $Z^1$  y  $Z^2$  pueden ser ambos 1. En otras realizaciones más,  $Z^1$  y  $Z^2$  pueden ser ambos  $>1$ . En aun otras realizaciones más, al menos uno de  $Z^1$  y  $Z^2$  puede ser 1. En algunas realizaciones, al menos uno de  $Z^1$  y  $Z^2$  puede ser 1, y el otro de  $Z^1$  y  $Z^2$  puede ser  $>1$ .

40 En algunas realizaciones,  $R^4$  puede ser  $A^1R^{A^4}R^{B^4}$ , en el que  $A^1$  puede ser CH o N; y  $R^{A^4}$  y  $R^{B^4}$  puede ser cada uno independientemente un fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo,  $R^4$  puede ser  $CHR^{A^4}R^{B^4}$  o  $NR^{A^4}R^{B^4}$ . Como se describe en la presente memoria, los grupos fenilo pueden ser iguales o diferentes, y pueden estar sustituidos o sin sustituir.

45 En otras realizaciones,  $G^1$  puede ser  $R^5$ . Como con  $R^4$ ,  $R^5$  puede ser una diversidad de grupos. En algunas realizaciones,  $R^5$  puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^5$  puede ser un naftilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^5$  puede ser un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^5$  puede ser un fenilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^5$  puede ser un fenilo sustituido. Puede estar presente uno o más grupos en un fenilo sustituido. Por ejemplo, el fenilo sustituido puede ser un fenilo monosustituido, tal como un fenilo orto-sustituido, un fenilo meta-sustituido o un fenilo para-sustituido. Como otro ejemplo, el fenilo sustituido puede ser un fenilo disustituido, tal como un fenilo 2,5-disustituido, fenilo 2,4-disustituido y fenilo 2,3-disustituido. En algunas realizaciones, el fenilo sustituido puede estar sustituido con 3 o más sustituyentes.

50 En otras realizaciones,  $R^5$  puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un cicloalquenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo,  $R^5$  puede ser un cicloalquilo  $C_{4-6}$  sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones,  $R^5$  puede ser un cicloalquilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^5$  puede ser un cicloalquilo sustituido.

55 En otras realizaciones más,  $R^5$  puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^5$  puede ser un heteroarilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^5$  puede ser un heteroarilo sustituido. En algunas realizaciones,  $R^5$  puede ser un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^5$  puede ser un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

En aun otras realizaciones más, R<sup>5</sup> puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> puede ser un heterociclilo sin sustituir. En otras realizaciones, R<sup>5</sup> puede ser un heterociclilo sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> puede ser un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>5</sup> puede ser un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido.

- 5 Cuando R<sup>5</sup> está sustituido, puede estar presente uno o más grupos. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, dos o más sustituyentes pueden ser iguales. En algunas realizaciones, cuando están presentes múltiples sustituyentes en R<sup>5</sup>, al menos uno de los sustituyentes es diferente de los sustituyentes restantes. En algunas realizaciones, todos los sustituyentes presentes en R<sup>5</sup> son diferentes. En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi, ariloxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, N-sulfonamido, S-sulfonamido, sulfonilo, un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, carbonilo, C-carboxi, -CH<sub>2</sub>-(amina monosustituida) y CH<sub>2</sub>-(amina disustituida). En algunas realizaciones, cuando R<sup>5</sup> es un arilo sustituido, el arilo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi, halógeno y haloalquilo. En otras realizaciones, cuando R<sup>5</sup> es un arilo sustituido, el arilo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi, arilo (por ejemplo, fenilo), ciano, halógeno, haloalquilo y haloalcoxi. En algunas realizaciones, cuando R<sup>5</sup> es un cicloalquilo sustituido, el cicloalquilo puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi, halógeno y haloalquilo. En algunas realizaciones, cuando R<sup>5</sup> es un heterociclilo sustituido, el heterociclilo puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi, halógeno, haloalquilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y C-carboxi. En algunas realizaciones, el heterociclilo sustituido de R<sup>5</sup> puede estar sustituido con un bencilo sustituido o sin sustituir.
- 10
- 15
- 20 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> no es amina monosustituida, tal como -NH-alquilo. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> no es amina disustituida. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R<sup>1</sup> no es -N(alquilo)<sub>2</sub>, incluyendo -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> no es alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras realizaciones más, R<sup>1</sup> no es un heterociclilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> no es un heterociclilo ligado a N opcionalmente sustituido.

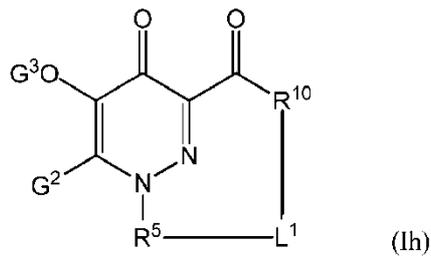
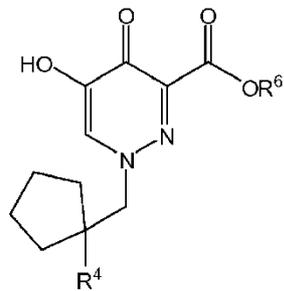
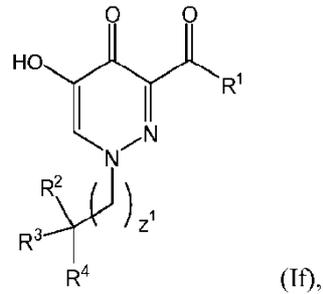
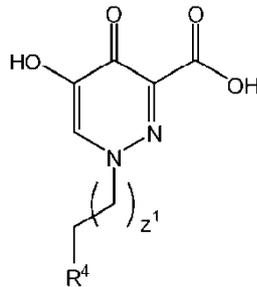
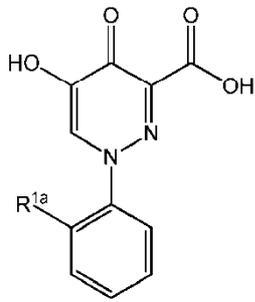
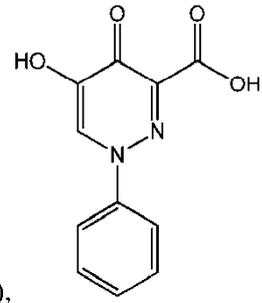
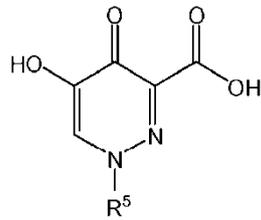
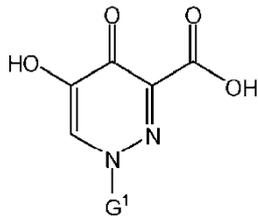
- 25 En algunas realizaciones, el anillo de piridazinona puede estar conectado a R<sup>4</sup> para formar un compuesto cíclico, por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ih). En otras realizaciones, el anillo de piridazinona puede estar conectado a R<sup>5</sup> para formar un compuesto cíclico, tal como un compuesto de fórmula (Ij). En algunas realizaciones, cuando R<sup>1</sup> es R<sup>10</sup>, entonces R<sup>10</sup> y R<sup>4</sup> pueden tomarse juntos e incluyen L<sup>1</sup>, en la que L<sup>1</sup> conecta R<sup>10</sup> y R<sup>4</sup> para formar un anillo de 11 a 20 miembros, o en la que cuando R<sup>1</sup> es R<sup>10</sup>, entonces R<sup>10</sup> y R<sup>5</sup> pueden tomarse juntos e incluyen L<sup>1</sup>, en la que L<sup>1</sup> conecta R<sup>10</sup> y R<sup>5</sup> para formar un anillo de 11 a 20 miembros; en la que R<sup>10</sup> puede ser un -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, un -CH=CH- opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o NR<sup>11</sup>; y en la que R<sup>11</sup> puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> puede ser NR<sup>11</sup>. Por ejemplo, R<sup>10</sup> puede ser NH. En otras realizaciones, R<sup>10</sup> puede ser un -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R<sup>10</sup> puede ser O (oxígeno). En aun otras realizaciones más, R<sup>10</sup> puede ser S (azufre).
- 30

- 35 Con respecto a L<sup>1</sup>, en algunas realizaciones, L<sup>1</sup> puede ser -L<sup>2</sup>-. En algunas realizaciones, cuando L<sup>1</sup> es -L<sup>2</sup>-, L<sup>2</sup> puede seleccionarse de un alquilenos opcionalmente sustituido, un alquenileno opcionalmente sustituido, un heteroalquilenos opcionalmente sustituido y un heteroalquenileno opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L<sup>2</sup> puede ser un alquilenos opcionalmente sustituido, por ejemplo, un alquilenos C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, L<sup>2</sup> puede ser un alquenileno opcionalmente sustituido, tal como un alquenileno C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, L<sup>2</sup> puede ser un heteroalquilenos opcionalmente sustituido. Los ejemplos de heteroalquilenos opcionalmente sustituidos adecuados incluyen los siguientes: un -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH- opcionalmente sustituido y un -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH- opcionalmente sustituido. En aun otras realizaciones más, L<sup>2</sup> puede ser un heteroalquenileno opcionalmente sustituido, tal como un -(CH<sub>2</sub>)(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)-NH- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH- opcionalmente sustituido y un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L<sup>2</sup> puede ser un -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O- opcionalmente sustituido o un -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O- opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, L<sup>2</sup> puede ser un heteroalquenileno que contiene oxígeno C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquenileno que contiene oxígeno C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o heteroalquenileno que contiene oxígeno C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido.
- 40
- 45
- 50

- 55 En otras realizaciones, L<sup>1</sup> puede ser -L<sup>3</sup>-L<sup>4</sup>-L<sup>5</sup>-, en el que L<sup>3</sup> puede ser un alquilenos C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; L<sup>4</sup> puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o NR<sup>11</sup>; y L<sup>5</sup> puede ser un alquilenos C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un heteroalquilenos opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L<sup>3</sup> puede ser un alquilenos C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; L<sup>4</sup> puede ser cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y L<sup>5</sup> puede ser un alquilenos C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, L<sup>3</sup> puede ser un alquilenos C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; L<sup>4</sup> puede ser O (oxígeno), S (azufre) o NR<sup>11</sup>; y L<sup>5</sup> puede ser un alquilenos C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, L<sup>3</sup> puede ser alquilenos C<sub>2-4</sub>
- 60

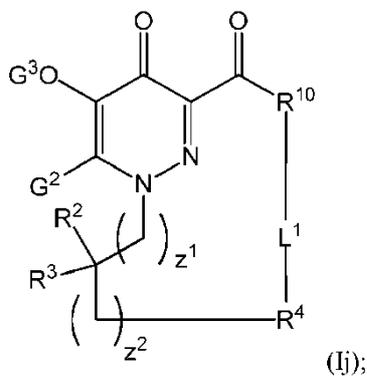
opcionalmente sustituido;  $L^4$  puede ser cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o  $NR^{11}$ ; y  $L^5$  puede ser alquileo  $C_{2-4}$  opcionalmente sustituido.

5 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto seleccionado de fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (Id), fórmula (Ie), fórmula (If) y fórmula (Ig).



10

y

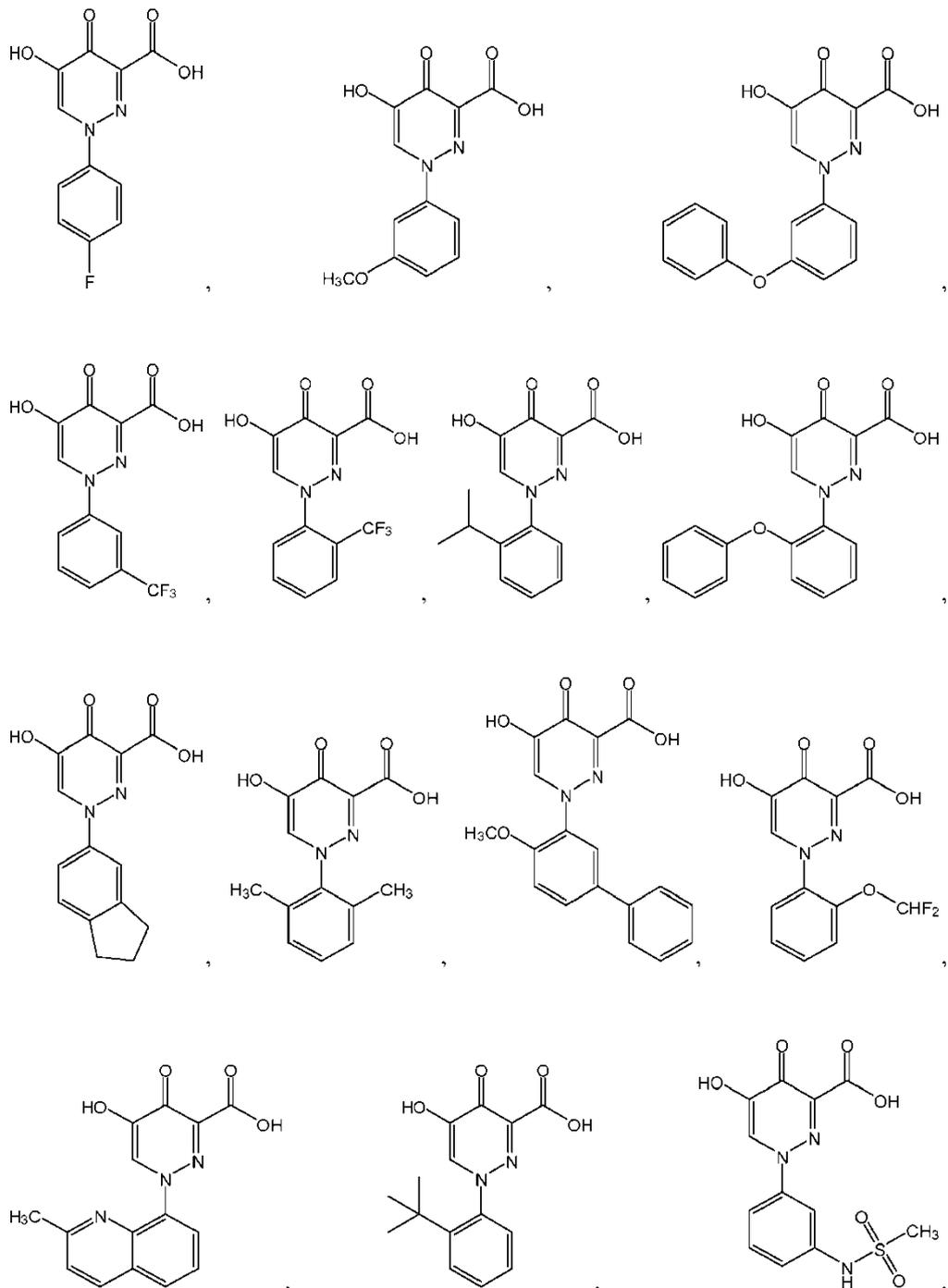


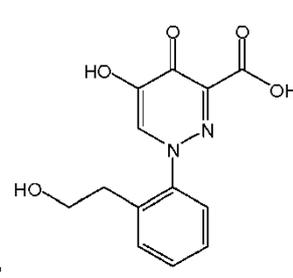
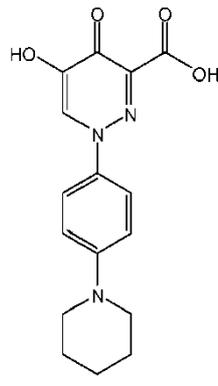
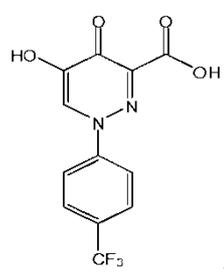
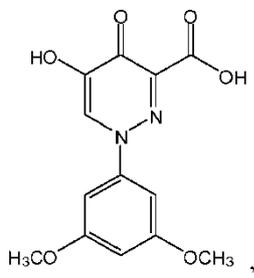
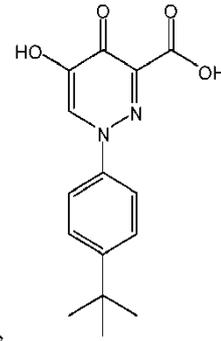
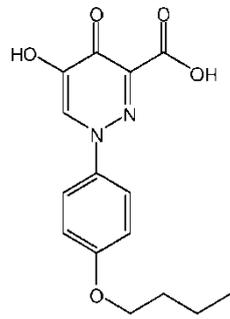
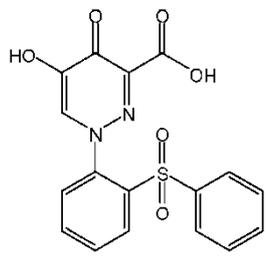
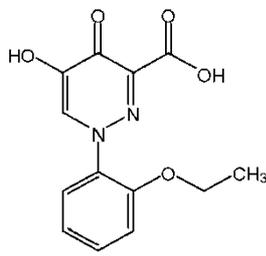
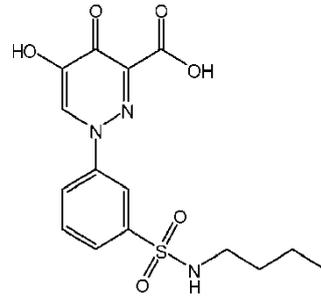
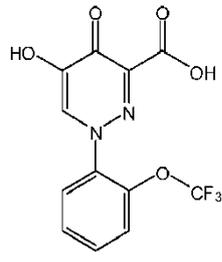
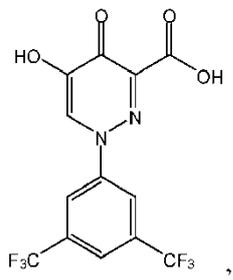
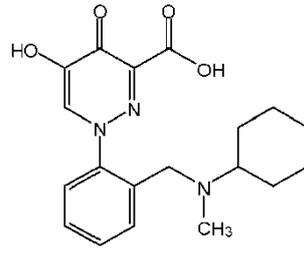
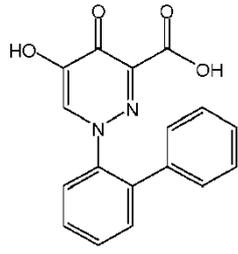
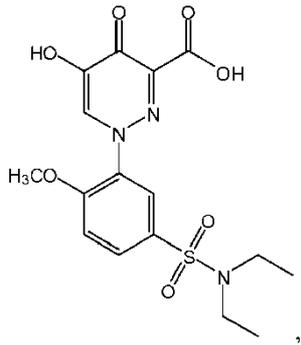
15

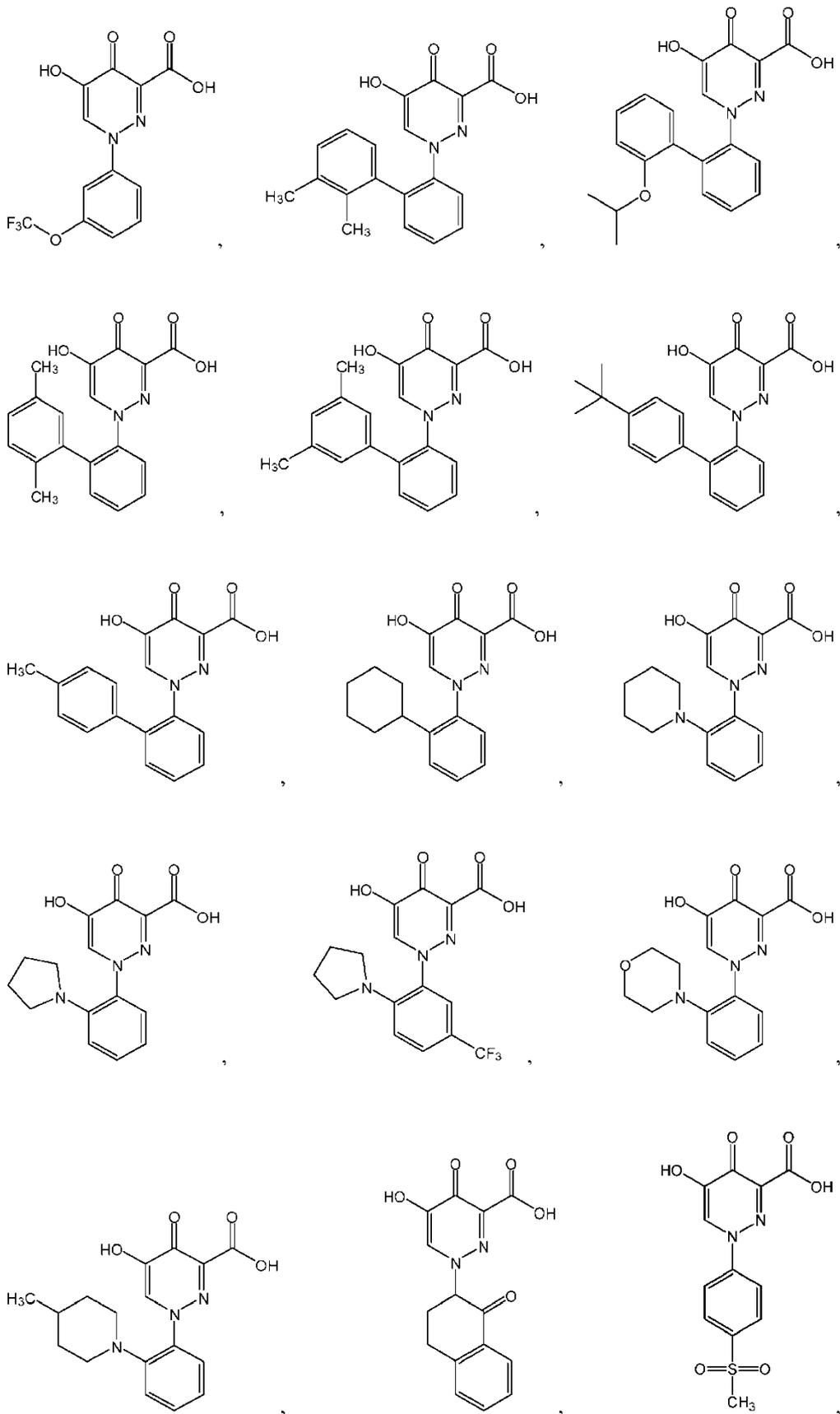
en la que  $G^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $z^1$  son como se definen anteriormente con respecto a la fórmula (I). En diversas realizaciones, para la fórmula (Ic), el anillo de fenilo puede estar sustituido o sin sustituir; para la fórmula (Id),  $R^{1a}$  puede ser un heterociclilo ligado a N opcionalmente sustituido; para la fórmula (If),  $R^6$  no es hidrógeno; y para la

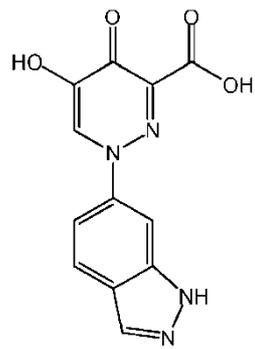
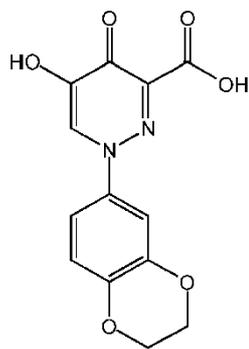
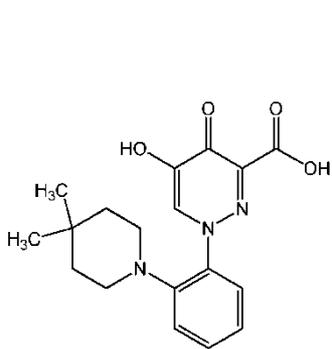
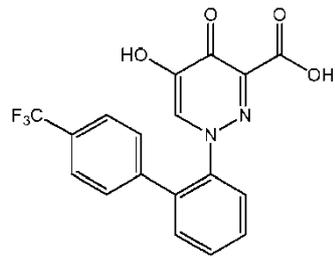
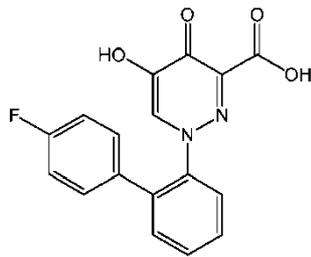
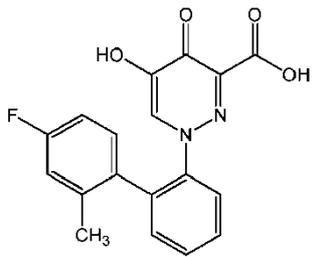
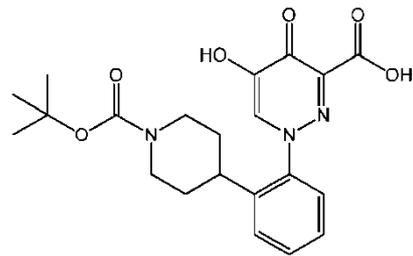
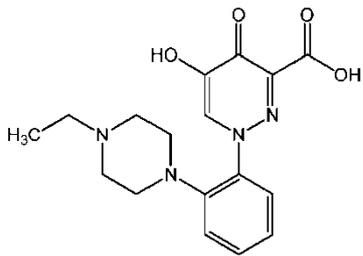
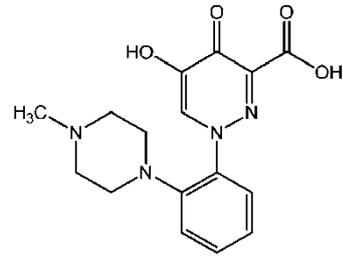
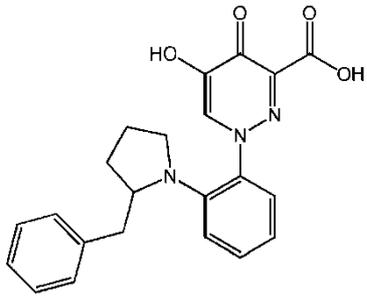
fórmula (If),  $R^1$  no es  $OR^6$ . En algunas realizaciones,  $R^6$  no es hidrógeno y/o no un alquilo  $C_{1-6}$  para las fórmulas (If) y/o (Ig).

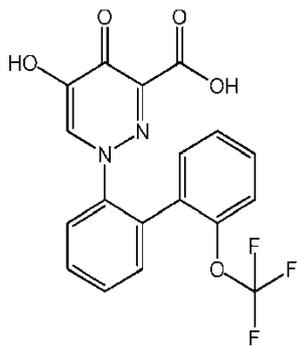
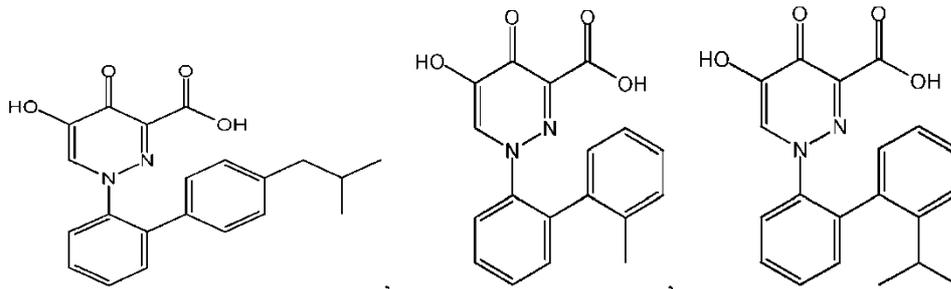
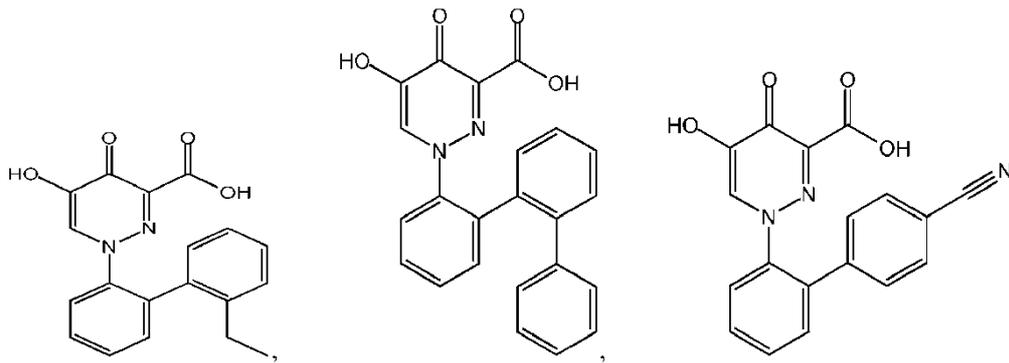
Los ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes:





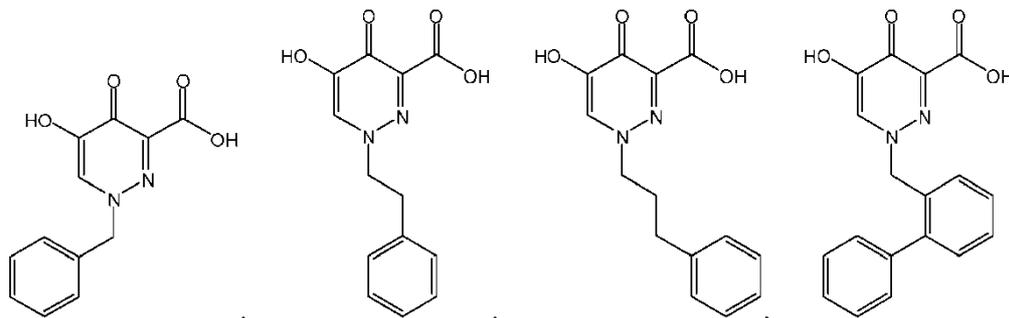


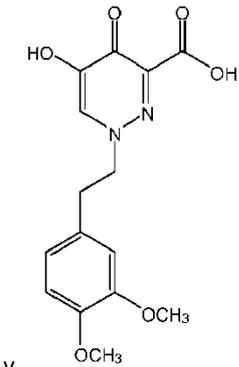
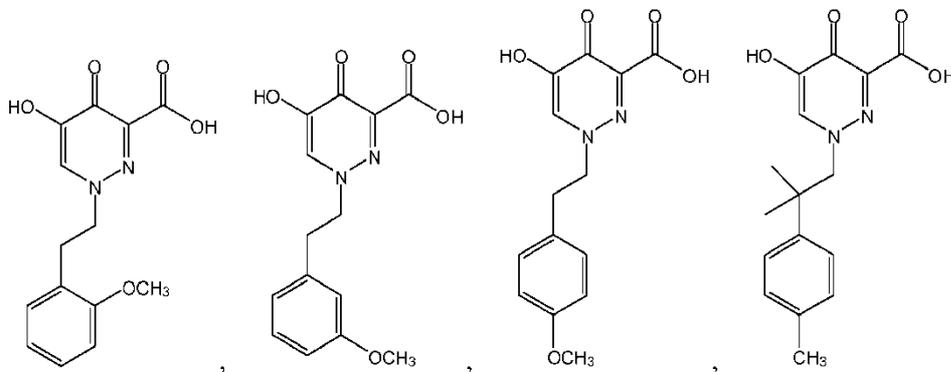
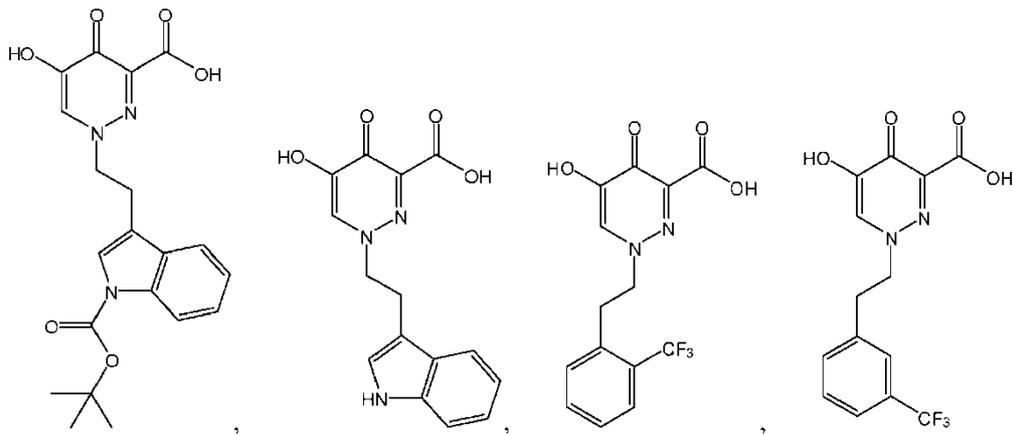




y o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

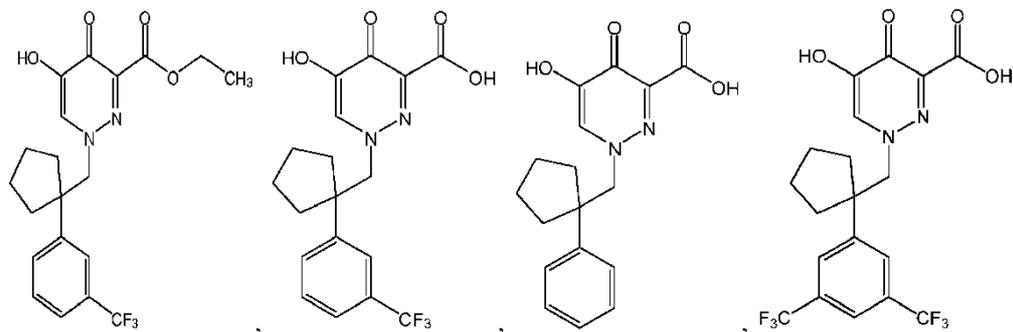
5 Los ejemplos adicionales de compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes:

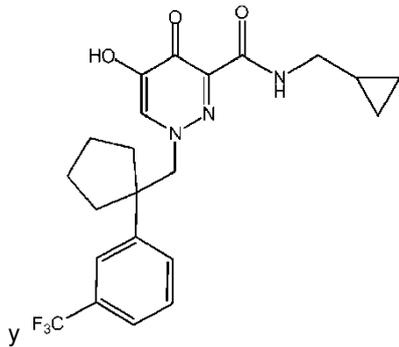
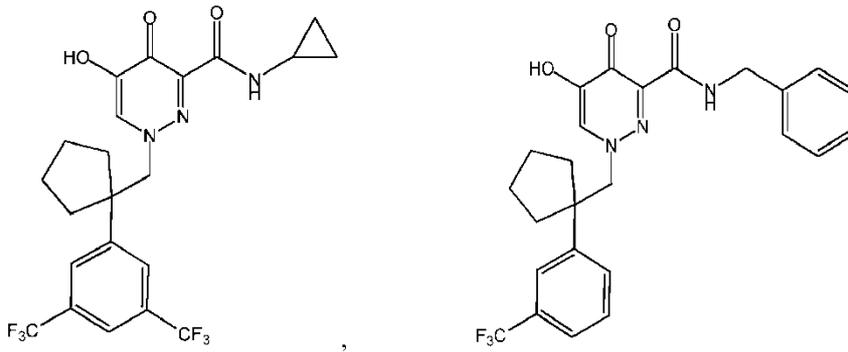
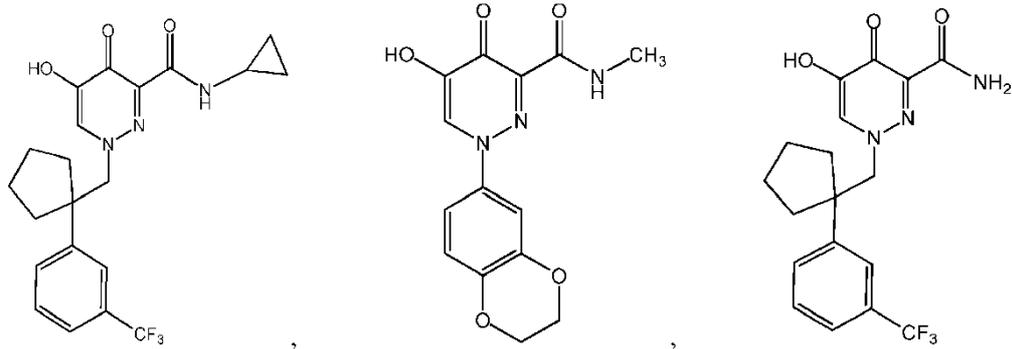




y o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

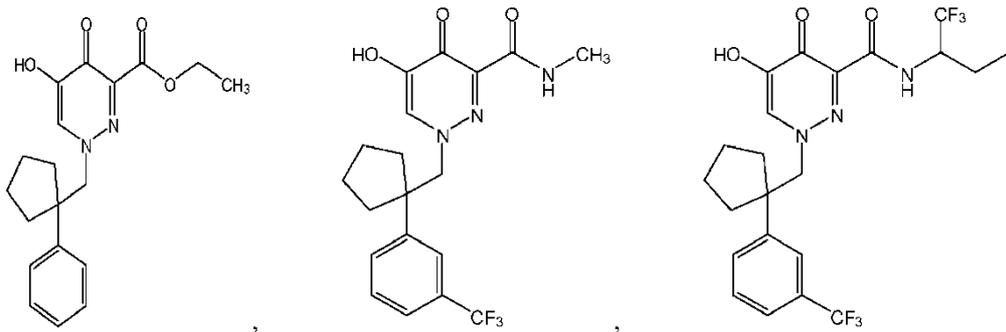
5 Los ejemplos adicionales de compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes:

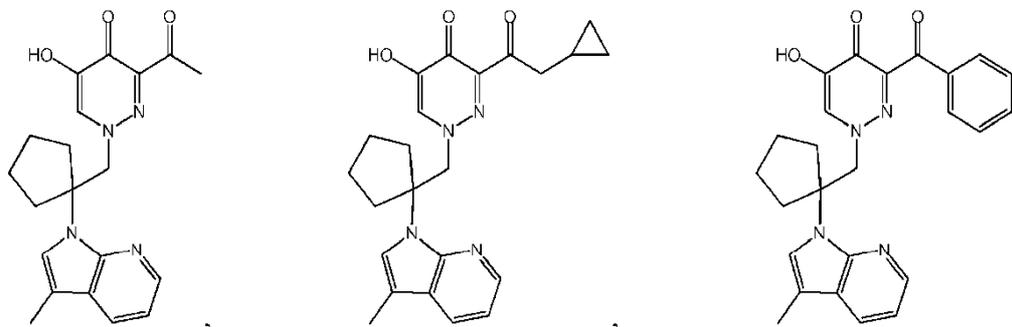
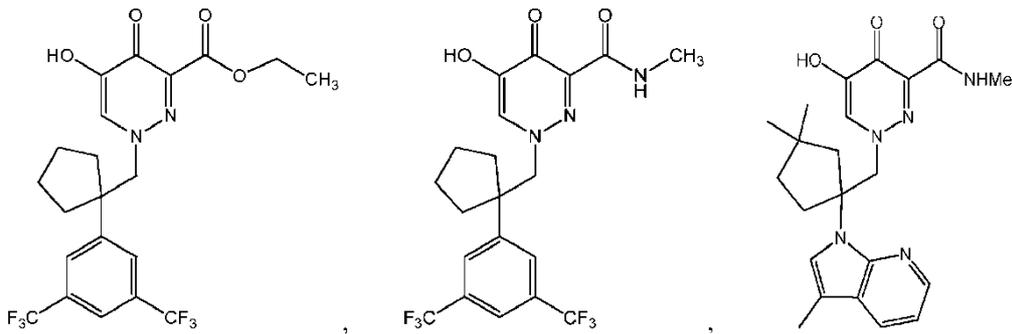
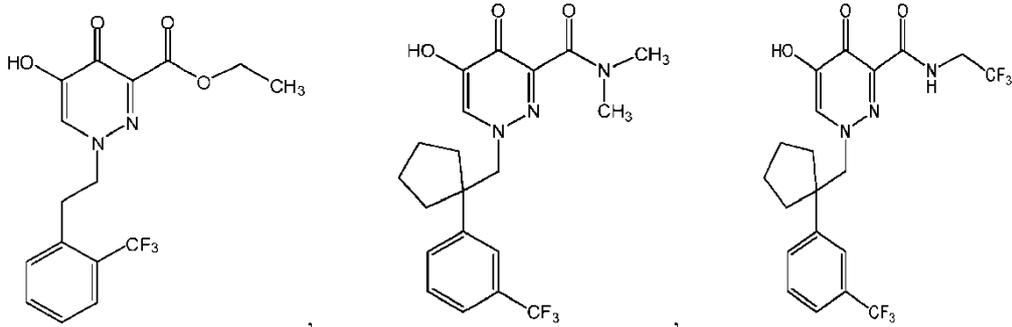
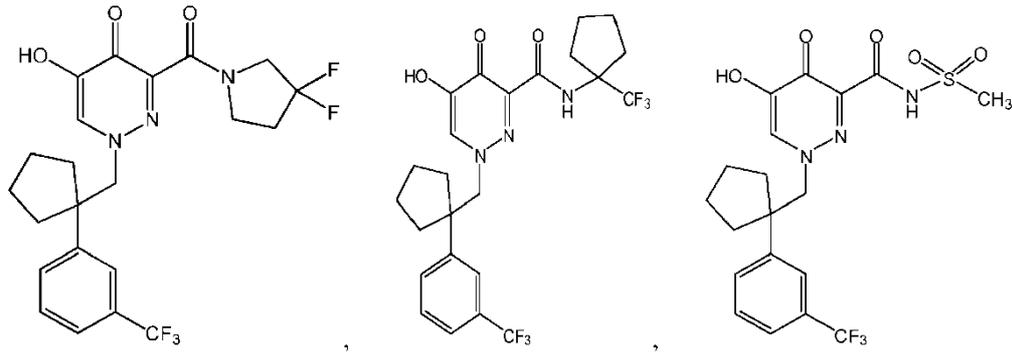


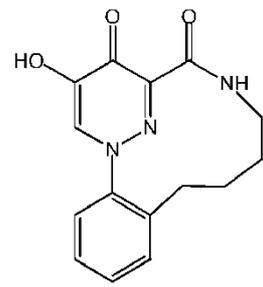
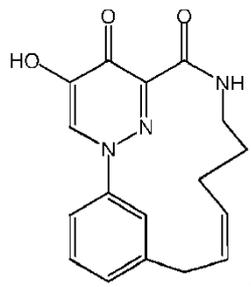
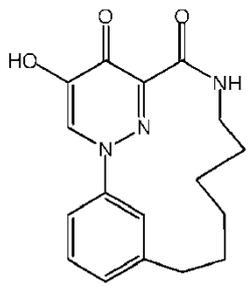
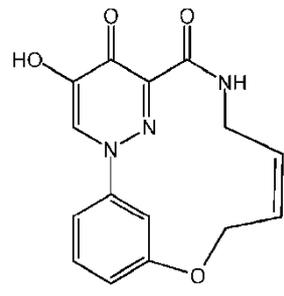
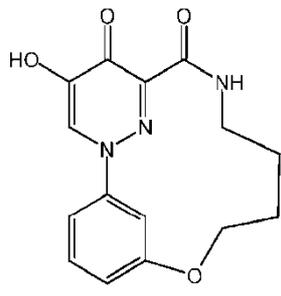
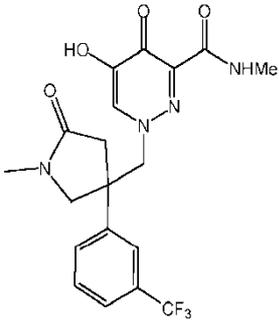
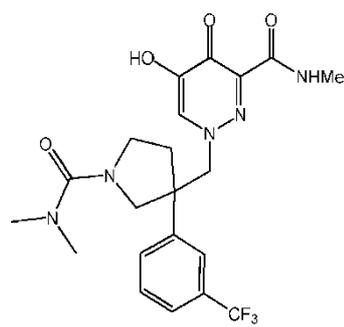
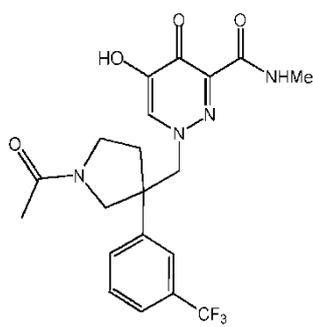
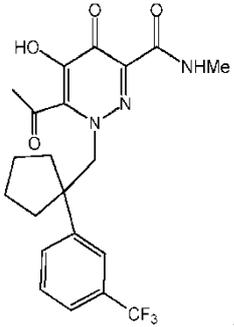
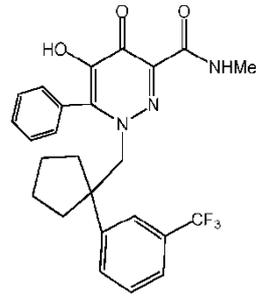
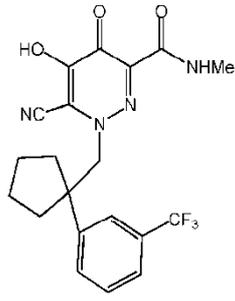
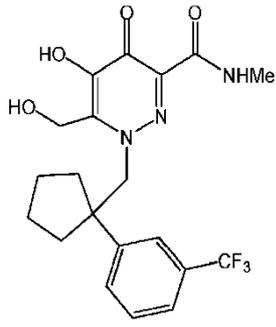


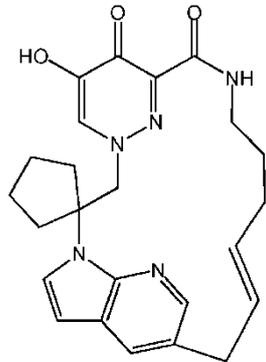
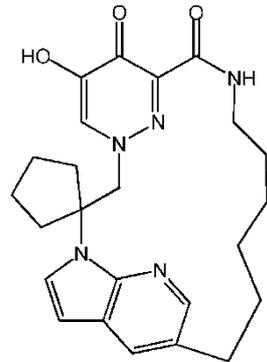
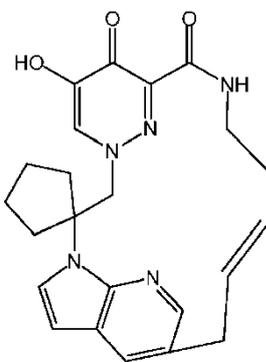
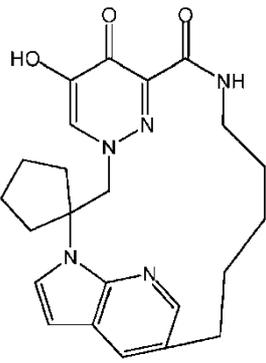
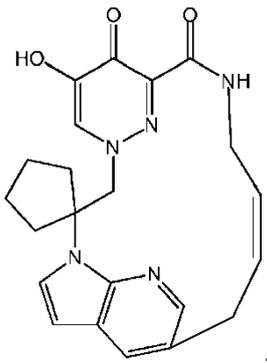
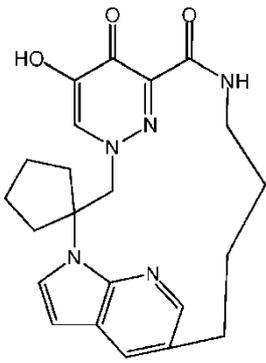
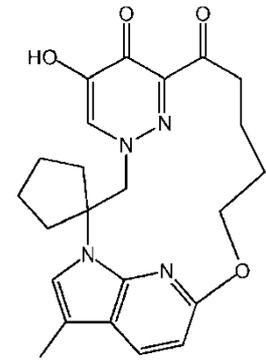
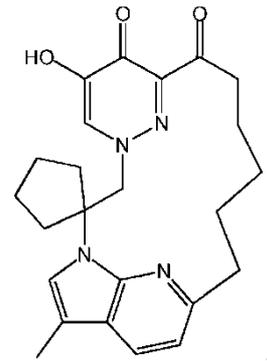
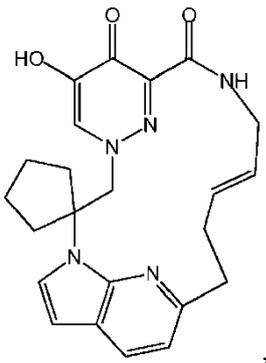
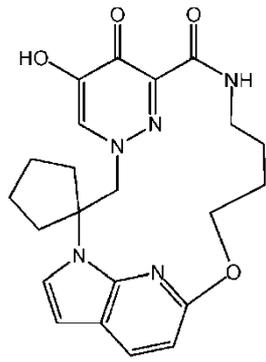
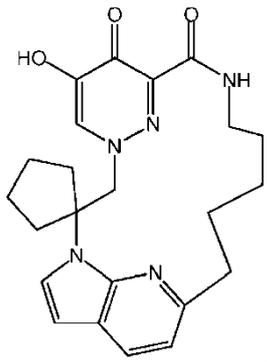
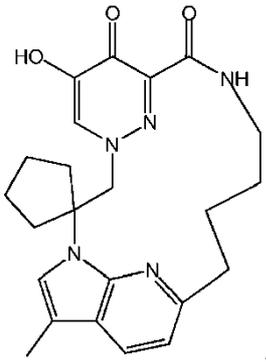
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

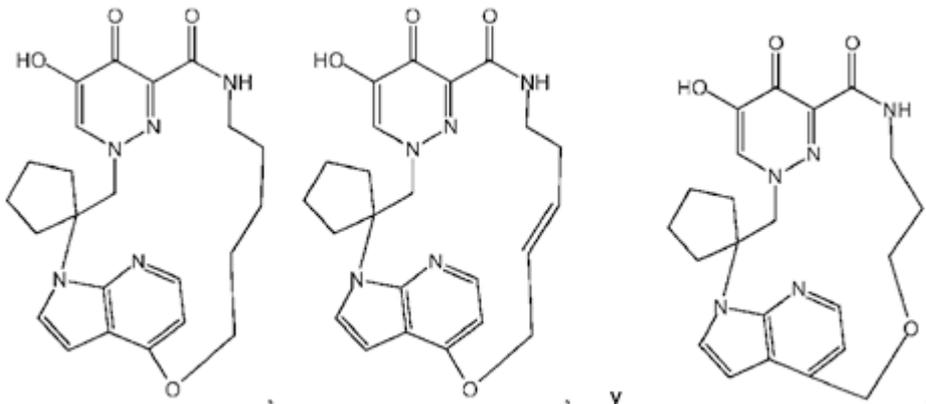
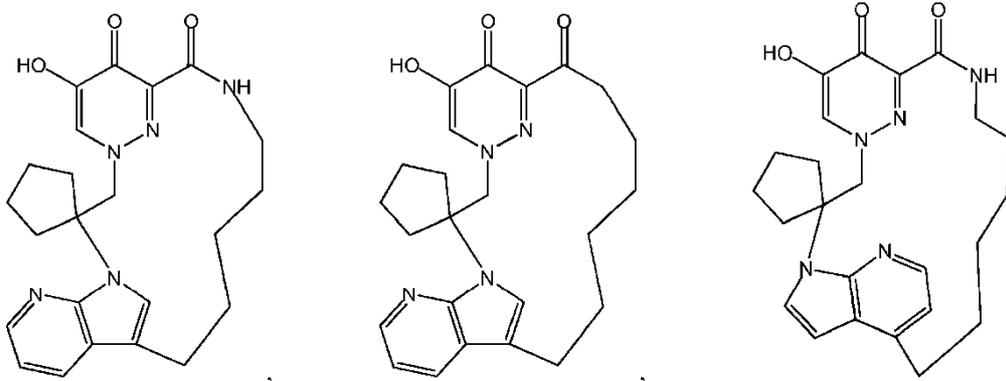
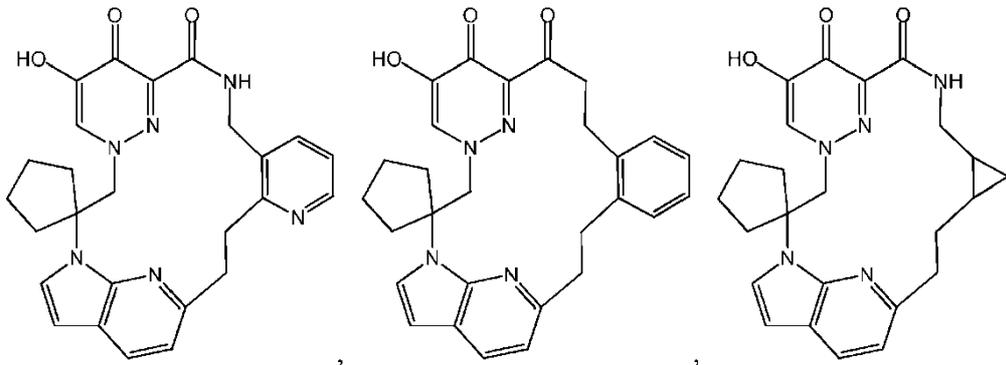
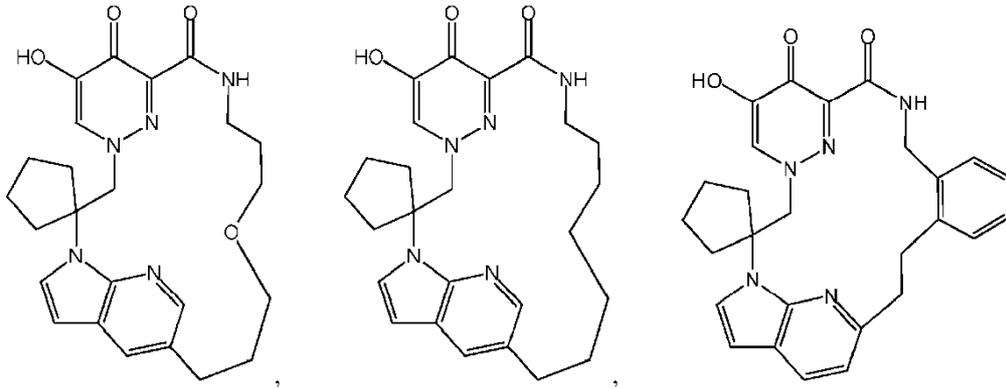
5 Los ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes:





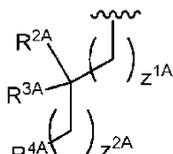
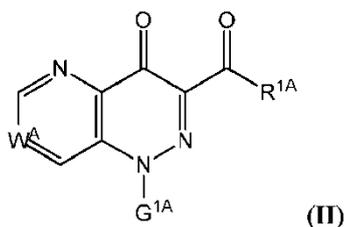






o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Algunas realizaciones divulgadas en la presente memoria se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



5 en la que: G<sup>1A</sup> puede seleccionarse de R<sup>5A</sup>; R<sup>1A</sup> puede seleccionarse de OR<sup>6A</sup>, NH<sub>2</sub>, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, una amina monosustituida opcionalmente sustituido, una amina disustituida opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido y un N-sulfonamido opcionalmente sustituido o R<sup>10A</sup>; W<sup>A</sup> puede ser -CH- o -N-; R<sup>2A</sup> puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>3A</sup> puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; o R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido; R<sup>4A</sup> puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido; R<sup>5A</sup> puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido; R<sup>6A</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)R<sup>7A</sup> y -C(O)NR<sup>8A</sup>R<sup>9A</sup>; R<sup>7A</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y heterocicilil(alquilo C<sub>1-6</sub>); R<sup>8A</sup> y R<sup>9A</sup> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y heterocicilil(alquilo C<sub>1-6</sub>); o R<sup>8A</sup> y R<sup>9A</sup> pueden tomarse juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido; en el que cuando R<sup>1A</sup> es R<sup>10A</sup>, entonces R<sup>10A</sup> y R<sup>4A</sup> pueden tomarse juntos e incluyen L<sup>1A</sup>, en el que L<sup>1A</sup> conecta R<sup>10A</sup> y R<sup>4A</sup> para formar un anillo de 11 a 20 miembros, o en el que cuando R<sup>1A</sup> es R<sup>10A</sup>, entonces R<sup>10A</sup> y R<sup>5A</sup> pueden tomarse juntos e incluyen L<sup>1A</sup>, en el que L<sup>1A</sup> conecta R<sup>10A</sup> y R<sup>5A</sup> para formar un anillo de 11 a 20 miembros; en el que R<sup>10A</sup> es -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, -CH=CH- opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o NR<sup>11A</sup>; en el que R<sup>11A</sup> puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; en el que L<sup>1A</sup> es L<sup>2A</sup> o -L<sup>3A</sup>L<sup>4A</sup>L<sup>5A</sup>; L<sup>2A</sup> se selecciona del grupo que consiste en un alqueno opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un heteroalqueno opcionalmente sustituido y un heteroalqueno opcionalmente sustituido; L<sup>3A</sup> es un alqueno C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; L<sup>4A</sup> es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o NR<sup>11A</sup>; y L<sup>5A</sup> es un alqueno C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un heteroalqueno opcionalmente sustituido; y Z<sup>1A</sup> y Z<sup>2A</sup> pueden ser independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

30 Pueden estar presentes diversos grupos en R<sup>1A</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>1A</sup> puede ser OR<sup>6A</sup>. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R<sup>1A</sup> puede ser hidroxilo. En otras realizaciones, cuando R<sup>1A</sup> es OR<sup>6A</sup>, R<sup>6A</sup> puede ser alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras realizaciones más, cuando R<sup>1A</sup> es OR<sup>6A</sup>, R<sup>6A</sup> puede ser -C(O)R<sup>7A</sup>. Los ejemplos de grupos R<sup>7A</sup> adecuados incluyen, aunque sin limitación, hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y heterocicilil(alquilo C<sub>1-6</sub>). En aun otras realizaciones más, cuando R<sup>1A</sup> es OR<sup>6A</sup>, R<sup>6A</sup> puede ser -C(O)NR<sup>8A</sup>R<sup>9A</sup>. R<sup>8A</sup> y R<sup>9A</sup> pueden ser independientemente diversos sustituyentes, tales como hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) o heterocicilil(alquilo C<sub>1-6</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>8A</sup> y R<sup>9A</sup> pueden tomarse juntos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de heterocicillos opcionalmente sustituidos adecuados que pueden formarse a partir de R<sup>8A</sup> y R<sup>9A</sup> incluyen heterocicillos de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> puede ser hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, un acilo o C-amido. En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> puede ser hidrógeno, -C(O)R<sup>7A</sup> y -C(O)NR<sup>8A</sup>R<sup>9A</sup>. En otras realizaciones, R<sup>6A</sup> puede ser -C(O)R<sup>7A</sup> y -C(O)NR<sup>8A</sup>R<sup>9A</sup>.

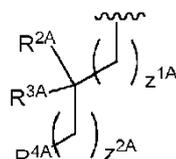
45 En algunas realizaciones, R<sup>1A</sup> puede ser NH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1A</sup> puede ser una amina monosustituida opcionalmente sustituida. Un ejemplo de una amina monosustituida adecuada es un grupo que tiene la fórmula de -NHR<sup>1Aa</sup>, en la que R<sup>1Aa</sup> puede seleccionarse de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y heterocicilil(alquilo C<sub>1-6</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>1Aa</sup> puede seleccionarse de alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y heterocicilil(alquilo C<sub>1-6</sub>). En otras realizaciones, R<sup>1Aa</sup> puede seleccionarse de alquilo,

arilo y aril(alquilo C<sub>1-6</sub>). Cuando R<sup>1A</sup> es una amina monosustituida que tiene la fórmula -NHR<sup>1Aa</sup>, R<sup>1Aa</sup> puede ser un grupo sustituido o sin sustituir.

En otras realizaciones, R<sup>1A</sup> puede ser una amina disustituida opcionalmente sustituida. Por ejemplo, R<sup>1A</sup> puede ser un grupo que tiene la fórmula de -NR<sup>1Bb</sup>R<sup>1Cc</sup>, en la que R<sup>1Bb</sup> y R<sup>1Cc</sup> pueden seleccionarse independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y heterocicliil(alquilo C<sub>1-6</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>1Bb</sup> y R<sup>1Cc</sup> pueden seleccionarse independientemente de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y heterocicliil(alquilo C<sub>1-6</sub>). En otras realizaciones, R<sup>1Bb</sup> y R<sup>1Cc</sup> pueden seleccionarse independientemente de alquilo, arilo, y aril(alquilo C<sub>1-6</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>1Bb</sup> y R<sup>1Cc</sup> pueden ser iguales. En otras realizaciones, R<sup>1Bb</sup> y R<sup>1Cc</sup> pueden ser diferentes. Cuando R<sup>1A</sup> es una amina disustituida que tiene la fórmula -NR<sup>1Bb</sup>R<sup>1Cc</sup>, R<sup>1Bb</sup> y R<sup>1Cc</sup> pueden ser grupos sustituidos o sin sustituir.

En otras realizaciones más, R<sup>1A</sup> puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. Pueden usarse diversos heterociclilos y pueden conectarse a través de un carbono del anillo o un heteroátomo del anillo. En algunas realizaciones, el heterociclilo puede ser un heterociclilo de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, el heterociclilo puede incluir 1 heteroátomo. En otras realizaciones, el heterociclilo puede incluir 2 heteroátomos, en el que los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, R<sup>1A</sup> puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido que contiene al menos un nitrógeno en el anillo y es un heterociclilo ligado a N. En algunas realizaciones, R<sup>1A</sup> puede ser un heterociclilo sin sustituir. En algunas realizaciones, R<sup>1A</sup> puede ser un heterociclilo sustituido.

En otras realizaciones más, R<sup>1A</sup> puede ser un N-sulfonamido opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cuando R<sup>1A</sup> es un N-sulfonamido opcionalmente sustituido, los grupos unidos al azufre pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y heterocicliil(alquilo C<sub>1-6</sub>). Un ejemplo de estructura adecuada para el N-sulfonamido opcionalmente sustituido es -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>1Dd</sup>, en el que R<sup>1Dd</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y heterocicliil(alquilo C<sub>1-6</sub>). En algunas realizaciones, R<sup>1Dd</sup> puede seleccionarse de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y heterocicliil(alquilo C<sub>1-6</sub>). En otras realizaciones, R<sup>1Dd</sup> puede seleccionarse de alquilo, arilo y aril(alquilo C<sub>1-6</sub>). Cuando R<sup>1A</sup> es un N-sulfonamido que tiene la fórmula -NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>1Dd</sup>, R<sup>1Dd</sup> puede ser un grupo sustituido o sin sustituir.



En algunas realizaciones, G<sup>1A</sup> puede ser R<sup>4A</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub>. Los ejemplos de alquilo C<sub>1-6</sub> adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo lineal o ramificado y hexilo lineal o ramificado. En algunas realizaciones, R<sup>3A</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>3A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden ser iguales. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden ser diferentes. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden ser ambos un alquilo C<sub>1-6</sub>. Por ejemplo, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden ser ambos metilo. Como alternativa, en algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. Los cicloalquilos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> se toman juntos, el grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir. En la alternativa, el grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C<sub>5</sub> sin sustituir. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C<sub>5</sub> monosustituido o disustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden tomarse juntos para formar un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido. Los ejemplos de heterociclilos que pueden formarse incluyen, aunque sin limitación, heterociclilos de 5 a 6 miembros que contienen nitrógeno opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> pueden formarse juntos para formar un heterociclilo ligado a N de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, un piperidino opcionalmente sustituido o un pirrolidino opcionalmente sustituido.

Diversos grupos pueden ser R<sup>4A</sup>. En algunas realizaciones, R<sup>4A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>4A</sup> puede ser un naftilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>4A</sup> puede ser un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>4A</sup> puede ser un fenilo sin sustituir. En otras realizaciones, R<sup>4A</sup> puede ser un fenilo sustituido. Puede estar presente uno o más grupos en un fenilo sustituido. Por ejemplo, el fenilo sustituido puede ser un fenilo monosustituido, tal como un fenilo orto-sustituido, un fenilo meta-sustituido o un fenilo para-sustituido. Como otro ejemplo, el fenilo sustituido puede ser un fenilo disustituido, tal como un fenilo 2,5-disustituido, fenilo 2,4-disustituido y fenilo 2,3-disustituido. En algunas realizaciones, el fenilo sustituido puede estar sustituido con 3 o más sustituyentes.

En otras realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un cicloalqueno opcionalmente sustituido. Por ejemplo,  $R^{4A}$  puede ser un cicloalquilo  $C_{4-6}$  opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser un cicloalquilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser un cicloalquilo sustituido.

5 En otras realizaciones más,  $R^{4A}$  puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser un heteroarilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser un heteroarilo sustituido. En la presente memoria se describen ejemplos de heteroarilos adecuados. En algunas realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo, una 1H-pirrolol[2,3-b]piridina opcionalmente sustituida.

10 En aun otras realizaciones más,  $R^{4A}$  puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser un heterociclilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser un heterociclilo sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido.

15 Cuando  $R^{4A}$  está sustituido, puede estar presente uno o más grupos. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, dos o más sustituyentes pueden ser iguales. En algunas realizaciones, cuando están presentes múltiples sustituyentes en  $R^{4A}$ , al menos uno de los sustituyentes es diferente de los sustituyentes restantes. En algunas realizaciones, todos los sustituyentes presentes en  $R^{4A}$  son diferentes. En algunas realizaciones,  $R^{4A}$  puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, ariloxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, N-sulfonamido, S-sulfonamido, sulfonilo, un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, carbonilo, C-carboxi,  $-CH_2-$ (amina monosustituida) y  $CH_2-$ (amina disustituida). En algunas realizaciones, cuando  $R^{4A}$  es un arilo sustituido, el arilo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, arilo (por ejemplo, fenilo), ciano, halógeno, haloalquilo y haloalcoxi. En algunas realizaciones, cuando  $R^{4A}$  es un cicloalquilo sustituido, el cicloalquilo puede estar sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, halógeno y haloalquilo. En algunas realizaciones, cuando  $R^{4A}$  es un heterociclilo sustituido, el heterociclilo puede estar sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, halógeno, haloalquilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y C-carboxi. En algunas realizaciones, el heterociclilo sustituido de  $R^{4A}$  puede estar sustituido con un bencilo sustituido o sin sustituir.

20 El anillo de piridazinona puede estar conectado a  $R^{4A}$  mediante un alqueno sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones,  $Z^{1A}$  puede ser 0. En otras realizaciones,  $Z^{1A}$  puede ser 1. En otras realizaciones más,  $Z^{1A}$  puede ser 2. En aun otras realizaciones más,  $Z^{1A}$  puede ser 3. En algunas realizaciones,  $Z^{1A}$  puede ser 4. En algunas realizaciones,  $Z^{2A}$  puede ser 0. En otras realizaciones,  $Z^{2A}$  puede ser 1. En otras realizaciones más,  $Z^{2A}$  puede ser 2. En aun otras realizaciones más,  $Z^{2A}$  puede ser 3. En algunas realizaciones,  $Z^{2A}$  puede ser 4. En algunas realizaciones,  $Z^{1A}$  puede ser 1, y  $Z^{2A}$  puede ser 0. En otras realizaciones,  $Z^{1A}$  y  $Z^{2A}$  pueden ser ambos 1. En otras realizaciones más,  $Z^{1A}$  y  $Z^{2A}$  pueden ser ambos  $>1$ . En aun otras realizaciones más, al menos uno de  $Z^{1A}$  y  $Z^{2A}$  puede ser 1. En algunas realizaciones, al menos uno de  $Z^{1A}$  y  $Z^{2A}$  puede ser 1, y el otro de  $Z^{1A}$  y  $Z^{2A}$  puede ser  $>1$ .

35 En otras realizaciones,  $G^{1A}$  puede ser  $R^{5A}$ . Como con  $R^{4A}$ ,  $R^{5A}$  puede ser una diversidad de grupos. En algunas realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un naftilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un fenilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un fenilo sustituido. Puede estar presente uno o más grupos en un fenilo sustituido. Por ejemplo, el fenilo sustituido puede ser un fenilo monosustituido, tal como un fenilo orto-sustituido, un fenilo meta-sustituido o un fenilo para-sustituido. Como otro ejemplo, el fenilo sustituido puede ser un fenilo disustituido, tal como un fenilo 2,5-disustituido, fenilo 2,4-disustituido y fenilo 2,3-disustituido. En algunas realizaciones, el fenilo sustituido puede estar sustituido con 3 o más sustituyentes.

45 En otras realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un cicloalqueno opcionalmente sustituido. Por ejemplo,  $R^{5A}$  puede ser un cicloalquilo  $C_{4-6}$  sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un cicloalquilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un cicloalquilo sustituido.

50 En otras realizaciones más,  $R^{5A}$  puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un heteroarilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un heteroarilo sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

En aun otras realizaciones más,  $R^{5A}$  puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un heterociclilo sin sustituir. En otras realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un heterociclilo sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido.

55 Cuando  $R^{5A}$  está sustituido, puede estar presente uno o más grupos. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, dos o más sustituyentes pueden ser iguales. En algunas realizaciones, cuando están presentes múltiples sustituyentes en  $R^{5A}$ , al menos uno de los sustituyentes es diferente de los sustituyentes restantes. En algunas realizaciones, todos los sustituyentes presentes en  $R^{5A}$  son diferentes. En algunas realizaciones,  $R^{5A}$  puede

estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi, ariloxi, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, N-sulfonamido, S-sulfonamido, sulfonilo, un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, carbonilo, C-carboxi, -CH<sub>2</sub>-(amina monosustituida) y CH<sub>2</sub>-(amina disustituida). En algunas realizaciones, cuando R<sup>5A</sup> es un arilo sustituido, el arilo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi, halógeno y haloalquilo. En otras realizaciones, cuando R<sup>5A</sup> es un arilo sustituido, el arilo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi, arilo (por ejemplo, fenilo), ciano, halógeno, haloalquilo y haloalcoxi. En algunas realizaciones, cuando R<sup>5A</sup> es un cicloalquilo sustituido, el cicloalquilo puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi, halógeno y haloalquilo. En algunas realizaciones, cuando R<sup>5A</sup> es un heterociclilo sustituido, el heterociclilo puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi, halógeno, haloalquilo, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y C-carboxi. En algunas realizaciones, el heterociclilo sustituido de R<sup>5A</sup> puede estar sustituido con un bencilo sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones, R<sup>1A</sup> no es amina monosustituida, tal como -NH-alquilo. En otras realizaciones, R<sup>1A</sup> no es amina disustituida. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R<sup>1A</sup> no es -N(alquilo)<sub>2</sub>, incluyendo -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> no es alquilo C<sub>1-6</sub>. En otras realizaciones más, R<sup>1A</sup> no es un heterociclilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>1A</sup> no es un heterociclilo ligado a N opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el sistema cíclico que contiene nitrógeno bicíclico condensado de fórmula (II) puede estar conectado a R<sup>4A</sup> para formar un compuesto cíclico, por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ih). En otras realizaciones, el sistema cíclico que contiene nitrógeno bicíclico condensado de fórmula (II) puede estar conectado a R<sup>5A</sup> para formar un compuesto cíclico, tal como un compuesto de fórmula (Ij). En algunas realizaciones, cuando R<sup>1A</sup> es R<sup>10A</sup>, entonces R<sup>10A</sup> y R<sup>4A</sup> pueden tomarse juntos e incluyen L<sup>1A</sup>, en la que L<sup>1A</sup> conecta R<sup>10A</sup> y R<sup>4A</sup> para formar un anillo de 11 a 20 miembros, o en la que cuando R<sup>1A</sup> es R<sup>10A</sup>, entonces R<sup>10A</sup> y R<sup>5A</sup> pueden tomarse juntos e incluyen L<sup>1A</sup>, en la que L<sup>1A</sup> conecta R<sup>10A</sup> y R<sup>5A</sup> para formar un anillo de 11 a 20 miembros; en la que R<sup>10A</sup> puede ser un -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido, un -CH=CH- opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o NR<sup>11A</sup>, y en la que R<sup>10A</sup> puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>10A</sup> puede ser NR<sup>11A</sup>. Por ejemplo, R<sup>10A</sup> puede ser NH. En otras realizaciones, R<sup>10A</sup> puede ser un -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R<sup>10A</sup> puede ser O (oxígeno). En aun otras realizaciones más, R<sup>10A</sup> puede ser S (azufre).

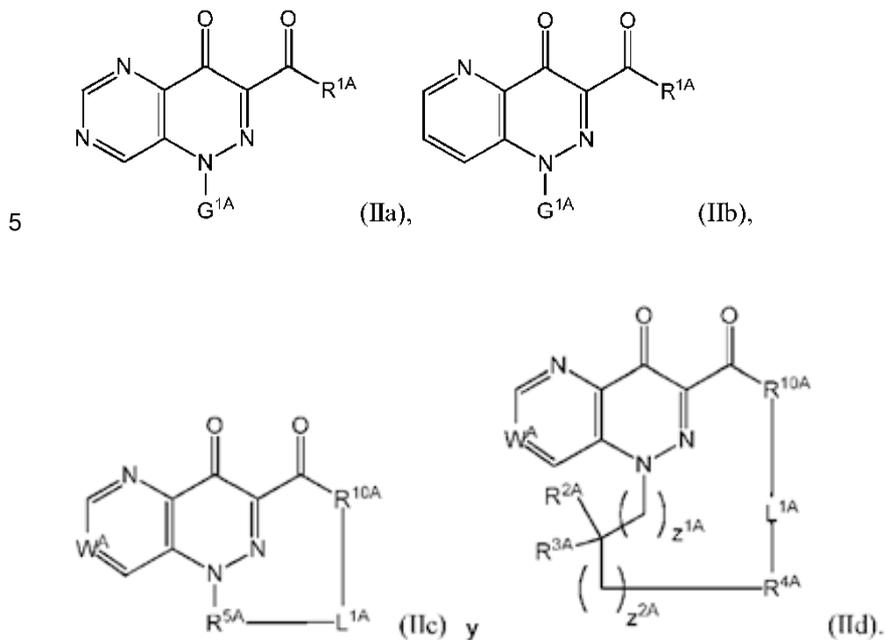
Con respecto a L<sup>1A</sup>, en algunas realizaciones, L<sup>1A</sup> puede ser -L<sup>2A</sup>-. En algunas realizaciones, cuando L<sup>1A</sup> es -L<sup>2A</sup>-, L<sup>2A</sup> puede seleccionarse de un alquileo opcionalmente sustituido, un alquenileno opcionalmente sustituido, un heteroalquileo opcionalmente sustituido y un heteroalquenileno opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L<sup>2A</sup> puede ser un alquileo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un alquileo C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, L<sup>2A</sup> puede ser un alquenileno opcionalmente sustituido, tal como un alquenileno C<sub>4-7</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, L<sup>2A</sup> puede ser un heteroalquileo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de heteroalquileos opcionalmente sustituidos adecuados incluyen los siguientes: un -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH- opcionalmente sustituido y un -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH- opcionalmente sustituido. En aun otras realizaciones más, L<sup>2A</sup> puede ser un heteroalquenileno opcionalmente sustituido, tal como un -(CH<sub>2</sub>)(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)-NH- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH- opcionalmente sustituido y un -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH=CH)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L<sup>2A</sup> puede ser un -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O- opcionalmente sustituido, un -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-O- opcionalmente sustituido o un -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-O- opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, L<sup>2A</sup> puede ser un heteroalquenileno que contiene oxígeno C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido, heteroalquenileno que contiene oxígeno C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o heteroalquenileno que contiene oxígeno C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones, L<sup>1A</sup> puede ser -L<sup>3A</sup>-L<sup>4A</sup>-L<sup>5A</sup>-, en el que L<sup>3A</sup> puede ser un alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; L<sup>4A</sup> puede ser un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o NR<sup>11A</sup>; y L<sup>5A</sup> puede ser un alquileo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un heteroalquileo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, L<sup>3A</sup> puede ser un alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; L<sup>4A</sup> puede ser cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y L<sup>5A</sup> puede ser un alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, L<sup>3A</sup> puede ser un alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; L<sup>4A</sup> puede ser O (oxígeno), S (azufre) o NR<sup>11A</sup>; y L<sup>5A</sup> puede ser un alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, L<sup>3A</sup> puede ser alquileo C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido; L<sup>4A</sup> puede ser cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o NR<sup>11A</sup>; y L<sup>5A</sup> puede ser alquileo C<sub>2-4</sub> opcionalmente sustituido.

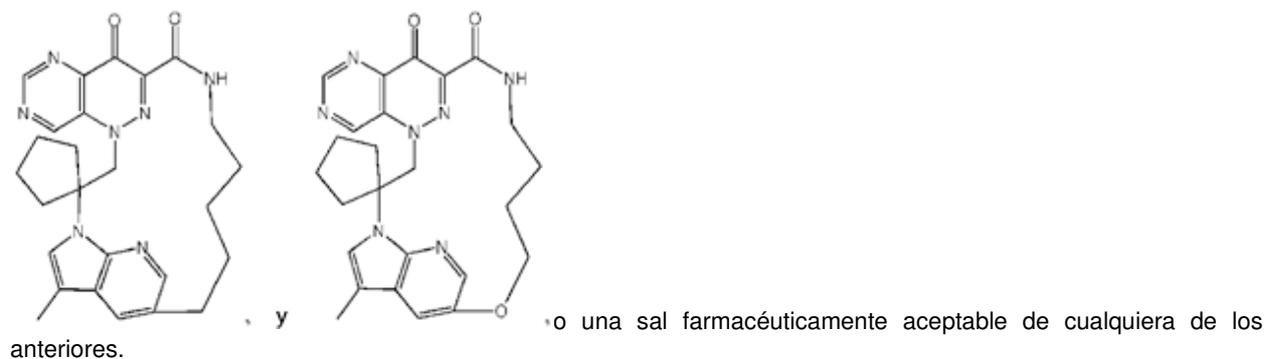
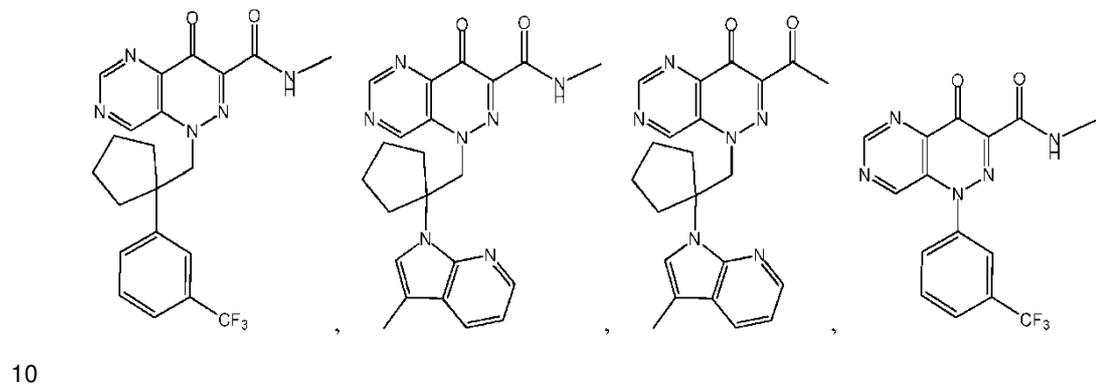
En algunas realizaciones, incluyendo las divulgadas en la presente memoria respecto a la fórmula (II), W<sup>A</sup> puede ser -N (nitrógeno)-. En otras realizaciones, incluyendo las divulgadas en la presente memoria respecto a la fórmula (II), W<sup>A</sup> puede ser -CH<sub>2</sub>-. En algunas realizaciones, uno o más de los átomos de carbono del sistema cíclico que contiene nitrógeno bicíclico condensado de fórmula (II) puede estar sustituido. Por ejemplo, uno o los dos átomos de

carbono adyacentes a  $W^A$  pueden ser carbono sustituido en lugar de -CH- y/o  $W^A$  puede ser carbono sustituido en lugar de -CH-.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (II) puede ser un compuesto seleccionado de fórmula (IIa), fórmula (IIb), fórmula (IIc) y fórmula (IId):



Los ejemplos de compuestos de fórmula (II) incluyen los siguientes:

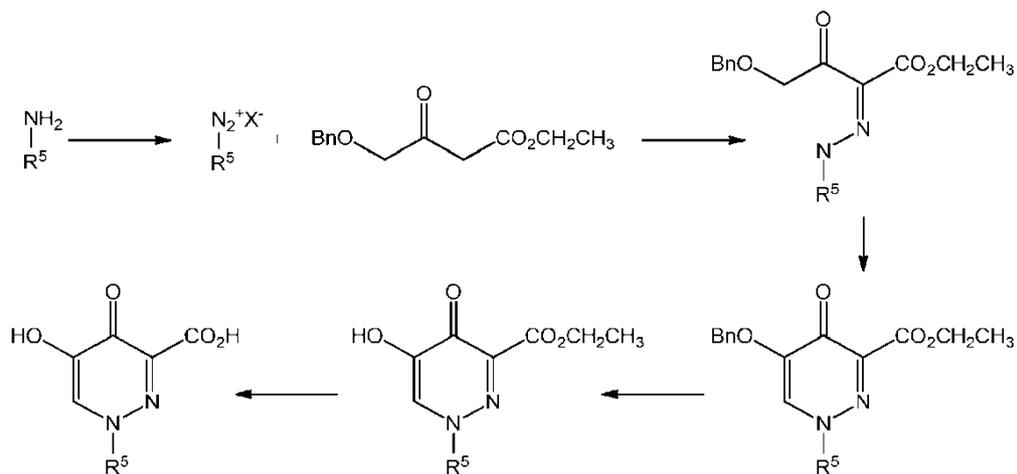


Síntesis

Los compuestos de fórmulas (I) y (II), y los descritos en la presente memoria pueden prepararse de diversas maneras. Algunos compuestos de fórmulas (I) y (II) pueden obtenerse comercialmente y/o prepararse utilizando procedimientos sintéticos conocidos. Las rutas sintéticas generales para los compuestos de fórmulas (I) y (II), y

algunos ejemplos de materiales de partida usados para sintetizar los compuestos de fórmulas (I) y (II) se muestran y describen en la presente memoria. Las rutas mostradas y descritas en la presente memoria son ilustrativas únicamente y no están destinadas a limitar, ni debe interpretarse que lo hacen, el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera en absoluto. Los expertos en la materia serán capaces de reconocer modificaciones de las síntesis divulgadas y de idear rutas alternativas basándose en las divulgaciones de la presente memoria; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

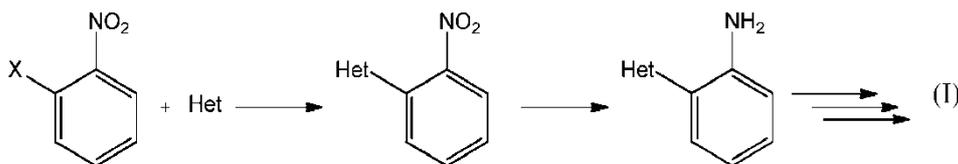
Esquema 1



Un método para formar un compuesto de fórmula (I) donde  $G^1$  es  $R^5$  se muestra en el esquema 1. Una amina que tiene la fórmula de  $R^5-NH_2$  puede convertirse en una sal de diazonio que tiene la fórmula  $R^5-N_2^+X^-$ , en la que  $X^-$  es un anión inorgánico u orgánico, usando métodos conocidos para los expertos en la materia (por ejemplo,  $NaNO_2$ ,  $HCl$ ). Cuando  $R^5$  es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, el  $R^5-NH_2$  puede ser una anilina opcionalmente sustituida. La sal de diazonio puede experimentar una reacción de acoplamiento de diazonio con un beta-ceto éster usando métodos y condiciones conocidos para los expertos en la materia. Un ejemplo de un beta-ceto éster adecuado se muestra en el esquema 1, y los ejemplos de condiciones adecuadas incluyen condiciones suavemente ácidas o neutras. El anillo de piridazinona de 6 miembros puede formarse mediante una reacción de ciclación con *N,N*-dimetilformamida-dimetil acetal (DMF-DMA). El grupo bencilo puede escindirse, y el grupo éster puede experimentar hidrólisis para formar un compuesto de fórmula (I). La escisión del grupo bencilo puede realizarse usando paladio sobre carbono (Pd/C). La hidrólisis del éster puede conseguirse usando  $NaOH$ . En algunos casos, el grupo bencilo puede escindirse antes de la hidrólisis del grupo éster. En otros casos, el grupo éster puede hidrolizarse en un ácido carboxílico antes de la escisión del grupo bencilo.

Cuando  $R^5$  está sustituido, puede usarse una diversidad de métodos para añadir uno o más sustituyentes a  $R^5$ . Por ejemplo, cuando  $R^5$  está sustituido con un heterociclilo opcionalmente sustituido, el heterociclilo opcionalmente sustituido puede añadirse mediante una reacción de adición-eliminación a un compuesto sustituido con halógeno que tiene la fórmula  $R^5-NO_2$ . En algunas realizaciones, un  $R^5-NO_2$  sustituido con halógeno puede experimentar ipso-sustitución usando un heterociclilo opcionalmente sustituido. El compuesto nitró sustituido resultante puede reducirse en una amina usando métodos conocidos para los expertos en la materia (por ejemplo, níquel Raney,  $PtO_2$  o Pd/C). Un compuesto de fórmula (I) entonces puede obtenerse siguiendo el esquema de reacción general mostrado en el esquema 1. Se proporciona un esquema general partiendo con un ejemplo de un compuesto nitró en el esquema 2. En el esquema 2, el anillo de fenilo puede sustituirse adicionalmente con uno o más sustituyentes.

Esquema 2

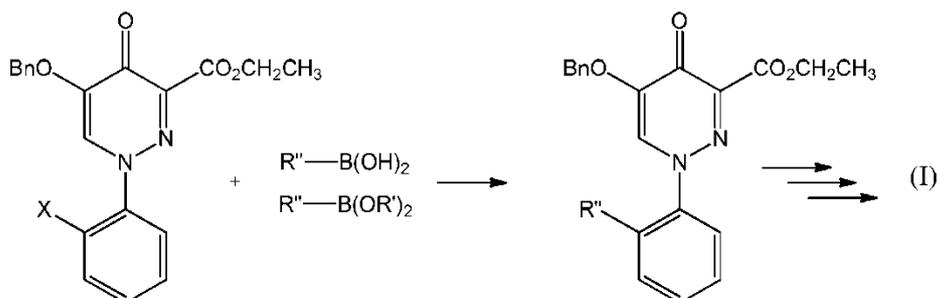


X = halógeno y Het = heterociclilo opcionalmente sustituido

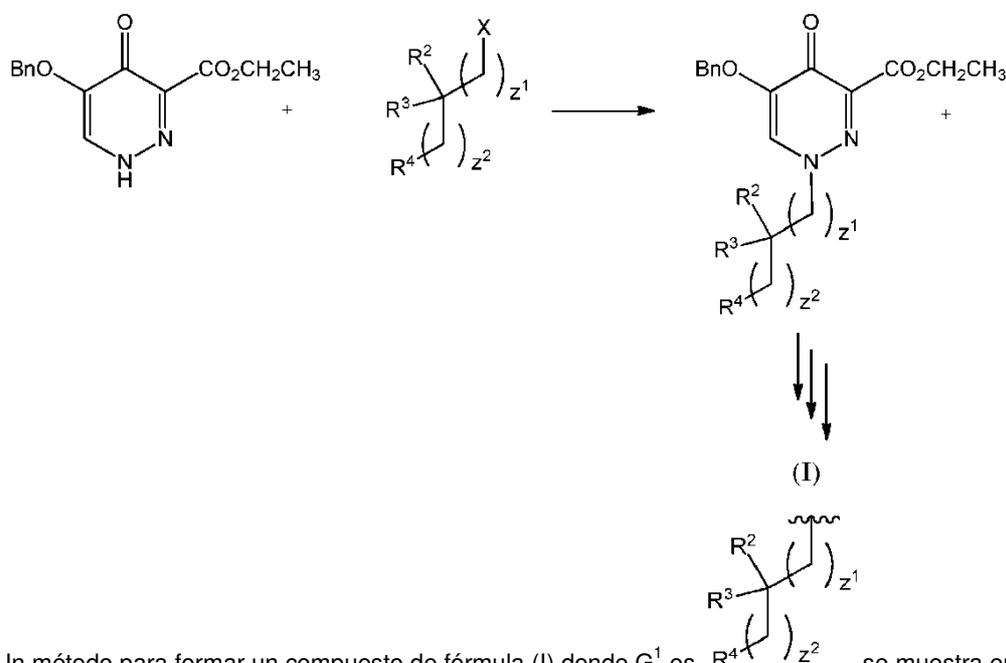
Otro método para añadir uno o más sustituyentes para formar un  $R^5$  sustituido es usando un ácido borónico o éster borónico. En algunas realizaciones, puede usarse un ácido borónico o éster borónico en una reacción de tipo acoplamiento de Suzuki para añadir uno o más sustituyentes a  $R^5$ . Las condiciones adecuadas incluyen usar un catalizador de paladio y una base (por ejemplo,  $Pd(PPh_3)_4$  y  $K_2CO_3$ ). Un ejemplo no limitante usando un ácido

borónico o éster borónico para formar un R<sup>5</sup> sustituido se muestra en el esquema 3. En el esquema 3, el anillo de fenilo puede sustituirse adicionalmente con uno o más sustituyentes. Un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse mediante el esquema de reacción general mostrado en el esquema 1. En el esquema 3, X puede ser un halógeno y R'' puede ser un alquilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido.

5 Esquema 3



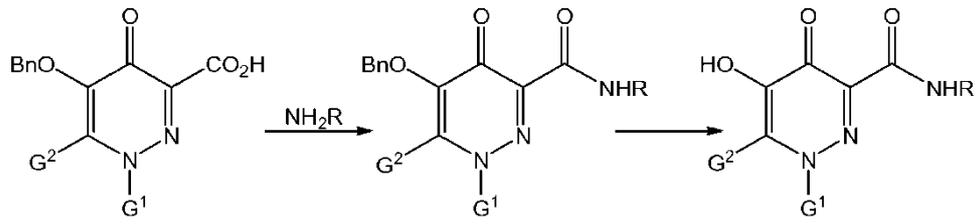
Esquema 4



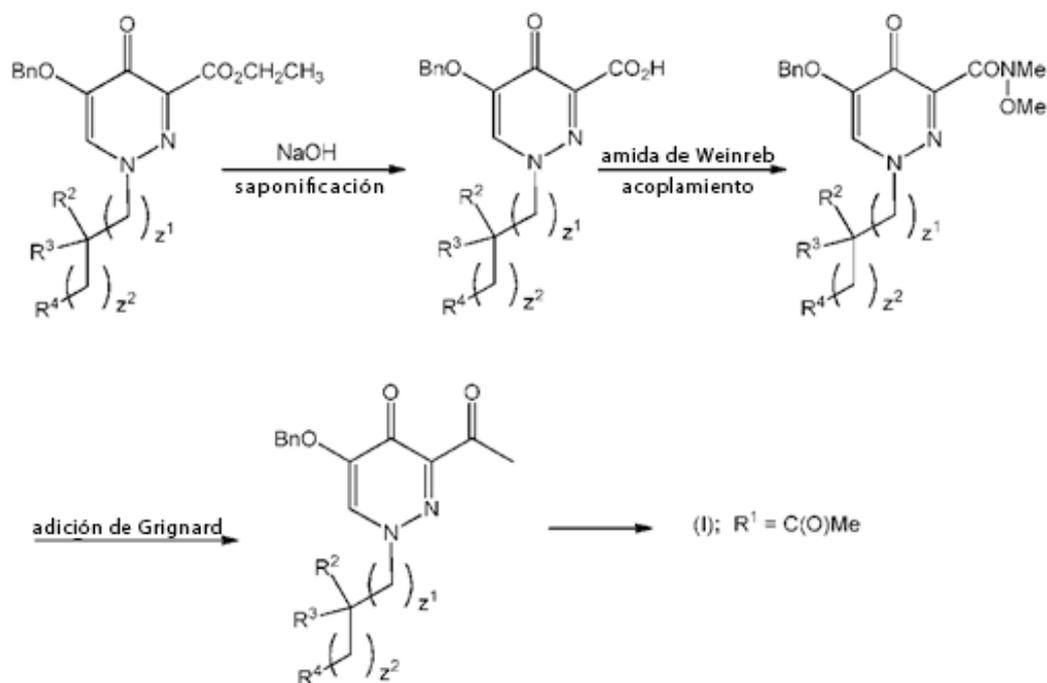
10 Un método para formar un compuesto de fórmula (I) donde G<sup>1</sup> es  $R^4$  se muestra en el esquema 4. Como se ilustra en el esquema 4, el nitrógeno puede estar alquilado. Un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse después de escindir el grupo bencilo y el grupo éster experimenta hidrólisis.

15 Pueden usarse diversos métodos para formar un grupo diferente de un hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub> en R<sup>1</sup>. El grupo éster puede experimentar hidrólisis para formar un ácido carboxílico. El ácido carboxílico entonces puede transformarse usando métodos conocidos para los expertos en la materia para formar el grupo R<sup>1</sup> deseado. Por ejemplo, una amina opcionalmente sustituida y el grupo ácido carboxílico pueden experimentar una reacción de acoplamiento para formar un grupo amida opcionalmente sustituido. Pueden usarse reactivos de acoplamiento adecuados, incluyendo hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU). Después de la formación del grupo R<sup>1</sup>, el grupo bencilo puede escindirse usando métodos conocidos para los expertos en la materia, incluyendo los descritos en la presente memoria, y puede obtenerse un compuesto de fórmula (I). El esquema 5 muestra un esquema de reacción general para obtener compuestos de fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es un grupo diferente de un hidroxilo o alcoxi C<sub>1-6</sub>, y G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> son como se definen anteriormente. Se proporciona información adicional con respecto a la preparación de compuestos de fórmula (I) en la patente de Estados Unidos n.º 4 345 934, publicación de Estados Unidos n.º U.S. 2009/281107A1, publicación de Estados Unidos n.º U.S. 2010/197651A1, publicación PCT n.º WO 2011/120153, Miyamoto et al., Chem. Pharm. Bull., (1989) 37:93 y Miyamoto et al., Chem. Pharm. Bull., 25 (1988) 36:1321.

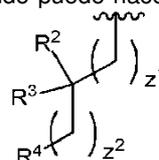
Esquema 5



Esquema 6

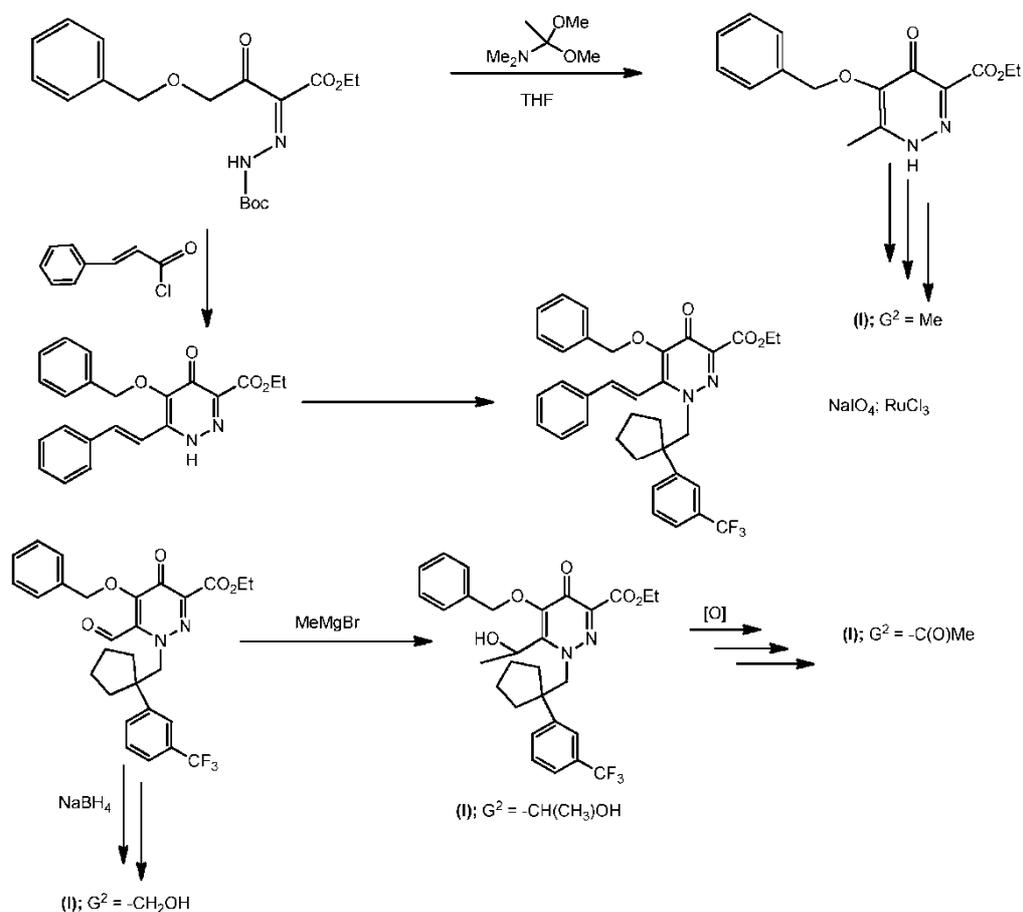


Un método para formar un compuesto de fórmula (I) donde  $\text{G}^1$  puede ser  $\text{R}^2$   $\text{R}^3$   $\text{R}^4$   $\text{z}^1$   $\text{z}^2$  y  $\text{R}^1$  puede ser un alquilo, tal como metilo, se muestra en el esquema 6. Como se ilustra en el esquema 6, el grupo éster puede experimentar hidrólisis para formar un ácido carboxílico. El ácido carboxílico entonces puede transformarse usando métodos conocidos para los expertos en la materia para formar el grupo  $\text{R}^1$  deseado. Por ejemplo, una amida y el grupo ácido carboxílico pueden experimentar una reacción de acoplamiento para formar un grupo amida sustituido. Los ejemplos de amidas adecuadas incluyen amidas de Weinreb, tales como  $\text{HNMe(OMe)}$ . Los reactivos de acoplamiento adecuados son conocidos para los expertos en la materia e incluyen hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU). El compuesto que incluye el grupo amida sustituido puede hacerse reaccionar con



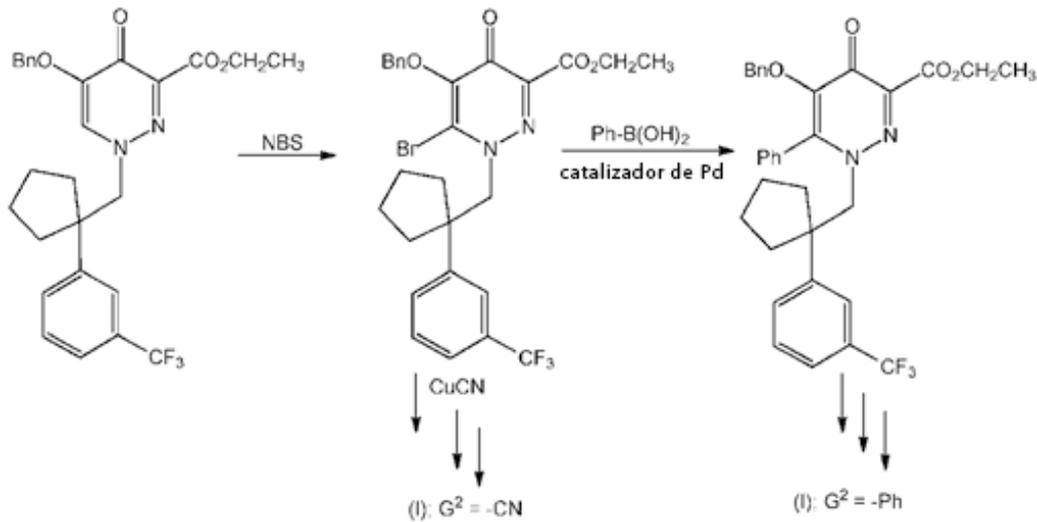
un reactivo de Grignard adecuado para formar la fórmula (I), donde  $\text{G}^1$  puede ser  $\text{R}^2$   $\text{R}^3$   $\text{R}^4$   $\text{z}^1$   $\text{z}^2$  y  $\text{R}^1$  puede ser un alquilo (por ejemplo, metilo). Se proporciona información adicional con respecto a la preparación de compuestos de fórmula (I) en Imada et al., J. Med. Chem., 2006, 49(13): 3809-3825, y Clark et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14(12): 3299-3302.

Esquema 7



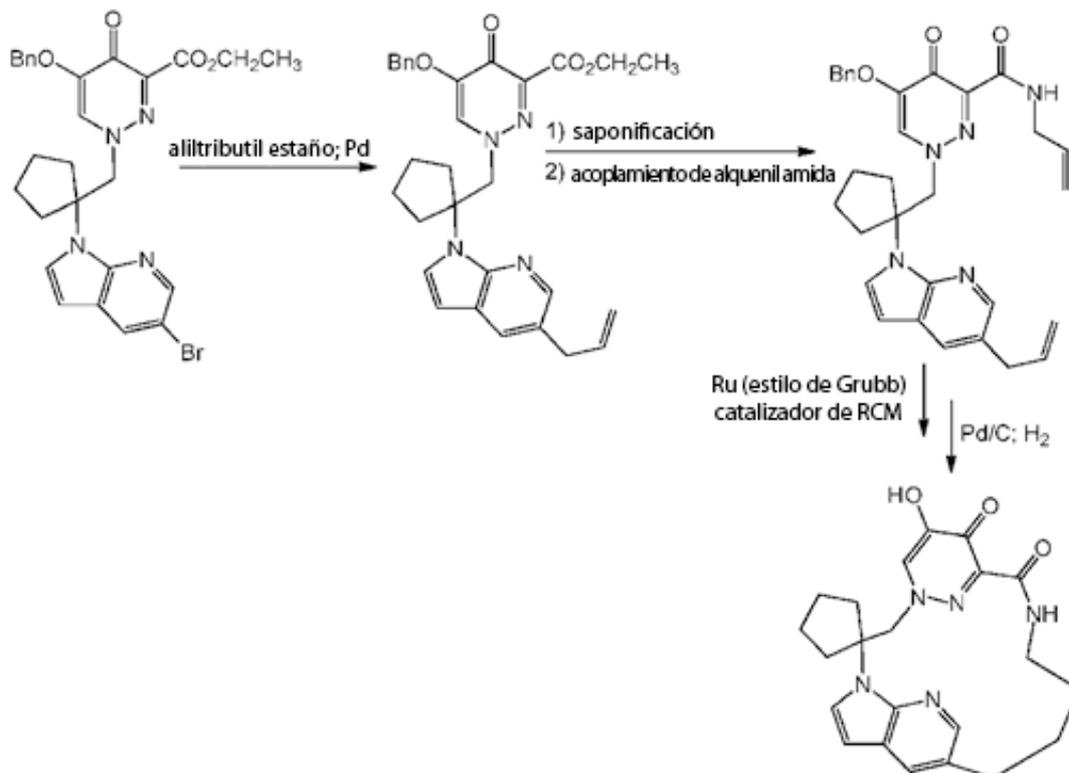
Se muestran métodos ejemplares para formar un compuesto de fórmula (I) donde  $G^2$  es un alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido;  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $-\text{CH}(\text{Y}^1)(\text{OH})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{Y}^1$  en el esquema 7. Por ejemplo, un anillo de piridazinona de 6 miembros puede formarse mediante una ciclación del material de partida con *N,N*-dimetilacetamida-dimetil acetal o cloruro de cinamoilo. Se proporciona un ejemplo del uso de cloruro de cinamoilo en la publicación de Estados Unidos n.º 2012/0022251. Después de la ciclación, el anillo de piridazinona de 6 miembros puede modificarse adicionalmente para formar un compuesto de fórmula (I) donde  $G^2$  es un alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido. El nitrógeno del anillo de piridazinona de 6 miembros puede alquilarse usando métodos conocidos para los expertos en la materia. Para formar compuestos donde  $G^2$  es un alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $-\text{CH}(\text{Y}^1)(\text{OH})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{Y}^1$ , el resto de estireno alqueno exocíclico puede escindirse de forma oxidativa para producir un aldehído, por ejemplo, mediante ozonólisis o usando una mezcla de peryodato de sodio - tricloruro de rutenio o similares. El aldehído puede reducirse para producir un alcohol o hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard en condiciones apropiadas. Por ejemplo, cuando  $G^2$  es  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , el aldehído puede reducirse usando borohidruro de sodio; y cuando  $G^2 = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ , el aldehído puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard. El alcohol puede oxidarse para formar una cetona en  $G^2$  (por ejemplo,  $G^2$  es  $\text{C}(\text{O})\text{Me}$ ) usando condiciones apropiadas conocidas para los expertos en la materia, tales como ozonólisis.

Esquema 8



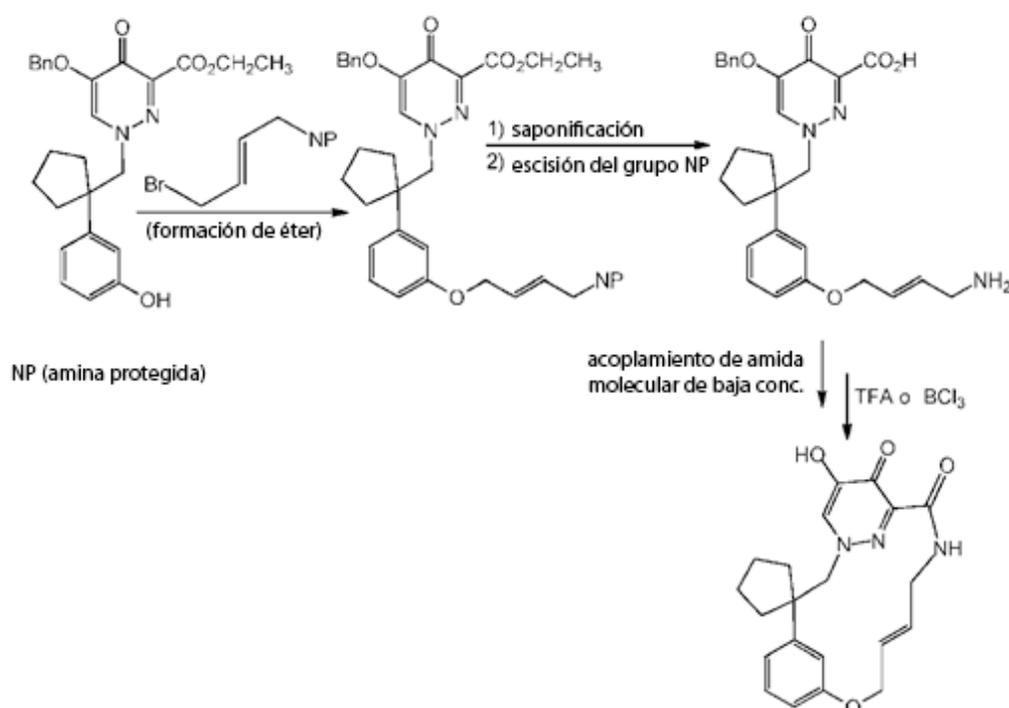
Un método para formar un compuesto de fórmula (I) donde  $G^2$  es  $-CN$ ; o un arilo opcionalmente sustituido se muestra en el esquema 8. Por ejemplo, la posición  $\beta$  de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada en el anillo de piridazona de 6 miembros puede bromarse usando NBS (N-bromosuccinimida) en condiciones apropiadas para producir el bromuro de vinilo. Un ejemplo del uso de NBS se describe en la solicitud internacional WO 2012/039414. El bromuro de vinilo puede tratarse con  $CuCN$  en condiciones apropiadas, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 5 202 323 para producir un compuesto de fórmula (I) donde  $G^2$  es  $-CN$ . El bromuro de vinilo puede hacerse reaccionar con un ácido arilborónico (tal como ácido fenilborónico) en condiciones apropiadas (por ejemplo, usando un catalizador de paladio) seguido de modificación adicional para producir un compuesto de fórmula (I) donde  $G^2$  es un arilo opcionalmente sustituido.

Esquema 9



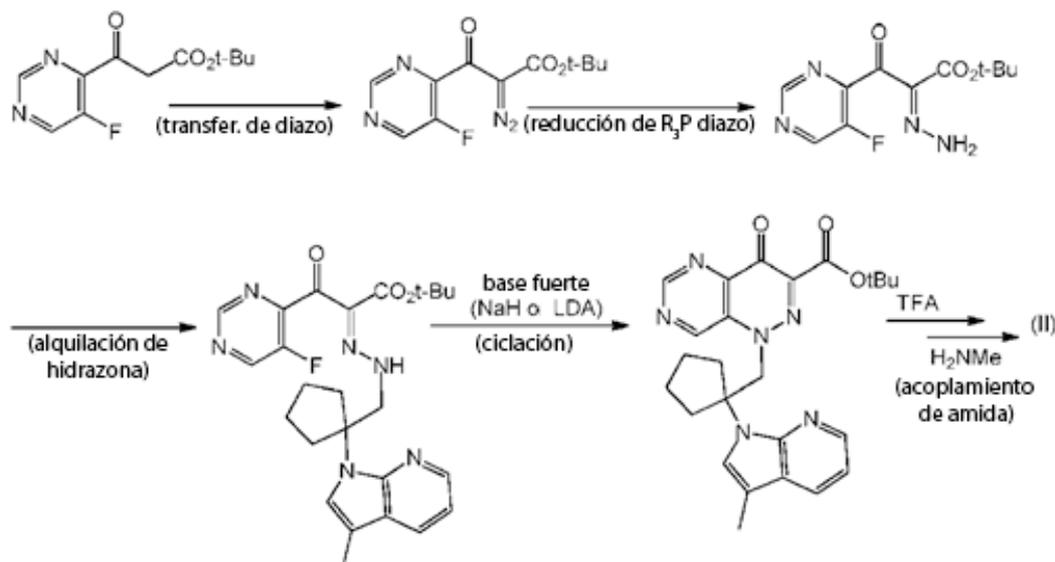
Se muestran métodos ejemplares para formar un compuesto de fórmula (I) que incluye un anillo macrocíclico formado a partir de  $R^{10}-L^1-R^4$  en los esquemas 9 y 10. En el esquema 9, el material de partida puede hacerse reaccionar con aliltributil estaño en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio, para producir el intermedio alilo. El éster del intermedio alilo puede hidrolizarse para producir un intermedio que incluye un resto ácido carboxílico, que entonces pueden hacerse reaccionar con una alil amina mediante una reacción de acoplamiento para producir un intermedio dieno. Pueden usarse reactivos de acoplamiento adecuados, incluyendo hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU). El intermedio dieno puede experimentar una macrociclación de metátesis de olefina con cierre de anillo usando un catalizador adecuado, por ejemplo, un catalizador de tipo de Grubb para producir el compuesto alqueno. Se describen catalizadores de tipo de Grubb adecuados en Tetrahedron Letters (2003), 44(11):2401-2404. El alqueno puede hidrogenarse, y el grupo bencilo puede escindirse, por ejemplo, usando hidrógeno ( $H_2$ ) sobre Pd/C para producir un compuesto de fórmula (I).

Esquema 10



En el esquema 10, el material de partida puede hacerse reaccionar con un bromuro de alilo que incluye una amina protegida para producir un intermedio de amina protegida. El éster del intermedio de amina protegida puede hidrolizarse para producir un intermedio que incluye un resto ácido carboxílico y después el grupo protector de la amina puede eliminarse. El resto ácido carboxílico puede hacerse reaccionar con la amina mediante una reacción de acoplamiento de macrolactamación intramolecular, por ejemplo, como se describe en Chemical Communications (2002), (12):1280-1281, y la solicitud internacional WO 2009/004146, para producir el intermedio macrolactama. El grupo bencilo del intermedio macrolactama puede escindirse, por ejemplo, usando TFA o  $BCl_3$  para producir compuestos de fórmula (I).

Esquema 11



Un método para formar un compuesto de fórmula (II) donde  $R^{1A}$  es una amina monosustituída se muestra en el esquema 11. Por ejemplo, el material de partida puede hacerse reaccionar con acetamidobencenosulfonil azida (ABSA) en condiciones apropiadas usando métodos y condiciones conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en la solicitud internacional WO 2011/120153, para producir el intermedio diazo. El intermedio diazo puede reducirse en condiciones apropiadas usando métodos y condiciones conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, usando trimetil fosfina como se describe en la solicitud internacional WO 2011/120153 o tributil fosfina como se describe en Chem. Pharm. Bull. (1988), 36:1321-1327, para producir el intermedio hidrazona. El intermedio hidrazona puede alquilarse en condiciones apropiadas usando métodos y condiciones conocidas para los expertos en la materia para producir el intermedio alquil hidrazina. El intermedio alquil hidrazona puede ciclarse usando una base fuerte (tal como hidruro de sodio o LDA), por ejemplo, como se describe en Chem. Pharm. Bull. (1989), 37:93-98, para producir el intermedio pirimido[5,4-c]piridazin-4(1H)-ona. El éster terc-butílico del intermedio pirimido[5,4-c]piridazin-4(1H)-ona puede escindirse usando un ácido, tal como TFA, para producir un intermedio que incluye un resto ácido carboxílico. El resto ácido carboxílico puede hacerse reaccionar con metil amina mediante una reacción de acoplamiento para producir un compuesto de fórmula (II). Pueden usarse reactivos de acoplamiento adecuados, incluyendo hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU).

#### Composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un vehículo, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos divulgados en la presente memoria con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Las composiciones farmacéuticas en general se adaptarán a la ruta pretendida específica de administración.

La expresión "fisiológicamente aceptable" define un vehículo, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Como se usa en la presente memoria, un "vehículo" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo habitualmente utilizado que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un sujeto.

Como se usa en la presente memoria, un "diluyente" se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica, pero puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, un

diluyente puede usarse para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para su fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco a administrarse por inyección, ingesta o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una disolución acuosa tamponada tal como, sin limitación, disolución salina tamponada con fosfato que imita la composición de sangre humana.

- 5 Como se usa en la presente memoria, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad disgregante, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

10 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden administrarse a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en tratamiento de combinación, o vehículos, diluyentes, excipientes o combinaciones de los mismos. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos en la presente memoria son conocidas para los expertos en la materia.

15 Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria pueden fabricarse de una manera que es conocida en sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formación de grajeas, levigación, emulsión, encapsulación, inclusión o formación de comprimidos. Además, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su fin pretendido. Muchos de los compuestos usados en las combinaciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

20 Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica incluyendo, aunque sin limitación, suministro oral, rectal, tópico, en aerosol, por inyección y parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales e intraoculares. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede administrarse por vía intramuscular. En otras realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede administrarse por vía intranasal. En otras realizaciones más, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede administrarse por vía intradérmica. En aun otras realizaciones más, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede administrarse por vía oral.

40 Cuando se administra por vía oral, uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede formularse como comprimidos, píldoras, grajeas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para ingesta oral por un sujeto a tratar. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, como soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de su inyección, o como emulsiones. Las composiciones farmacéuticas para suministro intranasal también pueden incluir gotas y pulverizaciones a menudo preparadas para ayudar a simular las secreciones nasales.

45 También se puede administrar el compuesto de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en la zona infectada, a menudo en un depósito o formulación de liberación mantenida. Además, se puede administrar el compuesto en un sistema de suministro de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas se dirigirán a y se captarán selectivamente por el órgano.

50 Las composiciones, si se desea, pueden presentarse en un envase o dispositivo distribuidor que puede contener una o más formas galénicas unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo, lámina de metal o plástico, tal como un envase alveolado. El envase o dispositivo distribuido puede estar acompañado por instrucciones para su administración. El envase o distribuidor también puede estar acompañado de un aviso asociado con el recipiente en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, que es un aviso que refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para administración a seres humanos o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense para la prescripción de fármacos, o el prospecto aprobado. También pueden prepararse composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en la presente memoria formulado en un vehículo farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

## Métodos de uso:

5 En la presente memoria se describe un método de mejora, tratamiento y/o prevención de una infección por ortomixovirus, que puede incluir la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente memoria, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores).

10 También se describe en la presente memoria un método de inhibición de la replicación vírica de un ortomixovirus, que puede incluir el contacto de una célula infectada con el ortomixovirus con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores). La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), para su uso en la mejora o tratamiento de un ortomixovirus.

15 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección vírica de gripe. En otras realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse para prevenir una infección vírica de gripe.

20 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse para inhibir la replicación de un virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse para inhibir el complejo de polimerasa de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse para inhibir y/o reducir la actividad endonucleasa de una endonucleasa de la gripe que puede incluir el contacto del sitio activo de la endonucleasa con un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. En algunas realizaciones, uno o más compuestos descritos en la presente memoria inhiben y/o reducen la capacidad de la endonucleasa de escindir el ARNm.

35 En algunas realizaciones, incluyendo aquellas realizaciones de los párrafos previos, la infección vírica de gripe puede ser una infección vírica de gripe A. En otras realizaciones, incluyendo aquellas realizaciones de los párrafos previos, la infección vírica de gripe puede ser una infección vírica de gripe B. En otras realizaciones más, incluyendo aquellas realizaciones de los párrafos previos, la infección vírica de gripe puede ser una infección vírica de gripe C. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede usarse para tratar y/o mejorar uno o más subtipos de gripe. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para tratar H1N1 y/o H3N2. Además, o como alternativa, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede usarse para tratar H2N2, H5N1 y/o H7N9. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria (un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede ser eficaz contra más de 1 subtipo de gripe. Por ejemplo, un compuesto descrito en la presente memoria (un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede ser eficaz contra 2, 3, 4 y/o 5 o más subtipos de gripe.

40 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección vírica de las vías respiratorias altas atribuida a (directa y/o indirectamente) una infección de virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección vírica de las vías respiratorias bajas (directa y/o indirectamente) por una infección por virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de

fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse para tratar y/o mejorar uno o más síntomas de una infección por virus de la gripe (tal como los descritos en la presente memoria). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse para tratar y/o mejorar la bronquiolitis y/o la traqueobronquitis debida a una infección por virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse para tratar y/o mejorar la neumonía debida a infección por virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse para tratar y/o mejorar el catarro debido a una infección por virus de la gripe.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede usarse reducir la gravedad de uno o más síntomas de una infección de gripe. Los ejemplos de síntomas incluyen, aunque sin limitación, los siguientes: fiebre, escalofríos, tos, garganta irritada, rinorrea, congestión nasal, dolor muscular, dolor corporal, cefalea, fatiga, vómitos y/o diarrea.

Como se usa en la presente memoria, los términos "prevenir" y "prevención", significan que un sujeto no desarrolla una infección porque el sujeto tiene inmunidad contra la infección, o si un sujeto queda infectado, la gravedad de la enfermedad es menor en comparación con la gravedad de la enfermedad si al sujeto no se le hubiera administrado/no hubiera recibido el compuesto. Los ejemplos de formas de prevención incluyen administración profiláctica a un sujeto que ha estado o puede estar expuesto a un agente infeccioso, tal como un ortomixovirus (por ejemplo, un virus de la gripe).

Como se usa en la presente memoria, los términos "tratar", "tratando", "tratamiento", "terapéutico" y "terapia" no significan necesariamente la cura total o supresión de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma indeseado de una enfermedad o afección, en cualquier grado, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación global del sujeto de bienestar o aspecto.

Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se usan para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto puede ser la cantidad necesaria para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. Esta respuesta puede producirse en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que se está tratando. La determinación de una cantidad eficaz pertenece a la capacidad de los expertos en la materia, en vista de la divulgación proporcionada en la presente memoria. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos divulgados en la presente memoria requerida como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluyendo seres humanos, que se está tratando, y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis puede adaptarse para conseguir un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación simultánea y otros factores que reconocerán los expertos en las técnicas médicas.

Como se usa en la presente memoria, un "sujeto" se refiere a un animal que es el objeto de tratamiento, observación o experimento. "Animal" incluye vertebrados de sangre fría y caliente e invertebrados tales como peces, moluscos, reptiles y, en particular, mamíferos. "Mamífero" incluye, sin limitación, ratones, ratas, conejos, cobayas, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, tales como monos, chimpancés y simios y, en particular, seres humanos. En algunas realizaciones, el sujeto es humano.

Se conocen diversos indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar una infección vírica por ortomixovirus por los expertos en la materia. Ejemplos de indicadores adecuados incluyen, aunque sin limitación, una reducción en la carga vírica, una reducción en la replicación vírica, una reducción en el tiempo hasta la seroconversión (virus indetectable en el suero del paciente), una reducción de la morbilidad o mortalidad en resultados clínicos y/u otro indicador de respuesta de enfermedad.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es una cantidad que es eficaz para reducir los títulos víricos hasta un nivel inferior, por ejemplo, de aproximadamente  $10E4$  DICT50/ml (DICT = dosis infecciosa en cultivo tisular) a aproximadamente  $10E3$  DICT50/ml, o a aproximadamente 100 DICT50/ml, o a aproximadamente 10 DICT50/ml. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es una cantidad que es eficaz para reducir la carga vírica en comparación con la carga vírica antes de la

administración del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, en la que la carga vírica se mide antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de nuevo después del inicio del régimen de tratamiento con el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, 10 días después del inicio del tratamiento). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser una cantidad que es eficaz para reducir la carga vírica hasta menos de aproximadamente  $10E4$  DICT50/ml. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es una cantidad que es eficaz para conseguir una reducción en el título vírico en un frotis nasal/faríngeo o muestra de lavado nasal del sujeto en el intervalo de aproximadamente 1,5-log a aproximadamente a 2,5-log de reducción o de aproximadamente 3-log a aproximadamente 4-log de reducción en comparación con la carga vírica antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, en la que la carga vírica se mide antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de nuevo después del inicio del régimen de tratamiento con el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, 10 días después del inicio del tratamiento).

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior, puede producir uno o más de calidad global de salud en la vida, tal como duración de enfermedad reducida, gravedad de la enfermedad reducida, tiempo reducido hasta volver a salud normal y actividad normal y tiempo reducido hasta el alivio de uno o más síntomas de infección por ortomixovirus, en comparación con un sujeto que está sin tratar. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior, puede producir una reducción en la duración y/o gravedad de uno o más síntomas asociados con una infección por ortomixovirus en comparación con un sujeto sin tratar. Los síntomas de una infección por ortomixovirus se describen en la presente memoria e incluyen, aunque sin limitación, tos, mialgia (dolor muscular), obstrucción nasal, garganta irritada, fatiga, cefalea y fiebre. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede producir una reducción en una o más complicaciones secundarias asociadas con una infección por ortomixovirus incluyendo, aunque sin limitación, otitis media (inflamación del oído), sinusitis, bronquitis y neumonía en comparación con un sujeto sin tratar.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior, puede producir al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más de reducción en la replicación de un ortomixovirus respecto a los niveles pretratamiento en un sujeto, determinado después del inicio del régimen de tratamiento (por ejemplo, 10 días después del inicio del tratamiento). En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior, puede producir una reducción de la replicación de un ortomixovirus respecto a los niveles pretratamiento en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 a aproximadamente 20 veces, aproximadamente 15 a aproximadamente 40 veces o aproximadamente 50 a aproximadamente 100 veces. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede producir una reducción de la replicación de ortomixovirus en el intervalo de 1 a 1,5 log, 1,5 log a 2 log, 2 log a 2,5 log, 2,5 a 3 log o 3 a 3,5 log de reducción de la replicación de ortomixovirus en comparación con la reducción de ortomixovirus conseguida por oseltamivir (Tamiflu®), o puede conseguir la misma reducción que la de tratamiento con oseltamivir (Tamiflu®) en un periodo de tiempo más corto, por ejemplo, en un día, dos días, tres días o cuatro días en comparación con la reducción conseguida después de 5 días de tratamiento con oseltamivir (Tamiflu®).

Después de un periodo de tiempo, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término "resistencia", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cepa vírica que presente una respuesta retardada, reducida y/o nula a uno o más agentes terapéuticos. Por ejemplo, después del tratamiento con un agente antivírico, la carga vírica de un sujeto infectado con un virus resistente puede reducirse hasta un grado menor en comparación con la cantidad en la reducción de carga vírica mostrada por un sujeto infectado con una cepa no resistente. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede administrarse a un sujeto infectado con un virus de la gripe que es resistente a uno o más agentes antigripales diferentes (por ejemplo, amantadina, rimantadina y/o oseltamivir). En algunas realizaciones, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede administrarse a un sujeto infectado con un virus de la gripe que es resistente a un inhibidor de la proteína M2. En algunas realizaciones, el desarrollo de cepas de la gripe resistentes se retarda cuando los sujetos se tratan con un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, en comparación con el desarrollo de cepas de la gripe resistentes a otros fármacos para la gripe.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede disminuir el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones de una infección vírica de gripe en comparación con el porcentaje de sujetos que experimentan complicación que se están tratando con oseltamivir. Por ejemplo, el porcentaje de sujetos que se están tratando con un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, que experimentan complicaciones puede ser de un 10 %, 25 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % y 90 % menos en comparación con sujetos que se están tratando con oseltamivir.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente memoria, puede usarse en combinación con uno o más agentes adicionales. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse en combinación con uno o más agentes usados actualmente en un tratamiento habitual convencional para tratar la gripe. Por ejemplo, el agente adicional puede ser amantadina (adamantan-1-amina, Symmetrel), rimantadina (Flumadine), zanamivir (Relenza) y oseltamivir (Tamiflu). Para el tratamiento de la gripe, los agentes adicionales incluyen, aunque sin limitación un inhibidor de la neuraminidasa, un inhibidor de la proteína M2, un inhibidor de la polimerasa, un inhibidor de PB2, peramivir (ácido (1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-acetamido-2-etilbutil]-4-(diaminometilidenoamino)-2-hidroxyciclopentano-1-carboxílico, BioCryst Pharmaceuticals), laninamivir (ácido (4S,5R,6R)-5-acetamido-4-carbamimidamido-6-[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metoxipropil]-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico), favipiravir (T-705, 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida), octanoato de laninamivir (ácido (3R,4S)-3-acetamido-4-guanidino-2-((1S,2S)-2-hidroxi-1-metoxi-3-(octanoiloxi)propil)-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxílico), fludase (DAS181, NexBio), ADS-8902 (HCl de amantadina/oseltamivir/ribavirina, Adamas Pharmaceuticals), un inmunomodulador (por ejemplo, un interferón de tipo 1), beraprost (ácido 4-[2-hidroxi-1-[(E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-inil]-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b][1]benzofuran-5-il]butanoico), Neugene®, ribavirina, ácido (R)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (n.º de reg. CAS 1422050-75-6), ácido (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)biciclo[2,2,2]octano-2-carboxílico (n.º de reg. CAS 1259366-34-1, VX-787), FluMist Quadrivalent® (MedImmune), Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline), Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur), Flucelvax® (Novartis) y FluBlok® (Protein Sciences). En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente memoria, puede usarse en combinación con oseltamivir.

Los interferones de tipo 1 son conocidos para los expertos en la materia. Una lista no limitante de ejemplos incluye: alfa-interferones, beta-interferones, delta-interferones, omega-interferones, tau-interferones, x-interferones, interferones consenso y asialo-interferones. Los interferones tipo 1 pueden estar pegilados. Los ejemplos de interferones de tipo 1 específicos incluyen interferón alfa 1A, interferón alfa 1B, interferón alfa 2A, interferón alfa 2B, interferón alfa 2a pegilado (PEGASYS, Roche), interferón alfa 2a recombinante (ROFERON, Roche), interferón alfa 2b inhalado (AERX, Aradigm), interferón alfa 2b pegilado (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering), interferón alfa 2b recombinante (INTRON A, Schering), interferón alfa 2b pegilado (PEGINTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), interferón beta-1a (REBIF, Serono, Inc. y Pfizer), interferón alfa consenso (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical).

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede administrarse con uno o más agentes adicionales juntos en una única composición farmacéutica. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede administrarse con uno o más agentes adicionales como dos o más composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede administrarse en una composición farmacéutica, y al menos uno de los agentes adicionales puede administrarse en una segunda composición farmacéutica. Si hay al menos dos agentes adicionales, uno o más de los agentes adicionales pueden estar en una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y al menos uno de los otros agentes adicionales puede estar en una segunda composición farmacéutica.

El orden de administración de un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, con uno o más agentes adicionales puede variar. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede administrarse antes de todos los agentes adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede administrarse antes de al menos un agente adicional. En otras realizaciones más, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede administrarse simultáneamente con uno o más agentes adicionales. En aun otras realizaciones más, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede administrarse posterior a la administración de al menos un agente adicional. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, puede administrarse posterior a la administración de todos los agentes adicionales.

En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más agentes adicionales puede provocar un efecto aditivo. En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más agentes adicionales puede provocar un efecto sinérgico. En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más agentes adicionales puede provocar un efecto fuertemente sinérgico. En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más agentes adicionales no es antagonista.

Como se usa en la presente memoria, el término "antagonista" significa que la actividad de la combinación de compuestos es menor en comparación con la suma de las actividades de los compuestos en combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina individualmente (es decir, como un único compuesto). Como se usa en la presente memoria, la expresión "efecto sinérgico" significa que la actividad de la combinación de compuestos es mayor que la suma de las actividades individuales de los compuestos en la combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina individualmente. Como se usa en la presente memoria, la expresión "efecto aditivo" significa que la actividad de la combinación de compuestos es aproximadamente igual a la suma de las actividades individuales del compuesto en la combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina individualmente.

Una ventaja potencial de utilizar un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, en combinación con uno o más de los agentes adicionales descritos anteriormente, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos, puede ser una reducción en la cantidad o cantidades requeridas del uno o más agentes adicionales, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos, que son eficaces en el tratamiento de una afección patológica divulgada en la presente memoria (por ejemplo, gripe), en comparación con la cantidad requerida para conseguir el mismo resultado terapéutico cuando uno o más de los agentes adicionales, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos, se administran sin un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. Por ejemplo, la cantidad de un agente adicional descrito anteriormente, incluyendo una de sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos, puede ser menor cuando se administra en combinación con un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, en comparación con la cantidad de agente adicional, incluyendo una de sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos, necesaria para conseguir la misma reducción de carga vírica cuando se administra como una monoterapia. Otra ventaja potencial de utilizar un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, en combinación con uno o más de los agentes adicionales descritos anteriormente, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos, es que el uso de dos o más compuestos que tienen diferentes mecanismos de acción pueden crear una mayor barrera al desarrollo de cepas víricas resistentes en comparación con la barrera cuando un compuesto se administra como monoterapia.

Las ventajas adicionales de utilizar un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, en combinación con uno o más de los agentes adicionales descritos anteriormente, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos, pueden incluir de poca a ninguna resistencia cruzada entre un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y el uno o más agentes adicionales descritos anteriormente (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos); diferentes vías de eliminación de un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y el uno o más agentes adicionales descritos anteriormente (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos); de poca a ninguna toxicidad solapante entre un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y el uno o más agentes adicionales descritos anteriormente (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos); de pocas a ningún efecto significativo sobre el citocromo P450; y/o de pocas a ninguna interacción farmacocinética entre un compuesto de fórmulas (I) y/o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, y el uno o más agentes adicionales descritos anteriormente, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos.

Como será muy evidente para los expertos en la materia, la dosificación *in vivo* útil a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso, la gravedad de la afección y la especie de mamífero tratada, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, puede realizarse por un experto en la materia usando métodos rutinarios, por ejemplo, ensayos clínicos en seres humanos y estudios *in vitro*.

La dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Como alternativa, las dosificaciones pueden basarse y calcularse en el área superficial del paciente, como comprenden los expertos en la materia. Aunque la dosificación exacta se determinará en una base fármaco a fármaco, en la mayoría de los casos pueden hacerse algunas generalizaciones respecto a la dosificación. La pauta posológica diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral entre 0,01 mg y 3000 mg de cada ingrediente activo, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, por ejemplo, de 5 a 200 mg. La dosificación puede ser una sola o una serie de dos o más dadas en el curso de uno o más días, según necesite el sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán durante un periodo de tratamiento continuo, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

En casos donde las dosificaciones humanas para los compuestos se han establecido para al menos alguna afección, pueden usarse esas mismas dosificaciones, o dosificaciones que están entre aproximadamente un 0,1 % y un 500 %, más preferiblemente entre aproximadamente un 25 % y un 250 % de la dosificación humana establecida. Cuando no hay dosificación humana establecida, como será el caso de composiciones farmacéuticas recién descubiertas, puede deducirse una dosificación humana adecuada a partir de los valores de  $DE_{50}$  o  $DI_{50}$ , u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, que se calificarán por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. Como entenderán los expertos en la materia, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos divulgados en la presente memoria en cantidades que exceden, o incluso exceden mucho, el intervalo de dosificación preferido indicado anteriormente para tratar de forma eficaz y agresiva enfermedades o infecciones particularmente agresivas.

La cantidad e intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o la concentración eficaz mínima (CEM). La CEM varía para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de los datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para conseguir la CEM dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, pueden usarse ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas. Los intervalos de dosificación también pueden determinarse usando el valor de CEM. Las composiciones deben administrarse usando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la CEM durante un 10-90 % del tiempo, preferiblemente entre un 30-90 % y mucho más preferiblemente entre un 50-90 %. En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

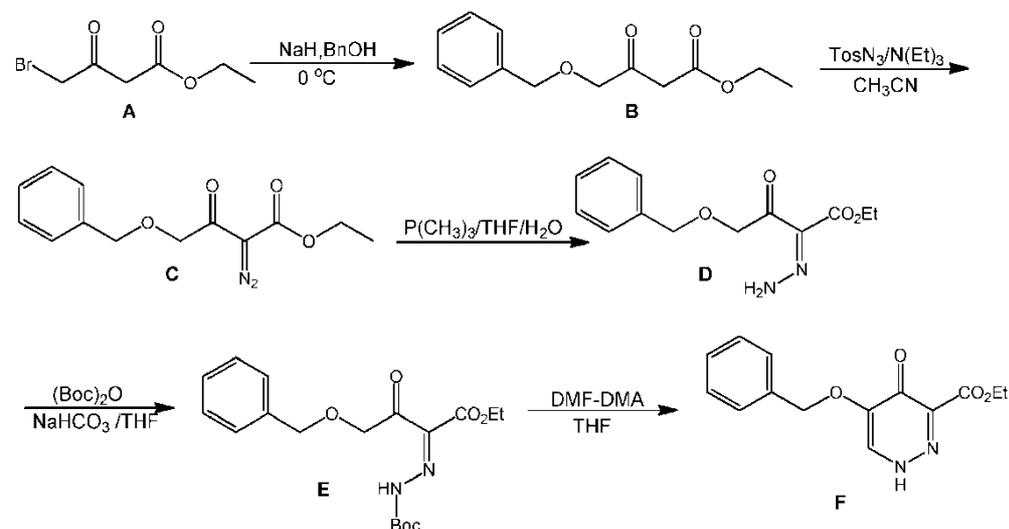
Debe apreciarse que el médico a cargo sabría la manera y el momento de terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunción orgánica. A la inversa, el médico a cargo también sabría ajustar el tratamiento a niveles mayores si la respuesta clínica no fuera adecuada (toxicidad imposibilitante). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y con la vía de administración. La gravedad de la afección puede evaluarse, por ejemplo, en parte, por métodos convencionales de evaluación pronóstica. Además, la dosis y quizás la frecuencia de dosis, también variará de acuerdo con la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. Un programa comparable con el analizado anteriormente puede usarse en medicina veterinaria.

Los compuestos divulgados en la presente memoria pueden evaluarse para la eficacia y la toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los compuestos, que comparten determinados restos químicos, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero y, preferiblemente, humana. Los resultados de dichos estudios a menudo son predictivos de toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, seres humanos. Como alternativa, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos o monos, puede determinarse usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse usando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en seres humanos. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, los expertos en la materia pueden guiarse por los últimos conocimientos para elegir un modelo apropiado, dosis, vía de administración y/o régimen.

### Ejemplos

Se divulgan realizaciones adicionales en mayor detalle en los siguientes ejemplos, que no de ninguna manera se pretende que limiten el alcance de las reivindicaciones.

#### Ejemplo 1

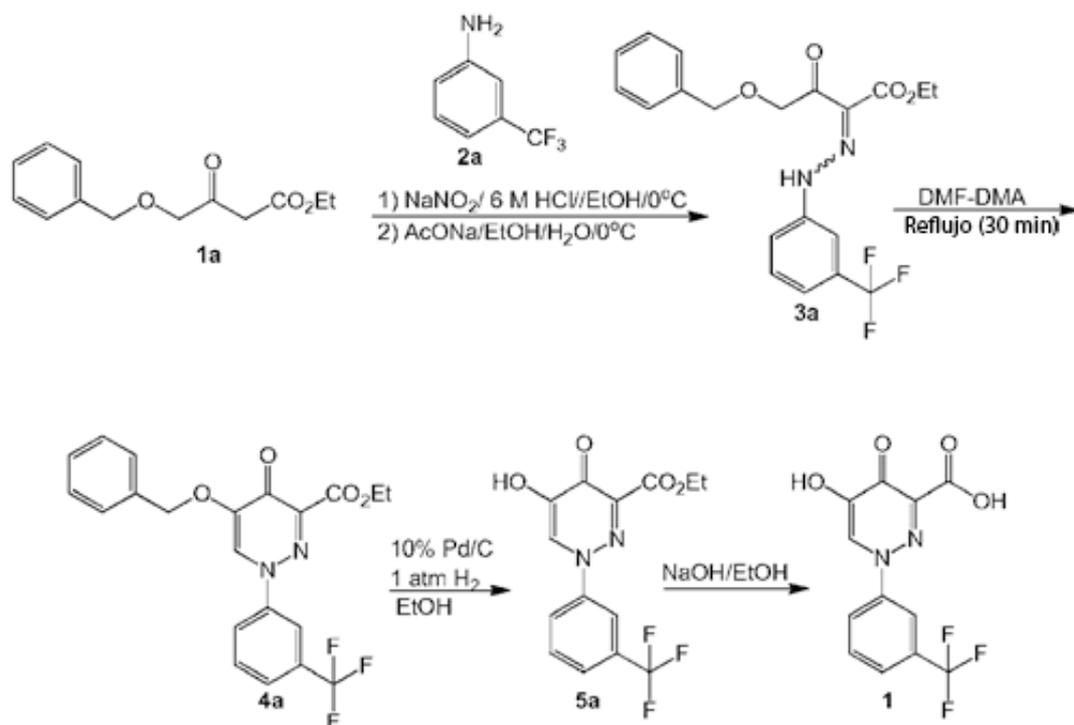


A una disolución agitada de NaH (21,8 g, 912 mmol, 3,0 equiv.) en THF (300 ml) se le añadió BnOH (32,8 g, 304,0 mmol, 1,0 equiv.) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min. El

- compuesto **A** (63,5 g, 304,0 mmol, 1,0 equiv.) se añadió en porciones, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se hizo seguimiento del producto por CCF usando éter de petróleo (PE):EtOAc = 5:1. La mezcla se vertió en disolución de HCl 2 M para ajustar hasta ~pH 6. La disolución se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.
- 5 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1 a 5:1) para dar **B** como un aceite incoloro (46 g, 88,5 %). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,29 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 4,17-4,24 (c, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,31-1,22 (t, 3H).
- A una disolución agitada de **B** (10,0 g, 42,3 mmol, 1,0 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C, se le añadió TosN<sub>3</sub> (8,35 g, 42,3 mmol, 1,0 equiv.) y TEA (12,84 g, 127,1 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C
- 10 durante 2 h. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente (TA) y se agitó durante 6 h. Se hizo seguimiento del progreso de la reacción por CCF (PE:EtOAc = 5:1). Después de observar conversión completa, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1 a 5:1) para dar **C** como un aceite incoloro (4,5 g, 40,5 %). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,26 (m, 5H), 4,64 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,29-4,24 (c, 2H), 1,32-1,28 (t, 3H).
- A una disolución de **C** (4,04 g, 15,4 mmol, 1,0 equiv.) en THF (5 ml) se le añadió disolución de P(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/THF (16,9 ml, 16,9 mM, 1,1 equiv.) a TA. La mezcla se agitó durante 15 min (indicado por CCF, PE:EtOAc = 2:1) y después se inactivó con agua (2,8 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 2:1) para dar **D** como un sólido
- 15 amarillo (4,0 g, 98,2 %). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,24 (m, 5H), 4,66-4,66 (s, 1H), 4,66-4,61 (s, 2H), 4,53-4,53 (s, 1H), 4,31-4,24 (m, 2 H), 1,35-1,29 (m, 3H).
- A una disolución agitada de **D** (20,0 g, 75,7 mmol, 1,0 equiv.) en THF (100 ml) se le añadió NaHCO<sub>3</sub> (19,1 g, 227,3 mmol, 3,0 equiv.) y (Boc)<sub>2</sub>O (22,84 g, 113,6 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h y se controló por CCF (PE:EtOAc = 2:1). Después de observar conversión completa, la disolución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (80 ml x 2). La capa orgánica se separó, se
- 25 secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 8:1) para dar **E** como un sólido blanco (15 g, 54,30 %). <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 4,71-4,61 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,71-4,27 (c, 2H), 1,70-1,48 (m, 9H), 1,38-1,24 (t, 3H).
- A una disolución de **E** (4,2 g, 11,5 mmol, 1 equiv.) en THF (100 ml) a TA, se le añadió DMF-DMA (6,15 g, 51,7 mmol, 4,5 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de observar conversión completa como se indica por CCF, la reacción se trató con agua (5~6 ml) y se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida a 40-50 °C. El residuo se cristalizó en EtOAc para dar el producto puro como un sólido blanco (0,5 g). Las
- 30 aguas madre se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar **F** como un sólido (2,4 g, 75,95 %). <sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 4,41-4,36 (c, 2H), 1,39-1,35 (t, 3H). LCMS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> = 275,2 (calc. = 274,1). Tiempo de retención = 1,097 min.
- 35

## Ejemplo 2

### ácido 5-hidroxi-4-oxo-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (1)



Una mezcla de **2a** (3,2 g, 20 mmol) y disolución acuosa de HCl 6 M (20 ml, 120 mmol) se agitó a 0 °C. A la mezcla se le añadió una disolución de NaNO<sub>2</sub> (1,66 g, 24 mmol) en H<sub>2</sub>O (5 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 15 min. La disolución acuosa resultante se añadió a una suspensión de **1a** (4,7 g, 20 mmol) y NaOAc (9,84 g, 120 mmol) en EtOH (40 ml) a 0 °C. Después de la conversión completa, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con AcOEt (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. El **3a** en bruto (5,6 g) puede usarse sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14,79 (s, 0,5H), 12,94 (s, 0,5H), 7,70-7,30 (m, 9H), 4,76 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,43-1,37 (m, 3H).

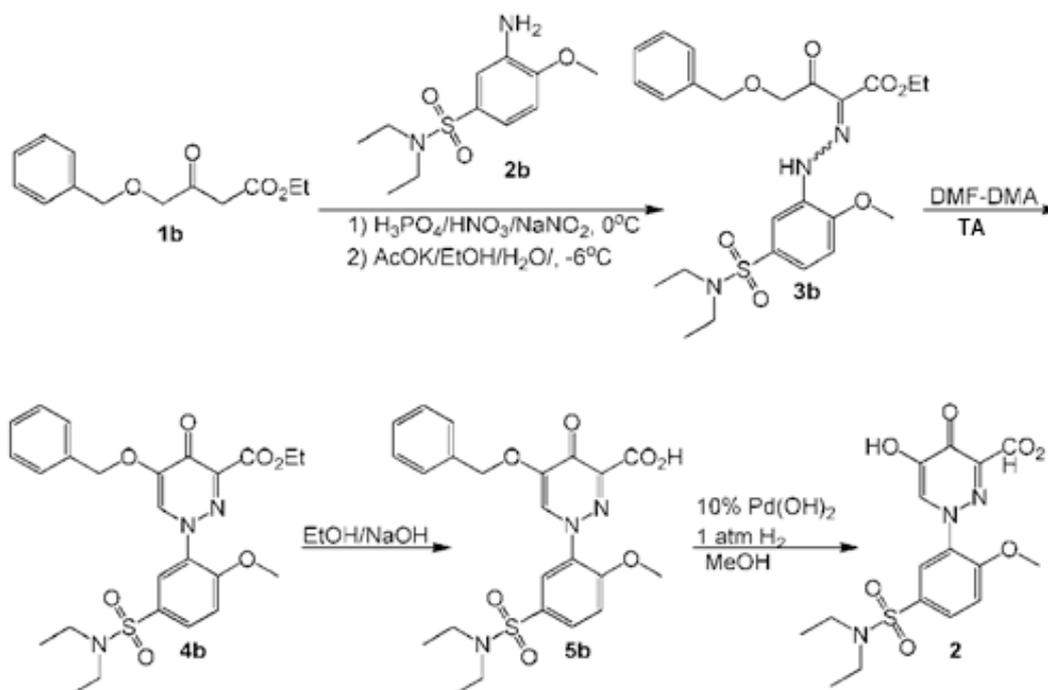
Una disolución de **3a** (4,8 g, 12 mmol) en DMF-DMA (33 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de la conversión completa, la reacción se enfrió hasta TA. El precipitado se recogió por succión-filtración. La torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc y se secó al vacío para dar **4a** puro como un sólido blanco (3,5 g, 69,7 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 5H), 5,52 (s, 2H), 4,33 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Una suspensión de **4a** (418 mg, 1,0 mmol) y Pd/C (50 mg) en EtOH/THF (1:1, 10 ml) se agitó a TA en atmósfera de H<sub>2</sub> (15 psi.) durante 30 min. Después de la conversión completa, la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se cristalizó en EtOAc para dar **5a** puro como un sólido blanco (300 mg, 91,4 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,84-7,78 (m, 2H), 4,44 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

A una disolución de **5a** (328 mg, 1,0 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (3 ml, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Después de la conversión completa, el MeOH se retiró al vacío. La fase acuosa se acidificó con hidrócloruro 1 N a pH = 4. Se precipitó un sólido blanco en la mezcla. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar compuesto **1** como un sólido blanco (120 mg, 40,0 %). LCMS (ESI) *m/z* = 300,8 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3

#### ácido 1-(5-(N,N-dietilsulfamoil)-2-metoxifenil)-5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (**2**)



A una disolución de **2b** (1 g, 3,87 mmol) en  $\text{HNO}_3$  (2 ml) y  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (3 ml) se le añadió una disolución de  $\text{NaNO}_2$  (400 mg, 5,85 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) a  $0^\circ\text{C}$  gota a gota. La mezcla se agitó durante 0,5 h a la misma temperatura. La disolución acuosa resultante entonces se añadió a una suspensión de **1b** (1,38 g, 5,85 mmol) y  $\text{AcOK}$  (10 g, 102 mmol) en  $\text{EtOH}$  (80 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 3 h. La mezcla se basificó hasta  $\text{pH} = 9$  con disolución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (60 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 % de EA en PE) para dar **3b** puro como un sólido blanco (1,0 g, 35 %).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 5H), 6,99 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,29 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,26 (c,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 1,38 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,15 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H).

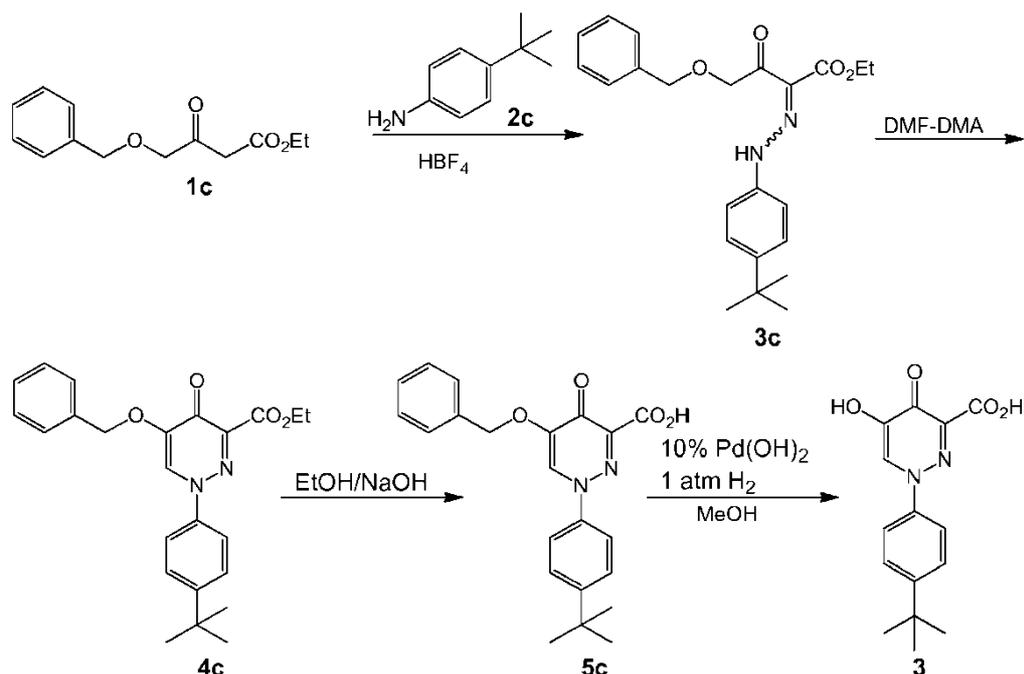
Una mezcla de **3b** (1,0 g, 1,98 mmol) en DMF-DMA (50 ml) se agitó durante 3 h a TA. Después de la conversión completa, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se cristalizó con  $\text{EtOAc}$  para dar **4b** puro como un sólido amarillo (0,5 g, 50,4 %).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  7,87 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 7,07 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,23 (c,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 1,16 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H).

A una disolución de **4b** (0,5 g, 1,0 mmol) en  $\text{EtOH}$  (5 ml) y agua (5 ml) se le añadió  $\text{NaOH}$  2 N (0,8 ml, 16 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. El  $\text{EtOH}$  se retiró a presión reducida, y la fase acuosa se acidificó hasta  $\text{pH} = 4$  con disolución de  $\text{HCl}$  2 N. El precipitado se recogió por succión-filtración. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al vacío para dar **5b** como un sólido blanco (0,3 g, 61,6 %).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 5H), 7,09 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,21 (c,  $J = 7,2$  Hz, 4H), 1,16 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H).

Una mezcla de **5b** (0,3 g, 0,62 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (0,2 g) en  $\text{MeOH}$  (20 ml) se agitó durante 4 h en atmósfera de  $\text{H}_2$  (30 psi). Después de la conversión completa, la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar compuesto **2** como un sólido blanco (100 mg, 41,0 %). LCMS (ESI)  $m/z = 398,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 4

##### ácido 1-(4-terc-butilfenil)-5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (**3**)

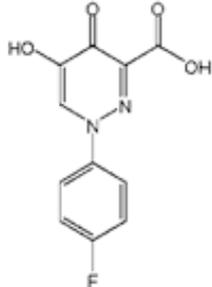
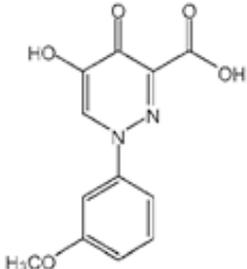
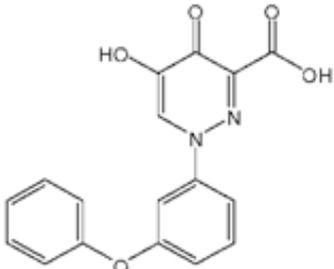
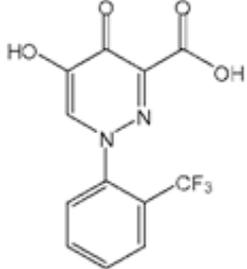


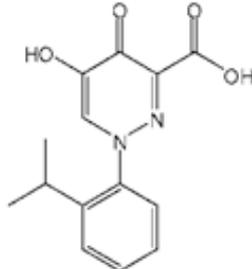
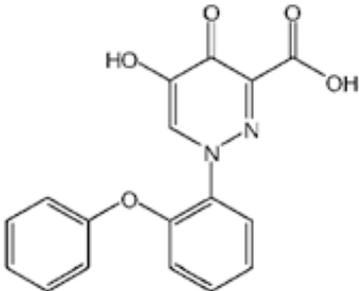
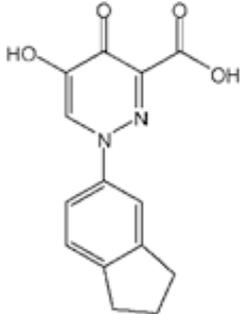
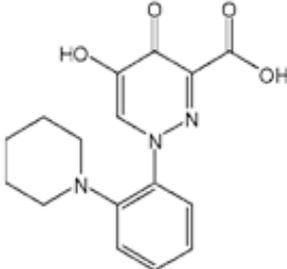
- Una disolución de **2c** (1,0 g, 9,7 mmol) en  $\text{HBF}_4$  (6 ml, 50 % en agua) se enfrió con un baño de salmuera en hielo. A la disolución se le añadió una disolución de  $\text{NaNO}_2$  (0,8 g, 11,4 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) gota a gota a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó para mantener la temperatura del baño entre  $-5^\circ\text{C}$  y  $5^\circ\text{C}$  durante 1 h. La disolución de diazonio formada *in situ* se añadió a una mezcla de compuesto **1c** (2,3 g, 9,7 mmol) y  $\text{NaOAc}$  (1,23 g, 15 mmol) en EtOH (50 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 4 h. La suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el producto en bruto, que después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1 a 10:1) para dar **3c** puro como un aceite incoloro (600 mg, 23 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,18 (m, 9H), 4,74 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,37 (t,  $J = 7,2$ , 1H), 4,27 (t,  $J = 7,2$ , 1H), 1,40-1,21 (m, 12H).
- Una mezcla de **3c** (0,6 g, 1,52 mmol) en DMF-DMA (50 ml) se agitó a TA durante 3 h. Después de la conversión completa, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trató con EtOAc (1 ml) y PE (10 ml). La disolución se agitó durante 10 min. El precipitado se recogió por succión-filtración. La torta de filtro se lavó con PE y se secó al vacío para dar **4c** puro como un sólido amarillento (0,3 g, 49 %). LCMS (ESI)  $m/z = 407,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- A una disolución de **4c** (0,3 g, 0,74 mmol) en EtOH (5 ml) y agua (5 ml), se le añadió  $\text{NaOH}$  2 N (0,8 ml, 1,6 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 3 h. Después de la conversión completa, la mezcla se concentró a presión reducida para retirar el EtOH. La fase acuosa se acidificó hasta  $\text{pH} = 4$  con disolución ac. de  $\text{HCl}$  2 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar **5c** en bruto como un sólido blanco (0,2 g, 71,0 %), que se usó sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 7H), 5,39 (s, 2H), 1,34 (s, 9H).
- Una mezcla de **5c** (0,2 g, 0,53 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (0,2 g) en MeOH (20 ml) se agitó durante 4 h en atmósfera de  $\text{H}_2$  (15 psi). Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para dar compuesto **3** como un sólido blanco (100 mg, 65,7 %). LCMS (ESI)  $m/z = 289,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- El compuesto **4** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 4-fluoroanilina. LCMS (ESI)  $m/z = 249$   $[\text{M}-\text{H}]$  y 251  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- El compuesto **5** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 3-metoxianilina. LCMS (ESI)  $m/z = 261$   $[\text{M}-\text{H}]$  y 263  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- El compuesto **6** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 3-fenoxianilina. LCMS (ESI)  $m/z = 323$   $[\text{M}-\text{H}]$  y 324  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
- El compuesto **7** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-(trifluorometil)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 301$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  y 323  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .
- El compuesto **8** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-isopropilanilina. LCMS (ESI)  $m/z = 275$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

- El compuesto **9** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-fenoxianilina. LCMS (ESI)  $m/z = 325 [M+H]^+$ .
- El compuesto **10** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 273 [M+H]^+$ .
- 5 El compuesto **11** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-(piperidin-1-il)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 316 [M+H]^+$ .
- El compuesto **12** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2,6-dimetilanilina. LCMS (ESI)  $m/z = 261 [M+H]^+$  y  $283 [M+Na]^+$ .
- 10 El compuesto **13** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 339 [M+H]^+$ .
- El compuesto **14** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-(difluorometoxi)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 299 [M+H]^+$ .
- El compuesto **15** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-metilquinolin-8-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 298 [M+H]^+$ .
- 15 El compuesto **16** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-(terc-butil)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 289 [M+H]^+$ .
- El compuesto **17** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando N-(3-aminofenil)metanosulfonamida. LCMS (ESI)  $m/z = 348 [M+Na]^+$  y  $673 [2M+Na]^+$ .
- 20 El compuesto **18** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando [1,1'-bifenil]-2-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 309 [M+H]^+$  y  $331 [M+Na]^+$ .
- El compuesto **19** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-((ciclohexil(metil)amino)metil)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 358 [M+H]^+$ .
- El compuesto **20** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 3,5-bis(trifluorometil)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 369 [M+H]^+$  y  $391 [M+Na]^+$ .
- 25 El compuesto **21** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-(trifluorometoxi)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 317 [M+H]^+$ .
- El compuesto **22** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 3-amino-N-butilbencenosulfonamida. LCMS (ESI)  $m/z = 368 [M+H]^+$ .
- 30 El compuesto **23** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-etoxianilina. LCMS (ESI)  $m/z = 277 [M+H]^+$  y  $299 [M+Na]^+$ .
- El compuesto **24** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-(fenilsulfonil)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 373 [M+H]^+$  y  $767 [2M+Na]^+$ .
- El compuesto **25** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 4-butoxianilina. LCMS (ESI)  $m/z = 305 [M+H]^+$ .
- 35 El compuesto **26** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 3,5-dimetoxianilina. LCMS (ESI)  $m/z = 293 [M+H]^+$ .
- El compuesto **27** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 4-(trifluorometil)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 301 [M+H]^+$ .
- 40 El compuesto **28** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 4-(piperidin-1-il)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 316 [M+H]^+$ .
- El compuesto **29** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-(2-aminofenil)etanol. LCMS (ESI)  $m/z = 277 [M+H]^+$ .
- El compuesto **30** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 3-(trifluorometoxi)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 317 [M+H]^+$ .
- 45 El compuesto **31** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 4-(metilsulfonil)anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 311 [M+H]^+$ .

- El compuesto **32** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 291 [M+H]^+$ .
- El compuesto **33** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 1H-indazol-6-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 273 [M+H]^+$ .
- 5 El compuesto **34** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2'-etil-[1,1'-bifenil]-2-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 337 [M+H]^+$ .
- El compuesto **35** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando [1,1':2',1''-terfenil]-2-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 385 [M+H]^+$ .
- 10 El compuesto **36** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2'-amino-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo. LCMS (ESI)  $m/z = 334 [M+H]^+$  y  $356 [M+Na]^+$ .
- El compuesto **37** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 4'-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 365 [M+H]^+$ .
- El compuesto **38** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2'-metil-[1,1'-bifenil]-2-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 323 [M+H]^+$ .
- 15 El compuesto **39** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2'-isopropil-[1,1'-bifenil]-2-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 351 [M+H]^+$ .
- El compuesto **40** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-2-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 393 [M+H]^+$ .
- 20 El compuesto **41** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 2-morfolinoanilina. LCMS (ESI)  $m/z = 318 [M+H]^+$ .
- El compuesto **42** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 1H-indazol-5-amina. LCMS (ESI)  $m/z = 273 [M+H]^+$ .
- El compuesto **43** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener los compuestos 1, 2 o 3 usando 4-fenoxianilina. LCMS (ESI)  $m/z = 325 [M+H]^+$ .
- 25 El compuesto **44** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener el compuesto 24 excepto porque no se realizó la hidrólisis de éster etílico. LCMS (ESI)  $m/z = 401 [M+H]^+$ .

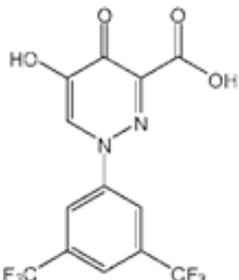
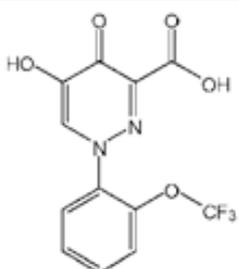
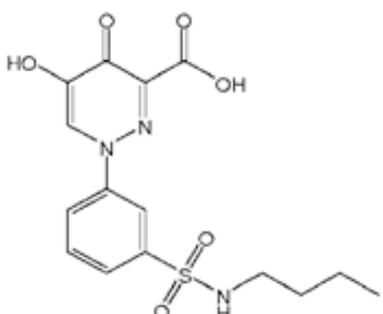
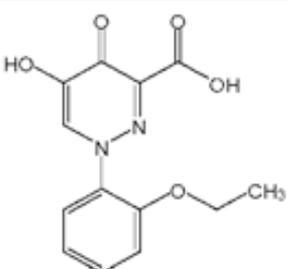
Tabla 1 - Compuestos de fórmula (I)

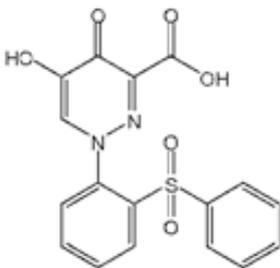
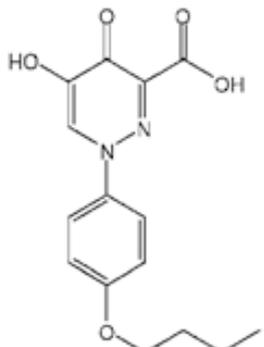
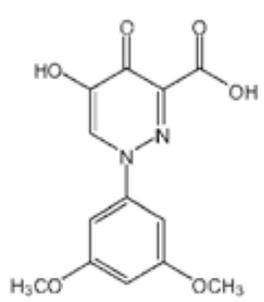
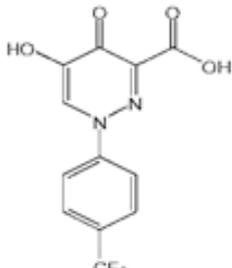
Estructura	N.º
	4
	5
	6
	7

Estructura	N.º
	8
	9
	10
	11

Estructura	N.º
	12
	13
	14
	15

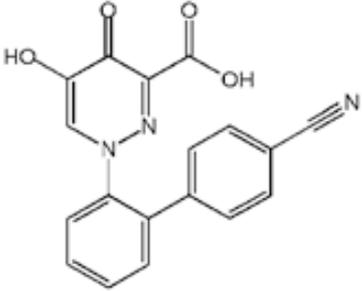
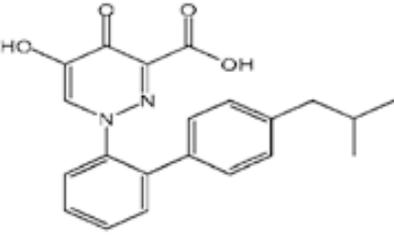
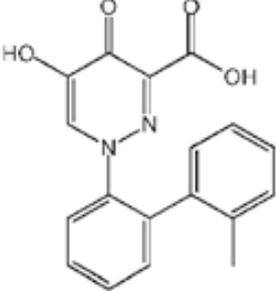
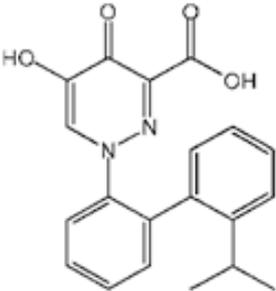
Estructura	N.º
	16
	17
	18
	19

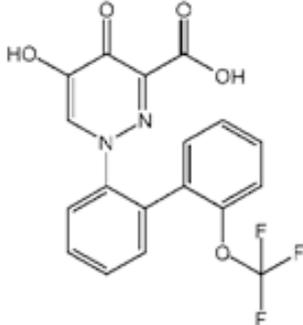
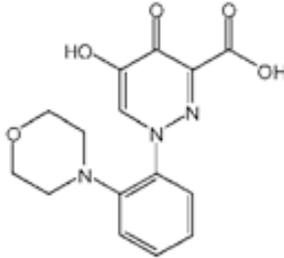
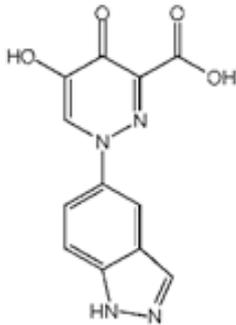
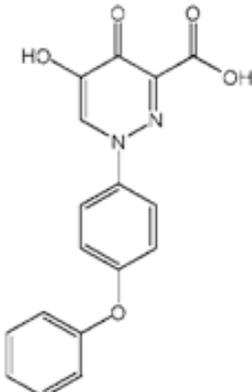
Estructura	N.º
	20
	21
	22
	23

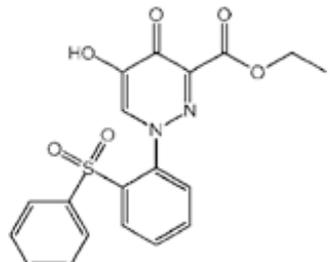
Estructura	N.º
	24
	25
	26
	27

Estructura	N.º
	28
	29
	30
	31

Estructura	N.º
	32
	33
	34
	35

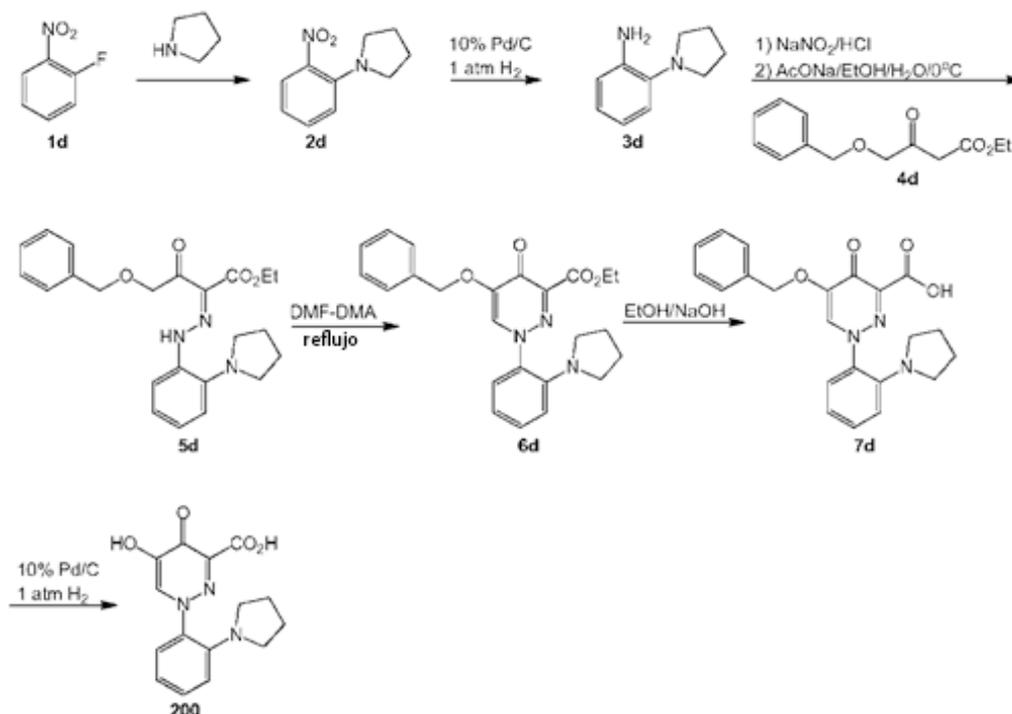
Estructura	N.º
	36
	37
	38
	39

Estructura	N.º
	40
	41
	42
	43

Estructura	N.º
	44

## Ejemplo 5

## ácido 5-hidroxi-4-oxo-1-(2-(pirrolidin-1-il)fenil)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (200)



5 Una disolución de **1d** (10,0 g, 70,9 mmol) en pirrolidina (30 ml) se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar **2d** en bruto como un aceite incoloro (10,0 g, 73,5 %). El residuo se usó sin purificación adicional.

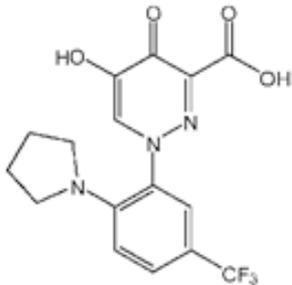
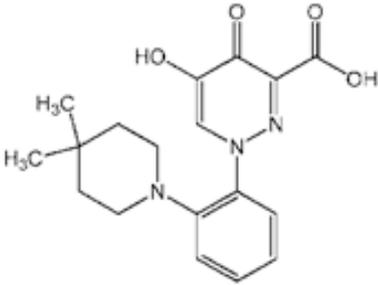
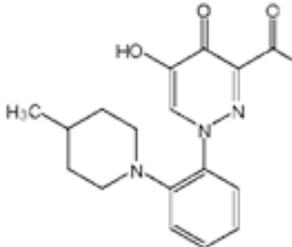
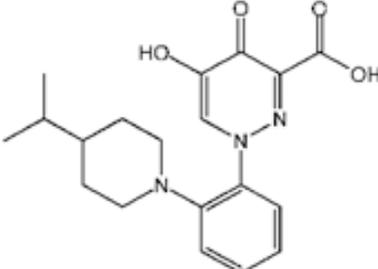
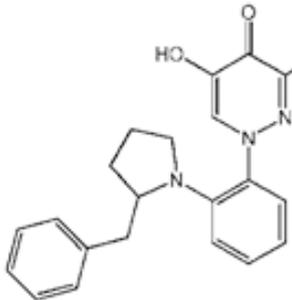
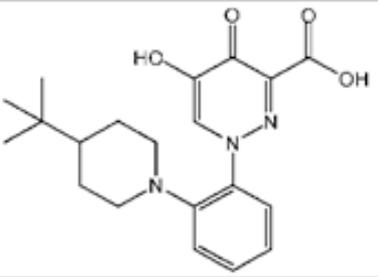
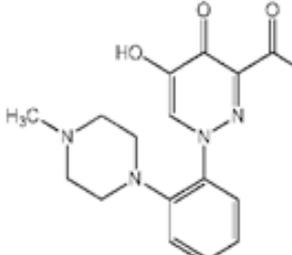
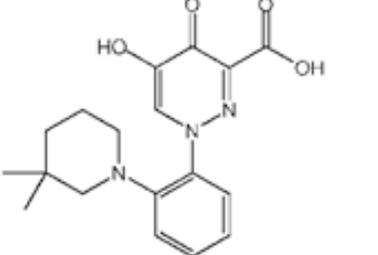
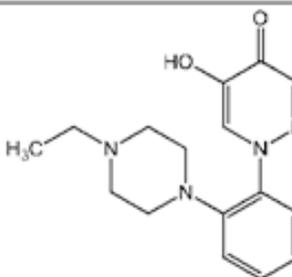
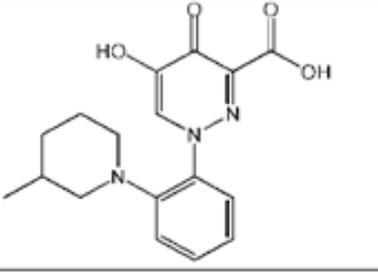
10 Una mezcla de **2d** (10,0 g, 52,0 mmol) y Pd/C (1,0 g) en MeOH (20 ml) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (15 psi) durante 4 h. Después de la conversión completa, la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución PE: EtOAc = 50:1 a 20:1) para dar **3d** puro como un aceite incoloro (8,0 g, 95,2 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,01-2,98 (m, 4H), 1,88-1,85 (m, 4H).

15 A una disolución agitada de **3d** (743 mg, 4,59 mmol) en HCl (4,6 ml, 27,54 mmol) a 0 °C se le añadió NaNO<sub>2</sub> (380 mg, 5,5 mmol) en H<sub>2</sub>O (10 ml). La disolución se agitó a 0 °C durante 40 min. La disolución acuosa resultante se añadió a una suspensión de **4d** (1,08 g, 4,59 mmol) y NaOAc (2,26 g, 27,54 mmol) en EtOH (10 ml) a 0 °C. Después de la adición, la disolución se agitó a 0 °C durante 30 min y después se calentó hasta TA. La reacción se mantuvo en agitación durante otras 4 h. Después de la conversión completa, la mezcla se trató con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo, **5d**, (4,0 g, 87,2 %) se usó sin purificación adicional.

20 Una disolución de **5d** (0,8 g, 1,96 mmol) en DMF-DMA (10 ml) se agitó a TA durante 4 h. La disolución se concentró al vacío, y el residuo se cristalizó en EtOAc para dar **6d** puro como un sólido amarillento (400 mg, 48,69 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 6H), 7,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,37 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,81-2,78 (m, 4H), 1,74-1,70 (m, 4H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

- 5 A una disolución agitada de **6d** (0,4 g, 0,95 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió disolución de NaOH 2 N (1,4 ml, 2,86 mmol) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Después de la conversión completa, el EtOH se retiró al vacío. La fase acuosa resultante se acidificó con disolución de HCl 1 N a pH = 2. El precipitado se recogió por succión-filtración. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al vacío para dar **7d** puro como un sólido blanco (250 mg, 67,3 %).
- Una mezcla de **7d** (250 mg, 0,64 mmol) y Pd/C (50 mg) en MeOH (10 ml) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (15 psi) durante 15 min. Después de la conversión completa, la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en EtOH (10 ml) para dar compuesto **200** como un sólido amarillento (50 mg, 25,91 %). LCMS (ESI)  $m/z = 302,0$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 El compuesto **201** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 200 usando 1-cloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno y pirrolidina. LCMS (ESI)  $m/z = 370$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **202** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 200 usando 1-fluoro-2-nitrobenceno y 4-metilpiperidina. LCMS (ESI)  $m/z = 330$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 El compuesto **203** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 200 usando 1-fluoro-2-nitrobenceno y 2-bencilpirrolidina. LCMS (ESI)  $m/z = 392$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **204** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 200 usando 1-fluoro-2-nitrobenceno y 1-metilpiperazina. LCMS (ESI)  $m/z = 331$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **205** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 200 usando 1-fluoro-2-nitrobenceno y 1-etilpiperazina. LCMS (ESI)  $m/z = 345$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 El compuesto **206** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 200 usando 1-fluoro-2-nitrobenceno y 4,4-dimetilpiperidina. LCMS (ESI)  $m/z = 344$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **207** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 200 usando 4-isopropilpiperidina. LCMS (ESI)  $m/z = 358$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 El compuesto **208** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 200 usando hidrocloreuro de 4-(terc-butil)piperidina. LCMS (ESI)  $m/z = 372$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **209** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 200 usando hidrocloreuro de 3,3-dimetilpiperidina. LCMS (ESI)  $m/z = 344$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **210** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 200 usando hidrocloreuro de 3-metilpiperidina. LCMS (ESI)  $m/z = 330$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 30 El compuesto **211** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 200 usando 3-fenilpiperidina. LCMS (ESI)  $m/z = 392$  [M+H]<sup>+</sup>.

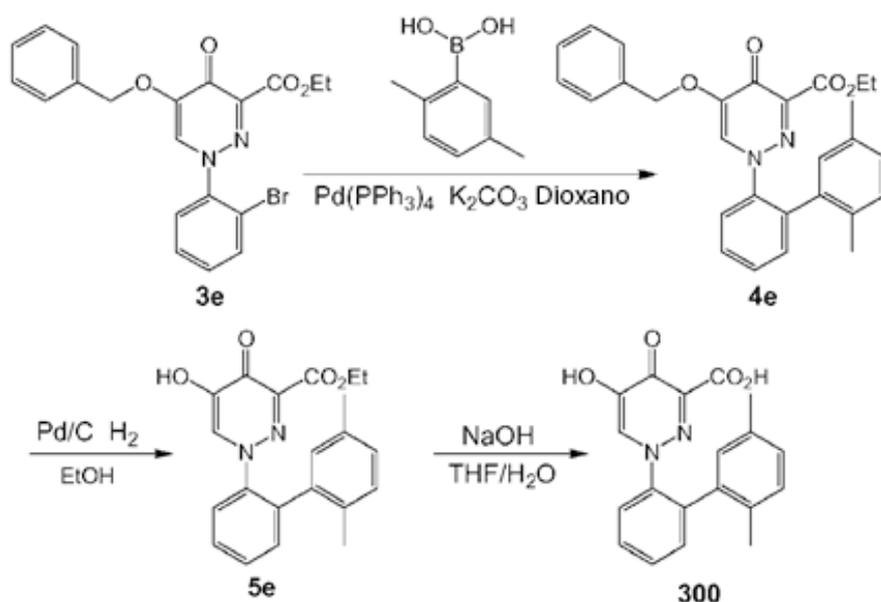
Tabla 2 - Compuestos de fórmula (I)

Estructura	N.º	Estructura	N.º
	201		206
	202		207
	203		208
	204		209
	205		210

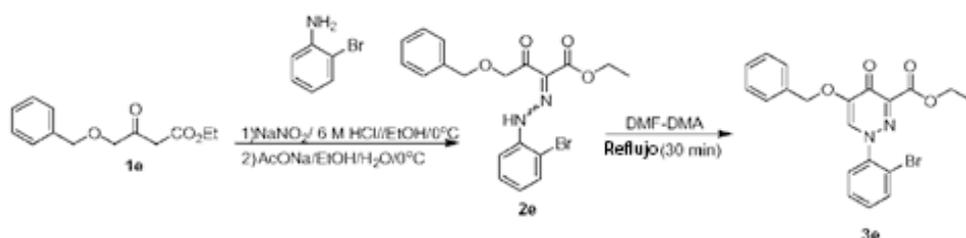
Estructura	N.º
	211

## Ejemplo 6

## ácido 1-(2',5'-dimetilbifenil-2-yl)-5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico (300)



- 5 El compuesto **3e** se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción como se detalla a continuación.



- Una mezcla de 2-bromobencenamina (3,4 g, 20 mmol) y disolución acuosa de HCl 6 M (20 ml, 120 mmol) se agitó a 0 °C. A la mezcla se le añadió una disolución de NaNO<sub>2</sub> (1,66 g, 24 mmol) en H<sub>2</sub>O (5 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 15 min. La disolución acuosa resultante se añadió a una suspensión de **1e** (4,7 g, 20 mmol) y NaOAc (9,84 g, 120 mmol) en EtOH (40 ml) a 0 °C gota a gota. Se añadió agua (aproximadamente 15 ml) para disolver el NaOAc. Después de la conversión completa, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con AcOEt (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida. El **2e** en bruto (6,3 g, 75,2 %) se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/z* = 418,8, 420,9 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 Una disolución de **2e** (3,3 g, 8 mmol) en DMF-DMA (22 ml) se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después de la conversión completa, la reacción se enfrió hasta TA. El precipitado se recogió por succión-filtración, y la torta de filtro se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc/PE (1:1, 6 ml) y se secó al vacío para dar **3e** puro como un sólido blanco (3,0 g, 87,4 %). LCMS (ESI) *m/z* = 429, 431 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 A una suspensión de **3e** (500 mg, 1,16 mmol), ácido 2,5-dimetilfenilborónico (210,3 mg, 1,40 mmol) y  $K_2CO_3$  (322 mg, 2,33 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió Pd( $PPh_3$ )<sub>4</sub> (135 mg, 0,0168 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 min, y después se volvió a llenar con  $N_2$ . La reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de  $N_2$  durante 2 h y después se enfrió hasta TA. El sólido se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA =5:1 a 2: 1) para dar **4e** puro como un sólido blanco (389 mg, 73,3 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) δ 7,53-7,41 (m, 3H), 7,27-7,14 (m, 7H), 7,01(s, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,64-4,51 (m, 2H), 4,33 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,31 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).
- 10 Una mezcla de **4e** (389 mg, 0,85 mmol) y Pd/C (50 mg) en EtOH (20 ml) se agitó en atmósfera de  $H_2$  (15 psi) durante 30 min. La disolución se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto como un sólido blanco (249 mg, 80,5 %), que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI)  $m/z = 365,0$   $[M+H]^+$ .
- 15 A una disolución de **5e** (249 mg, 0,68 mmol) en THF (3 ml) se le añadió disolución de NaOH 1 N (1,36 ml, 1,36 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después de la conversión completa, el THF se retiró a presión reducida, y la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 4. El precipitado se recogió por succión-filtración. La torta de filtro se lavó con agua y se secó al vacío para dar compuesto **300** como un sólido blanco (130 mg, 56,9 %). LCMS (ESI)  $m/z = 336,9$   $[M+H]^+$ .
- El compuesto **301** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (3,5-dimetilfenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 337$   $[M+H]^+$ .
- 20 El compuesto **302** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (4-(terc-butil)fenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 365$   $[M+H]^+$ .
- El compuesto **303** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido p-tolilborónico. LCMS (ESI)  $m/z = 323$   $[M+H]^+$ .
- 25 El compuesto **304** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. <sup>1</sup>H RMN ( $CD_3OD$ ): δ 1,45 (s, 9H). LCMS (ESI)  $m/z = 316$   $[M-Boc+H]^+$ .
- El compuesto **305** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 341$   $[M+H]^+$ .
- El compuesto **306** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (4-fluorofenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 327$   $[M+H]^+$ .
- 30 El compuesto **307** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 377$   $[M+H]^+$  y 399  $[M+Na]^+$ .
- El compuesto **308** se obtuvo siguiendo uno de los procedimientos para obtener compuesto 300 usando 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. LCMS (ESI)  $m/z = 315$   $[M+H]^+$ .
- 35 El compuesto **309** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (2,3-dimetilfenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 337$   $[M+H]^+$ .
- El compuesto **310** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (2-isopropoxifenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 367$   $[M+H]^+$ .
- El compuesto **311** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (2-fenoxifenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 401$   $[M+H]^+$ .
- 40 El compuesto **312** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 304 con la adición de una etapa de TFA/ $CH_2Cl_2$  para escindir el grupo Boc. LCMS (ESI)  $m/z = 316$   $[M+H]^+$ .
- El compuesto **313** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (1H-indol-6-il)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 348$   $[M+H]^+$ .
- 45 El compuesto **314** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido 2-isopropoxi-5-metilfenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 381$   $[M+H]^+$ .
- El compuesto **315** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (2-metoxifenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 339$   $[M+H]^+$ .
- El compuesto **316** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido dibenzo[b,d]furan-4-ilborónico. LCMS (ESI)  $m/z = 399$   $[M+H]^+$ .

El compuesto **317** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (2-hidroxifenil)borónico con la modificación de que el producto de acoplamiento de ácido borónico se alquiló usando bromociclohexano en DMF a TA usando yoduro de sodio y carbonato de potasio. LCMS (ESI)  $m/z = 407 [M+H]^+$ .

5 El compuesto **318** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (3-metoxifenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 339 [M+H]^+$ .

El compuesto **319** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (2-hidroxifenil)borónico con la modificación de que el producto de acoplamiento de ácido borónico se alquiló usando bromociclopentano en DMF a TA usando yoduro de sodio y carbonato de potasio. LCMS (ESI)  $m/z = 393 [M+H]^+$ .

10 El compuesto **320** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (1H-indol-5-il)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 348 [M+H]^+$ .

El compuesto **321** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol. LCMS (ESI)  $m/z = 362 [M+H]^+$ .

El compuesto **322** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (2-cloro-5-metoxifenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 373 [M+H]^+$ .

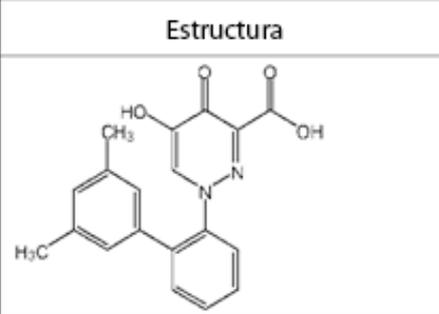
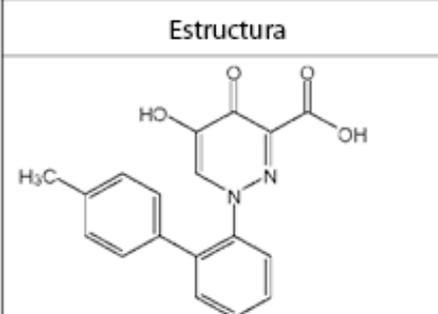
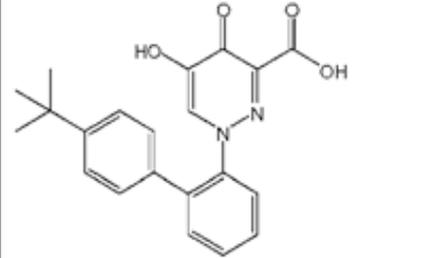
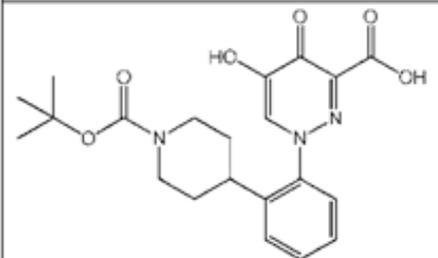
15 El compuesto **323** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (3-cloro-5-metoxifenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 373 [M+H]^+$ .

El compuesto **324** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (1-metil-1H-indol-6-il)borónico con la modificación de que el precursor de éster/éter se trató con yoduro de metilo y carbonato de potasio en DMF antes de la desbencilación y la hidrólisis de éster. LCMS (ESI)  $m/z = 362 [M+H]^+$ .

20 El compuesto **325** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (2-isobutoxifenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 381 [M+H]^+$ .

El compuesto **326** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (3-etoxi-5-metilfenil)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 367 [M+H]^+$ .

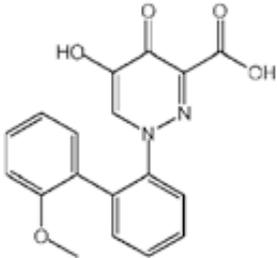
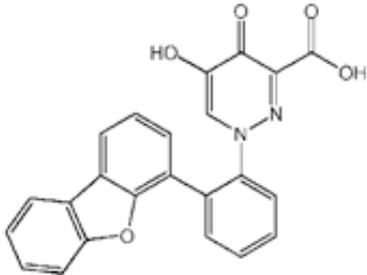
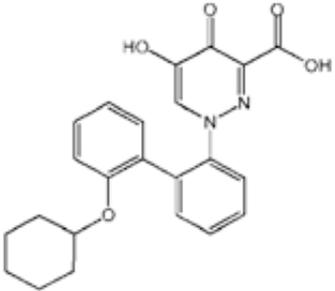
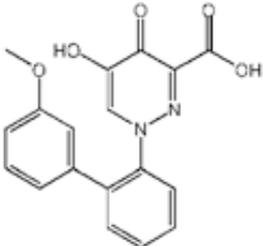
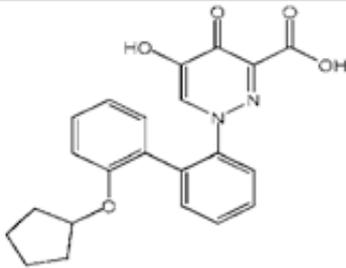
Tabla 3 - Compuestos de fórmula (I)

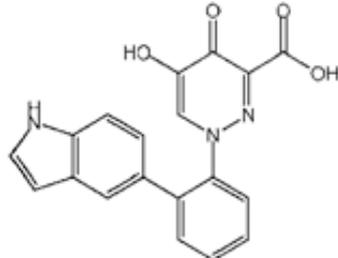
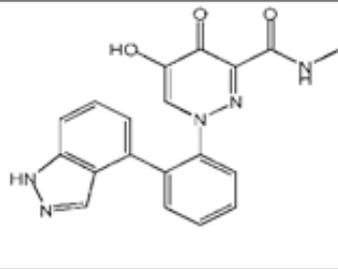
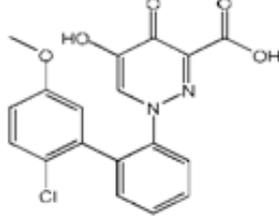
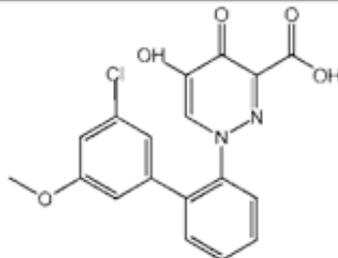
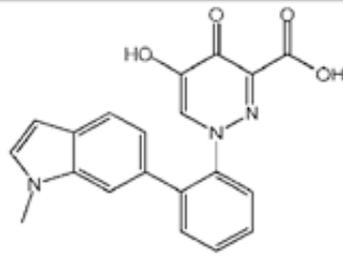
Estructura	N.º	Estructura	N.º
	301		303
	302		304

25

Estructura	N.º
	305
	306
	307
	308
	309

Estructura	N.º
	310
	311
	312
	313
	314

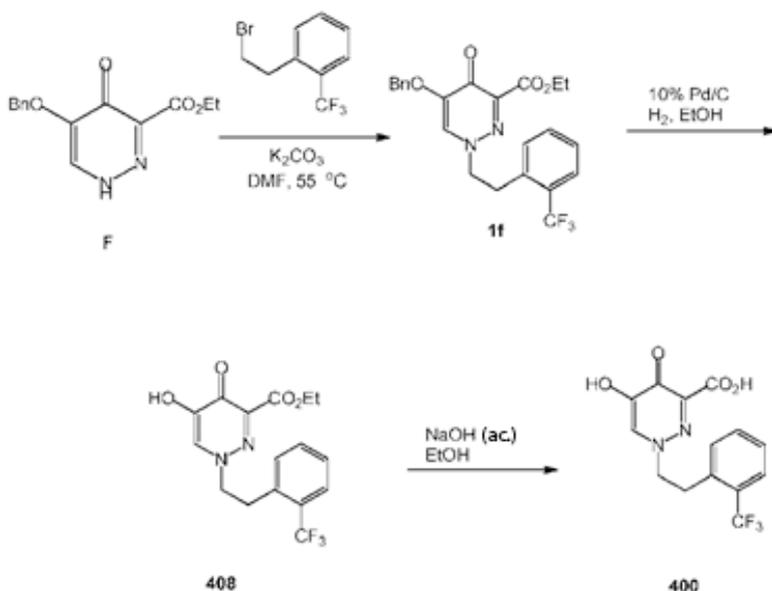
Estructura	N.º
	315
	316
	317
	318
	319

Estructura	N.º
	320
	321
	322
	323
	324

Estructura	N.º	Estructura	N.º
	325		326

## Ejemplo 7

## ácido 1-(2-(trifluorometil)fenetil)-1,4-dihidro-5-hidroxi-4-oxopiridazina-3-carboxílico (400)



5 Se añadió carbonato de potasio (0,20 g, 1,5 mmol) a una disolución de compuesto **F** (80 mg, 2,9 mmol) y bromuro de trifluorometilfenetilo (0,15 ml, 8,8 mmol), en DMF (1 ml). La reacción se calentó a 55 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (3x) y salmuera (1x), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La mezcla en bruto se cromatografió (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:hexano) para proporcionar **1f** (80 mg, 62 %).

10 El compuesto **1f** (80 mg, 1,8 mmol) se hidrogenó sobre Pd al 10 %/C (4 mg) en THF/EtOH (1 ml, 50 % v/v) durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El producto en bruto se recrystalizó en hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar compuesto **408** (51 mg, 61 %). CLEM (DUIS) *m/z* = 357 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Se añadió hidróxido de sodio (1,0 ml, 2,0 M en H<sub>2</sub>O) a una disolución de compuesto **408** (48 mg, 1,1 mmol) en EtOH (5 ml). La reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró y después se acidificó con HCl 1 M para dar un precipitado que se recogió por filtración para dar compuesto **400** como un sólido blanco (3,7 mg, 10 %). LCMS (ESI) *m/z* = 329 [M+H]<sup>+</sup> y 392 [M+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

El compuesto **401** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando (2-bromoetil)benzeno. LCMS (ESI) *m/z* = 261 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **402** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando (3-bromopropil)benzeno. LCMS (ESI) *m/z* = 275 [M+H]<sup>+</sup>, 287 [M+Na]<sup>+</sup> y 338 [M+CH<sub>3</sub>CN+Na]<sup>+</sup>.

20 El compuesto **403** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 3-(bromometil)-1,1'-bifenilo. LCMS (ESI) *m/z* = 323 [M+H]<sup>+</sup>, 345 [M+Na]<sup>+</sup> y 667 [2M+Na]<sup>+</sup>.

El compuesto **404** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 3-(2-bromoetil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo. LCMS (ESI) *m/z* = 400 [M+H]<sup>+</sup>, 422 [M+Na]<sup>+</sup> y 344 [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.

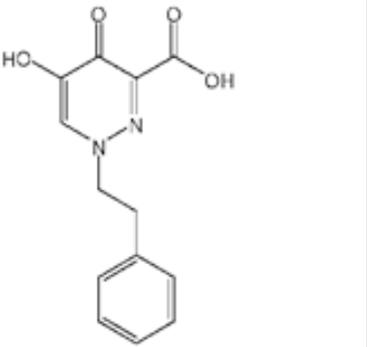
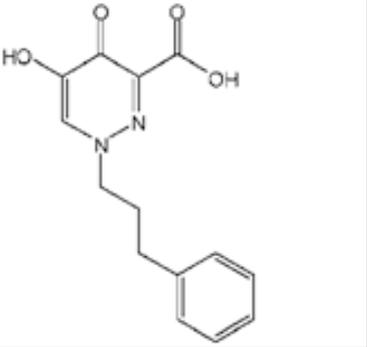
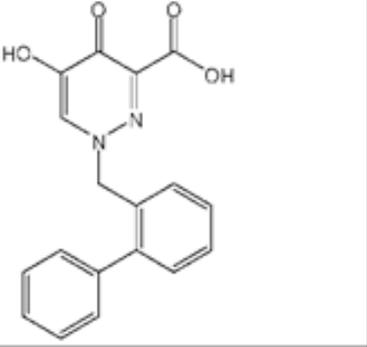
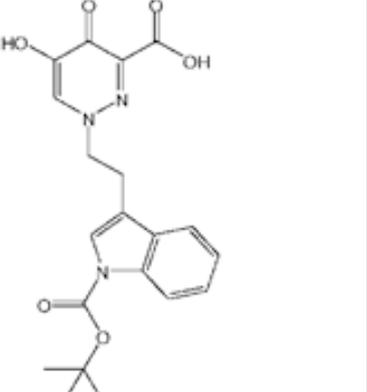
- El compuesto **405** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(1-(bromometil)ciclopentil)-3-(trifluorometil)benceno, con las modificaciones de que la etapa 1 de la reacción se calentó a 85 °C durante 24 h y no se realizó la etapa 3. LCMS (ESI)  $m/z = 409 [M-H]^-$  y  $455 [M+HCO_2]^-$ .
- 5 El compuesto **406** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(1-(bromometil)ciclopentil)-3-(trifluorometil)benceno, con la modificación de que la etapa 1 de la reacción se calentó a 85 °C durante 24 h. LCMS (ESI)  $m/z = 381 [M-H]^-$  y  $763 [2M-H]^-$ .
- El compuesto **407** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 404 con la modificación de que el compuesto 404 se trató con ácido trifluoroacético en diclorometano. LCMS (ESI)  $m/z = 300 [M+H]^+$  y  $322 [M+Na]^+$ .
- 10 El compuesto **408** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(2-bromoetil)-2-(trifluorometil)benceno con la modificación de que no se realizó la etapa 3. LCMS (ESI)  $m/z = 357 [M+H]^+$ .
- El compuesto **409** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando bromuro de bencilo. LCMS (ESI)  $m/z = 247 [M+H]^+$ .
- 15 El compuesto **410** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando (1-(bromometil)ciclopentil)benceno con la modificación de que la etapa 1 de la reacción se calentó a 85 °C durante 24 h. LCMS (ESI)  $m/z = 315 [M+H]^+$ .
- El compuesto **411** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 410 con la modificación de que no se realizó la etapa 3. LCMS (ESI)  $m/z = 343 [M+H]^+$ .
- El compuesto **412** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(2-bromoetil)-3-(trifluorometil)benceno. LCMS (ESI)  $m/z = 327 [M-H]^-$ .
- 20 El compuesto **413** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(2-bromoetil)-2-metoxibenceno. LCMS (ESI)  $m/z = 289 [M-H]^-$ .
- El compuesto **414** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno. LCMS (ESI)  $m/z = 289 [M-H]^-$ .
- 25 El compuesto **415** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(2-bromoetil)-4-metoxibenceno. LCMS (ESI)  $m/z = 289 [M-H]^-$ .
- El compuesto **416** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(1-bromo-2-metilpropan-2-il)-4-metilbenceno con la modificación de que la etapa 1 de la reacción se calentó a 95 °C durante 96 h. LCMS (ESI)  $m/z = 301 [M-H]^-$ .
- 30 El compuesto **417** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 4-(2-bromoetil)-1,2-dimetoxibenceno. LCMS (ESI)  $m/z = 319 [M-H]^-$ .
- El compuesto **418** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 2-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona con las modificaciones de que la etapa 1 de la reacción se realizó a TA durante 1 h y la etapa 2 se detuvo después de 1 h. LCMS (ESI)  $m/z = 301 [M+H]^+$ .
- 35 El compuesto **419** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(1-(bromometil)ciclopentil)-3,5-bis(trifluorometil)benceno con la modificación de que la etapa 1 de la reacción se calentó a 85 °C durante 24 h. LCMS (ESI)  $m/z = 449 [M-H]^-$ .
- El compuesto **420** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 419 con la modificación de que no se realizó la etapa 3. LCMS (ESI)  $m/z = 477 [M-H]^-$  y  $523 [M-HCO_2]^-$ .
- 40 El compuesto **421** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando (2-bromoetil)ciclohexano. LCMS (ESI)  $m/z = 267 [M+H]^+$ .
- El compuesto **422** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando (1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentil)metanol con la modificación de que la alquilación se realizó en condiciones de Mitsunobu ( $Ph_3P$ ; DEAD; THF; TA a 85 °C durante 12 h). LCMS (ESI)  $m/z = 353 [M-H]^-$ .
- 45 El compuesto **423** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(2-bromoetil)naftaleno. LCMS (ESI)  $m/z = 311 [M+H]^+$ .
- El compuesto **424** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(1-(bromometil)ciclopropil)-3-(trifluorometil)benceno. LCMS (ESI)  $m/z = 353 [M-H]^-$ .

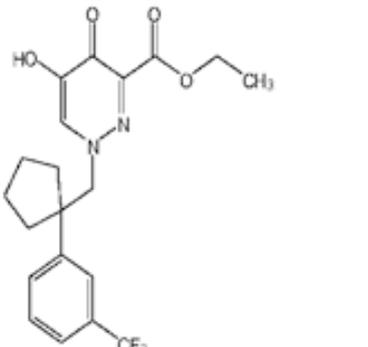
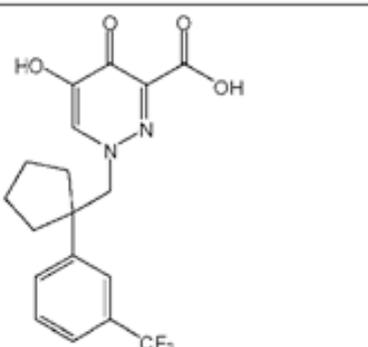
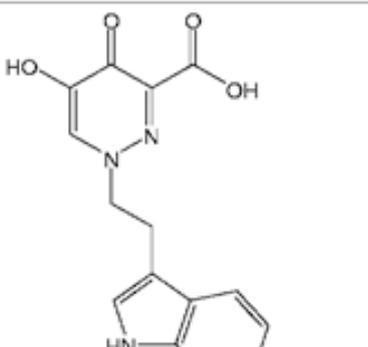
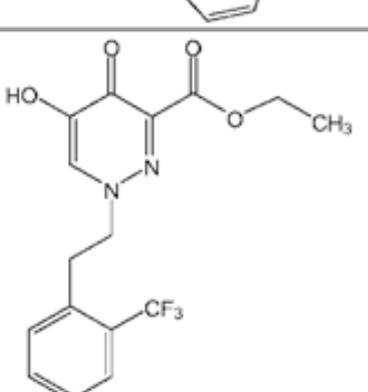
El compuesto **425** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando (1-(3-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)ciclopentil)metanol con la modificación de que la alquilación se realizó en condiciones de Mitsunobu ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ; DIAD; THF; TA a 80 °C durante 8 h). LCMS (ESI)  $m/z = 367$   $[\text{M-H}]^-$ .

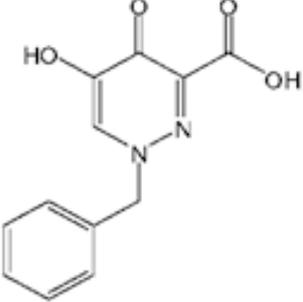
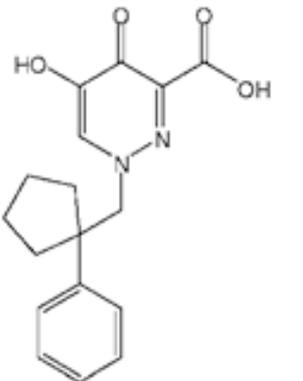
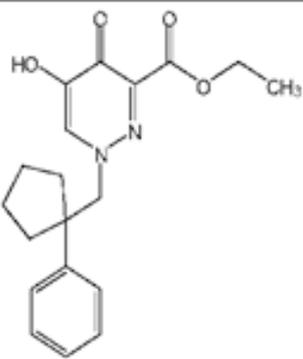
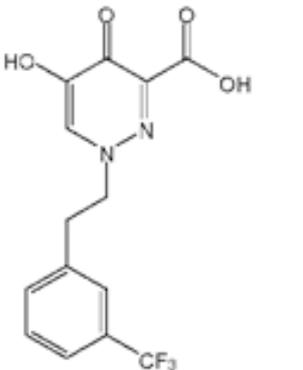
5 El compuesto **426** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 1-(1-(bromometil)ciclopropil)-4-clorobenceno. LCMS (ESI)  $m/z = 321$   $[\text{M+H}]^+$ .

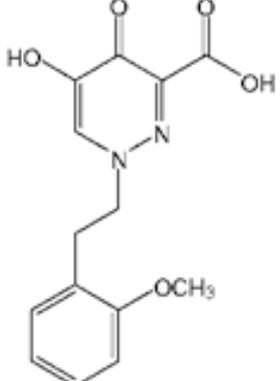
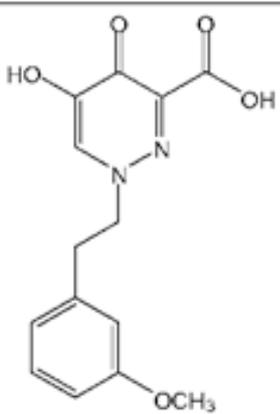
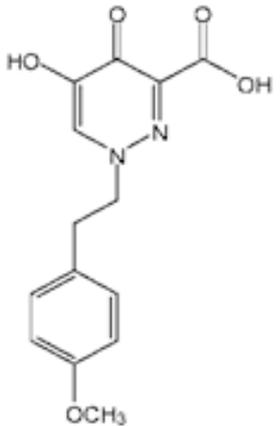
El compuesto **427** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 400 usando 2-(2-bromoetil)naftaleno. LCMS (ESI)  $m/z = 311$   $[\text{M+H}]^+$ .

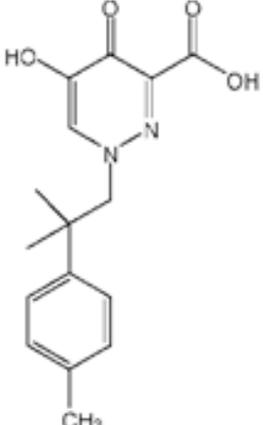
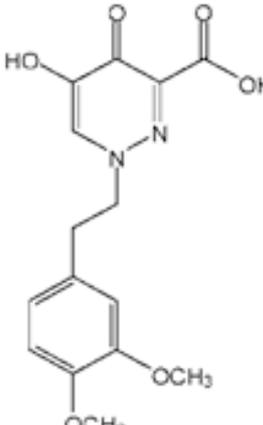
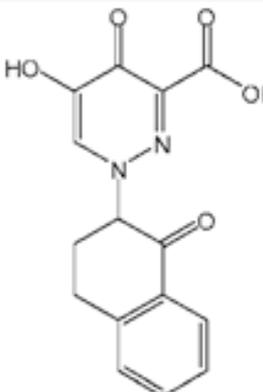
Tabla 4 - Compuestos de fórmula (I)

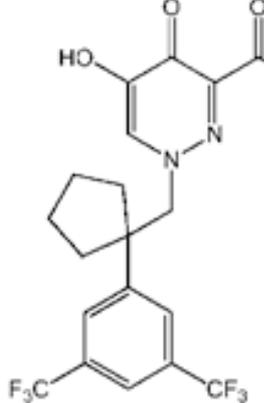
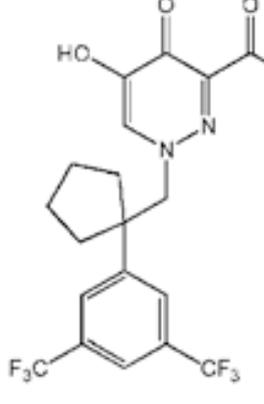
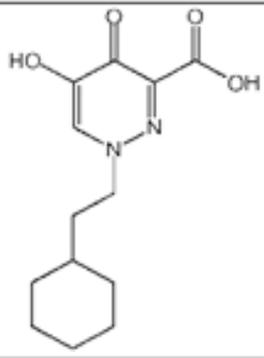
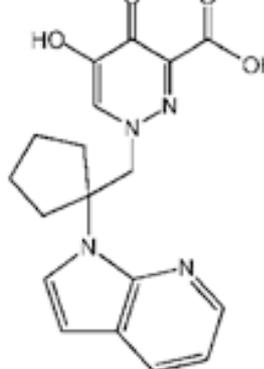
Estructura	N.º
	401
	402
	403
	404

Estructura	N.º
	405
	406
	407
	408

Estructura	N.º
	409
	410
	411
	412

Estructura	N.º
	413
	414
	415

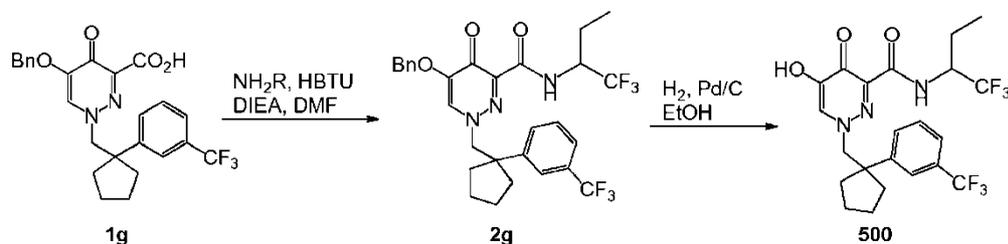
Estructura	N.º
	416
	417
	418

Estructura	N.º
	419
	420
	421
	422

Estructura	N.º	Estructura	N.º
	423		426
	424		427
	425		

## Ejemplo 8A

## 5-hidroxi-4-oxo-N-(1,1,1-trifluorobutan-2-il)-1-((1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopentil)metil)-1,4-dihidropiridazina-3-carboxamida (500)



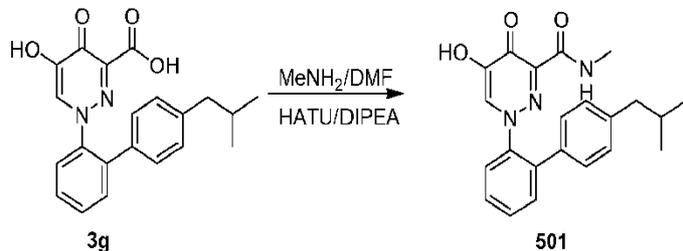
5

Se añadió diisopropiletilamina (52  $\mu\text{l}$ , 0,30 mmol) a una disolución de **1g** (28 mg, 0,059 mmol), hidrocloreto de trifluorobutamina (30 mg, 0,18 mmol) y HBTU (33 mg, 0,89 mmol) en DMF (0,3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó sucesivamente con HCl 1 N, agua (3x) y salmuera. La reacción se purificó por cromatografía (columna de 10 g, gradiente de elución de 50 % de acetato de etilo/hexano - 100 % de acetato de etilo para proporcionar **2g** (27 mg, 78 %).

10

El compuesto **2g** se desprotegió por tratamiento con una presión atmosférica (globo) de H<sub>2</sub>(g) sobre Pd al 10 %/C (3 mg) en etanol (10 ml) durante 1,5 h. La mezcla se filtró para retirar el catalizador y se concentró para proporcionar compuesto **500** puro (22,4 mg). LCMS (ESI) *m/z* = 492 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 8B



5 A una disolución agitada de **3g** (182 mg, 0,50 mmol), HATU (380 mg, 1,0 mmol) y DIPEA (516 mg, 4,0 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió MeNH<sub>2</sub>.HCl (134 mg, 2,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 4 h. Después de la conversión completa, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar compuesto **501** como un sólido blanco (50 mg, 26,5 %). LCMS (ESI) *m/z* = 378,1 [M+H]

10 El compuesto **502** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando 3,3-difluoropirrolidina. LCMS (ESI) *m/z* = 470 [M-H]<sup>-</sup> y 941 [2M-H]<sup>-</sup>.

El compuesto **503** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando 1-(trifluorometil)ciclopentanamina. LCMS (ESI) *m/z* = 516 [M-H]<sup>-</sup> y 1033 [2M-H]<sup>-</sup>.

15 El compuesto **504** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando dimetilamina. LCMS (ESI) *m/z* = 408 [M-H]<sup>-</sup> y 454 [M- HCO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>.

El compuesto **505** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando 2,2,2-trifluoroetanamina. LCMS (ESI) *m/z* = 462 [M-H]<sup>-</sup>.

20 El compuesto **506** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando metanamina y ácido 1-((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ciclopentil)metil)-5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico. LCMS (ESI) *m/z* = 462 [M-H]<sup>-</sup>.

El compuesto **507** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando ciclopropanamina. LCMS (ESI) *m/z* = 420 [M-H]<sup>-</sup>.

25 El compuesto **508** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando ciclopropanamina y ácido 1-((1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ciclopentil)metil)-5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridazina-3-carboxílico. LCMS (ESI) *m/z* = 488 [M-H]<sup>-</sup> y 977 [2M-H]<sup>-</sup>.

El compuesto **509** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando fenilmetanamina. LCMS (ESI) *m/z* = 470 [M-H]<sup>-</sup>.

El compuesto **510** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando ciclopropilmetilamina. LCMS (ESI) *m/z* = 436 [M-H]<sup>-</sup>.

30 El compuesto **511** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando metanamina. LCMS (ESI) *m/z* = 394 [M-H]<sup>-</sup> y 789 [2M-H]<sup>-</sup>.

El compuesto **512** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando metanosulfonamida con la modificación de que se preparó en primer lugar un anhídrido mixto usando cloroformiato de etilo en lugar de HBTU y posteriormente se añadió metanosulfonamida en una etapa diferente. LCMS (ESI) *m/z* = 459 [M-H]<sup>-</sup>.

35 El compuesto **513** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando compuesto 406 y 3,4-diclorobencilamina con la modificación de que se usó ácido trifluoroacético a 55 °C en lugar de Pd/C/H<sub>2</sub> para retirar el grupo O-bencilo. LCMS (ESI) *m/z* = 540 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **514** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando ciclopentanamina. LCMS (ESI) *m/z* = 448 [M-H]<sup>-</sup>.

40 El compuesto **515** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando ciclobutanamina. LCMS (ESI) *m/z* = 434 [M-H]<sup>-</sup>.

El compuesto **516** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando ciclohexanamina. LCMS (ESI)  $m/z = 462$  [M-H].

El compuesto **517** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando anilina. LCMS (ESI)  $m/z = 456$  [M-H].

- 5 El compuesto **518** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando compuesto 35 y metanamina. LCMS (ESI)  $m/z = 398$  [M+H].

El compuesto **519** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando compuesto 39 y metanamina. LCMS (ESI)  $m/z = 364$  [M+H].

- 10 El compuesto **520** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando compuesto 40 y metanamina. LCMS (ESI)  $m/z = 406$  [M+H].

El compuesto **521** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando compuesto 313 y metanamina. LCMS (ESI)  $m/z = 361$  [M+H].

El compuesto **522** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando compuesto 314 y metanamina. LCMS (ESI)  $m/z = 394$  [M+H].

- 15 El compuesto **523** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando compuesto 406 y 4-clorobencilamina con la modificación de que se usó ácido trifluoroacético a 55 °C en lugar de Pd/C/H<sub>2</sub> para retirar el grupo O-bencilo. LCMS (ESI)  $m/z = 504$  [M+H].

El compuesto **524** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando compuesto 406 y 4-metilbencilamina. LCMS (ESI)  $m/z = 484$  [M+H].

- 20 El compuesto **525** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 500 usando compuesto 406 y 4-metoxibencilamina. LCMS (ESI)  $m/z = 500$  [M-H].

Tabla 5 - Compuestos de fórmula (I)

Estructura	N.º
	502
	503
	504
	505

Estructura	N.º
	506
	507
	508

Estructura	N.º
	509
	510
	511
	512

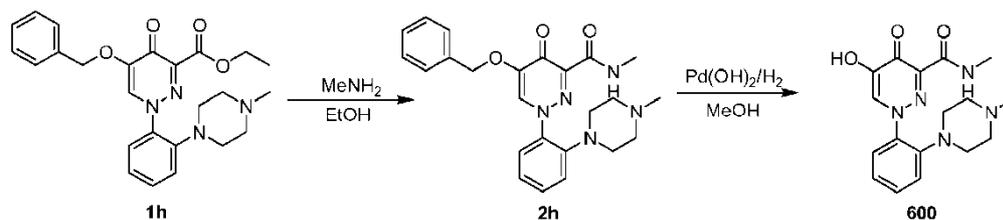
Estructura	N.º
	513
	514
	515
	516

Estructura	N.º
	517
	518
	519
	520

Estructura	N.º
	521
	522
	523
	524
	525

**Ejemplo 9A**

**1,4-dihidro-5-hidroxi-N-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-4-oxopiridazina-3-carboxamida (600)**

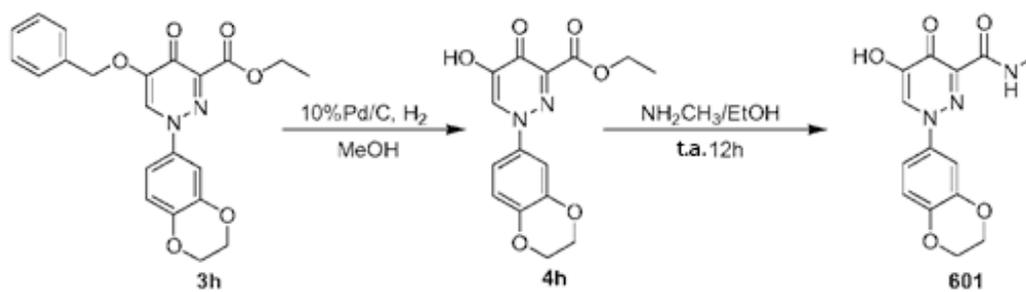


A una disolución de metilamina al 30 % en EtOH (20 ml), se le añadió una porción de **1h** (200 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Después de la conversión completa, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo que contenía **2h** se usó sin purificación adicional.

- 5 Una mezcla de **2h** (100 mg, 0,23 mmol) y Pd (OH)<sub>2</sub> (30 mg) en MeOH (20 ml) se agitó a 20 °C durante 4 h en atmósfera de H<sub>2</sub> (15 psi). Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró para dar un producto en bruto, que después se purificó por cristalización en EtOH para dar compuesto **600** como un sólido amarillento (50 mg, 63,2 %). LCMS (ESI)  $m/z = 344,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 9B

- 10 **1,4-dihidro-1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-5-hidroxi-N-metil-4-oxopiridazina-3-carboxamida (601)**



- 15 Una suspensión de **3h** (200 mg, 0,49 mmol) y Pd al 10 %/C (50 mg) en EtOH/DMF (1:1, 10 ml) se agitó a TA en atmósfera de H<sub>2</sub> (1,0 atm.) durante 30 min. Después de la conversión completa, la mezcla se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en PE:EtOAc (1:3) para dar el **4h** puro como un sólido amarillento (130 mg, 83,4 %).

A una disolución de metilamina al 30 % en EtOH (10 ml), se le añadió una porción de **4h** (130 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. Después de la conversión completa, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se redisolvió mediante EtOH (10 ml) y se concentró al vacío para proporcionar compuesto **601** como un sólido amarillento (100 mg, 80,4 %). LCMS (ESI)  $m/z = 303,9$  [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 El compuesto **602** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando amoniaco y el compuesto **1g**. LCMS (ESI)  $m/z = 380$  [M-H]<sup>-</sup> y 761 [2M-H]<sup>-</sup>.

El compuesto **603** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 24. LCMS (ESI)  $m/z = 386$  [M+H]<sup>+</sup>.

- 25 El compuesto **604** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 600 usando metilamina y compuesto 413. LCMS (ESI)  $m/z = 304$  [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **605** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando bencilamina y compuesto 24. LCMS (ESI)  $m/z = 462$  [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **606** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 421. LCMS (ESI)  $m/z = 280$  [M+H]<sup>+</sup>.

- 30 El compuesto **607** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 600 usando metilamina y compuesto 416. LCMS (ESI)  $m/z = 314$  [M-H]<sup>-</sup>.

El compuesto **608** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 600 usando metilamina y compuesto 412. LCMS (ESI)  $m/z = 340$  [M-H]<sup>-</sup>.

- 35 El compuesto **609** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 600 usando metilamina y compuesto 422. LCMS (ESI)  $m/z = 366$  [M-H]<sup>-</sup>.

- El compuesto **610** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 319. LCMS (ESI)  $m/z = 406$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **611** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 318. LCMS (ESI)  $m/z = 352$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 5 El compuesto **612** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 322. LCMS (ESI)  $m/z = 386$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **613** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 320. LCMS (ESI)  $m/z = 361$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 El compuesto **614** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 423. LCMS (ESI)  $m/z = 324$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **615** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 205. LCMS (ESI)  $m/z = 358$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **616** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 209. LCMS (ESI)  $m/z = 357$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 El compuesto **617** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 24. LCMS (ESI)  $m/z = 372$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **618** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 313 con la modificación de que el precursor de éster/éter se trató con yoduro de metilo y carbonato de potasio en DMF antes de la desbencilación y la formación de amida. LCMS (ESI)  $m/z = 375$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 El compuesto **619** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 316 o siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 300 usando ácido (5a,9a-dihidrobenzo[b,d]furan-2-il)borónico. LCMS (ESI)  $m/z = 450$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **620** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 320 con la modificación de que el precursor de éster/éter se trató con yoduro de metilo y carbonato de potasio en DMF antes de la desbencilación y la formación de amida. LCMS (ESI)  $m/z = 375$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 El compuesto **621** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 600 usando metilamina y compuesto 424. LCMS (ESI)  $m/z = 366$  [M-H]<sup>-</sup>.
- El compuesto **622** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 600 usando metilamina y compuesto 425. LCMS (ESI)  $m/z = 380$  [M-H]<sup>-</sup>.
- 30 El compuesto **623** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 600 usando 2-metilbencilamina y compuesto 406. LCMS (ESI)  $m/z = 380$  [M-H]<sup>-</sup>.
- El compuesto **624** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 600 usando 2-metoxibencilamina y compuesto 406. LCMS (ESI)  $m/z = 500$  [M-H]<sup>-</sup>.
- 35 El compuesto **625** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 600 usando benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanamina y compuesto 406. LCMS (ESI)  $m/z = 514$  [M-H]<sup>-</sup>.
- El compuesto **626** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando amoníaco y compuesto 424. LCMS (ESI)  $m/z = 352$  [M-H]<sup>-</sup>.
- El compuesto **627** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 410. LCMS (ESI)  $m/z = 328$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 40 El compuesto **628** se obtuvo siguiendo en primer lugar el procedimiento para obtener compuesto 6d usando 1,2,3,4-tetrahidroquinolina y después siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina. LCMS (ESI)  $m/z = 377$  [M+H]<sup>+</sup>.
- El compuesto **629** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 323. LCMS (ESI)  $m/z = 386$  [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 El compuesto **630** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 325. LCMS (ESI)  $m/z = 394$  [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **631** se obtuvo siguiendo en primer lugar el procedimiento para obtener compuesto 3e usando ácido (2-(piperidin-1-il)fenil)borónico y después siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina. LCMS (ESI)  $m/z = 405 [M+H]^+$ .

5 El compuesto **632** se obtuvo siguiendo en primer lugar el procedimiento para obtener compuesto 6d usando indolina y después siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina. LCMS (ESI)  $m/z = 363 [M+H]^+$ .

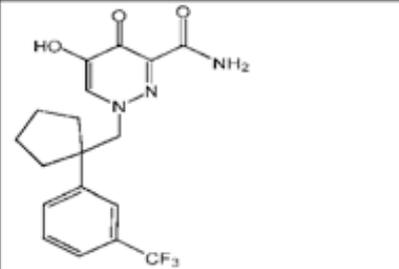
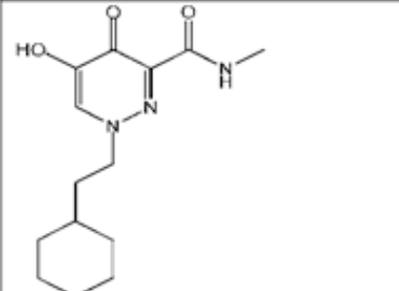
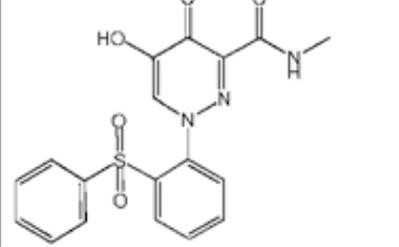
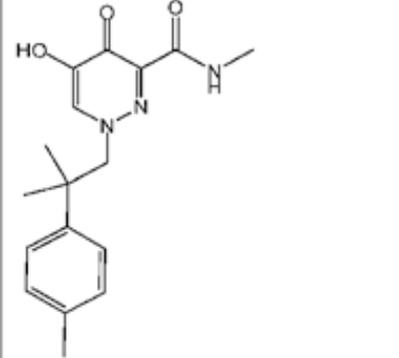
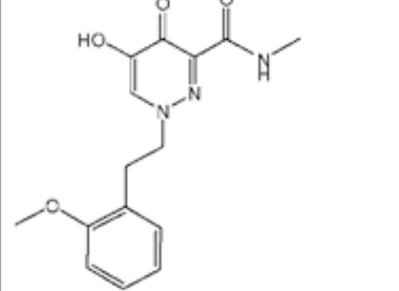
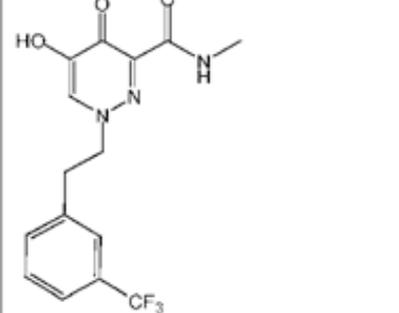
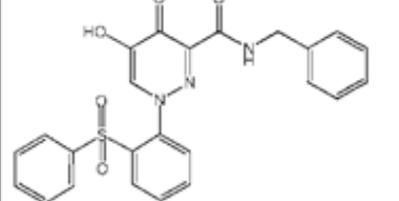
El compuesto **633** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 326. LCMS (ESI)  $m/z = 380 [M+H]^+$ .

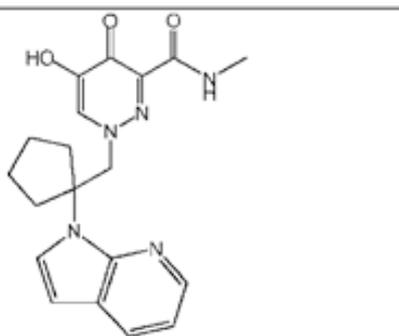
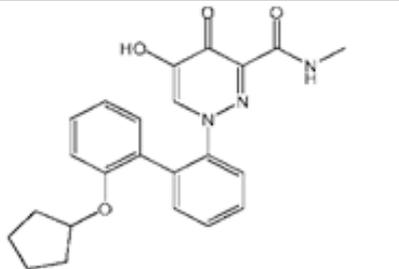
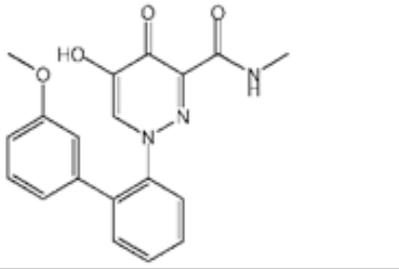
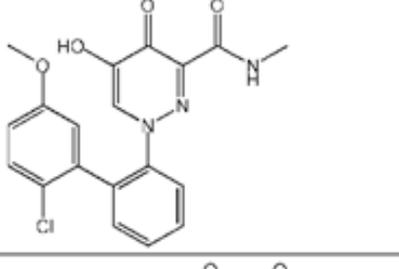
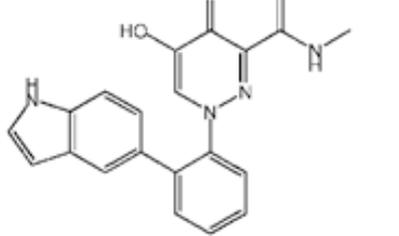
10 El compuesto **634** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 426. LCMS (ESI)  $m/z = 334 [M+H]^+$ .

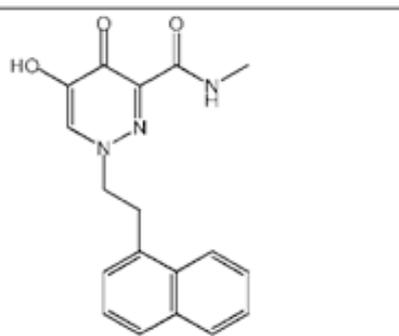
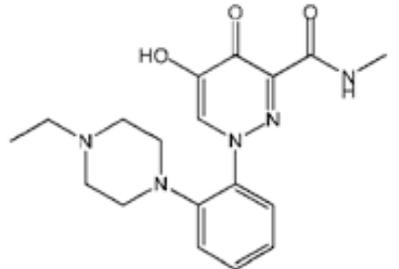
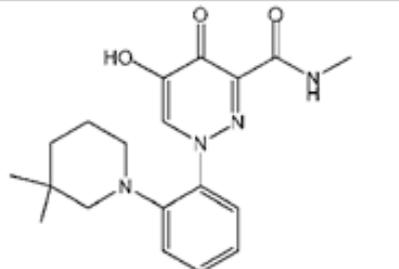
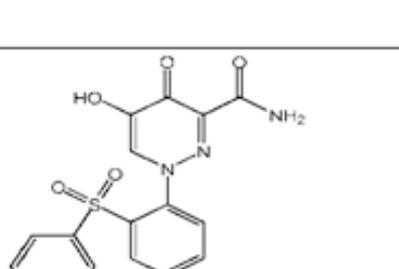
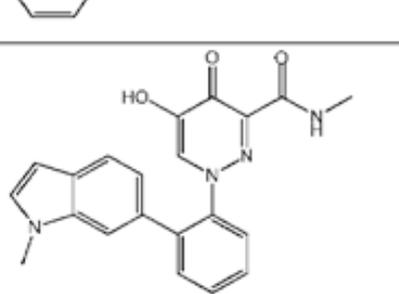
El compuesto **635** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 601 usando metilamina y compuesto 427. LCMS (ESI)  $m/z = 324 [M+H]^+$ .

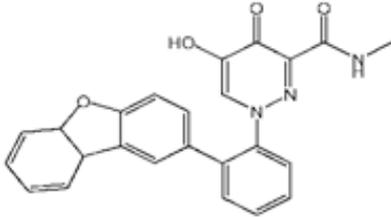
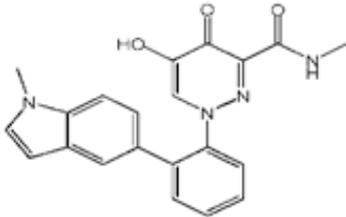
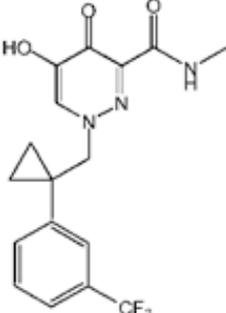
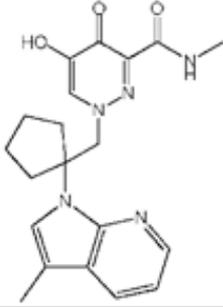
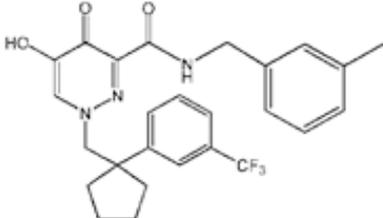
15 El compuesto **636** se obtuvo siguiendo el procedimiento para obtener compuesto 614 con la modificación de que el compuesto 614 se trató con anhídrido acético y diisopropiletilamina en diclorometano a TA durante 2 h. LCMS (ESI)  $m/z = 366 [M+H]^+$ .

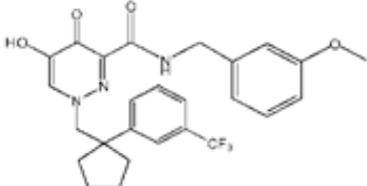
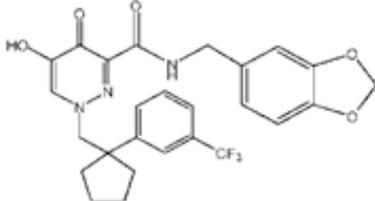
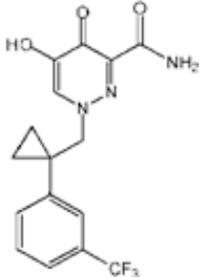
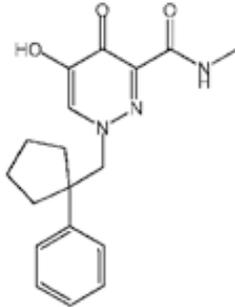
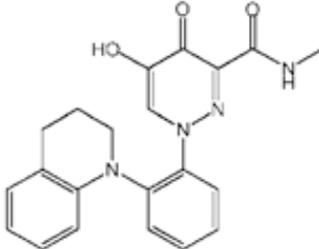
Tabla 6 - Compuestos de fórmula (I)

Estructura	N.º	Estructura	N.º
	602		606
	603		607
	604		608
	605		

Estructura	N.º
	609
	610
	611
	612
	613

Estructura	N.º
	614
	615
	616
	617
	618

Estructura	N.º
	619
	620
	621
	622
	623

Estructura	N.º
	624
	625
	626
	627
	628

Estructura	N.º
	629
	630
	631
	632
	633

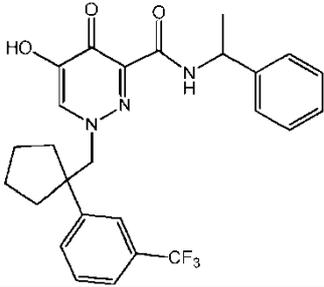
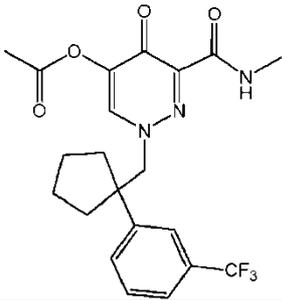
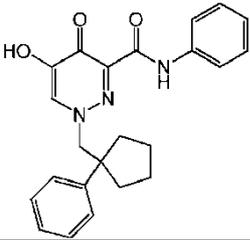
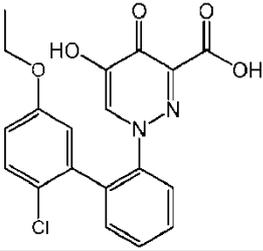
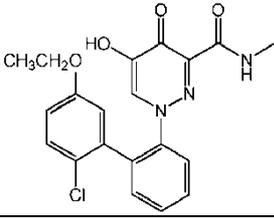
Estructura	N.º
	634
	635
	636

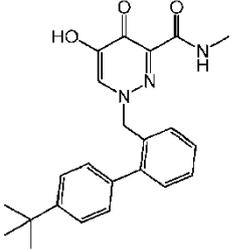
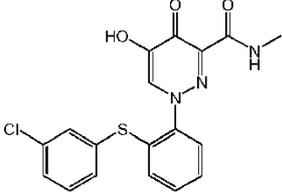
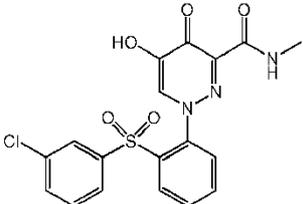
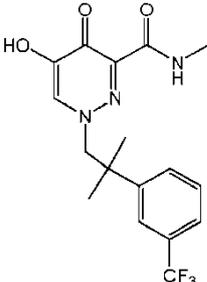
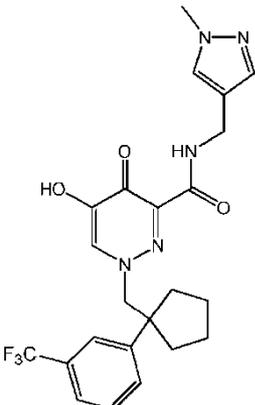
**Ejemplo 10**

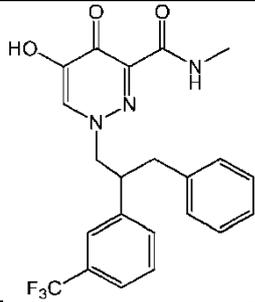
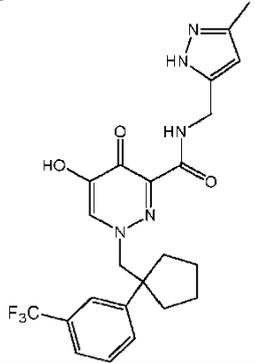
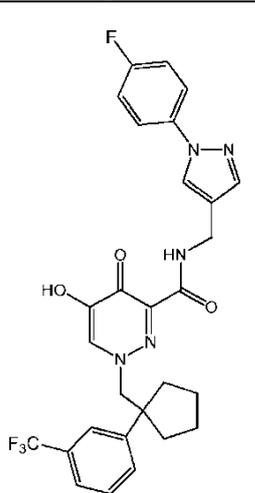
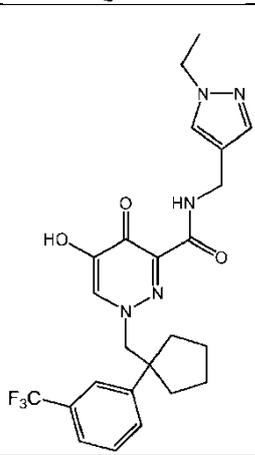
**Compuestos de fórmulas (I) y (II)**

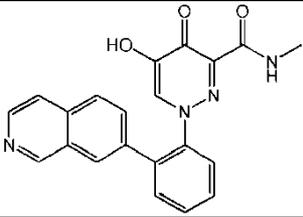
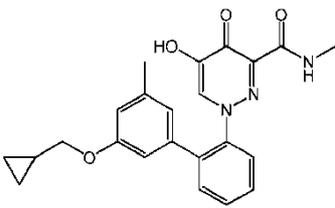
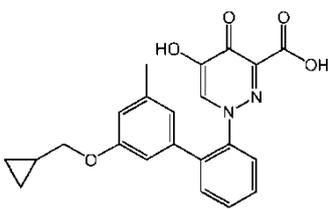
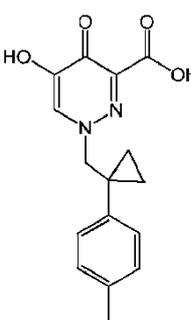
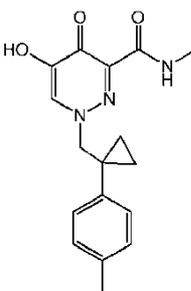
5 Las síntesis anteriores son ejemplares y pueden usarse como punto de partida para preparar compuestos adicionales de fórmulas (I) y (II). Se muestran ejemplos de compuestos adicionales de fórmulas (I) y (II) en las tablas 7-9. Estos compuestos pueden prepararse de diversas maneras, incluyendo aquellos esquemas sintéticos mostrados y descritos en la presente memoria. Los expertos en la materia serán capaces de reconocer modificaciones de las síntesis divulgadas y de idear rutas basándose en las divulgaciones de la presente memoria; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

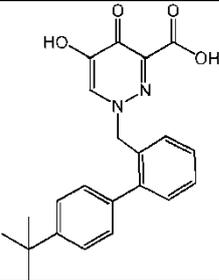
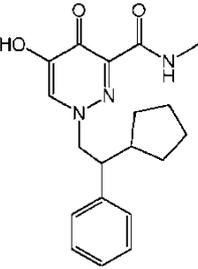
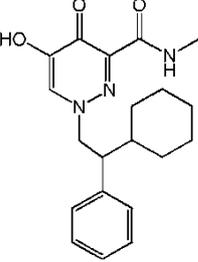
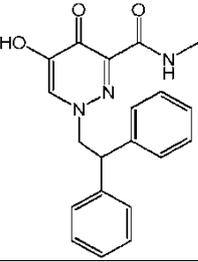
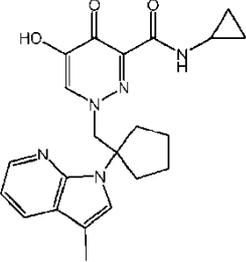
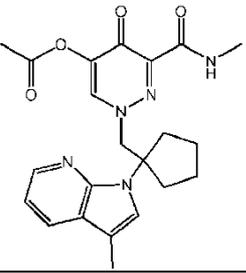
Tabla 7

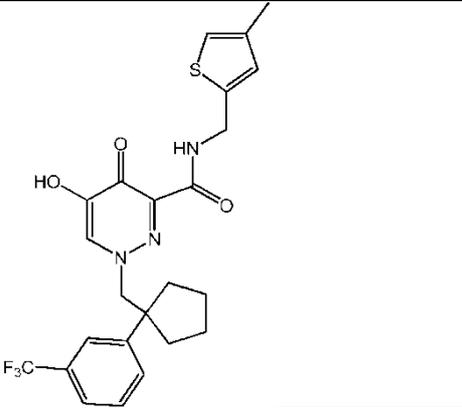
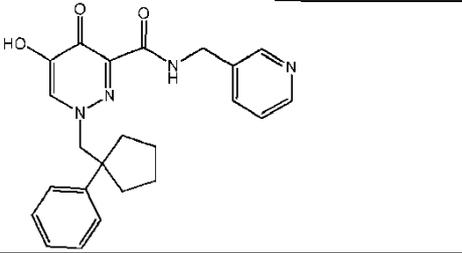
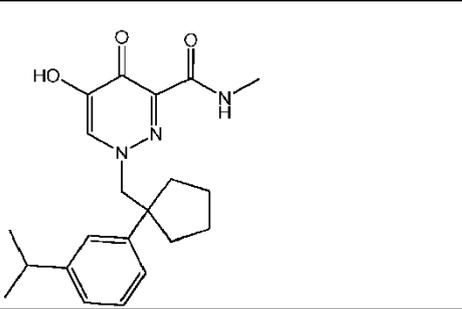
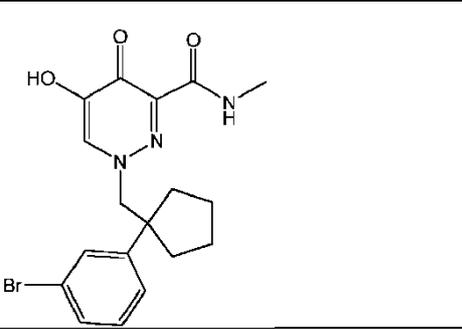
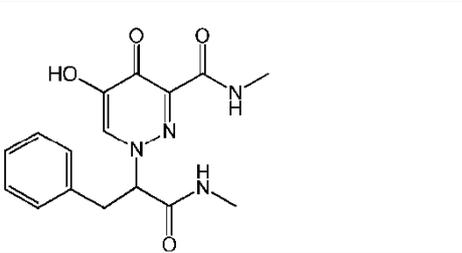
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
	637	486
	638	438
	639	390
	640	387
	641	400
	642	392

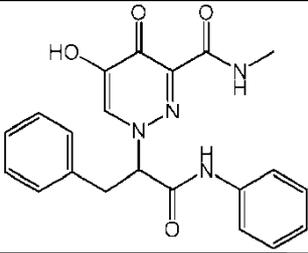
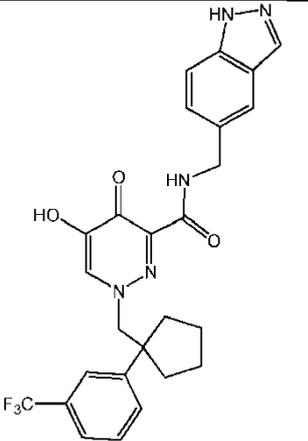
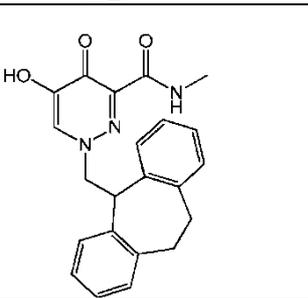
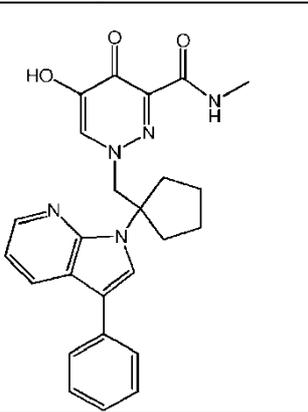
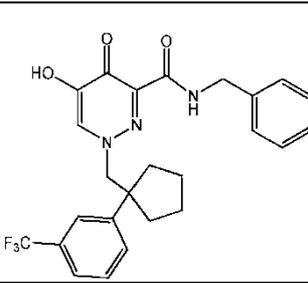
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	643	388
	644	420
	645	370
	646	476
	647	432

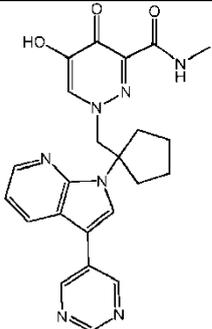
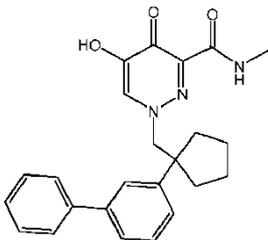
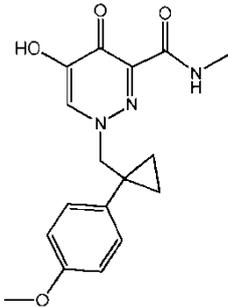
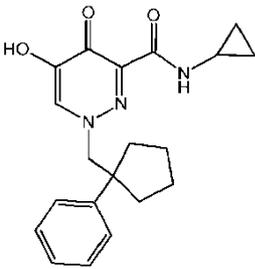
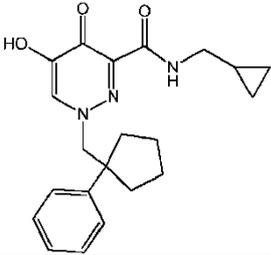
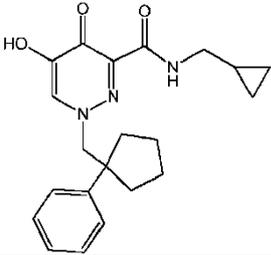
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	<b>648</b>	476
	<b>649</b>	556
	<b>650</b>	490
	<b>651</b>	373

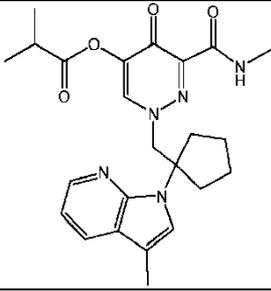
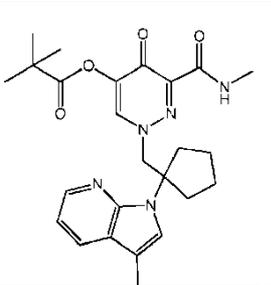
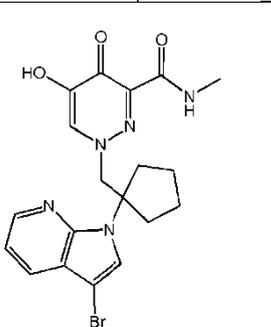
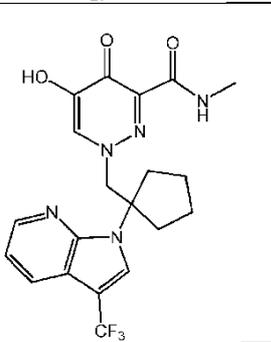
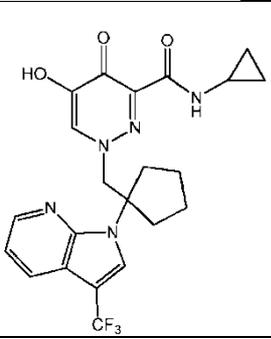
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	652	406
	653	393
	654	336
	655	301
	656	314
	657	379

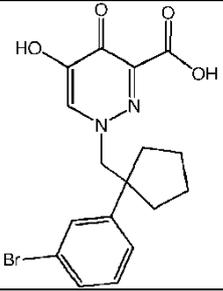
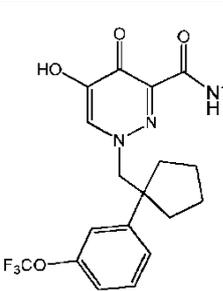
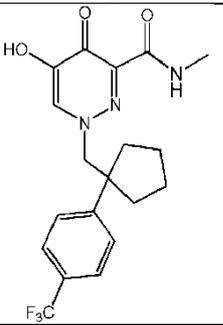
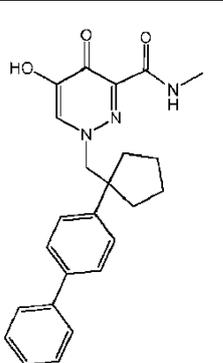
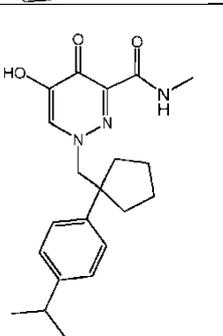
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	658	342
	659	356
	660	350
	661	408
	662	424
	663	492

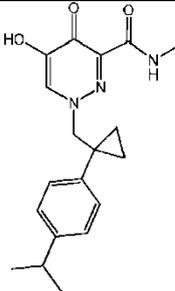
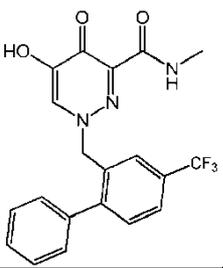
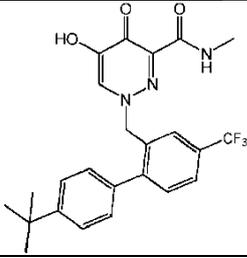
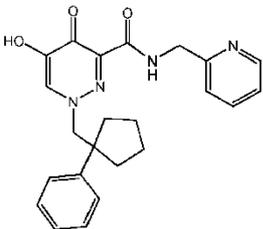
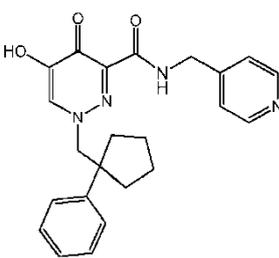
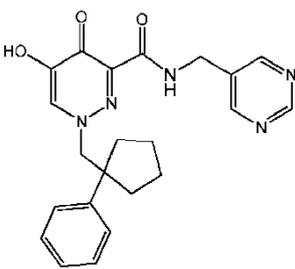
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	664	405
	665	370
	666	407
	667	331
	668	393

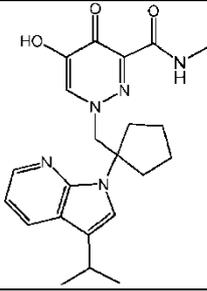
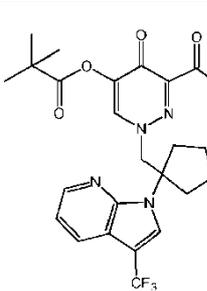
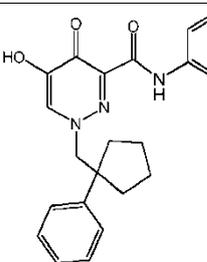
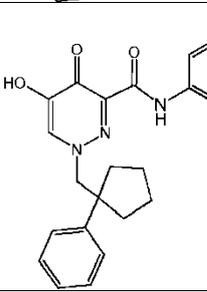
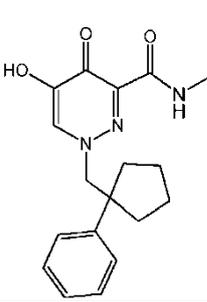
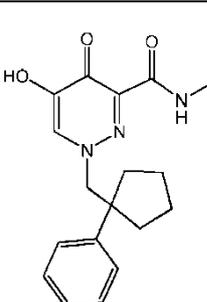
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	669	512
	670	376
	671	444
	672	539
	673	446

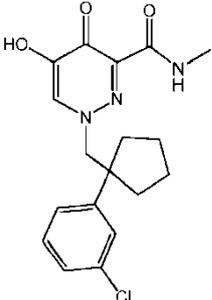
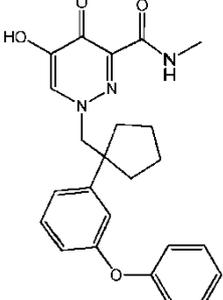
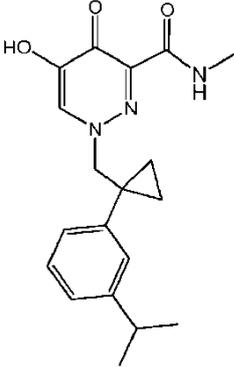
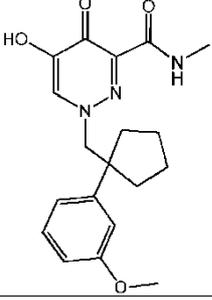
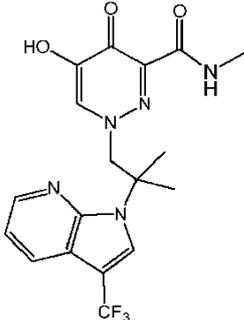
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	674	404
	675	330
	676	354
	677	368
	678	452

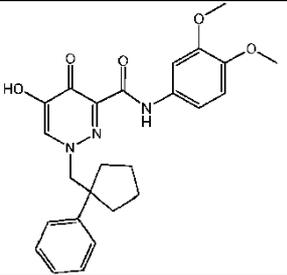
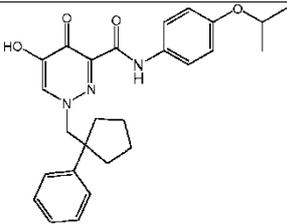
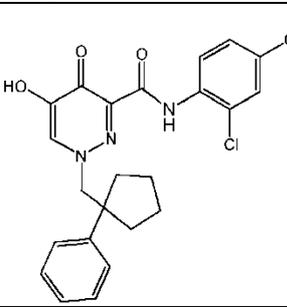
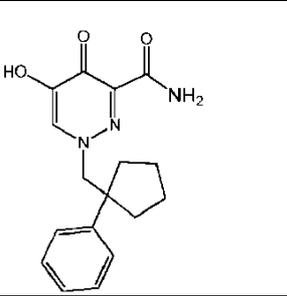
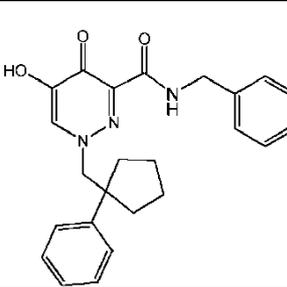
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	679	466
	680	446
	681	436
	682	462
	683	393

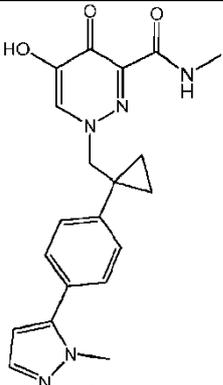
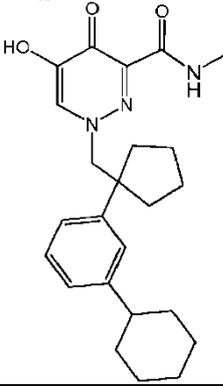
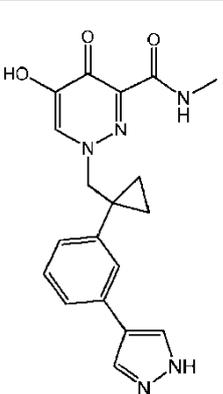
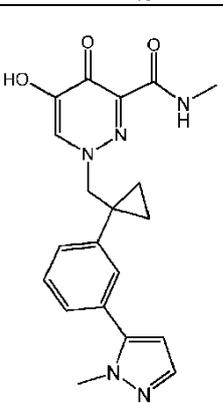
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	<b>684</b>	412
	<b>685</b>	396
	<b>686</b>	404
	<b>687</b>	370
	<b>688</b>	342

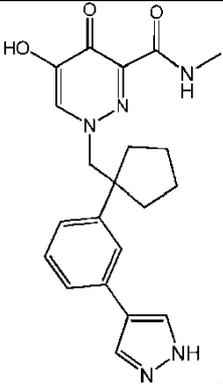
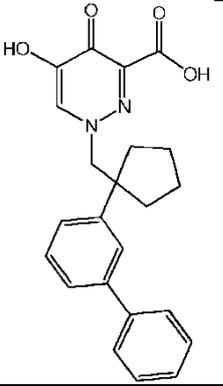
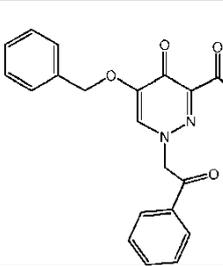
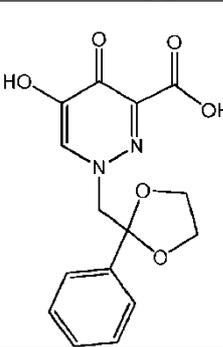
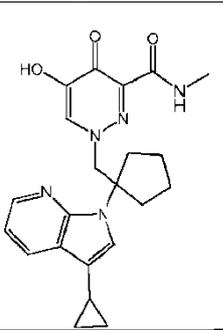
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	689	404
	690	460
	691	405
	692	405
	693	406
	694	410

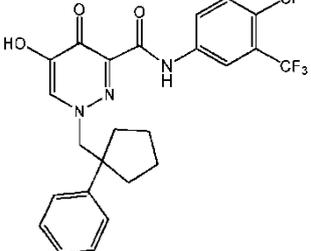
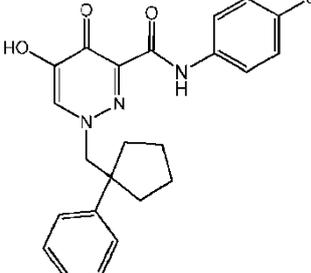
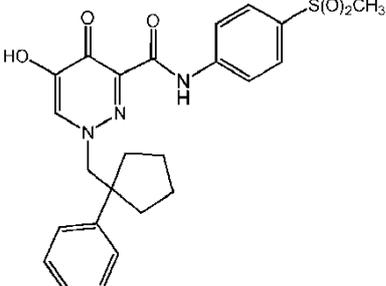
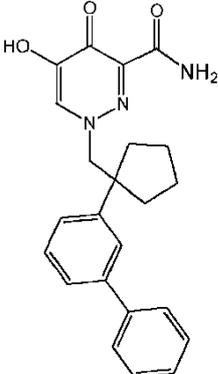
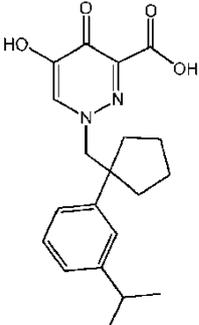
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	695	520
	696	482
	697	420
	698	404
	699	406

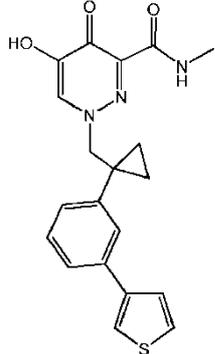
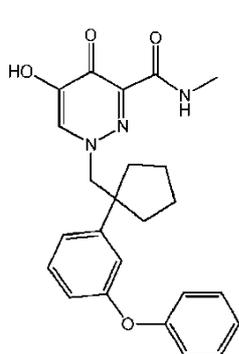
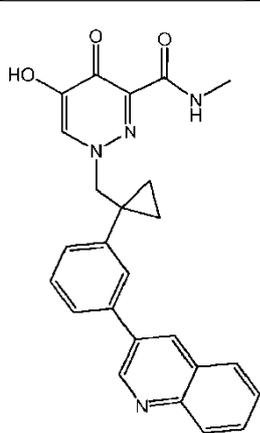
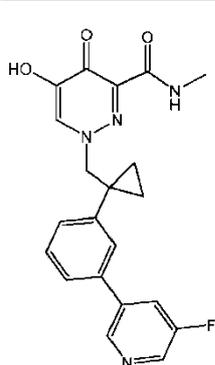
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
	700	362
	701	420
	702	342
	703	358
	704	410
	705	450

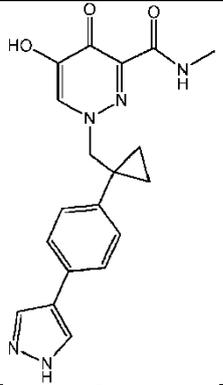
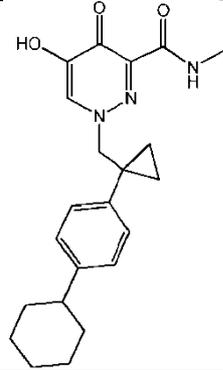
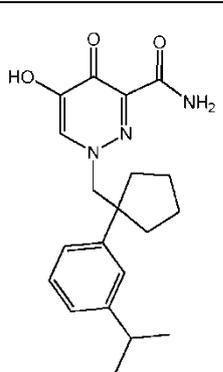
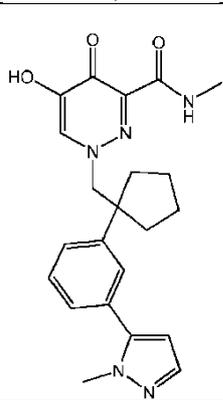
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	706	448
	707	458
	708	314
	709	456
	710	380

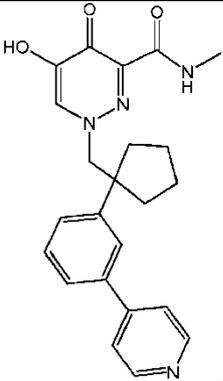
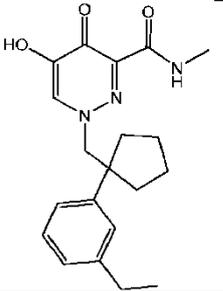
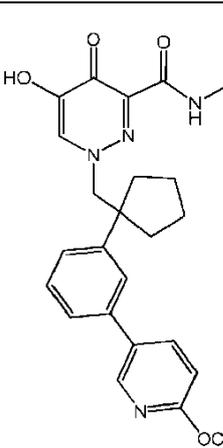
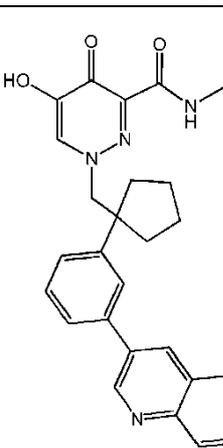
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	711	410
	712	366
	713	380
	714	394

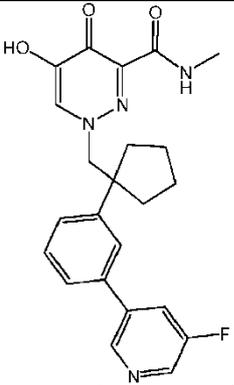
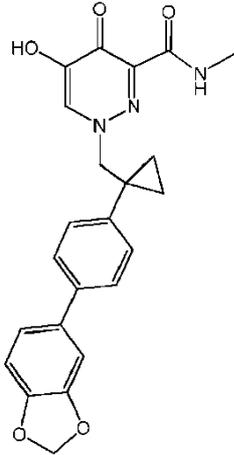
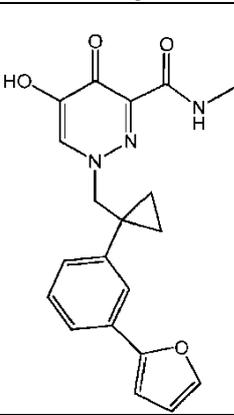
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	715	391
	716	393
	717	319
	718	408
	719	492

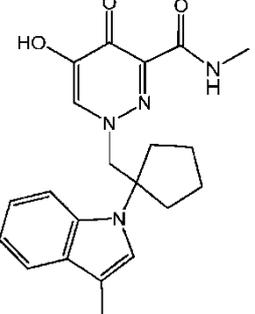
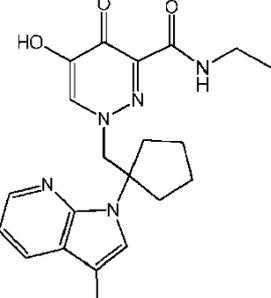
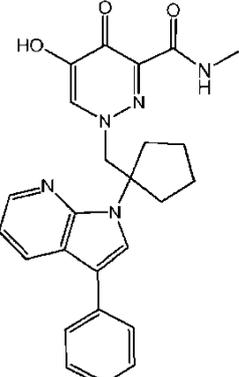
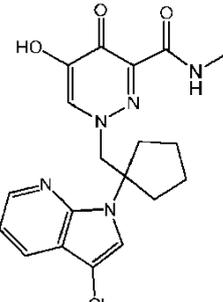
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	720	424
	721	468
	722	390
	723	357
	724	382

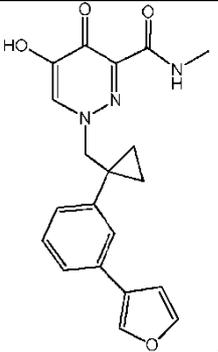
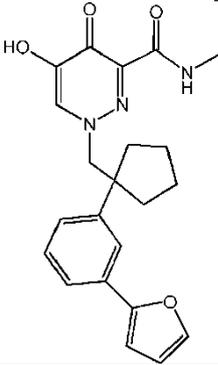
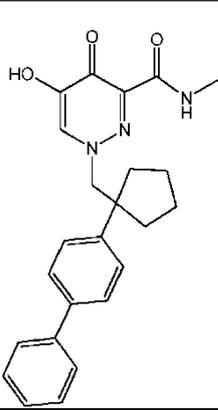
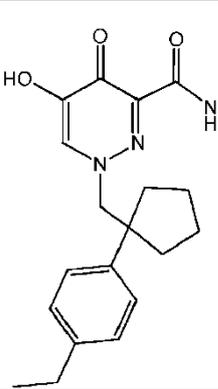
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	725	420
	726	427
	727	395
	728	366

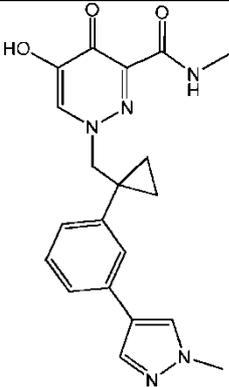
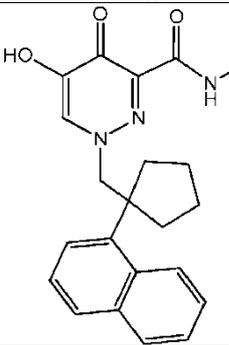
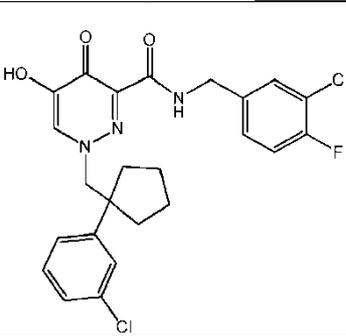
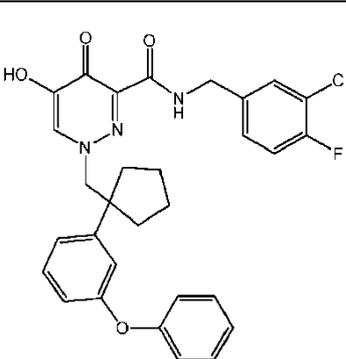
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	729	382
	730	356
	731	408
	732	405

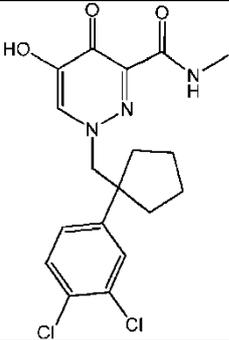
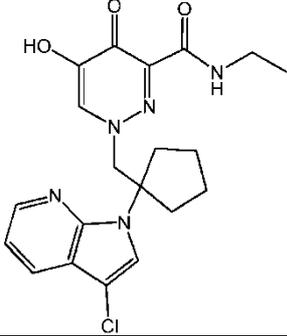
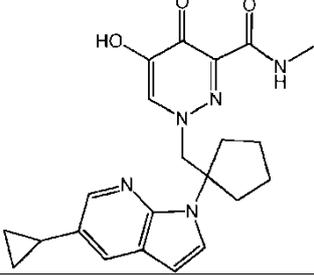
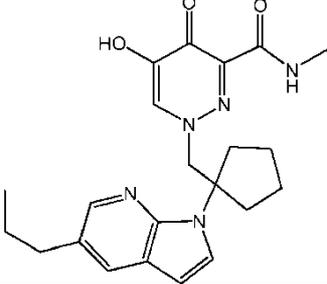
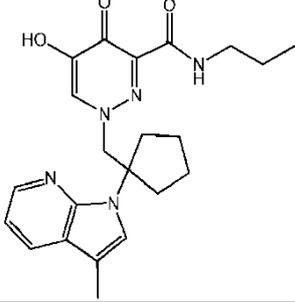
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	733	356
	734	435
	735	455
	736	423

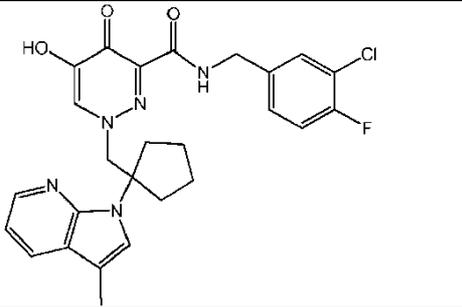
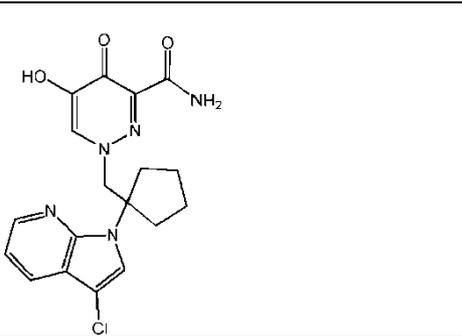
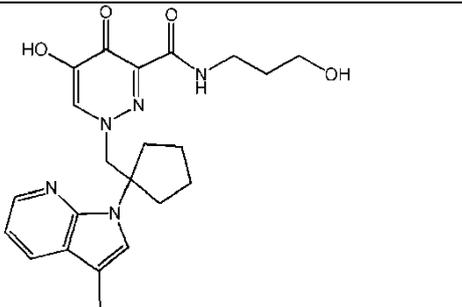
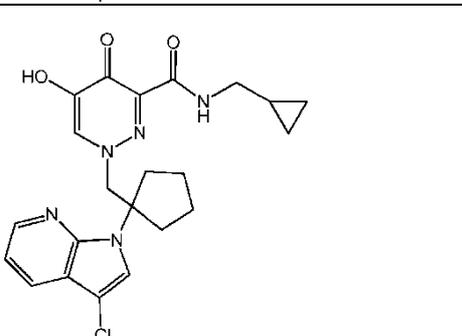
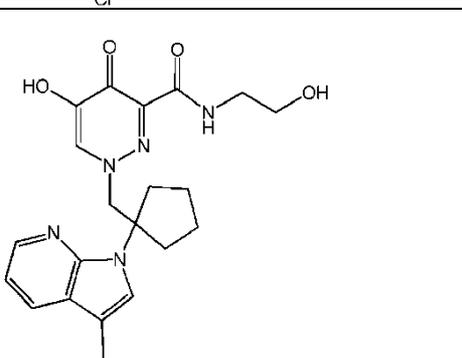
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
	737	420
	738	354
	739	366
	740	381

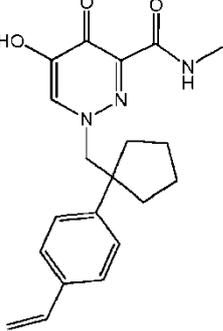
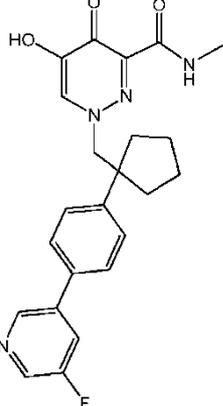
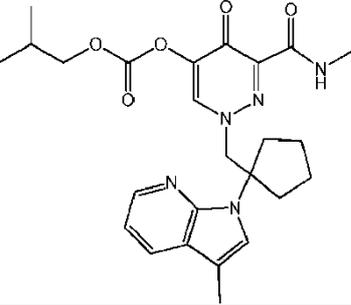
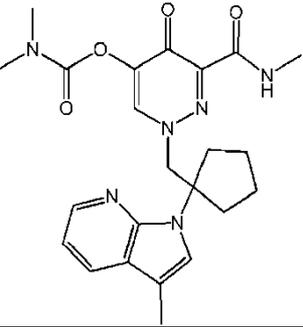
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	741	396
	742	444
	743	402
	744	366

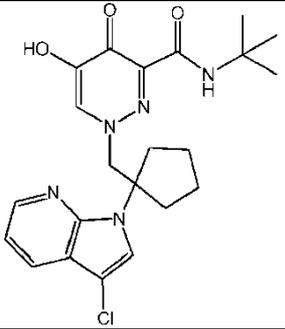
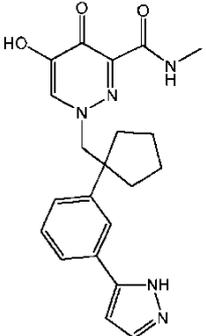
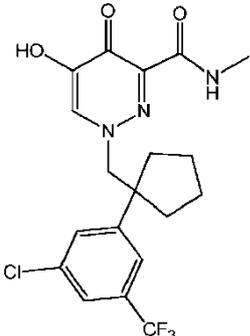
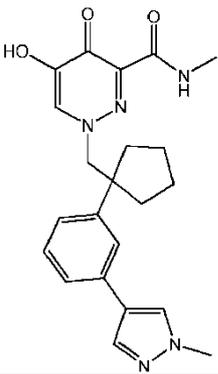
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	745	394
	746	533
	747	356
	748	380

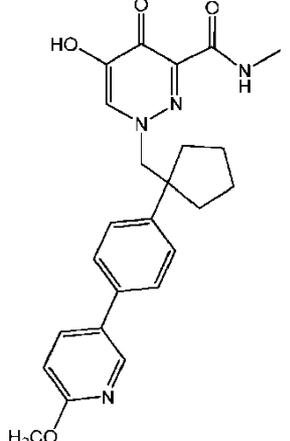
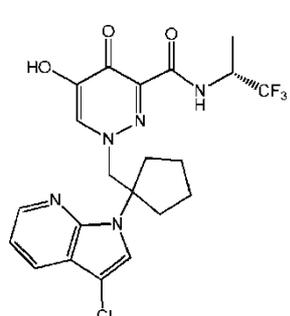
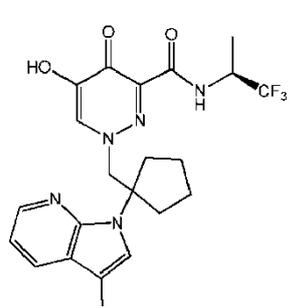
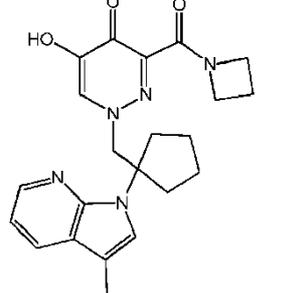
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	749	378
	750	490
	751	549
	752	396

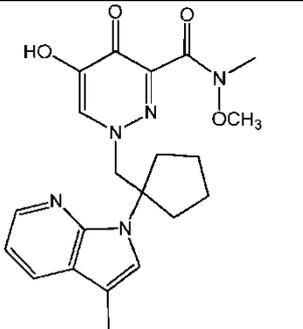
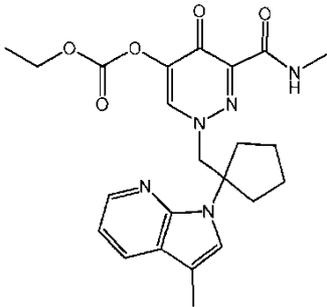
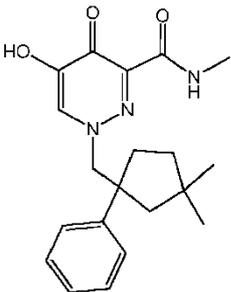
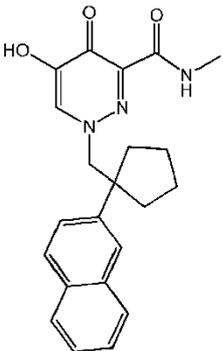
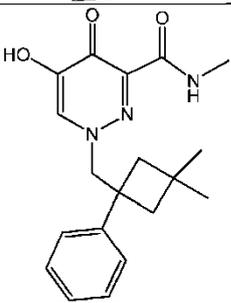
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	753	416
	754	408
	755	410
	756	410
	757	510

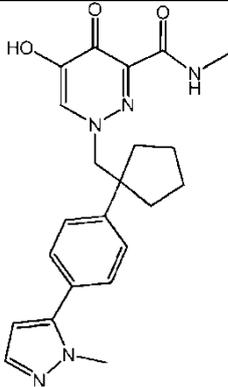
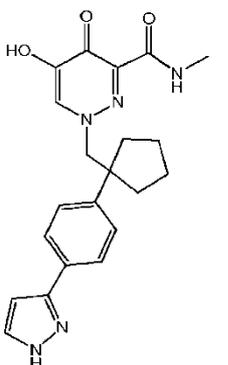
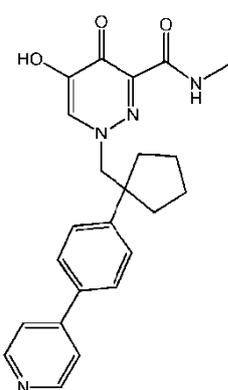
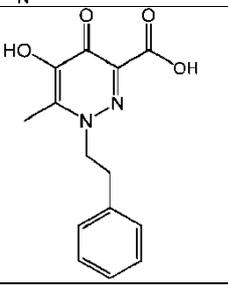
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	758	388
	759	426
	760	442
	761	412
	762	354

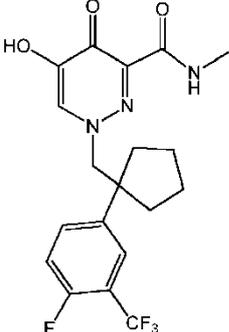
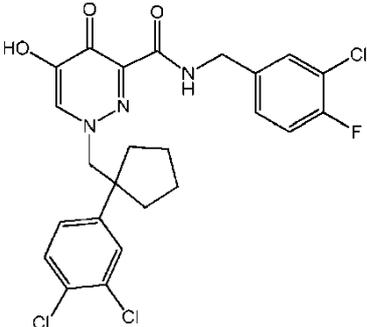
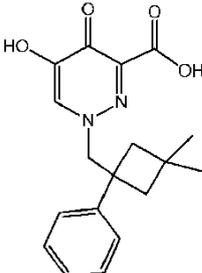
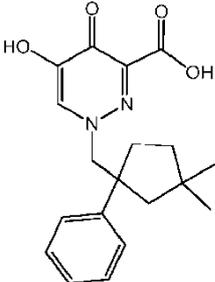
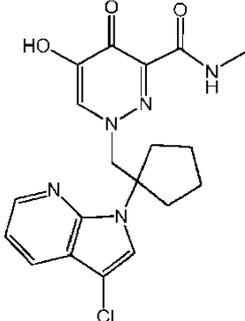
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	763	423
	764	482
	765	453
	766	444

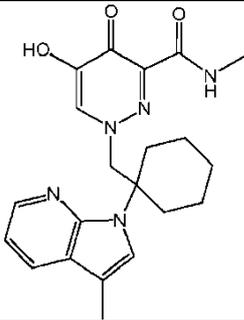
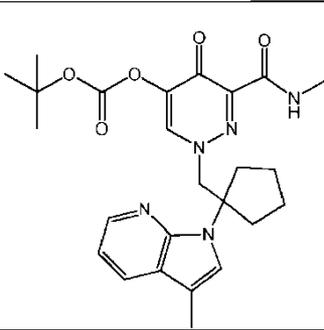
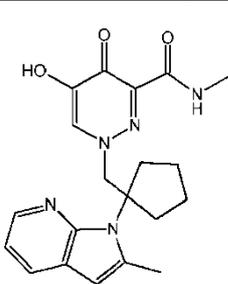
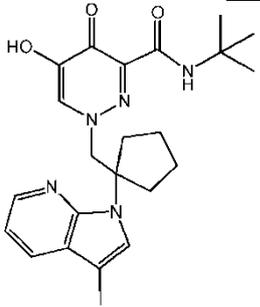
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	767	394
	768	430
	769	408
	770	435

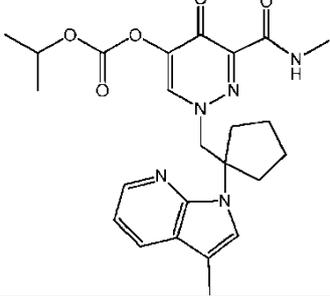
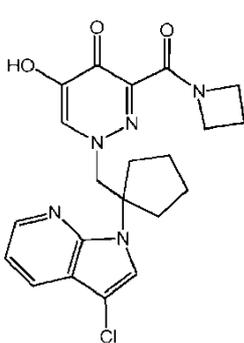
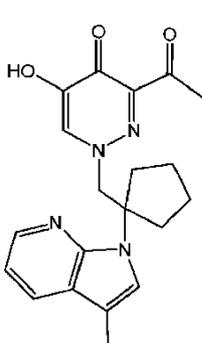
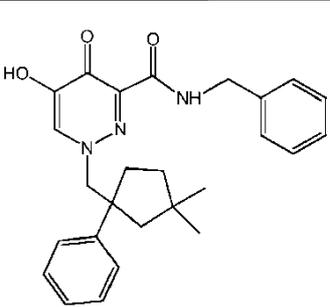
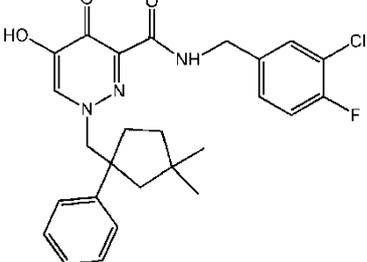
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	771	484
	772	484
	773	408
	774	412

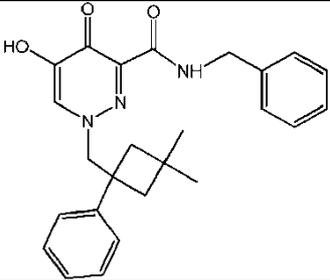
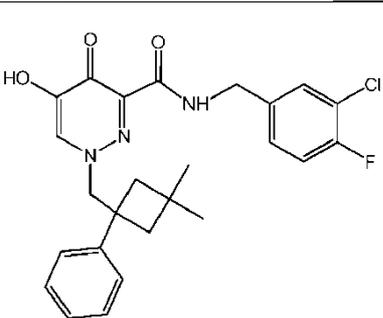
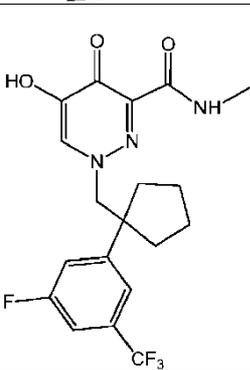
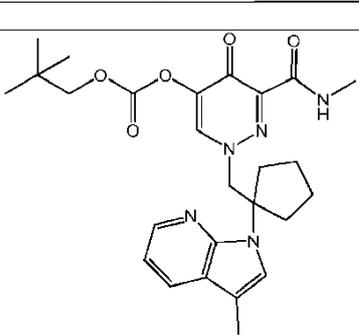
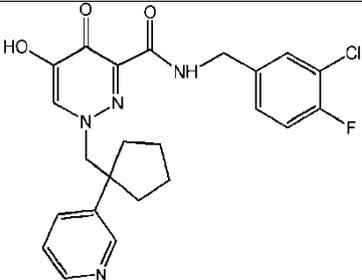
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	775	454
	776	356
	777	378
	778	342
	779	408

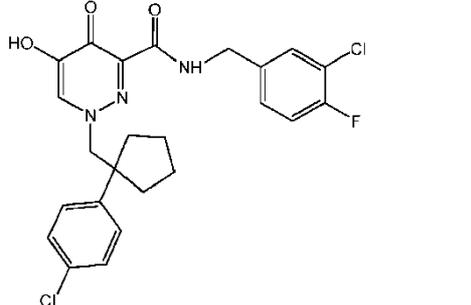
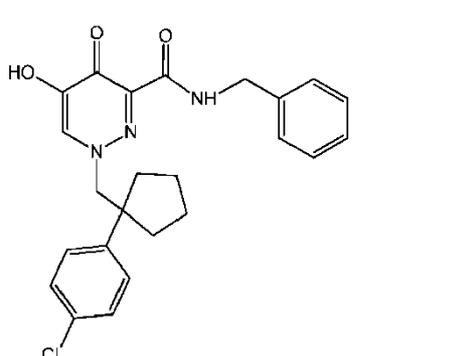
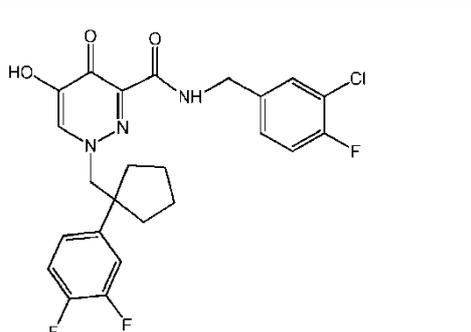
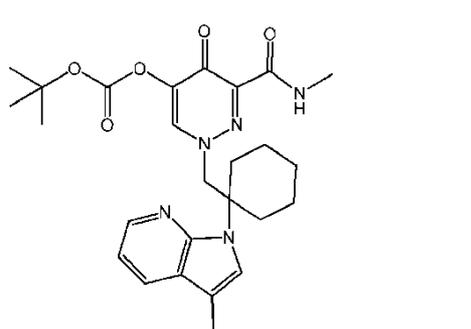
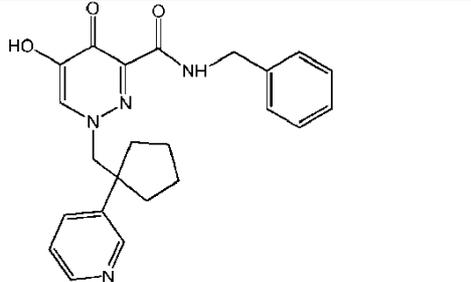
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	780	394
	781	405
	782	275
	783	414

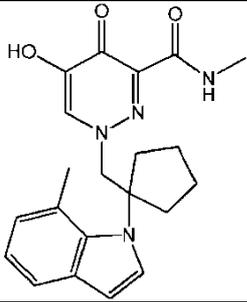
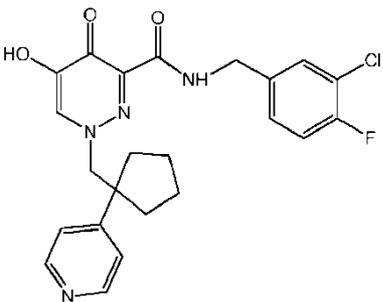
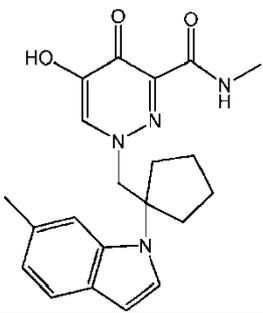
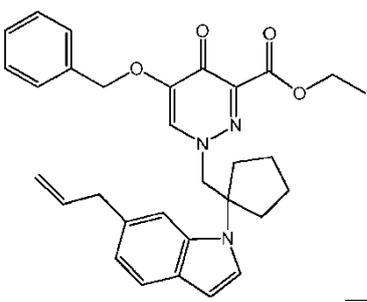
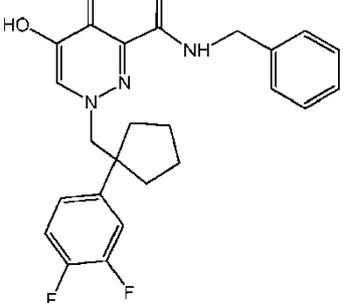
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	784	524
	785	329
	786	343
	787	401
	788	396

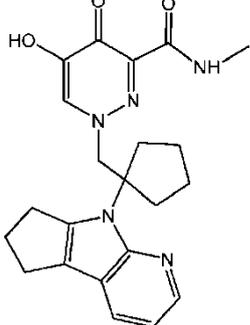
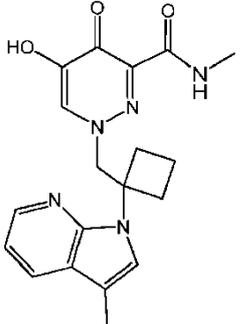
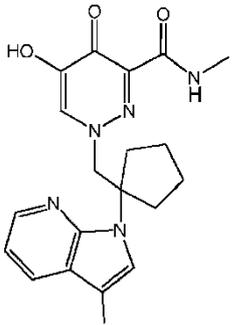
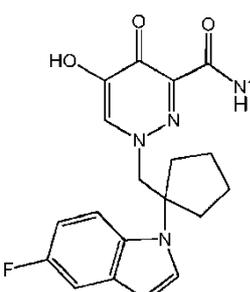
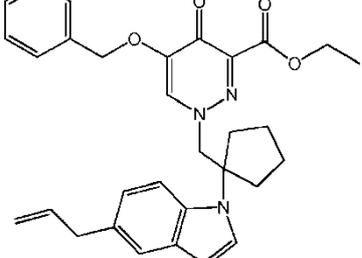
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	789	482
	790	382
	791	370
	792	424
	793	468

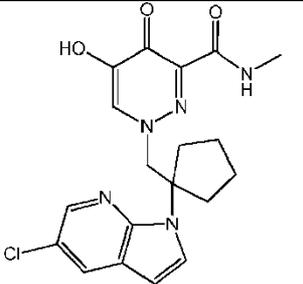
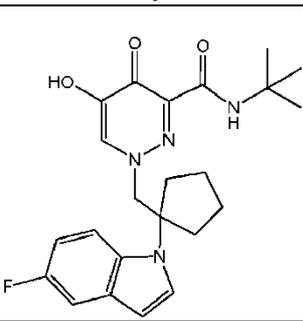
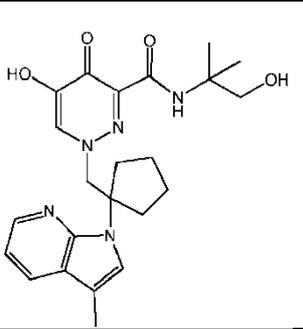
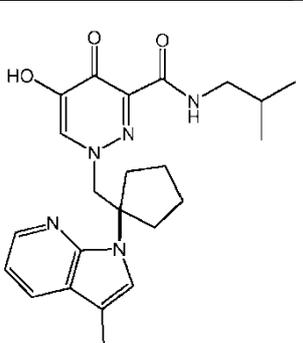
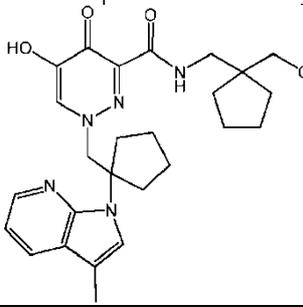
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	794	428
	795	367
	796	432
	797	484
	798	418

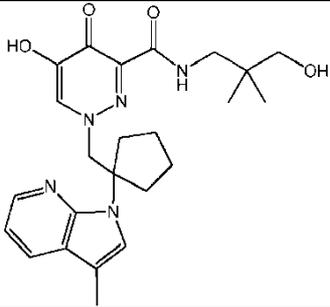
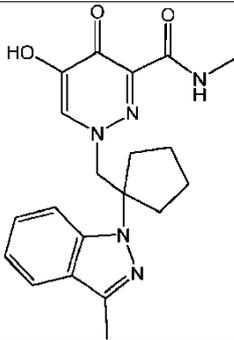
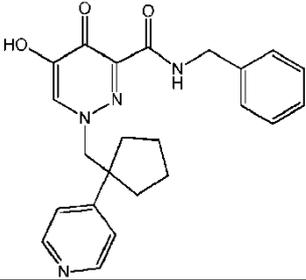
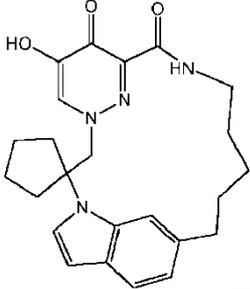
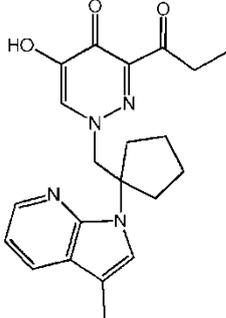
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	799	470
	800	414
	801	496
	802	457
	803	490

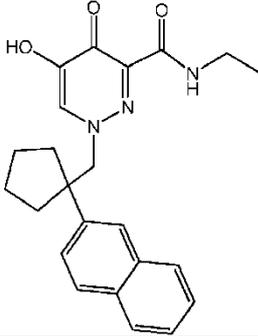
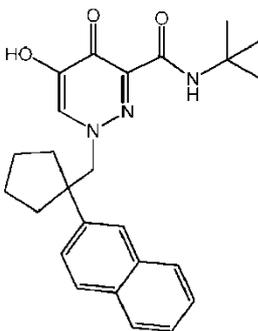
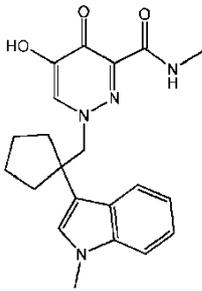
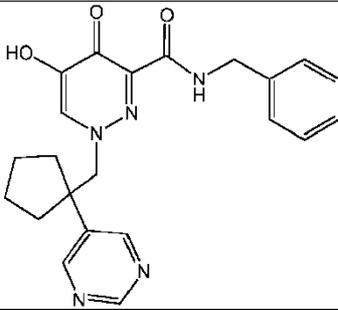
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	804	438
	805	492
	806	496
	807	405
	808	381

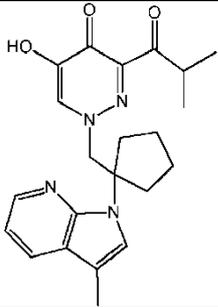
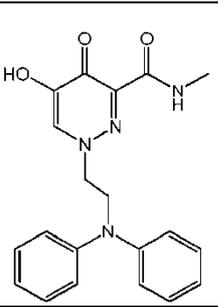
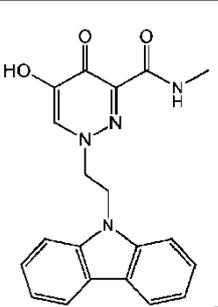
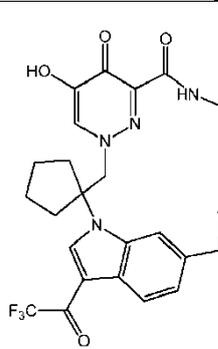
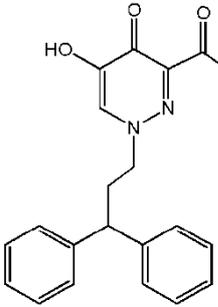
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	809	457
	810	381
	811	512
	812	440
	813	408

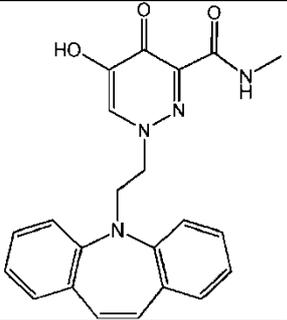
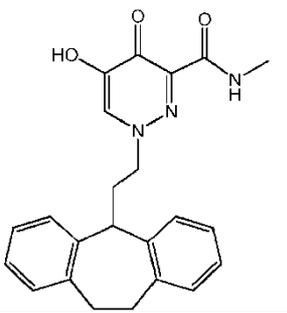
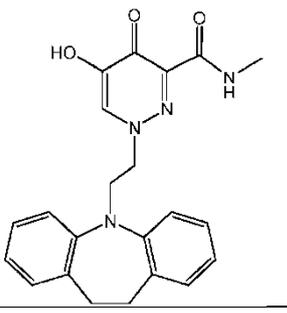
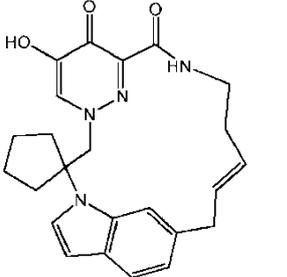
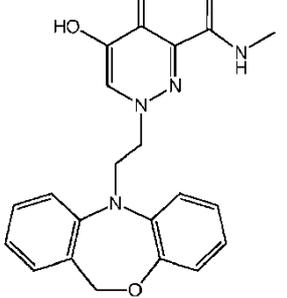
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
	814	368
	815	402
	816	385
	817	512
	818	402

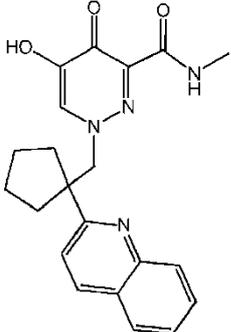
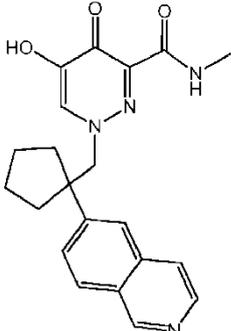
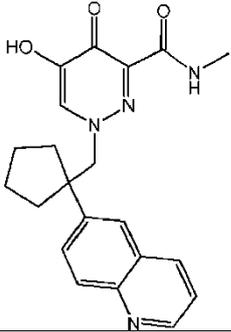
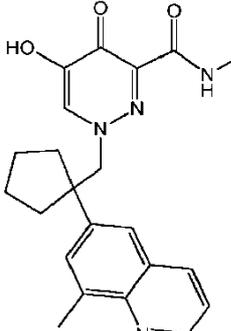
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	819	427
	820	440
	821	424
	822	480
	823	454

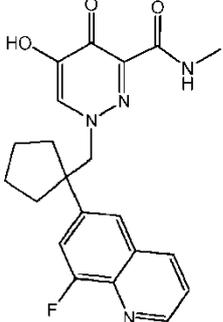
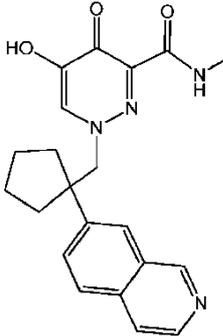
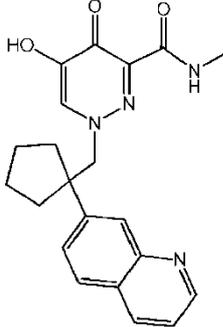
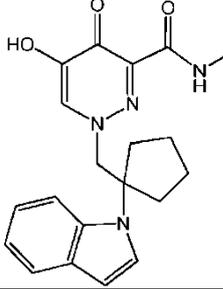
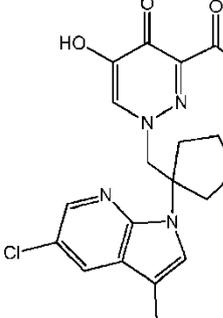
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	824	382
	825	405
	826	421
	827	381
	828	392

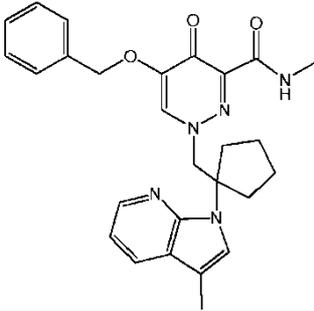
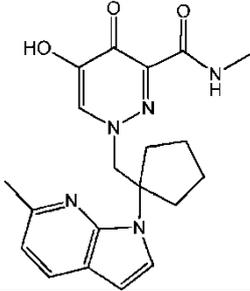
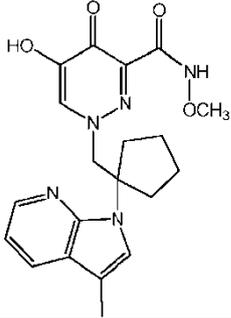
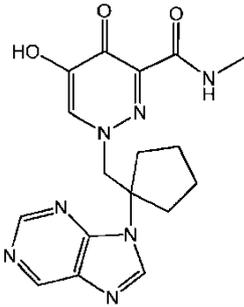
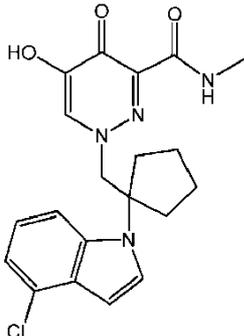
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	829	420
	830	381
	831	367
	832	406
	833	395

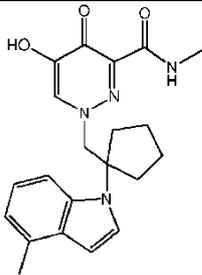
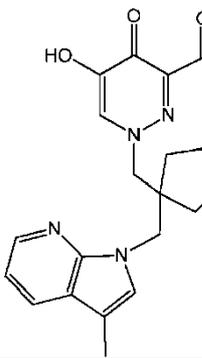
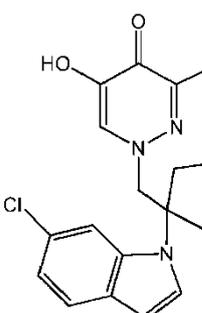
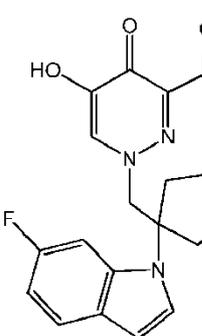
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	834	365
	835	363
	836	515
	837	364
	838	389

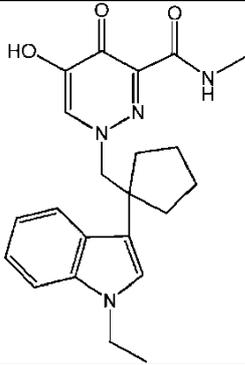
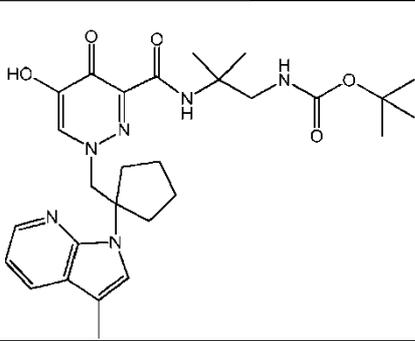
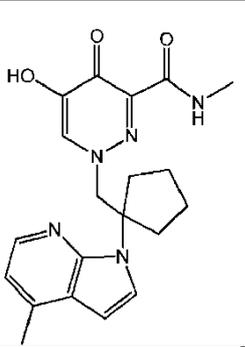
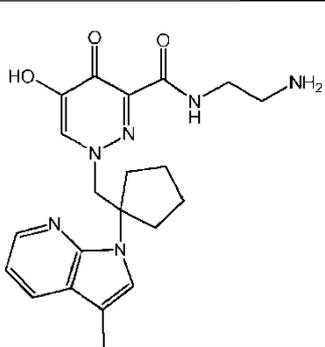
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	839	390
	840	391
	841	419
	842	393
	843	379

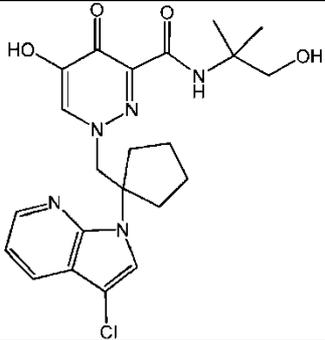
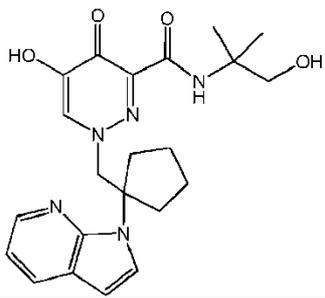
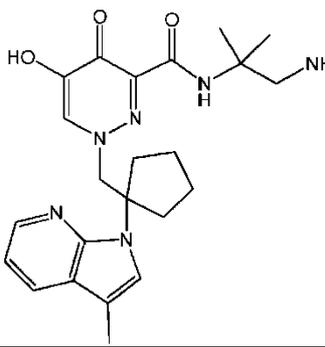
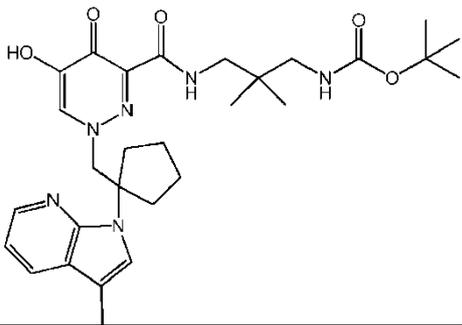
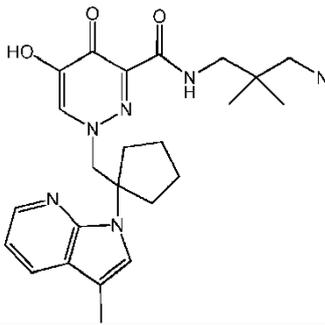
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	844	379
	845	379
	846	393
	847	397

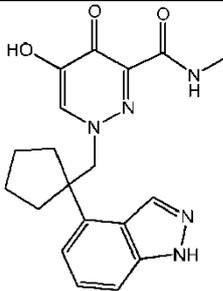
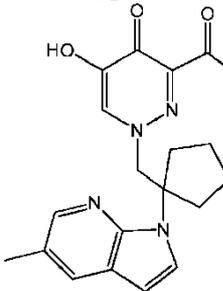
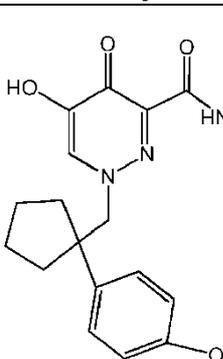
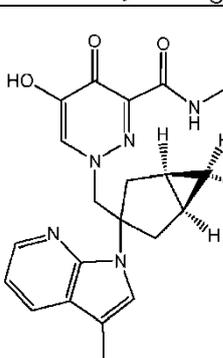
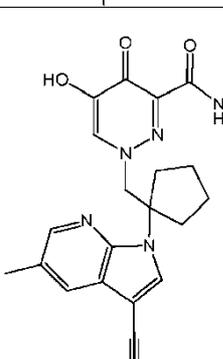
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	848	379
	849	379
	850	367
	851	416

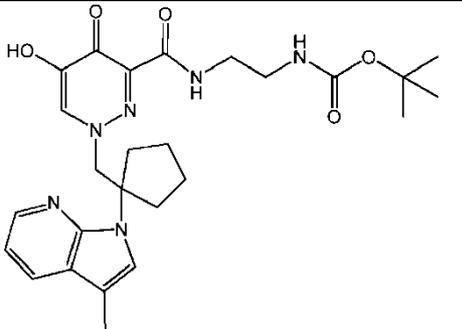
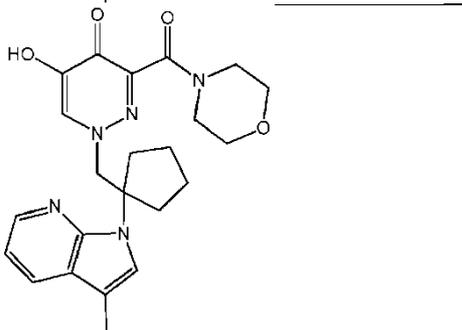
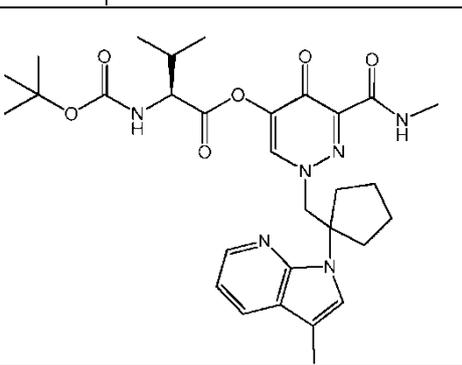
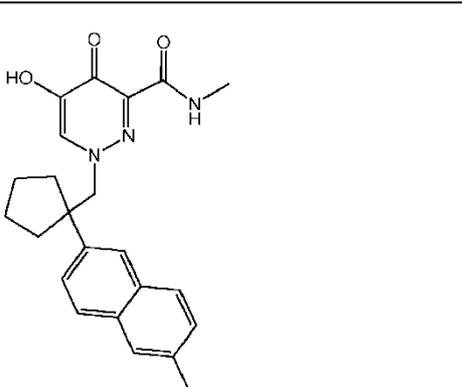
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
	852	472
	853	382
	854	398
	855	370
	856	401

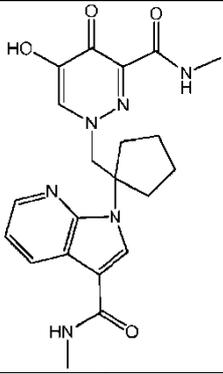
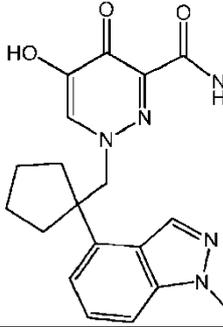
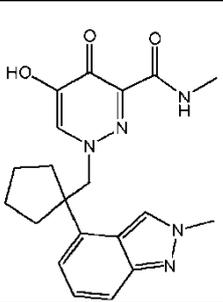
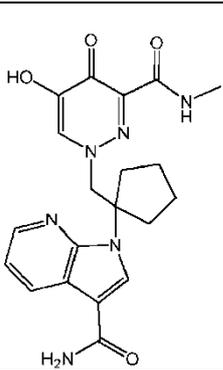
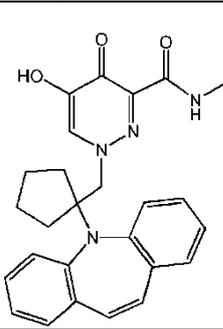
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
	857	381
	858	396
	859	385
	860	401
	861	385

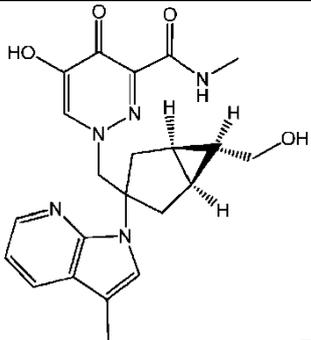
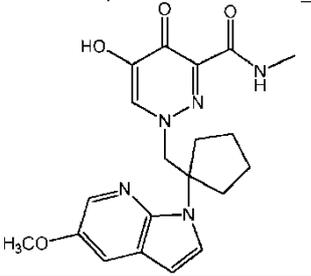
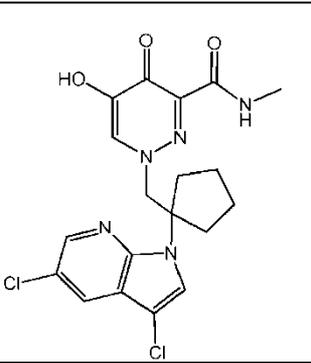
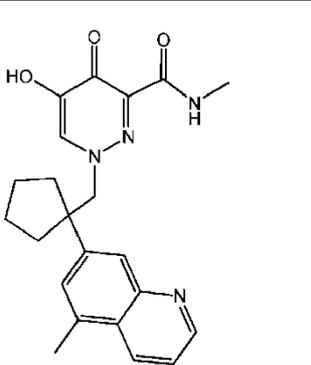
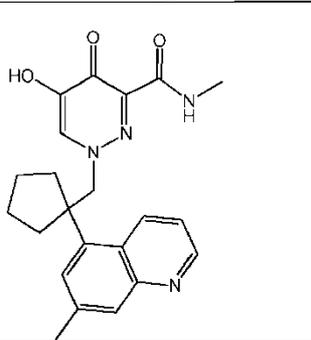
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
	862	395
	863	539
	864	382
	865	411
	866	460

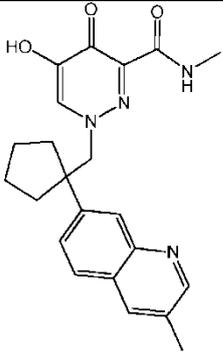
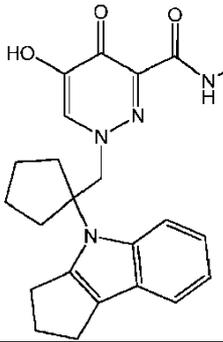
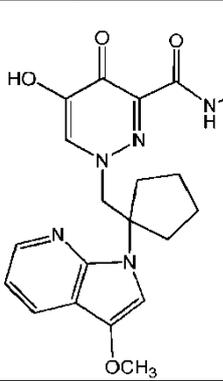
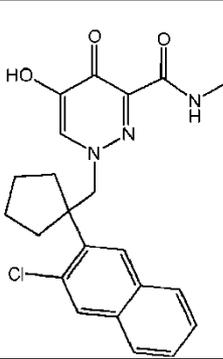
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	867	426
	868	439
	869	553
	870	453
	871	368

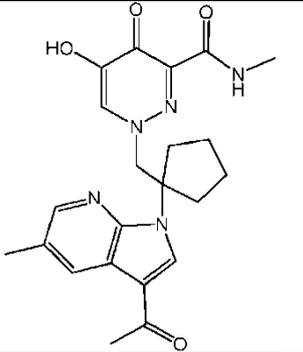
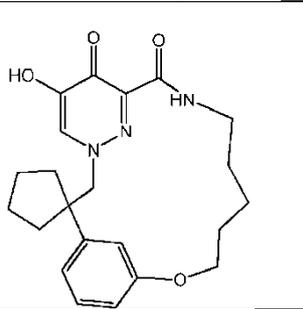
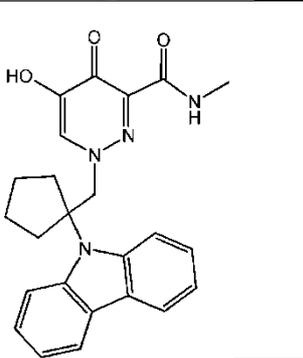
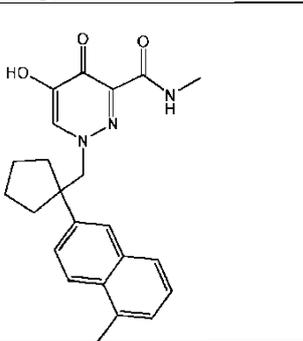
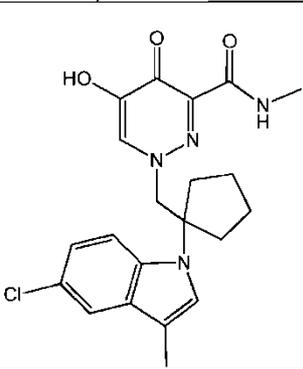
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
	872	382
	873	398
	874	466
	875	406
	876	511

Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	877	438
	878	581
	879	392
	880	425

Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	881	382
	882	382
	883	411
	884	443
	885	424

Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	886	398
	887	437
	888	393
	889	393
	890	393

Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	891	407
	892	398
	893	412
	894	424

Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		
	895	398
	896	417
	897	392
	898	415
	899	435

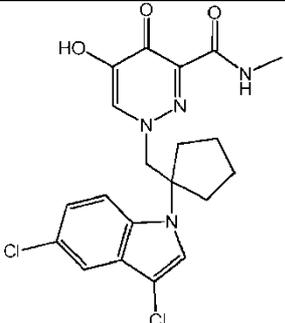
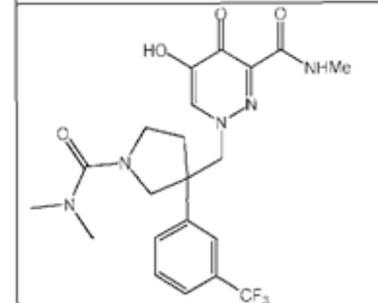
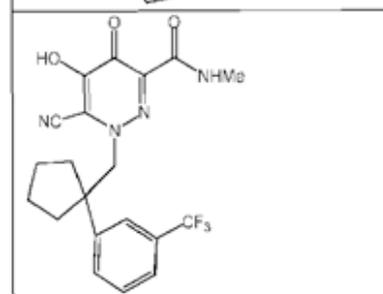
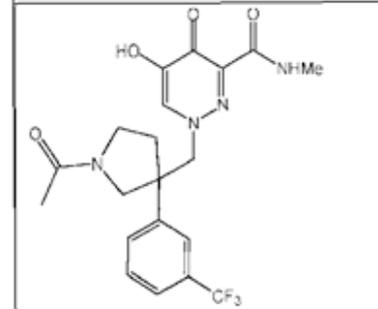
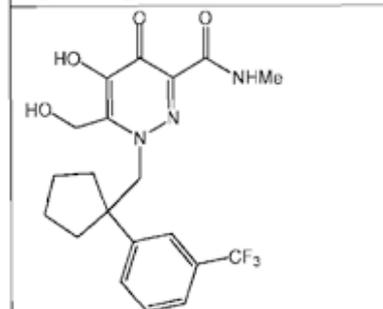
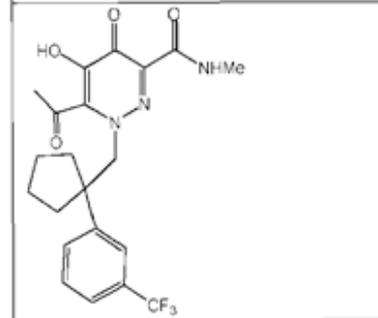
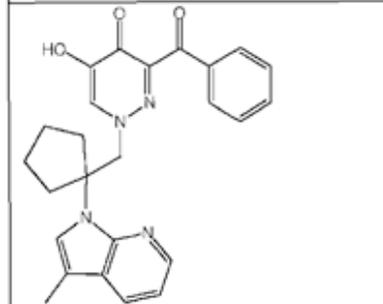
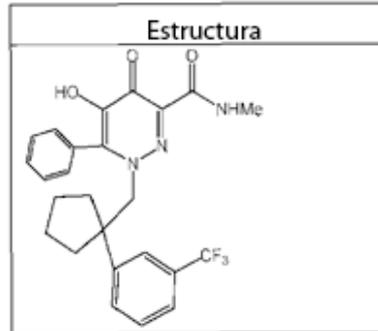
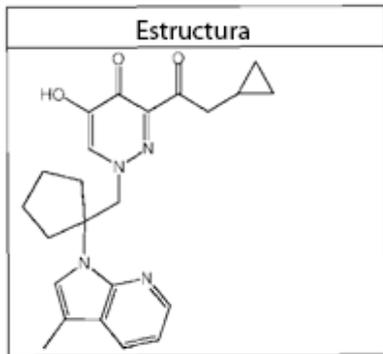
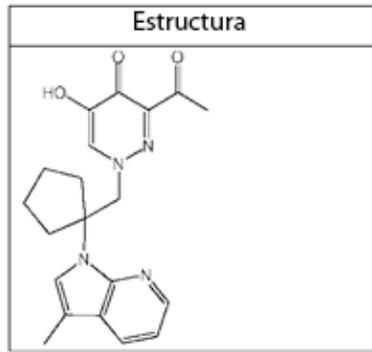
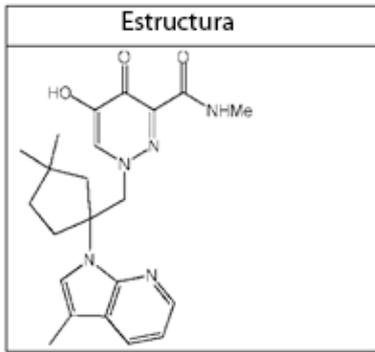
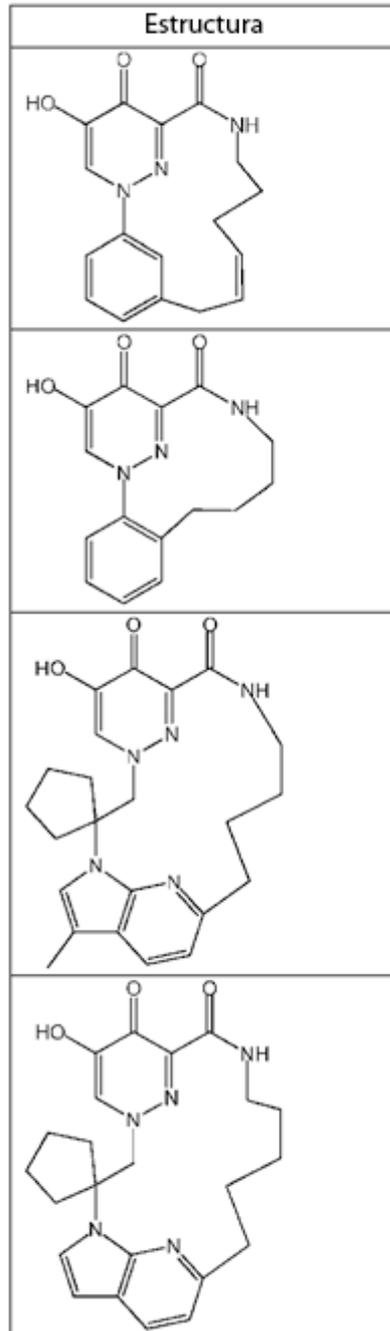
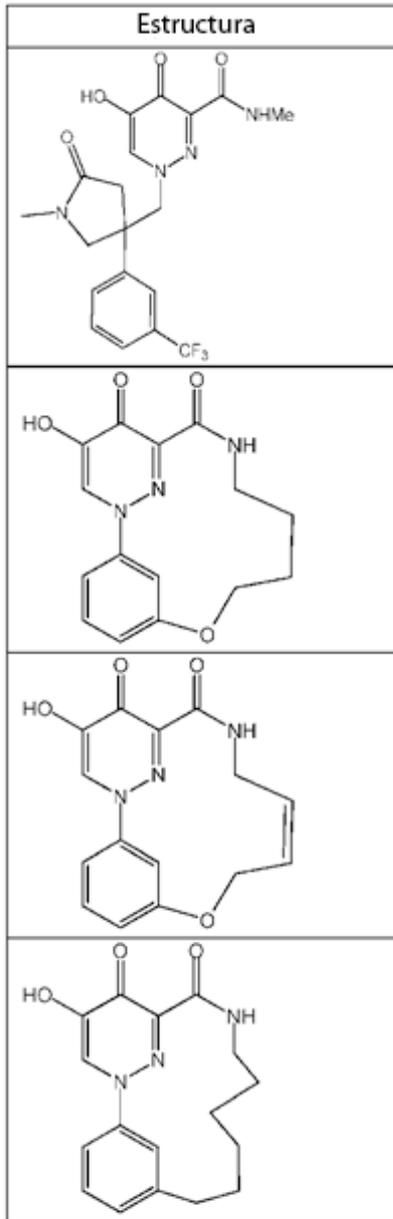
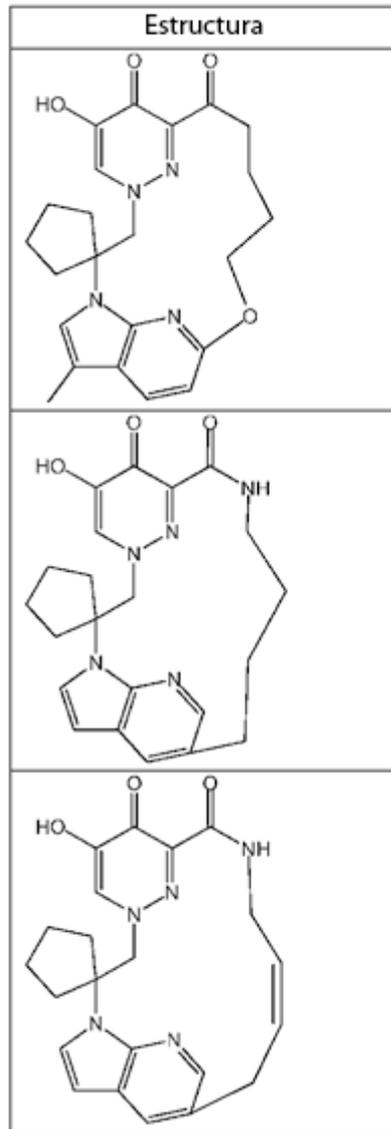
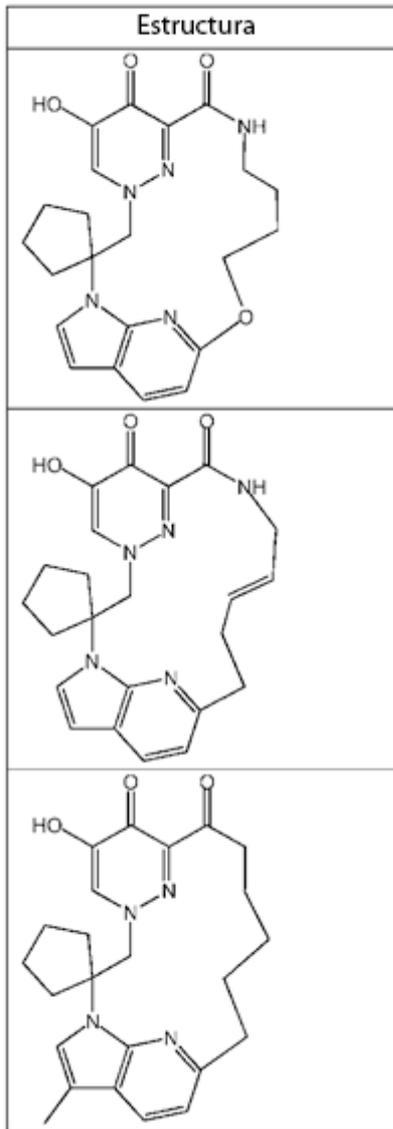
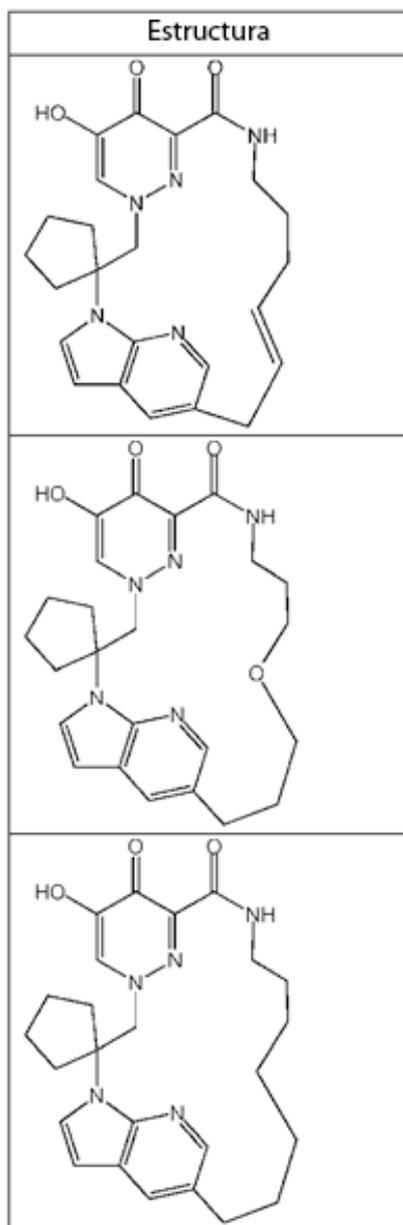
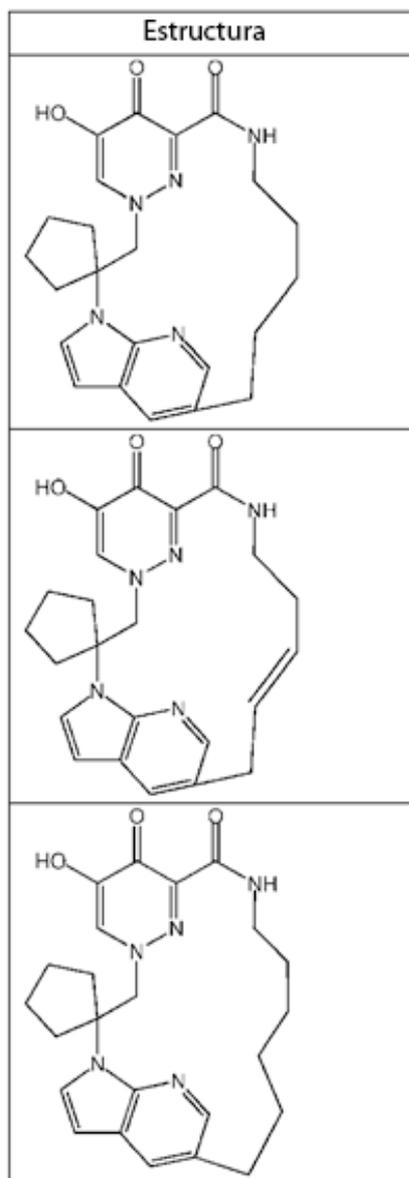
Estructura	N.º	[M+H] <sup>+</sup>
		

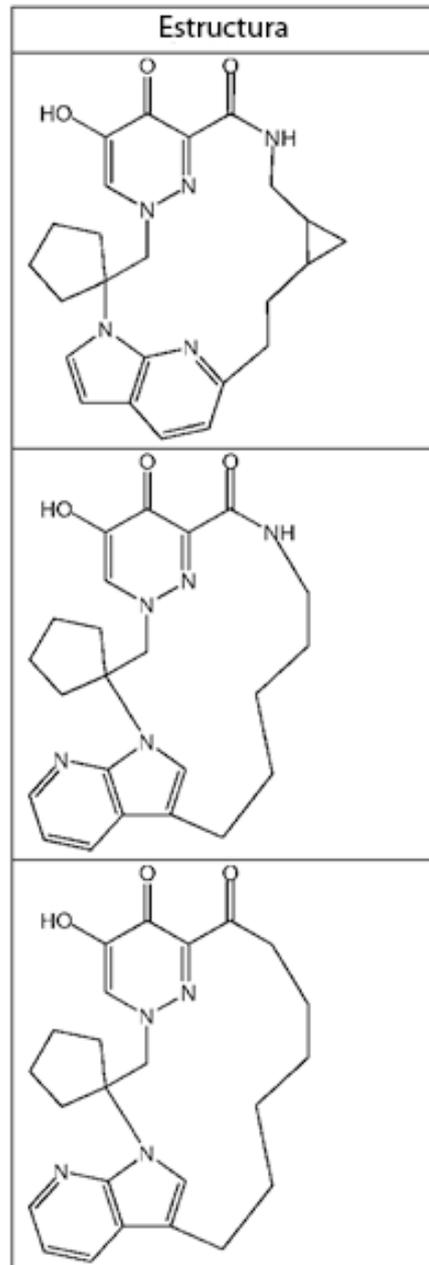
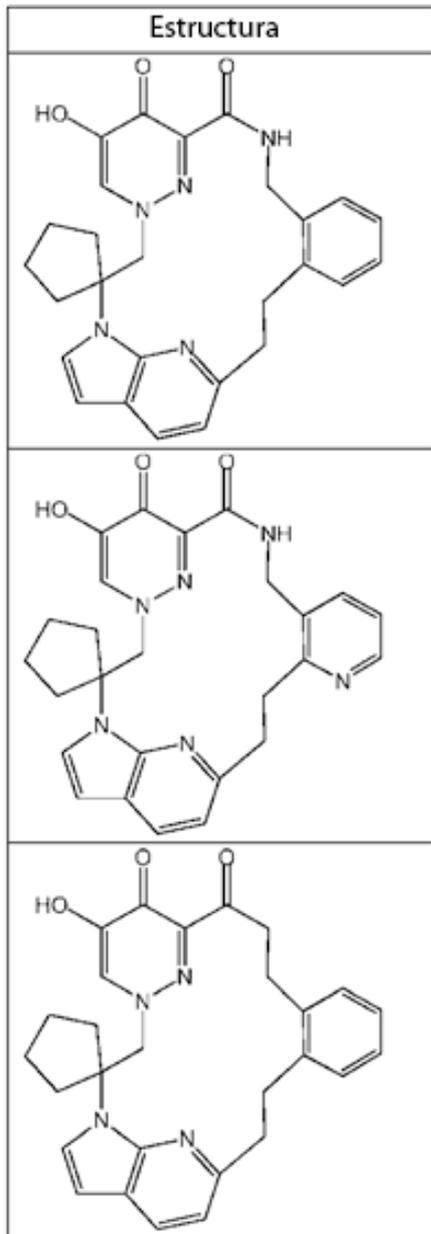
Tabla 8 - Compuestos de fórmula (I)











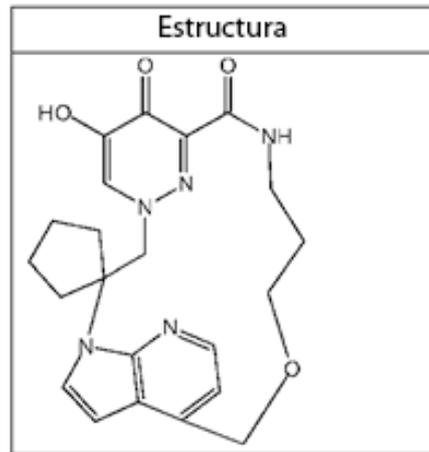
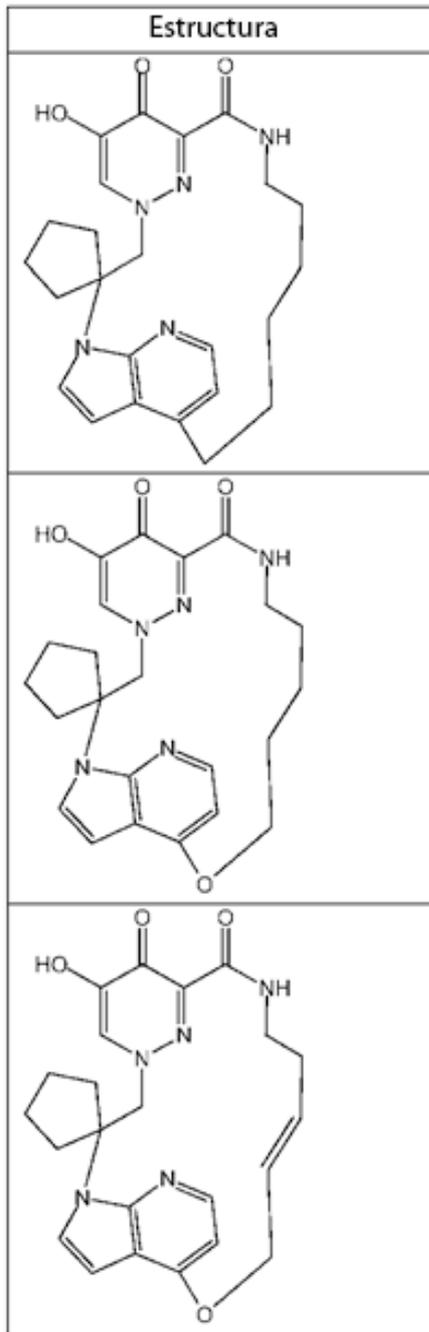
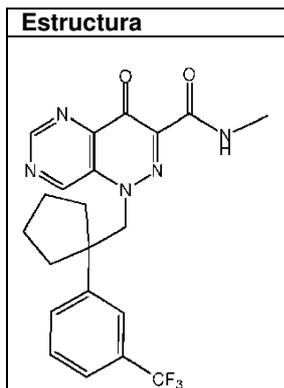
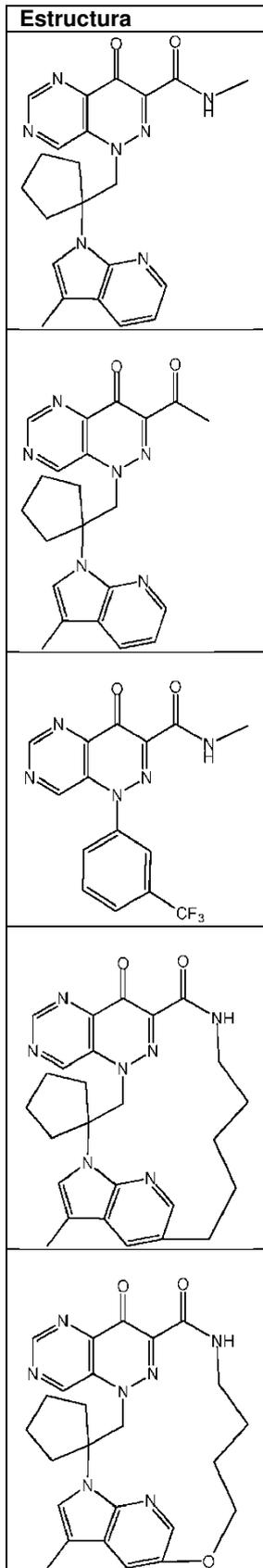


Tabla 9 - Compuestos de fórmula (II)





**Ejemplo 11****Ensayo antivirico contra la gripe**

- 5 Se sembraron células A549 de carcinoma pulmonar humano (ATCC, Manassas, VA) a una densidad de  $5 \times 10^4$  células/ml ( $5 \times 10^3$  células/pocillo) en medio de ensayo (medio F12 de Ham complementado con FBS al 0,3 %, penicilina al 1 %/estreptomocina (todo de Mediatech, Manassas, VA) y DMSO al 1 % (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)) en placas de negras de 96 pocillos. Como alternativa, se sembraron células epiteliales de riñón canino Madin-Darby (MDCK, ATCC), a una densidad de  $1 \times 10^5$  células/ml ( $1 \times 10^4$  células/pocillo) en medio de ensayo (DMEM complementado con FBS al 0,3 %, penicilina al 1 %/estreptomocina y DMSO al 1 %) en placas de 96 pocillos.
- 10 Después de 24 horas, se añadieron compuestos de ensayo diluidos en serie a las células y se incubaron durante 24 horas adicionales. Las células se infectaron con 250 UI/pocillo de la cepa de la gripe A549\_A/WSN/33 (H1N1) (Virapur, San Diego CA) y se incubaron durante 20 horas a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. El sobrenadante de cultivo celular se retiró por aspiración y se añadieron 50 µl de ácido 2'-(4-metilumbeliferil)-a-D-N-acetilneuramínico (Sigma-Aldrich) 25 µM disuelto en MES 33 mM, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA) a las células. Después de incubación durante 45 minutos a 30 °C, las reacciones se detuvieron mediante la adición de 150 µl de disolución de parada (glicina 100 mM, pH 10,5, etanol al 25 %, todo de Sigma-Aldrich). La fluorescencia se midió con filtros de excitación y emisión de 355 y 460 nm, respectivamente, en un lecto de placa de múltiples marcadores Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA). La citotoxicidad de cultivos paralelos sin infectar se determinó mediante la adición de 100 µl de reactivo CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI) e incubación durante 10 minutos a TA. Se midió la luminiscencia en un lecto de placa de múltiples marcadores Victor X3.
- 20 Los compuestos de fórmulas (I) y (II) son activos en el ensayo como se indica en las tablas 10-17, donde "A" indica una CE<sub>50</sub> <20 µM, "B" indica una CE<sub>50</sub> de ≥20 µM y <100 µM y "C" indica una CE<sub>50</sub> ≥100 µM.

Tabla 10 - Actividad de compuestos

N.º	% de inhibición
1	C
2	C
4	C
6	C
7	C
9	C
10	C
11	C
17	C
18	C
19	C
20	C
21	C
24	C
35	A

Tabla 11 - Actividad de compuestos

N.º	% de inhibición
203	B
206	B
207	B
210	C
211	B

25

Tabla 12 - Actividad de compuestos

N.º	% de inhibición
314	C
319	A
320	C

Tabla 13 - Actividad de compuestos

N.º	% de inhibición
400	C
401	C
402	C
403	C
404	C
405	A
406	A
407	C
408	B
409	C
410	A
411	A
412	C
416	B
421	C
422	A
423	C
424	B

Tabla 14 - Actividad de compuestos

N.º	% de inhibición
500	A
501	A
502	A
503	A
504	B
505	A
506	A
507	A
509	A
510	A
511	A
512	A
513	A
514	A
515	C
516	A
517	A
518	A
519	B
523	A
524	A
525	A

Tabla 15 - Actividad de compuestos

N.º	% inhibición
602	A
603	C
604	C
605	B
606	B
607	A
609	A
610	B
611	C
612	B
613	C
614	B
621	A
622	A
623	A
624	A

N.º	% inhibición
625	A
626	B
637	A
638	A
639	B
641	C
642	C
643	C
644	C
645	A
646	A
647	A
648	A
649	A
650	A
651	B

N.º	% inhibición
652	C
653	C
654	C
655	C
656	C
657	C
658	C
659	C
660	C
661	A
662	A
663	C
664	C
665	A
666	A
667	C

N.º	% inhibición
668	C
669	C
670	C
671	A
672	A
673	C
674	A
675	C
676	A
677	A
678	A

N.º	% inhibición
679	A
680	A
681	A
682	A
683	C
684	A
685	A
686	A
687	A
688	A
689	C

N.º	% inhibición
690	C
691	A
692	A
693	A
694	A
695	A
696	C
697	C
698	A
699	A

Tabla 16 - Potencia de compuestos

N.º	% inhibición	N.º	% inhibición	N.º	% inhibición
700	A	731	C	759	A
701	A	732	C	760	A
702	A	733	A	761	A
703	A	734	C	762	A
704	A	735	C	763	A
705	C	736	C	764	A
706	C	737	A	765	B
707	A	738	A	766	A
708	A	739	C	767	A
709	A	740	A	768	A
710	C	741	A	769	C
711	A	742	A	770	A
712	C	743	A	771	A
713	C	744	C	772	A
714	C	745	A	773	A
718	A	746	C	774	A
719	C	747	A	775	A
720	C	748	C	776	A
721	C	749	A	777	A
722	C	750	A	778	B
723	B	751	C	779	C
724	C	752	A	780	A
725	A	753	A	781	A
726	A	754	A	782	C
727	C	755	A	783	A
728	C	756	A	784	A
729	C	757	A	785	C
730	A	758	A	786	C
N.º	% inhibición	N.º	% inhibición	N.º	% inhibición
787	A	792	A	797	A
788	A	793	A	798	C
789	A	794	A	799	A
790	A	795	A		
791	A	796	C		

Tabla 17 - Potencia de compuestos

N.º	% de inhibición
800	A
801	A
806	A
807	A
808	A
809	A
810	A
812	A
813	A
814	A
815	A
816	A
818	A
819	A
820	A
821	A

822	A
823	A
824	A
825	A
826	A
827	A
828	A
829	A
830	C
831	C
832	C
833	A
834	C
835	C
836	C
837	C
838	A
839	C
840	C
841	A
842	C
843	A
844	A
845	A
846	A
847	C
848	C
849	A
850	A
851	A
852	C
853	A
854	A
855	C
856	A
857	A
858	C
859	A
860	A
861	A
862	C
863	A
864	A
865	A
866	A
867	A
868	A
869	A
870	B
871	C
872	A
873	C
874	C
875	A
876	A
877	C
878	A
879	A
880	C
881	A
882	A
883	C

884	A
885	C
886	A
887	A
888	A
889	A
890	A
891	A
892	A
893	A
894	A
895	A
896	A
897	A
898	A
899	A

**Ejemplo 12**

**Ensayo de inhibición de FRET de EN PA**

5 El ensayo de inhibición de FRET de EN PA se realizó usando un sustrato oligorribonucleotídico sintético de 19 nucleótidos: 5'-FAM-AUUUUGUUUUUAAUAAUUUC-BHQ-3' (Integrated DNA Technologies, Inc., Coralville, IA) (SEQ. ID. NO. 1). Tras la escisión del ARN, el grupo FAM fluorescente se libera del inactivador BHQ. La secuencia PA usada para producir enzima activa deriva de una cualquiera de múltiples cepas del virus de la gripe A (por ejemplo, A/ganso/Nanchang/3-120/01 (H3N2), A/Victoria/3/1975 (H3N2), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), A/WSN/33 (H1N1), A/CA/4/2009 (H1N1), A/CA/5/2009 (H1N1), A/Shanghai/1/2013 (H7N9), A/Guizhou/1/2009 (H5N1)). La proteína recombinante de longitud completa se expresó a partir de un vector de baculovirus en células de insecto. Se usó EN PA de longitud completa en este ensayo a una concentración eficaz de 1 a 10 nM, junto con 50 nM de sonda de FRET con un volumen final de 20 ml de tampón de escisión (Tris 20 mM pH 8, NaCl 100 mM, 5 % de glicerol, β-ME 10 mM, 0,01 % de Tween-20, MnCl<sub>2</sub> 2 mM).

15 Los compuestos descritos en la presente memoria se añadieron a una placa negra de polipropileno de 384 pocillos. Se midió la fluorescencia en un modo continuo hasta 30 minutos con un contador de múltiples marcadores Wallac 1420 Victor<sup>3</sup>V (PerkinElmer Life Sciences, Shelton, CT) (excitación 485 nm; emisión 535 nm). La CI<sub>50</sub> medida se define como la concentración a la que la fluorescencia es un 50 % del control sin inhibir (DMSO). La CI<sub>50</sub> se calculó ajustando los datos a la ecuación sigmoidea  $Y = \% \text{ M\acute{a}x} + (\% \text{ M\acute{a}x} - \% \text{ M\acute{i}n}) / (1 + X / CI_{50})$ , donde Y corresponde al porcentaje de actividad enzimática relativa, Máx es la actividad enzimática máxima en presencia de DMSO, Mín es la actividad inhibida a concentración saturante de compuesto, y X corresponde a la concentración de compuesto. Los valores de CI<sub>50</sub> se obtiene de la media de un mínimo de dos experimentos independientes.

20 Los compuestos de fórmulas (I) y (II) son potentes en el ensayo como se indica en las tablas 18-25, donde "A" indica una CI<sub>50</sub> <100 nM, "B" indica una CI<sub>50</sub> de ≥100 nM y <1000 nM y "C" indica una CI<sub>50</sub> ≥1000 nM.

Tabla 18 - Potencia de compuestos

25	<b>N.º</b>	<b>Potencia</b>	2	B	4	B	6	B
	1	B	3	B	5	B	7	B
	8	C	18	B	28	C	38	B
	9	B	19	B	29	B	39	B
	10	B	20	B	30	C	40	B
	11	B	21	A	31	B	41	B
	12	B	22	B	32	B	42	B
	13	B	23	B	33	B	43	B
	14	C	24	A	34	B	44	C
	15	B	25	C	35	A		
	16	B	26	B	36	B		
	17	B	27	B	37	B		

Tabla 19 - Potencia de compuestos

N.º	Potencia
200	B
201	B
202	B
203	B
204	C
205	C
206	B
207	B
208	B
209	B
210	B
211	B

Tabla 20 - Potencia de compuestos

N.º	Potencia
300	B
301	B
302	B
303	B
304	C
305	B
306	B
307	B
308	B
309	C
310	B
311	A
312	C
313	B
314	B
315	B
316	B
317	A
318	B
319	B
320	B
321	C
322	B
323	B
324	B
325	A

5 Tabla 21 - Potencia de compuestos

N.º	Potencia
400	A
401	B
402	B
403	A
404	A
405	C
406	A
407	B
408	C
409	B
410	A
411	B

412	A
413	A
414	A
415	B
416	A
417	B
418	B
419	A
420	B
421	B
422	A
423	B
424	B
425	B

Tabla 22 - Potencia de compuestos

N.º	Potencia
500	B
501	C

N.º	Potencia
502	C
503	B

N.º	Potencia
504	C
505	B

N.º	Potencia
506	B
507	B

N.º	Potencia
508	B
509	B
510	B
511	B
512	B

N.º	Potencia
513	B
514	B
515	B
516	B
517	B

N.º	Potencia
518	B
519	B
520	C
521	C
522	B

N.º	Potencia
523	B
524	B
525	B

5 Tabla 23 - Potencia de compuestos

N.º	Potencia
600	C
601	C
602	B
603	C
604	C
605	B
606	C
607	B
608	C
609	A
610	B
611	C
612	C
613	C
614	B
615	C
616	C
617	C
618	C
619	C
620	C
621	B
622	B
623	B
624	B
625	B
626	B
627	B
628	C

629	C
630	B
632	C
633	C
636	C
639	B
644	B
645	A
646	A
648	A
649	A
650	A
654	B
655	A
656	B
658	B
659	B
660	B
661	A
662	A
663	B
664	B
665	A
666	A
669	A
670	B
671	B
674	A
676	A
677	A
678	A
679	A
680	A
681	A
682	A
683	A
685	A
686	B
687	A
692	A
693	A
694	B
695	A

Tabla 24 – Potencia de compuestos

N.º	Potencia
700	A
701	A
703	A
704	A
708	A
709	A
718	A
720	A
722	A
723	A
730	A

N.º	Potencia
733	A
738	A
740	A
741	A
742	A
743	A
747	A
749	A
750	A
752	A
753	A

N.º	Potencia
754	A
755	A
756	A
757	A
758	A
759	A
760	A
761	A
762	A
764	A
765	C

N.º	Potencia
766	A
768	A
771	B
772	B
773	A
774	A
775	A
776	A
777	A
778	A
782	A

N.º	Potencia
783	A
784	B
785	A
786	A
787	A
788	A
789	A
790	A
791	B
792	A
793	B

N.º	Potencia
794	A
795	B
796	B
797	B
798	B
799	A

Tabla 25 - Potencia de compuestos

N.º	Potencia
800	A
801	A
802	A
803	A
804	A
805	A
806	A
807	A
808	A
809	A
810	A
812	A
813	A
814	A
815	A
816	A
818	A
819	A
820	A
821	A
822	A
823	A
824	B
825	B
826	A
827	A
828	A

N.º	Potencia
829	A
830	B
831	B
832	A
833	A
834	B
835	B
836	C
837	B
838	A
839	B
840	B
841	B
842	B
843	A
844	A
845	A
846	A
847	A
848	A
849	A
850	A
851	A
852	C
853	A
854	A
855	B

N.º	Potencia
856	A
857	A
858	B
859	A
860	A
861	A
862	B
863	B
864	A
865	A
866	A
867	A
868	A
869	B
870	A
871	A
872	A
873	B
874	B
875	A
876	A
877	B
878	A
879	A
880	A
881	A
882	A

N.º	Potencia
883	A
884	A
885	B
886	A
887	A
888	A

N.º	Potencia
889	A
890	A
891	A
892	A
893	A
894	A

N.º	Potencia
895	A
896	A
897	A
898	A
899	A

5 Además, aunque lo anterior se ha descrito con algo de detalle mediante ilustraciones y ejemplos con motivos de claridad y comprensión, los expertos en la materia comprenderán que pueden hacerse numerosas y diversas modificaciones sin alejarse de la presente divulgación.

Lista de secuencias

<110> Alios BioPharma, Inc. Beigelman, Leonid Hendricks, Robert Than Stoycheva, Antitsa Dimitrova Deval, Jerome Stevens, Sarah Katherine

<120> Compuestos de piridazinona y usos de los mismos

5 <130> ALIOS.081WO

<150> 61/877171

<151> 2013-09-12

<160> 1

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

10 <210> 1

<211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

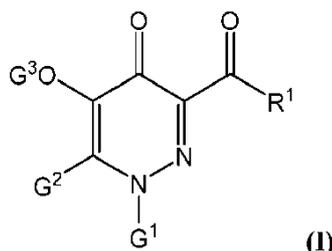
15 <223> oligorribonucleótido sintético

<400> 1

uuuuuuuuuu uuuuuuuuuu 19

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables: en la que:



$G^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $R^4$   $\left( \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \right)_{z^2}$  y  $R^5$ ;

5  $G^2$  es hidrógeno, halógeno, -CN, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(Y<sup>1</sup>)(OH) o -C(O)Y<sup>1</sup>;

$G^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)Y<sup>2</sup>, -C(O)O-Y<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)-OC(O)Y<sup>2</sup>, -(CH<sub>2</sub>)-OC(O)OY<sup>2</sup>, -(CHCH<sub>3</sub>)-OC(O)Y<sup>2</sup> y -(CHCH<sub>3</sub>)-OC(O)OY<sup>2</sup>;

Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son independientemente un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

10  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en OR<sup>6</sup>, NH<sub>2</sub>, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, una amina monosustituida opcionalmente sustituida, una amina disustituida opcionalmente sustituida, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un N-sulfonamido opcionalmente sustituido y una alcoxiamina opcionalmente sustituida,

o  $R^1$  es  $R^{10}$ ;

15  $R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido o un C-amido opcionalmente sustituido;

$R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

o  $R^2$  y  $R^3$  se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido,

20 o  $R^2$  y  $R^3$  se toman juntos para formar =O;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido;

25 o  $R^4$  es  $A^1R^{A4}R^{B4}$ , en el que  $A^1$  es CH o N; y  $R^{A4}$  y  $R^{B4}$  es cada uno independientemente un fenilo opcionalmente sustituido;

$R^5$  se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido;

$R^6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , -C(O)R<sup>7</sup> y -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>;

30  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterociclil(alquilo  $C_{1-6}$ ); y

$R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heterociclil(alquilo  $C_{1-6}$ );

35 o  $R^8$  y  $R^9$  se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido;

en el que cuando  $R^1$  es  $R^{10}$ , entonces  $R^{10}$  y  $R^4$  se toman juntos e incluyen  $L^1$ , en el que  $L^1$  conecta  $R^{10}$  y  $R^4$  para formar un anillo de 11 a 20 miembros, o en el que cuando  $R^1$  es  $R^{10}$ , entonces  $R^{10}$  y  $R^5$  se toman juntos e incluyen  $L^1$ , en el que  $L^1$  conecta  $R^{10}$  y  $R^5$  para formar un anillo de 11 a 20 miembros;

$R^{10}$  es un  $-CH_2-$  opcionalmente sustituido, un  $-CH=CH-$  opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o  $NR^{11}$ ;

5  $R^{11}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$L^1$  es  $-L^2-$  o  $-L^3-L^4-L^5-$ ;

$L^2$  se selecciona del grupo que consiste en un alquileo opcionalmente sustituido, un alquenileno opcionalmente sustituido, un heteroalquileo opcionalmente sustituido y un heteroalquenileno opcionalmente sustituido;

$L^3$  es un alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;

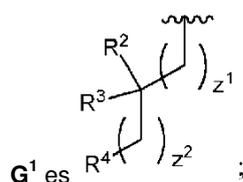
10  $L^4$  es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o  $NR^{11}$ ; y

$L^5$  es un alquileo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un heteroalquileo opcionalmente sustituido; y

$Z^1$  y  $Z^2$  son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

15 en la que:



$G^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$G^3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,  $-C(O)Y^2$ ,  $-C(O)O-Y^2$ ,  $-(CH_2)-OC(O)Y^2$ ,  $-(CH_2)-OC(O)OY^2$ ,  $-(CHCH_3)-OC(O)Y^2$  y  $-(CHCH_3)-OC(O)OY^2$ ;

20  $Y^2$  es alquilo  $C_{1-6}$ ;

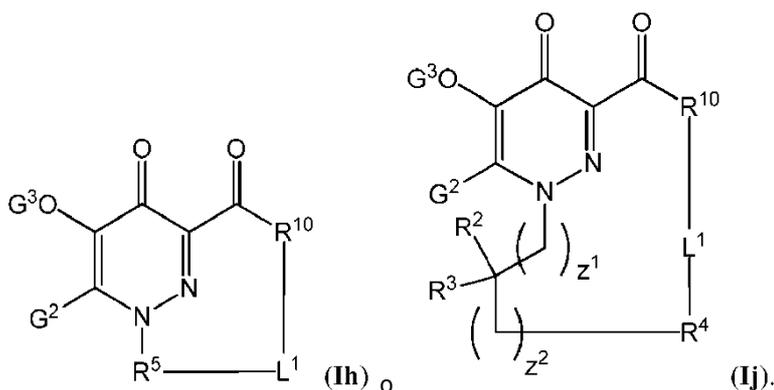
$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en  $OR^6$ ,  $NH_2$ , amina monosustituida, amina disustituida, heterociclilo y N-sulfonamido, dicha amina monosustituida, una amina disustituida, heterociclilo y N-sulfonamido cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), (heterociclil)alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido;

25  $R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

30  $R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

o  $R^2$  y  $R^3$  se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido; preferiblemente el heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido es un piperidino opcionalmente sustituido o un pirrolidino opcionalmente sustituido.

35 3. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tiene la estructura de fórmula (Ih) o fórmula (Ij), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



4. El compuesto de la reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $L^2$  es un alquileno opcionalmente sustituido o un alquenileno opcionalmente sustituido; preferiblemente  $L^2$  es un alquileno  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido; o preferiblemente  $L^2$  es un alquenileno  $C_{4-7}$  opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $L^2$  es un heteroalquileno opcionalmente sustituido; preferiblemente un heteroalquenileno que contiene oxígeno  $C_3$  opcionalmente sustituido, heteroalquenileno que contiene oxígeno  $C_4$  opcionalmente sustituido o heteroalquenileno que contiene oxígeno  $C_5$  opcionalmente sustituido; más preferiblemente un  $-(CH_2)_3-O-$  opcionalmente sustituido, un  $-(CH_2)_4-O-$  opcionalmente sustituido o un  $-(CH_2)_5-O-$  opcionalmente sustituido; o preferiblemente  $L^2$  es un  $-(CH_2)_3-S-$  opcionalmente sustituido, un  $-(CH_2)_4-S-$  opcionalmente sustituido, un  $-(CH_2)_5-S-$  opcionalmente sustituido, un  $-(CH_2)_3-NH-$  opcionalmente sustituido, un  $-(CH_2)_4-NH-$  opcionalmente sustituido o un  $-(CH_2)_5-NH-$  opcionalmente sustituido; o  $L^2$  es un heteroalquenileno opcionalmente sustituido; preferiblemente un  $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)-O-$  opcionalmente sustituido, un  $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)-O-$  opcionalmente sustituido, un  $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-O-$  opcionalmente sustituido, un  $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-O-$  opcionalmente sustituido, un  $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-S-$  opcionalmente sustituido, un  $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-S-$  opcionalmente sustituido, un  $-(CH_2)(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$  opcionalmente sustituido o un  $-(CH_2)_2(CH=CH)(CH_2)_2-NH-$  opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de la reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

20  $L^1$  es  $-L^3-L^4-L^5-$ ;

$L^3$  es un alquileno  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido;

$L^4$  es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

$L^5$  es un alquileno  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido; o

25 en el que:

$L^1$  es  $-L^3-L^4-L^5-$ ;

$L^3$  es un alquileno  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido;

$L^4$  es O (oxígeno), S (azufre) o  $NR^{11}$ ; y

$L^5$  es un alquileno  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido; o

30 en el que:

$L^1$  es  $-L^3-L^4-L^5-$ ;

$L^3$  es un alquileno  $C_{2-4}$  opcionalmente sustituido;

$L^4$  es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o  $NR^{11}$ ; y

35  $L^5$  es un alquileno  $C_{2-4}$  opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en el que:

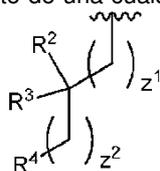
$R^1$  es  $R^{10}$ , en el que  $R^{10}$  es  $NR^{11}$ ; y

$R^{11}$  es H (hidrógeno).

5 8. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es  $OR^6$ ; preferiblemente  $R^6$  es hidrógeno; o preferiblemente  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$ ; o preferiblemente  $R^6$  es  $-C(O)R^7$ ; o preferiblemente  $R^6$  es  $-C(O)NR^8R^9$ ; o en el que  $R^1$  es  $NH_2$ , una amina monosustituida opcionalmente sustituida, una amina disustituida opcionalmente sustituida, un N-sulfonamido opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido; preferiblemente el heterociclilo opcionalmente sustituido es un heterociclilo de 5 a 6 miembros ligado a N que contiene al menos un nitrógeno en el anillo.

10 9. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^1$  es  $R^{10}$ , y en el que  $R^{10}$  es  $CH_2$  o  $NR^{11}$ .

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 8-9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



en el que  $G^1$  es

15 11. El compuesto de la reivindicación 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^3$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

20 13. El compuesto de la reivindicación 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^2$  y  $R^3$  se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido; preferiblemente un cicloalquilo  $C_{3-6}$  sin sustituir; más preferiblemente un cicloalquilo  $C_5$ ; o preferiblemente  $R^2$  y  $R^3$  se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

25 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que cuando  $R^4$  está sustituido,  $R^4$  está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo  $C_{1-6}$ ; alcoxi; ariloxi; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; N-sulfonamido; S-sulfonamido; sulfonilo; un arilo opcionalmente sustituido, en el que cuando el arilo opcionalmente sustituido es un arilo sustituido, el arilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, arilo, ciano, halógeno, haloalquilo y haloalcoxi; un cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que cuando el cicloalquilo opcionalmente sustituido es un cicloalquilo sustituido, el cicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, halógeno y haloalquilo; un heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que cuando el heterociclilo opcionalmente sustituido es un heterociclilo sustituido, el heterociclilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, halógeno, haloalquilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y C-carboxi; carbonilo; C-carboxi;  $-CH_2$ -(amina monosustituida) y  $CH_2$ -(amina disustituida).

35

15. El compuesto de la reivindicación 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el arilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido; preferiblemente un fenilo sustituido; más preferiblemente un fenilo monosustituido o un fenilo disustituido.

40 16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $Z^1$  es 0 o 1.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $Z^1$  es 2, 3 o 4.

45 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-17, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $Z^2$  es 0 o 1.

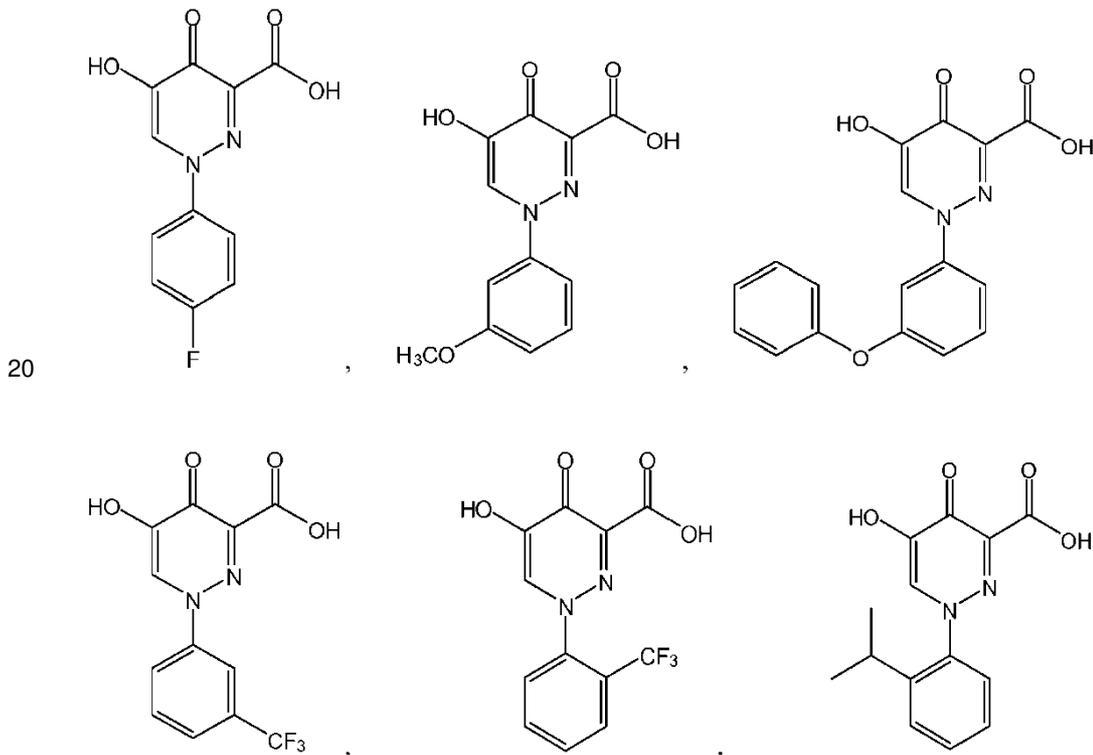
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 10-17, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $Z^2$  es 2, 3 o 4.

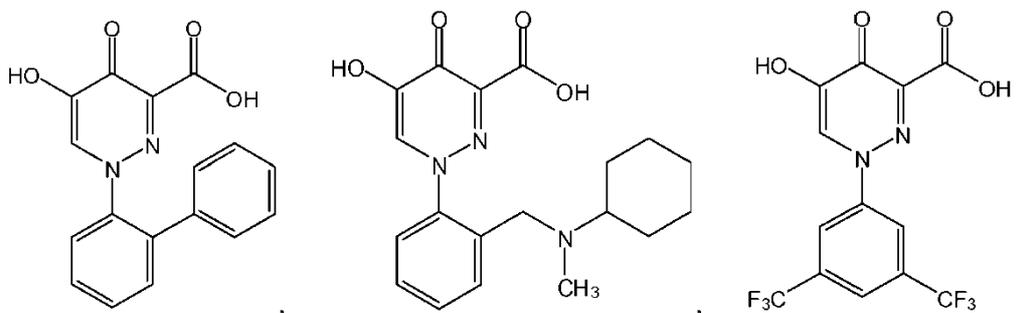
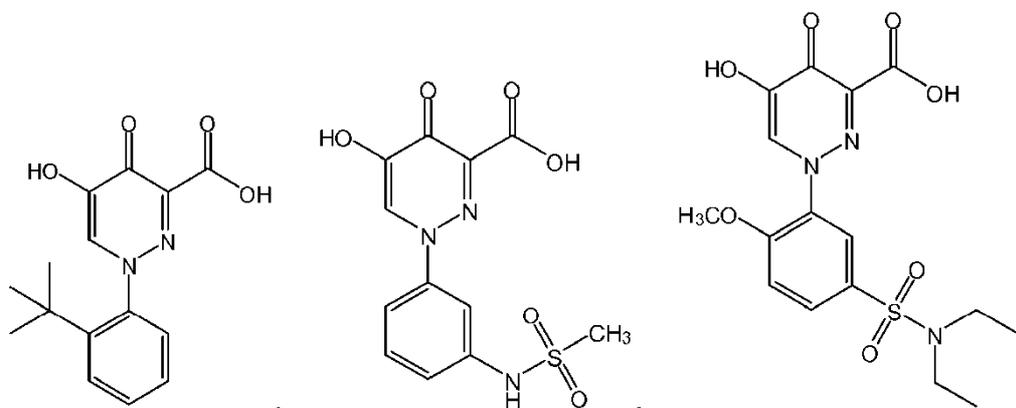
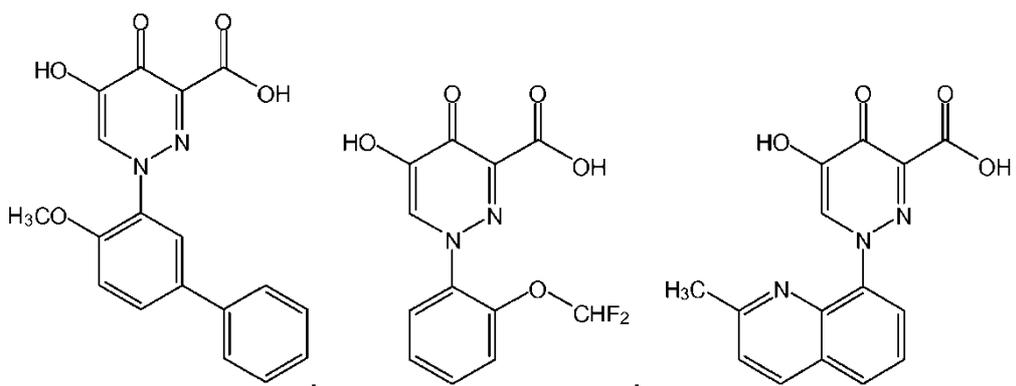
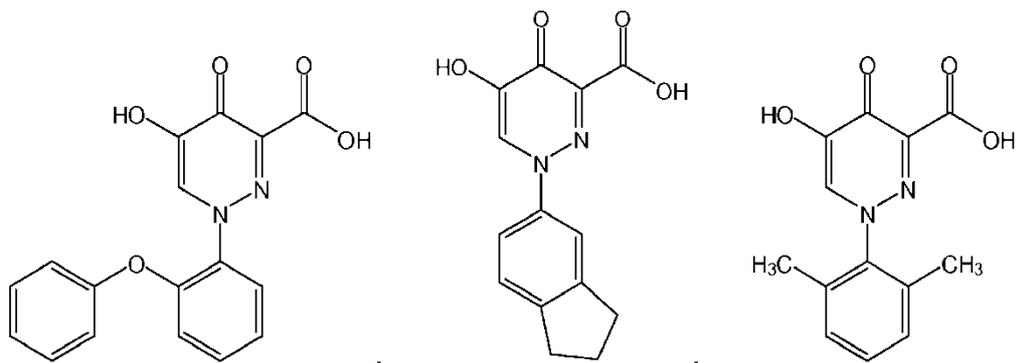
20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $G^1$  es  $R^5$ ; y en el que  $R^5$  es un arilo opcionalmente sustituido; preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido; más preferiblemente un fenilo monosustituido o un fenilo disustituido.

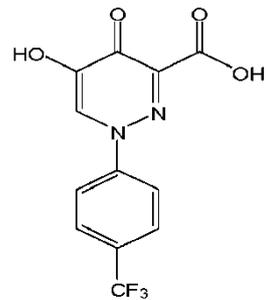
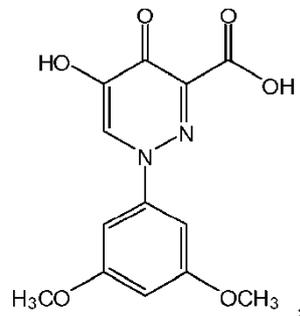
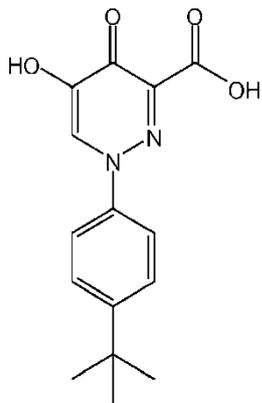
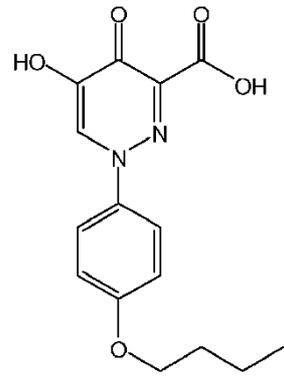
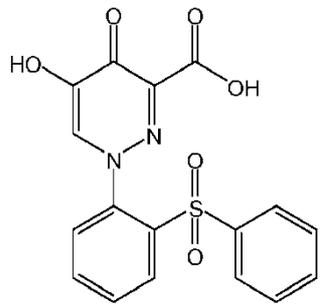
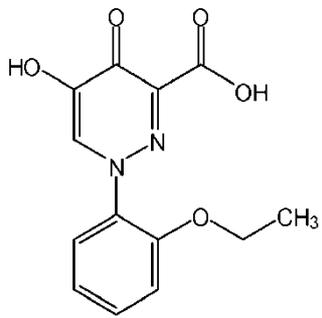
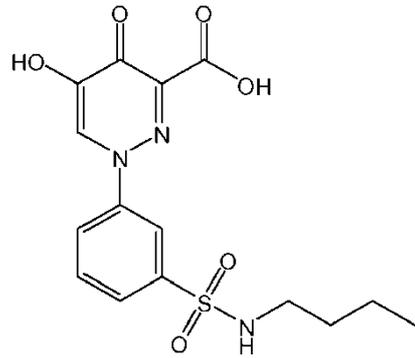
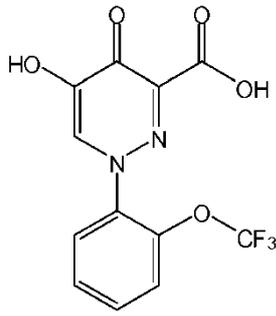
5 21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $G^1$  es  $R^5$ ; y en el que  $R^5$  es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que cuando  $R^5$  está sustituido,  $R^5$  está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo  $C_{1-6}$ ; alcoxi; ariloxi; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; N-sulfonamido; S-sulfonamido; sulfonilo; un arilo opcionalmente sustituido, en el que  
 10 cuando el arilo opcionalmente sustituido es un arilo sustituido, el arilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, halógeno y haloalquilo; un cicloalquilo opcionalmente sustituido, en el que cuando el cicloalquilo opcionalmente sustituido es un cicloalquilo sustituido, el cicloalquilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, halógeno y haloalquilo; un heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que cuando el heterociclilo opcionalmente sustituido es un heterociclilo sustituido, el heterociclilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en  
 15 alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi, halógeno, haloalquilo, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y C-carboxi; carbonilo; C-carboxi;  $-CH_2$ -(amina monosustituida) y  $CH_2$ -(amina disustituida).

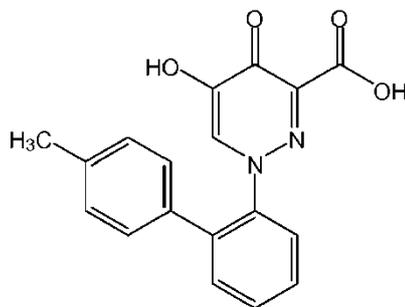
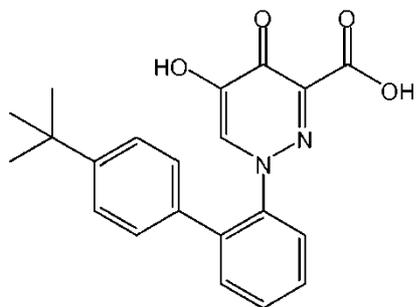
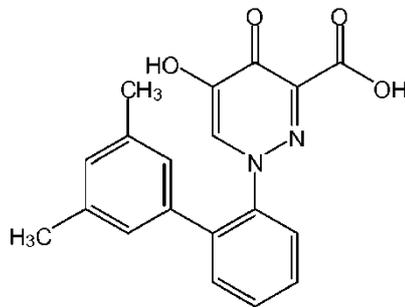
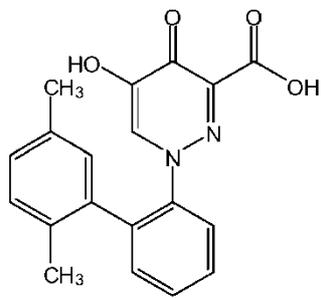
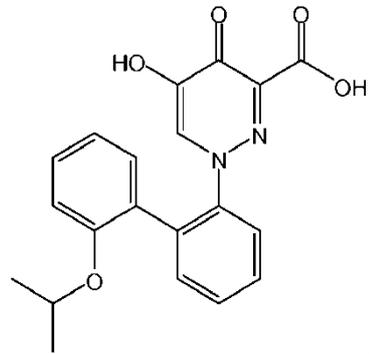
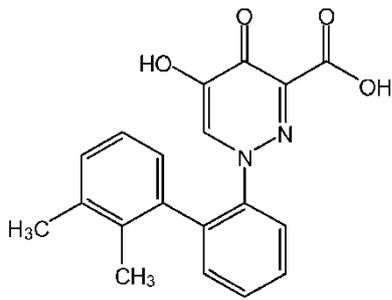
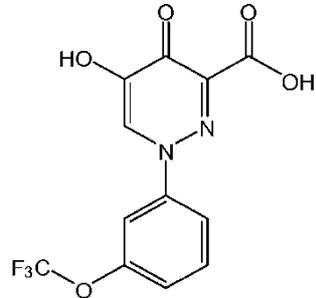
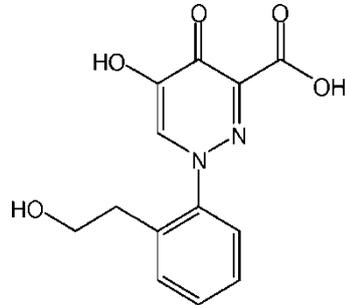
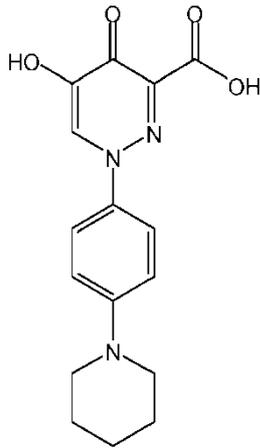
22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $G^3$  es hidrógeno.

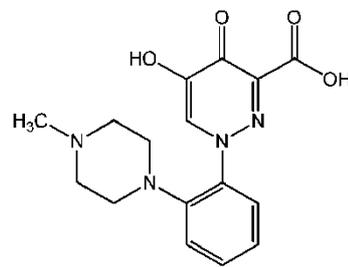
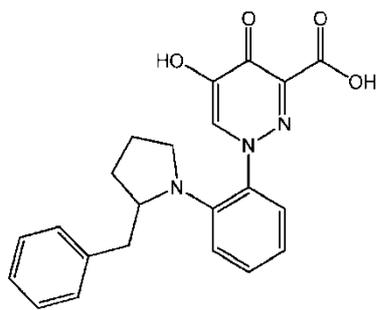
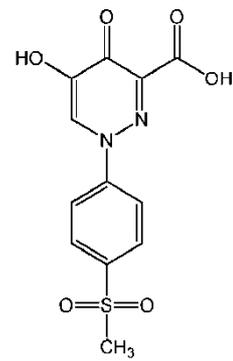
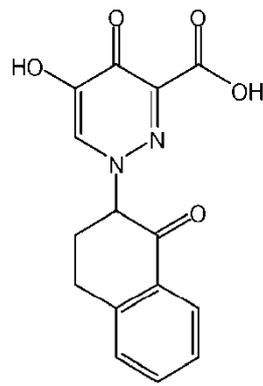
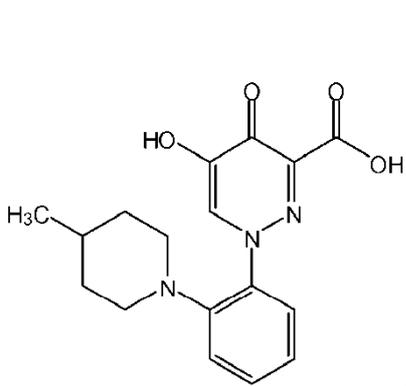
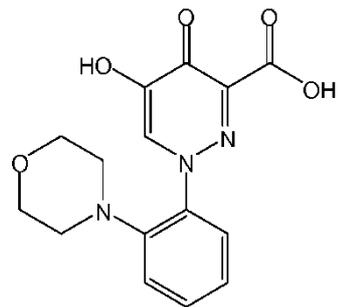
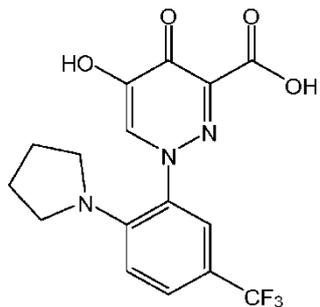
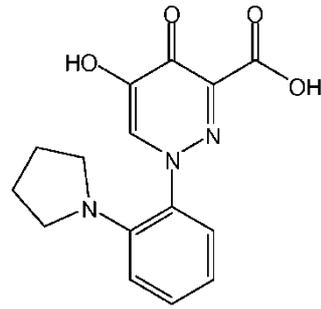
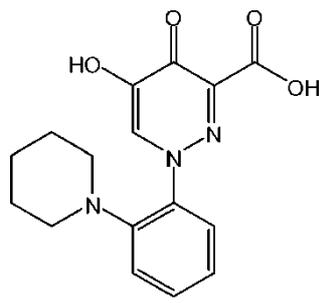
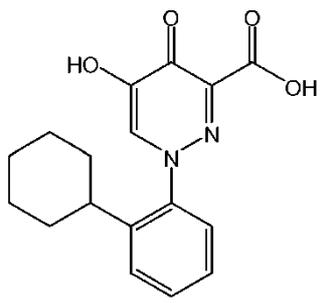
23. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

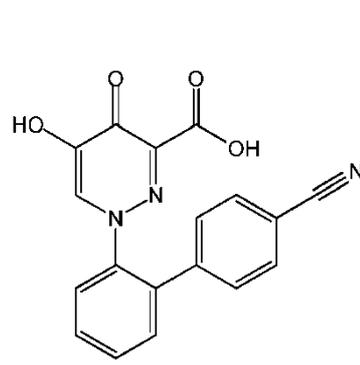
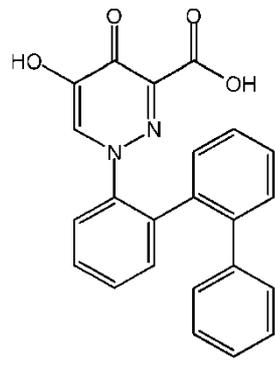
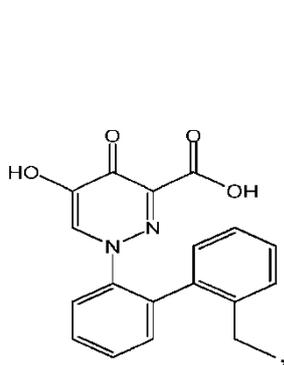
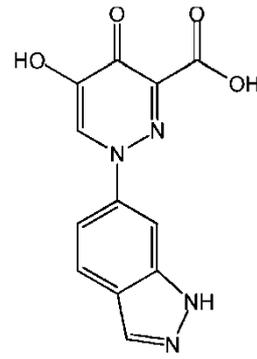
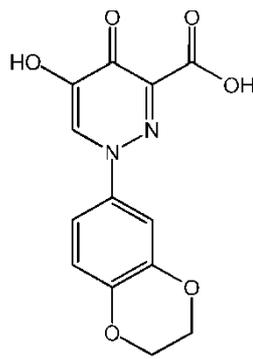
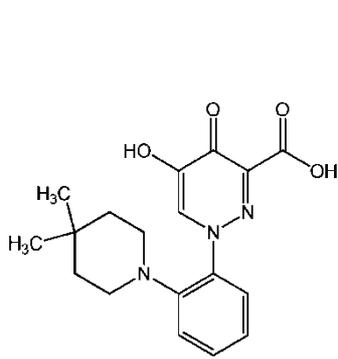
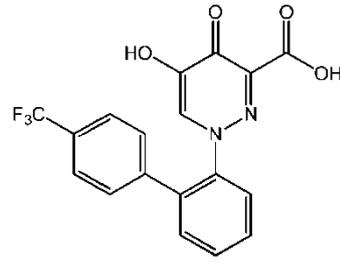
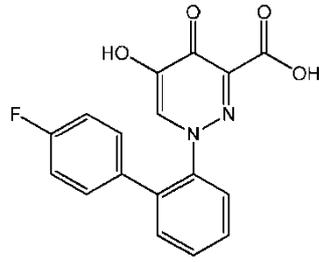
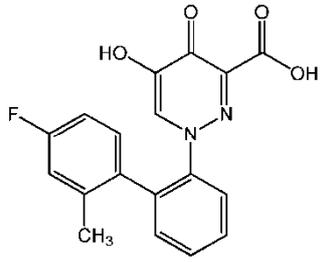
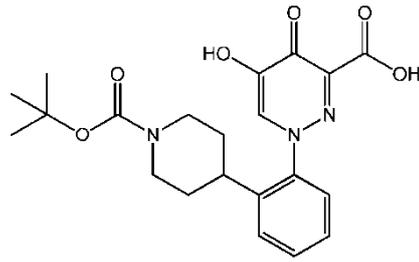
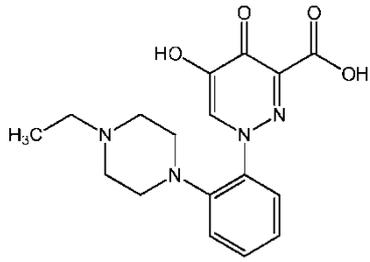


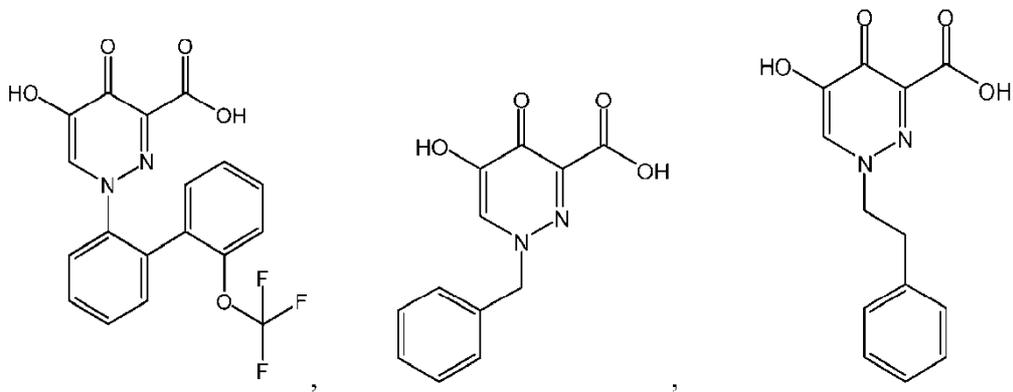
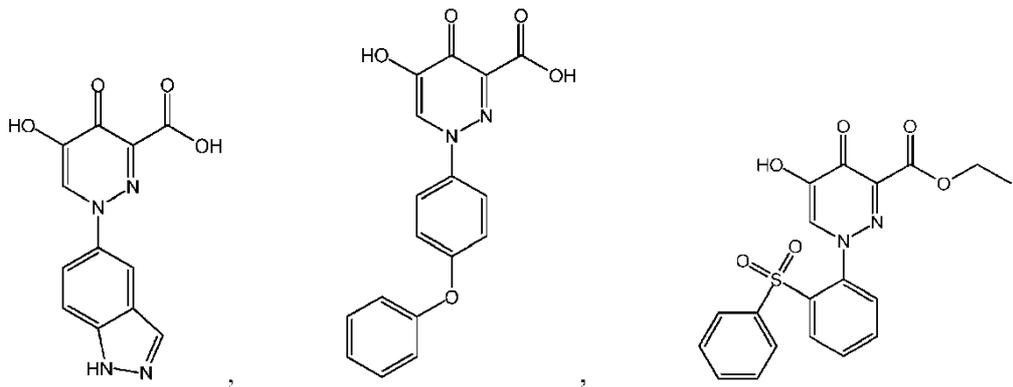
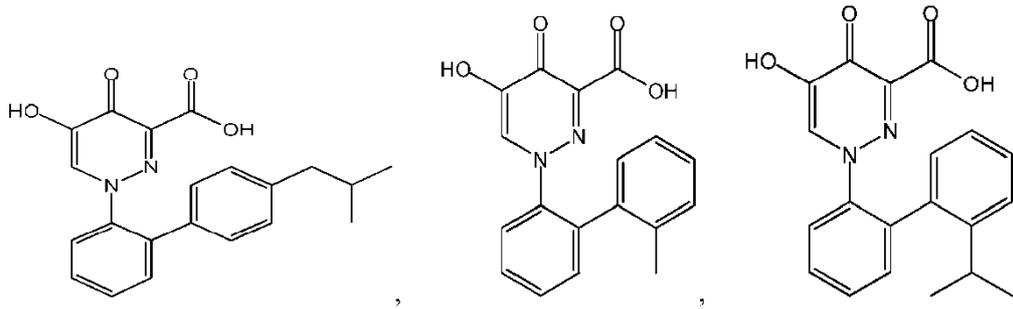


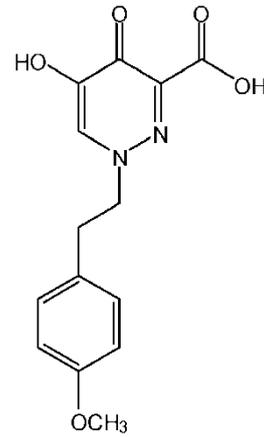
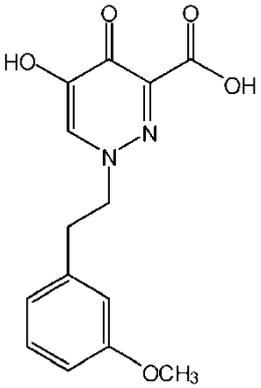
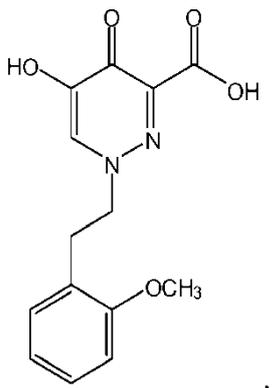
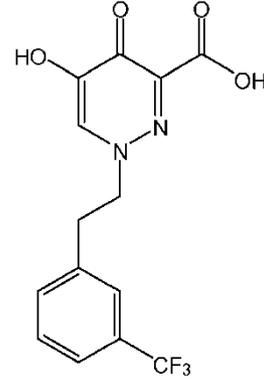
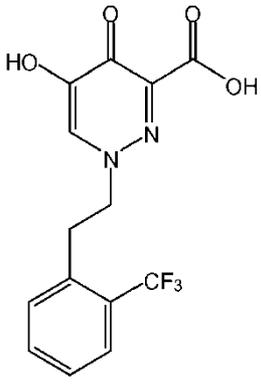
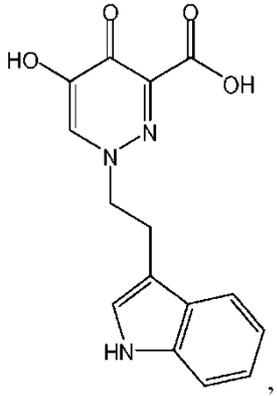
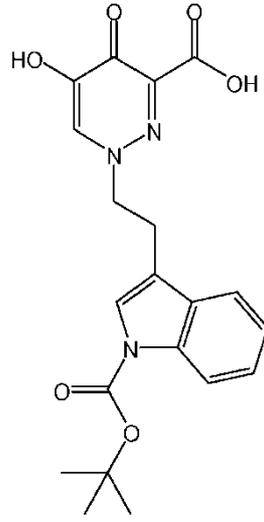
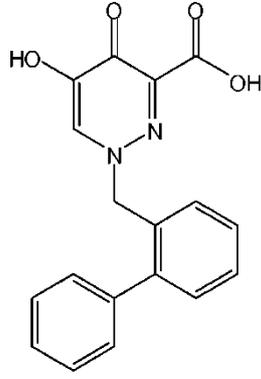
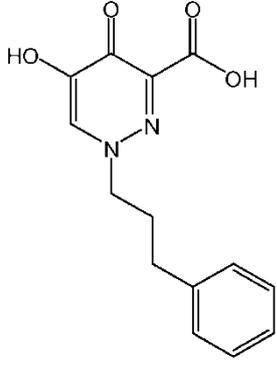


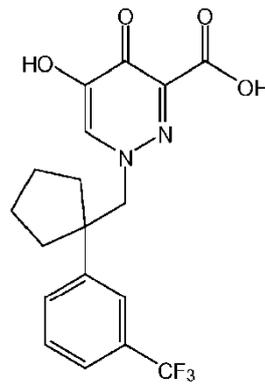
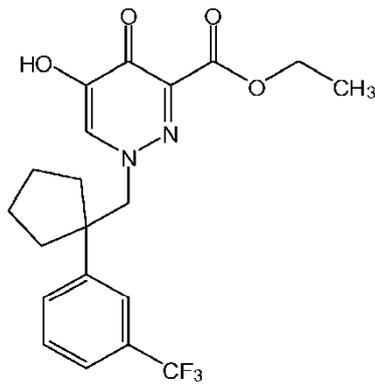
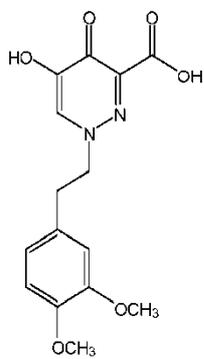
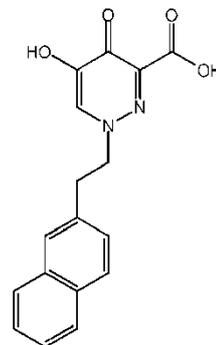
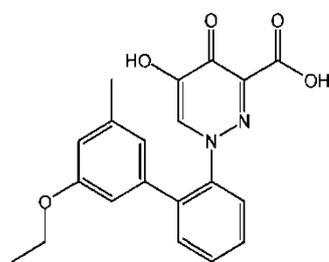
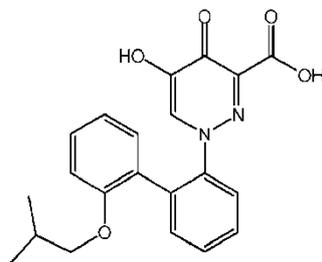
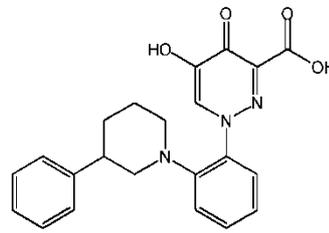
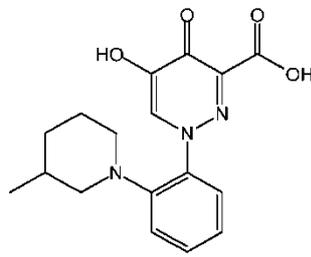
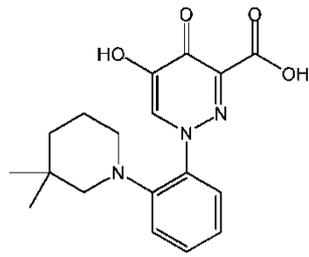
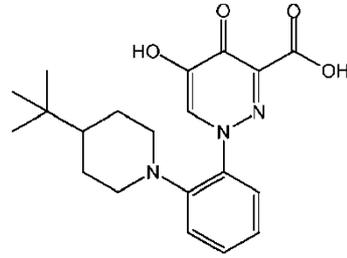
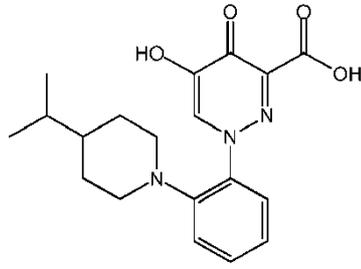
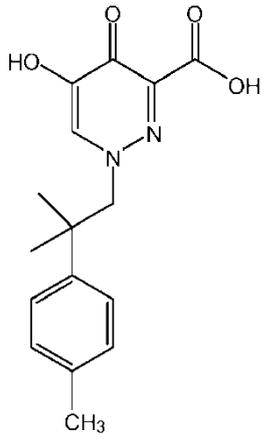


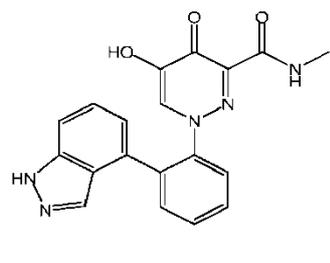
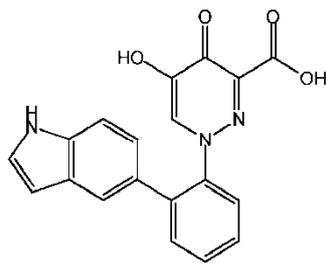
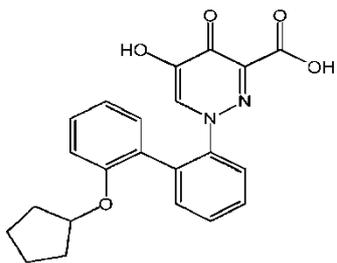
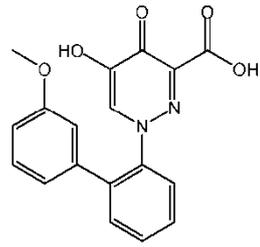
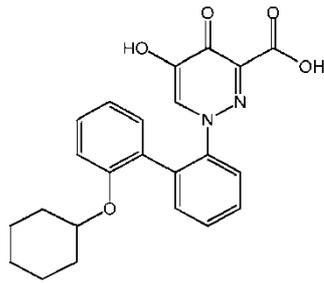
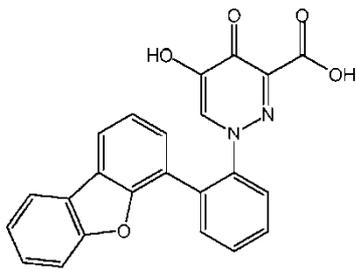
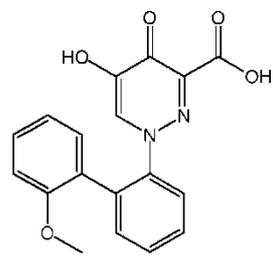
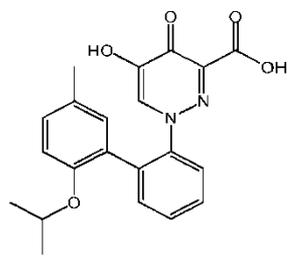
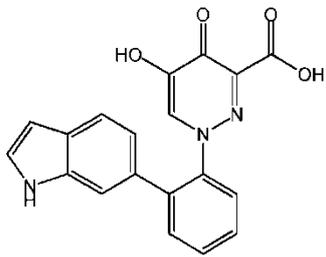
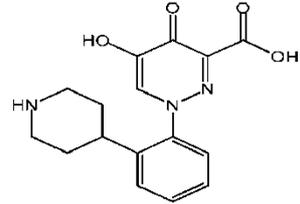
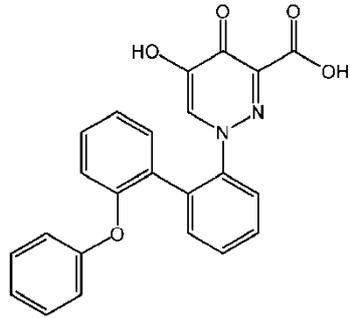
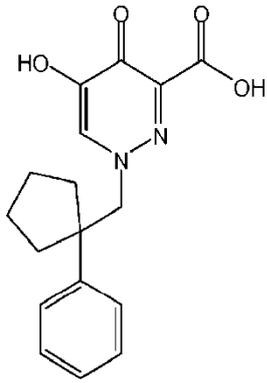


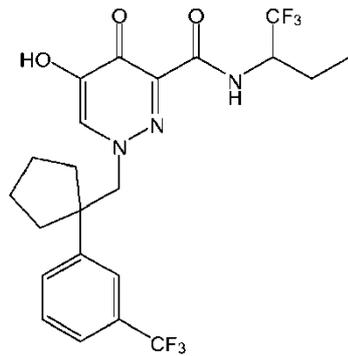
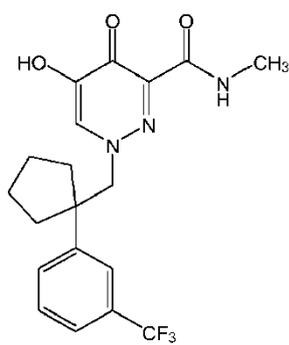
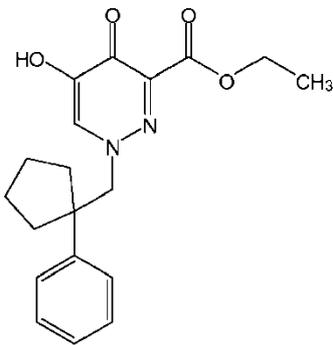
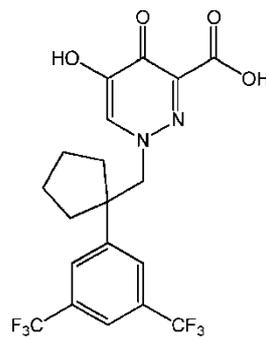
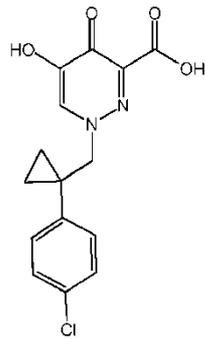
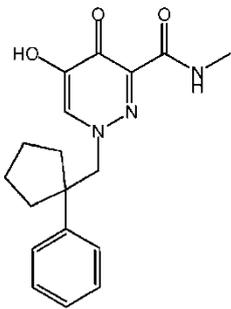
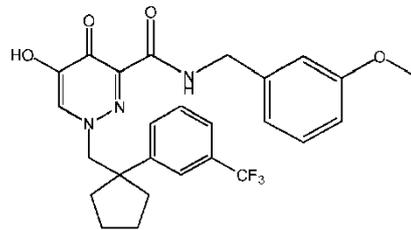
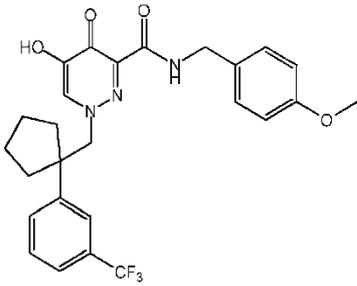
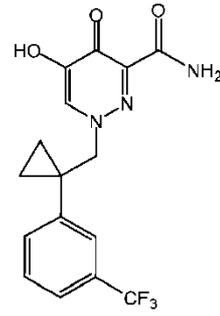
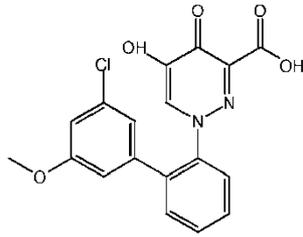
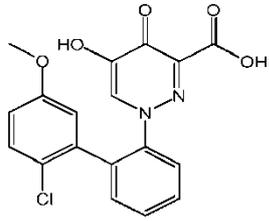


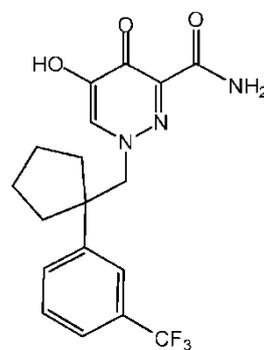
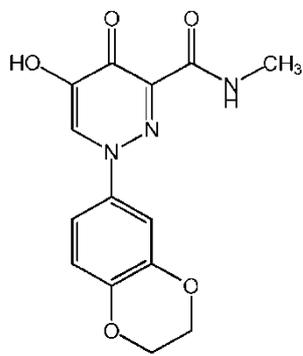
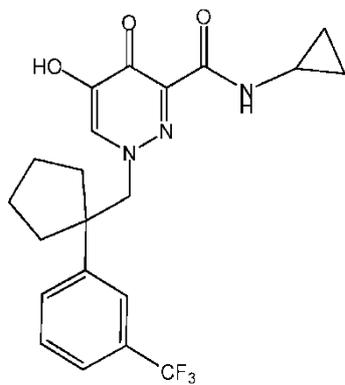
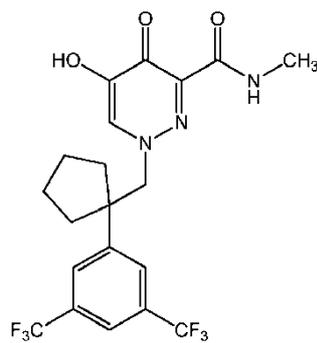
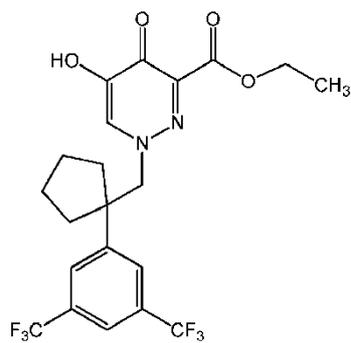
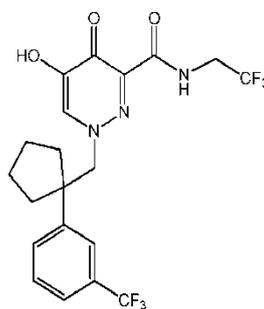
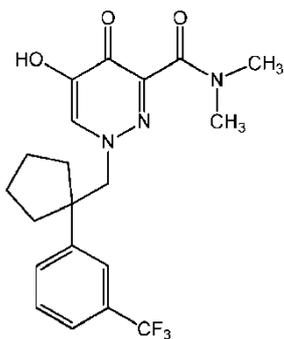
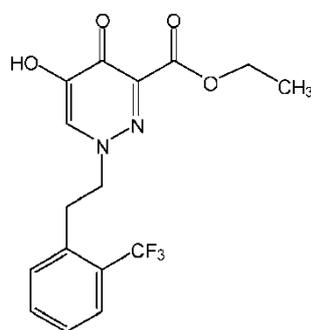
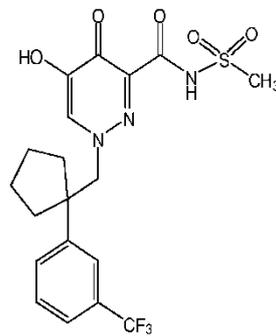
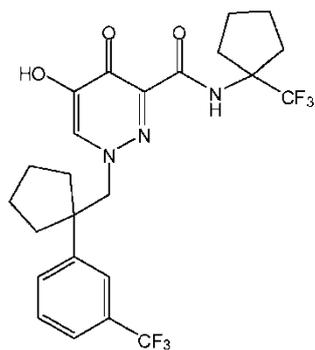
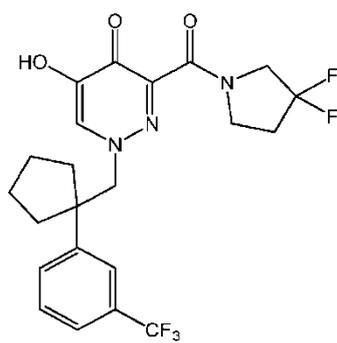


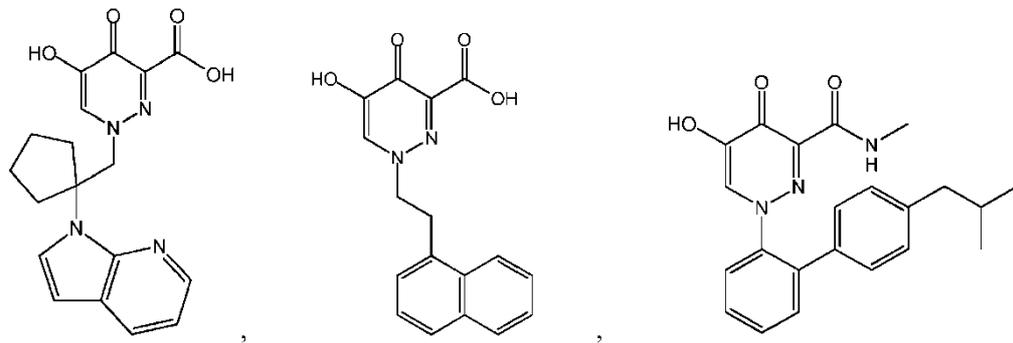
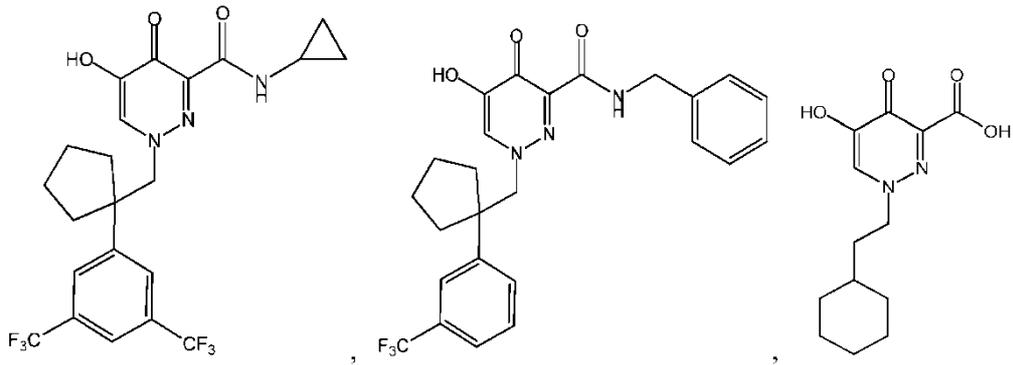


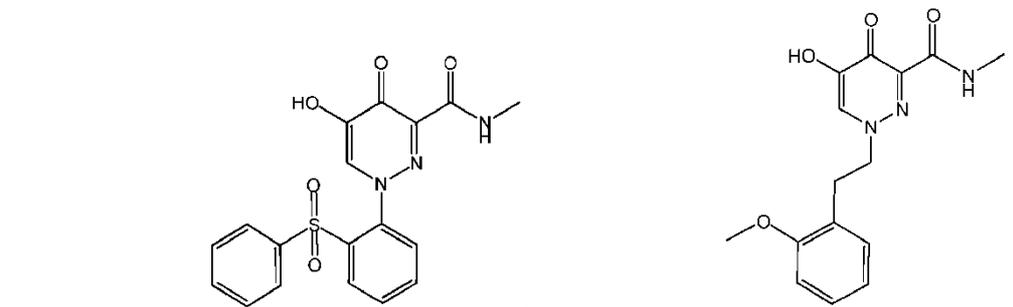
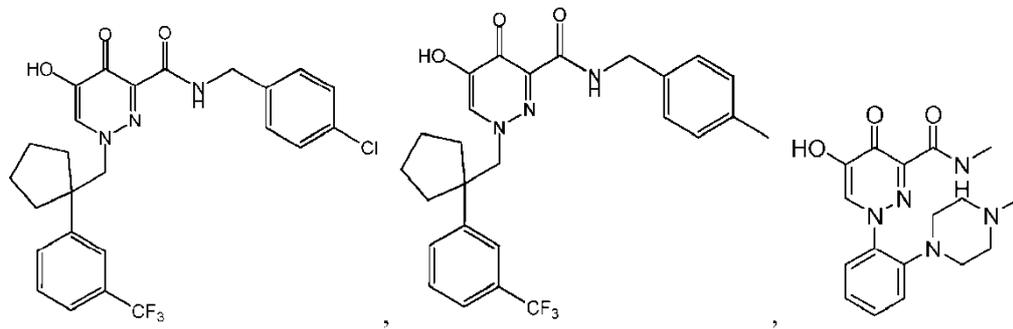
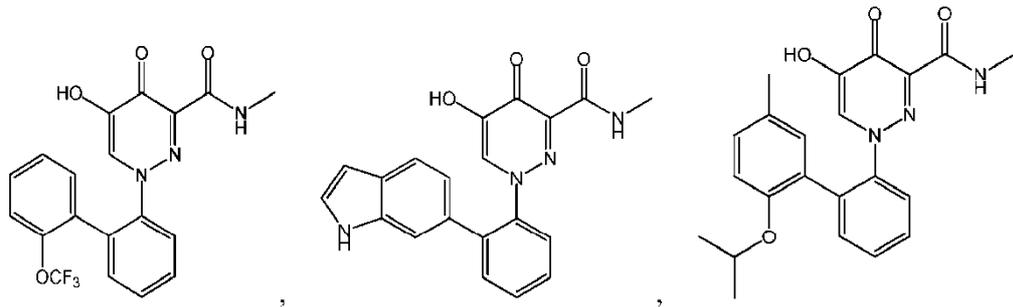
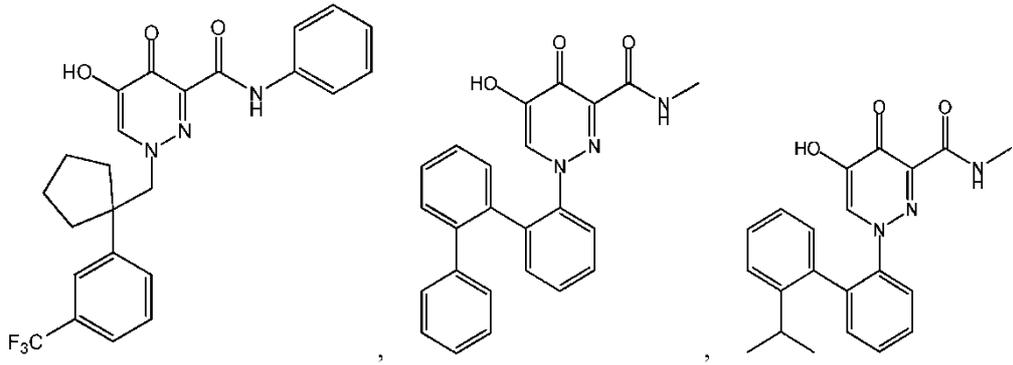


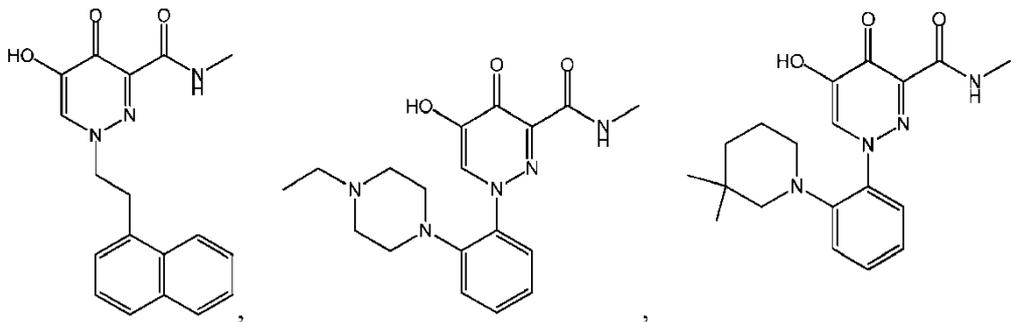
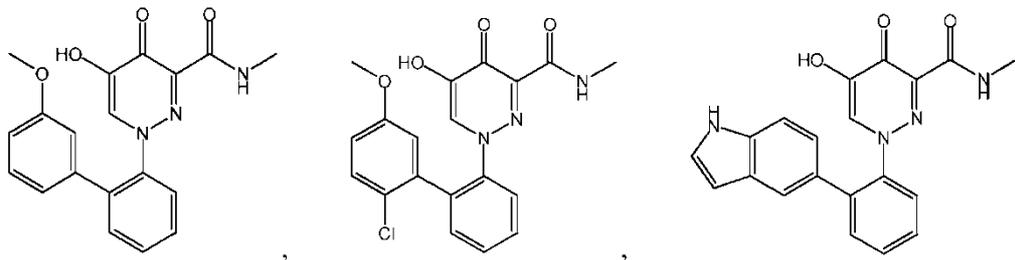
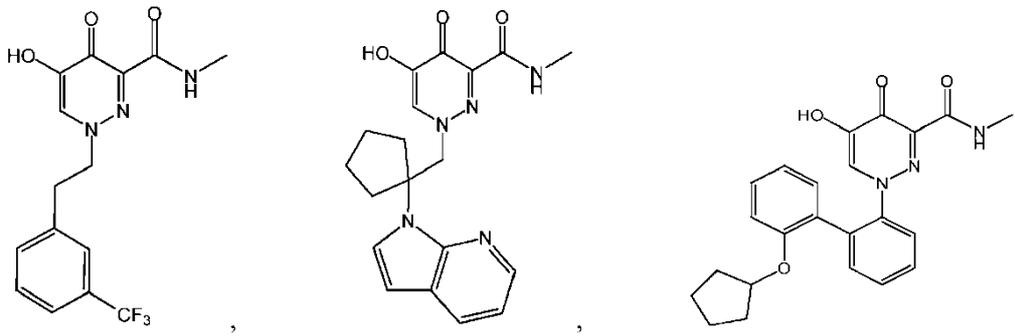
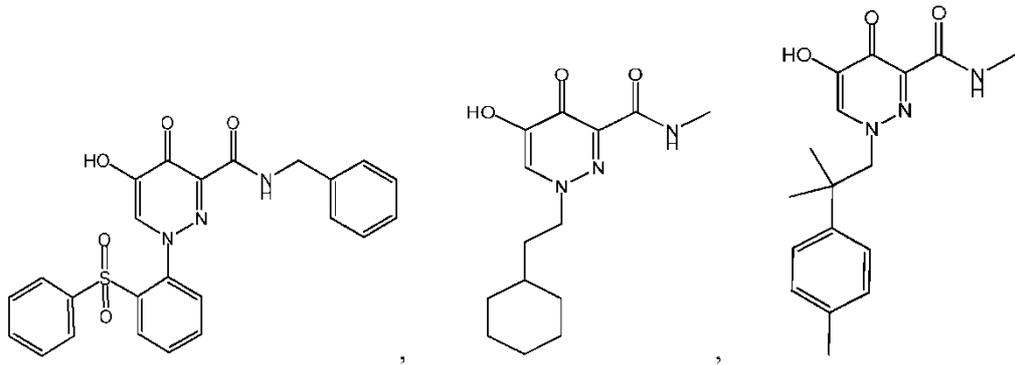


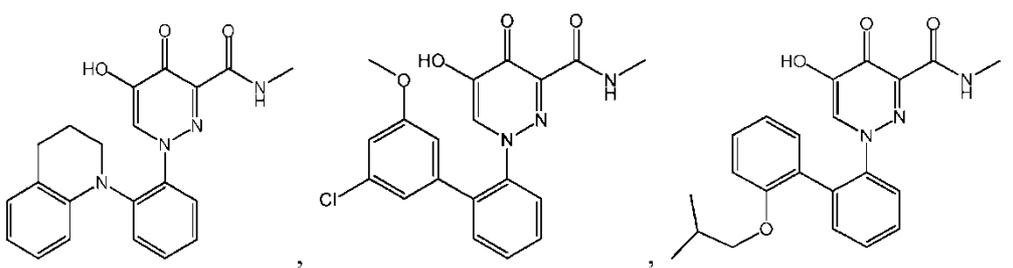
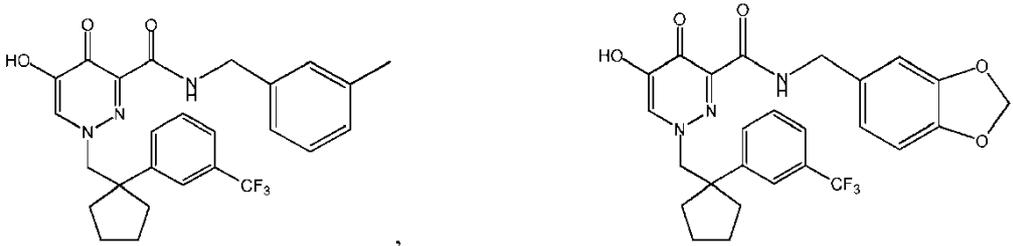
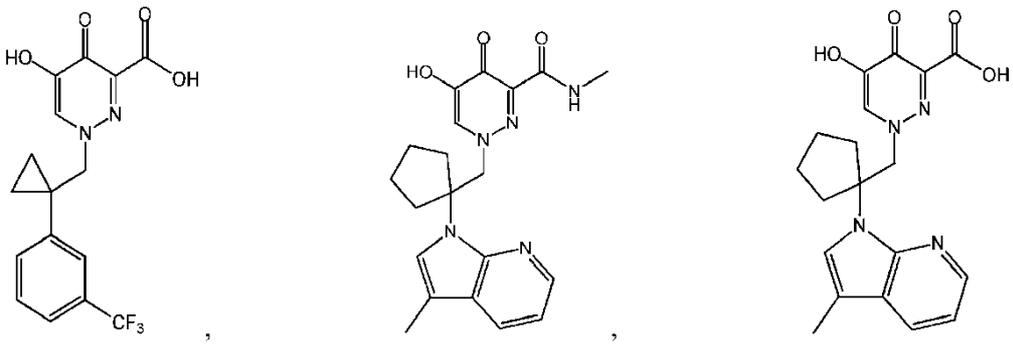
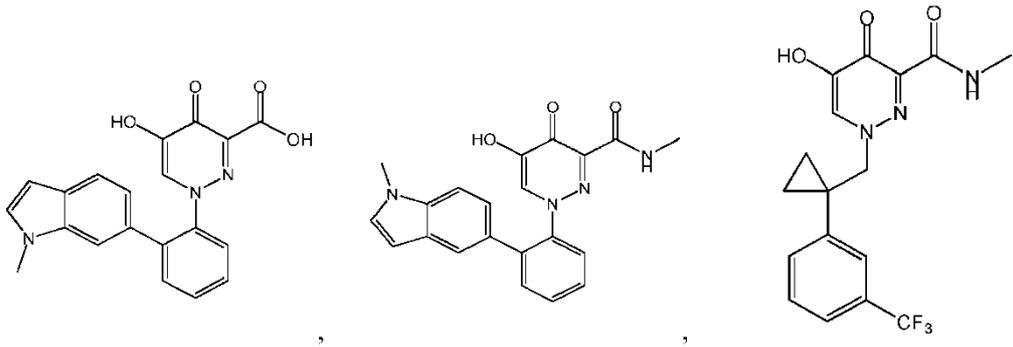
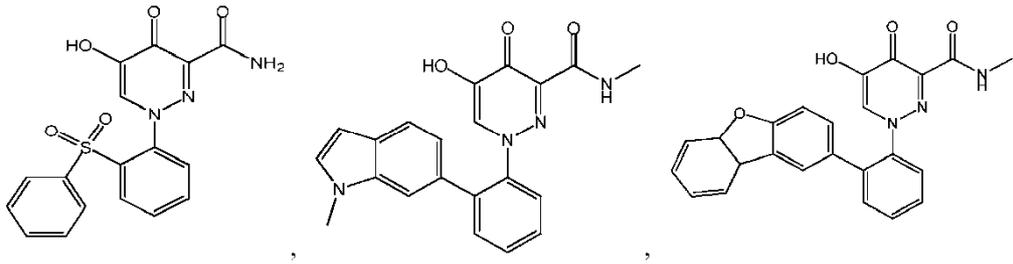


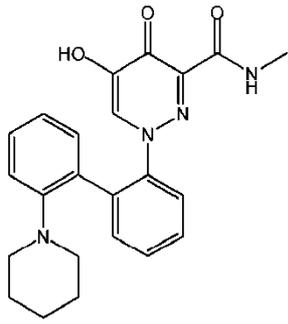




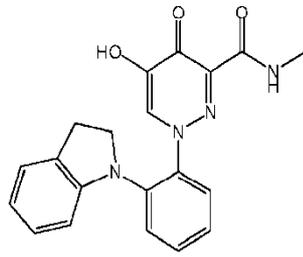




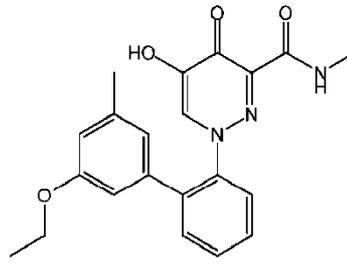




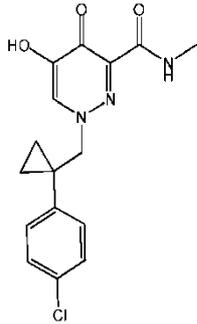
,



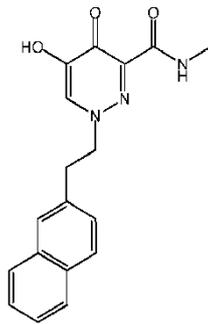
,



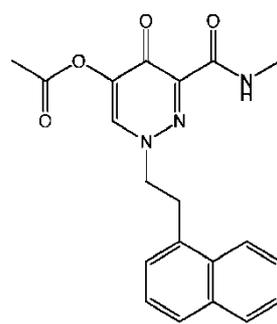
,



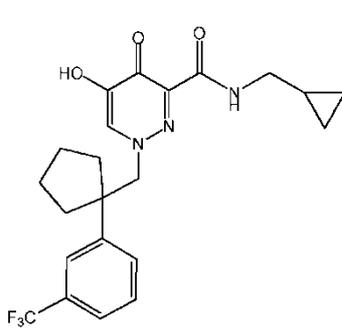
,



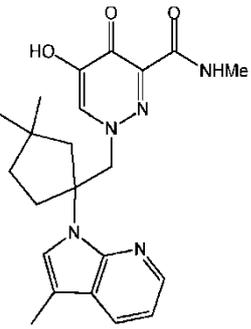
,



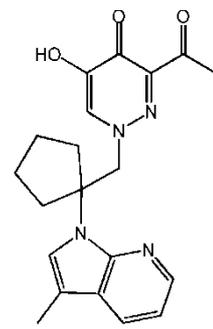
,



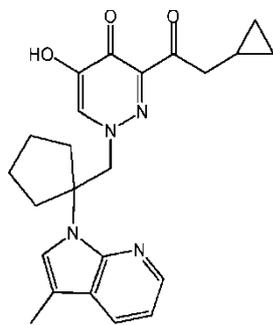
,



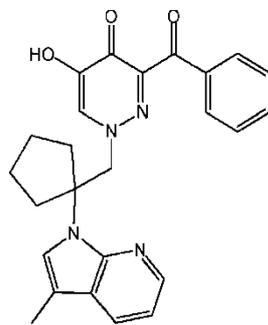
,



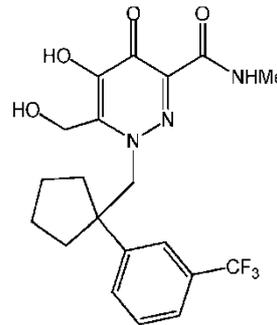
,



,

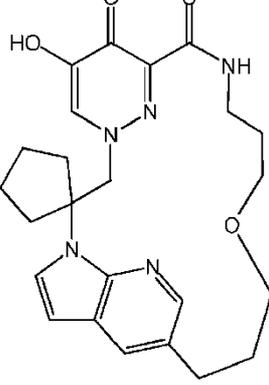
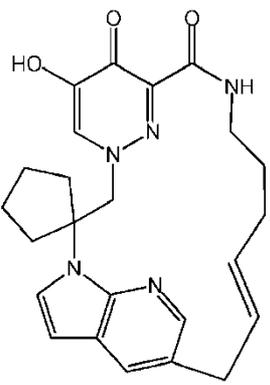
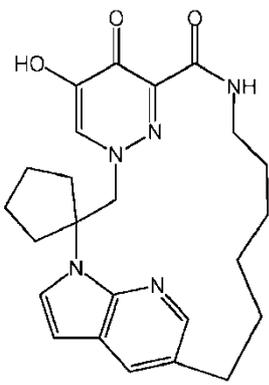
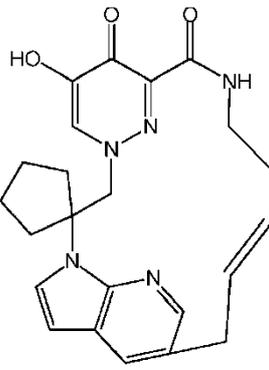
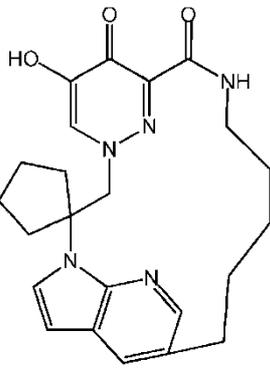
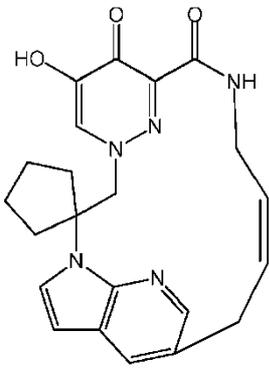
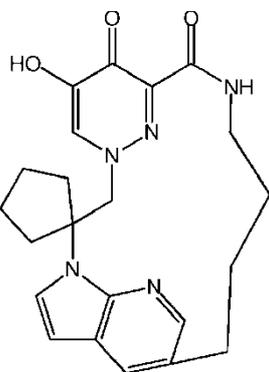
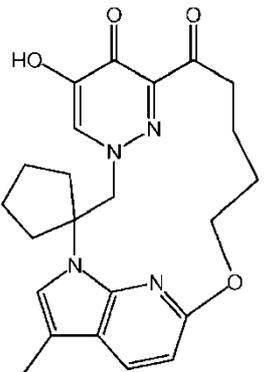
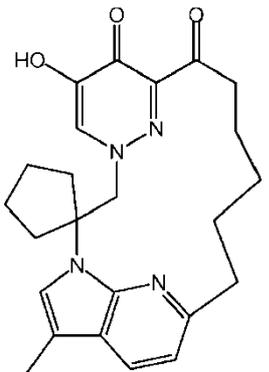
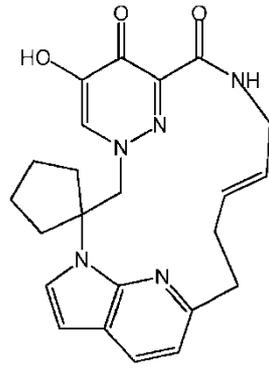
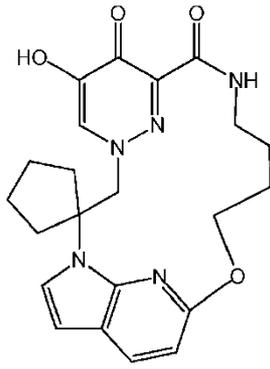
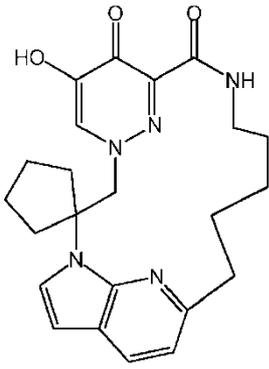


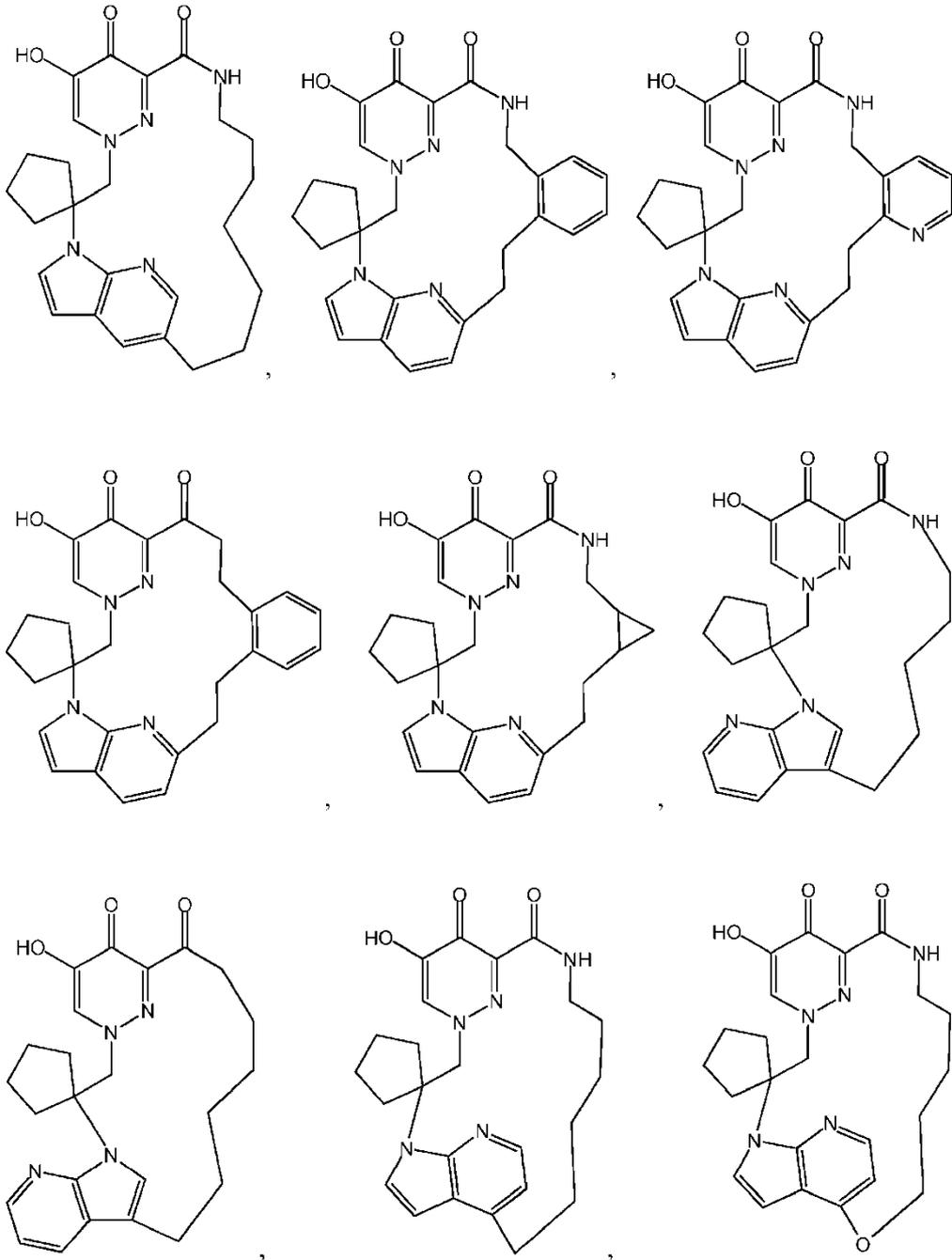
,

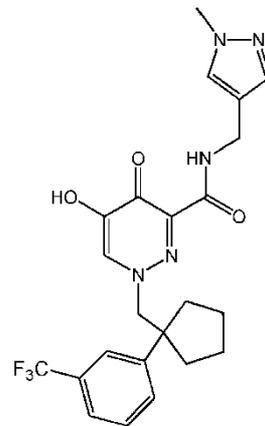
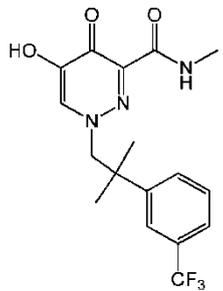
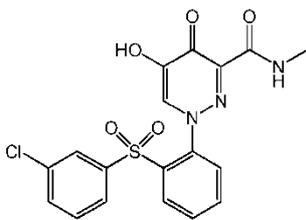
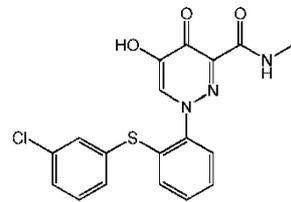
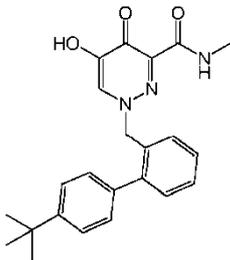
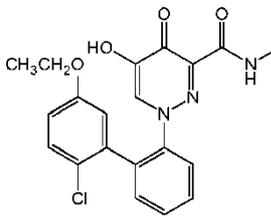
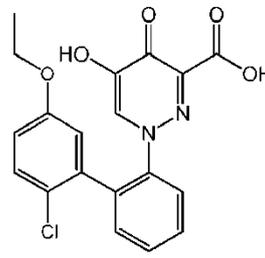
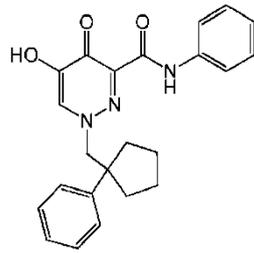
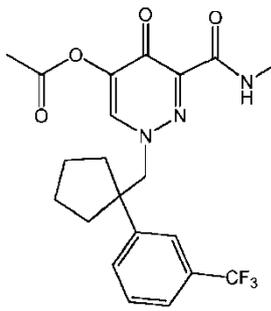
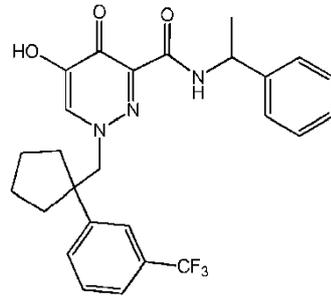
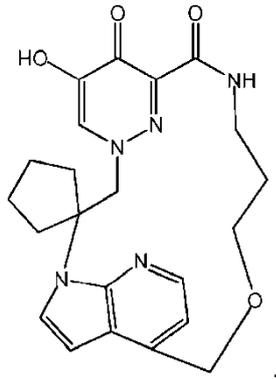
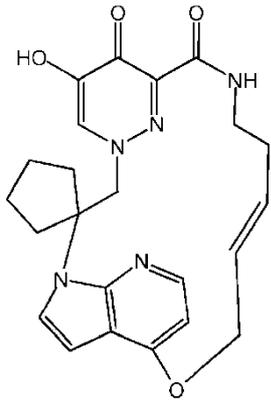


,

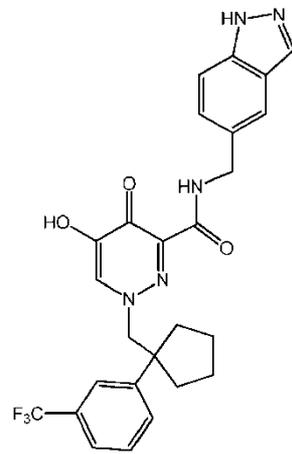
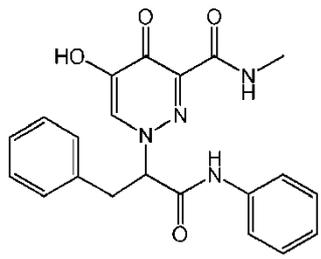
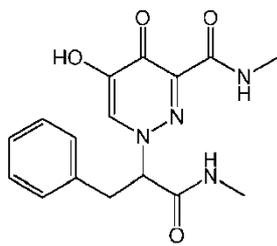
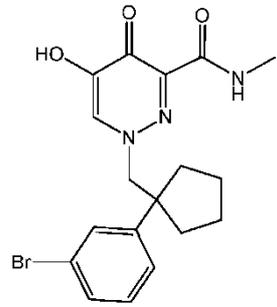
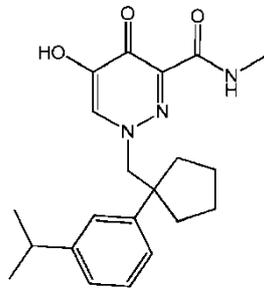
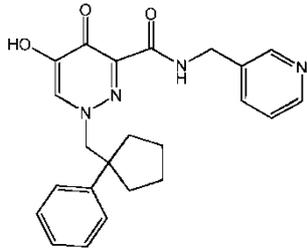
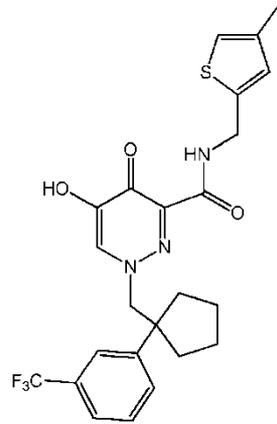
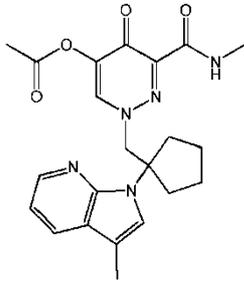
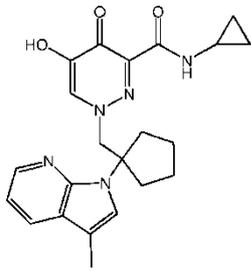


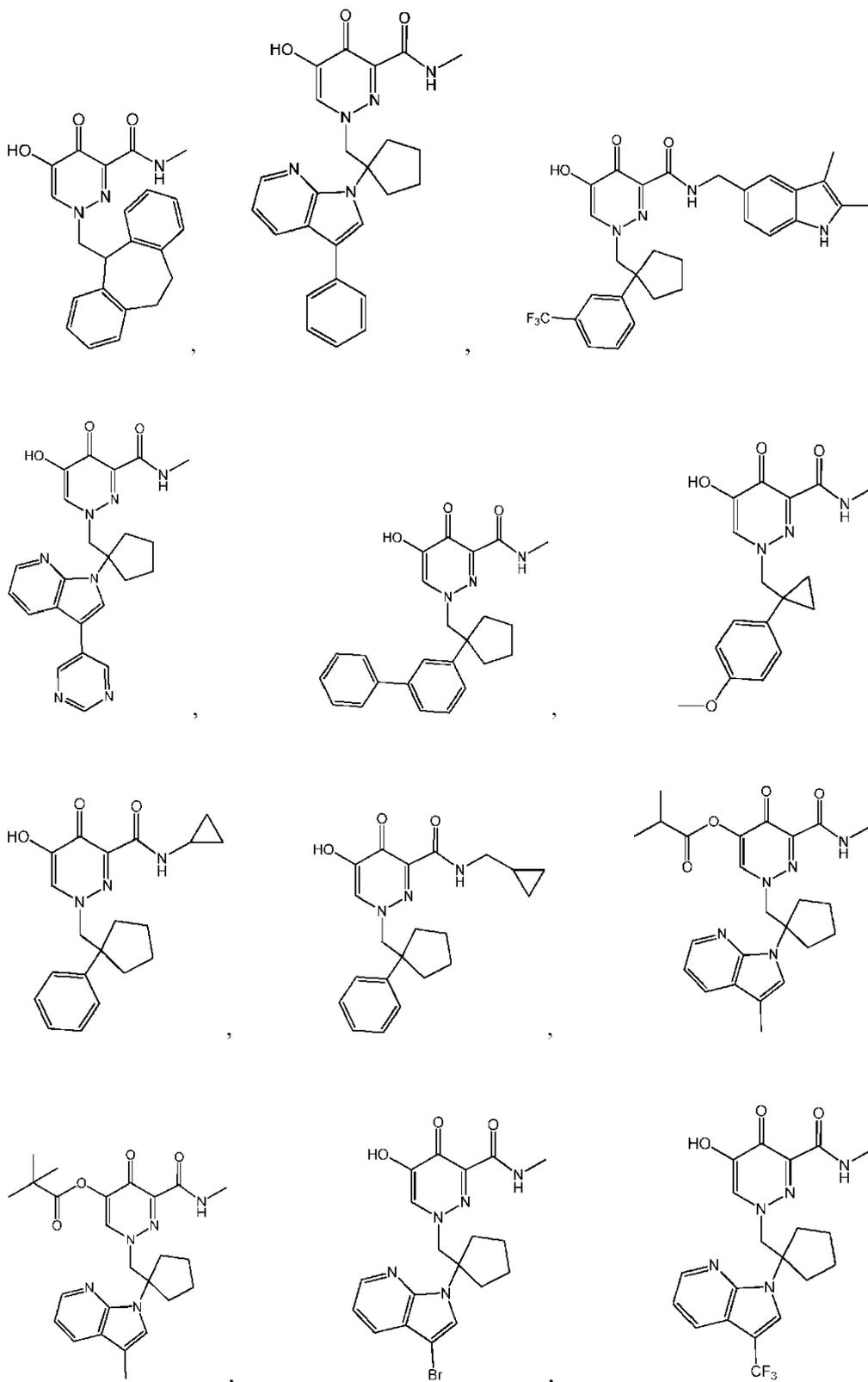


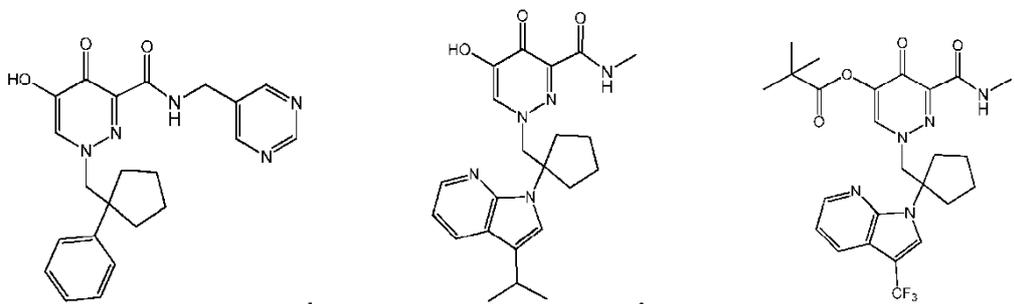
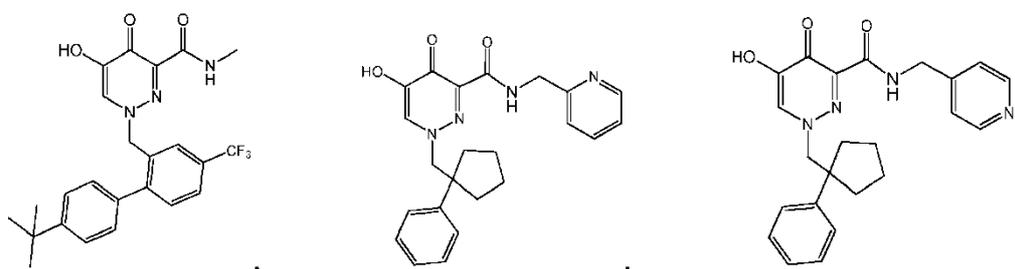
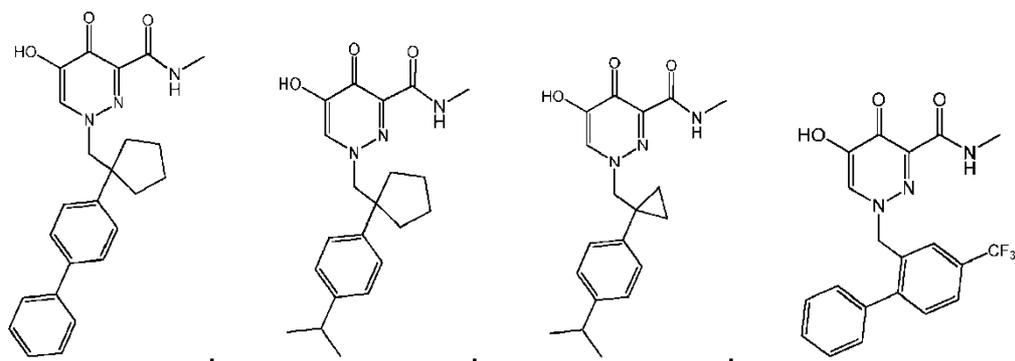
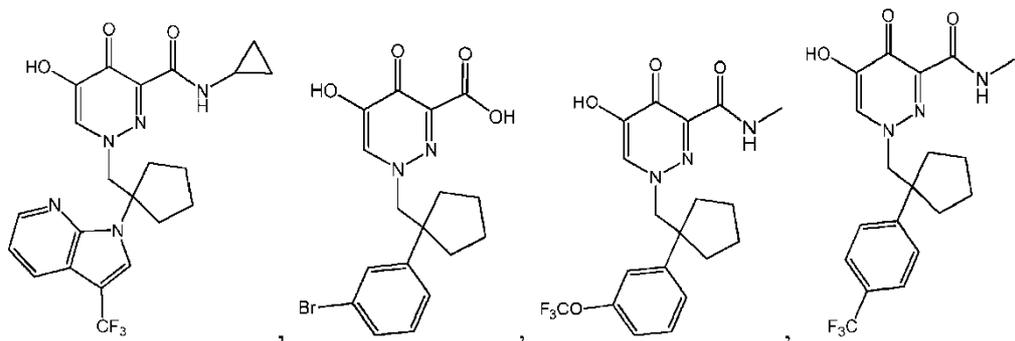


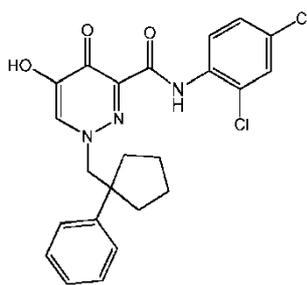
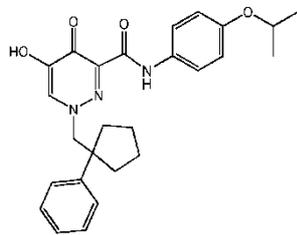
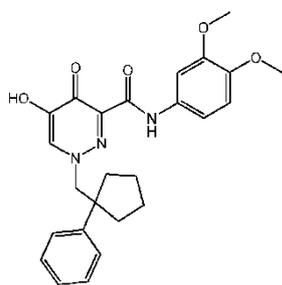
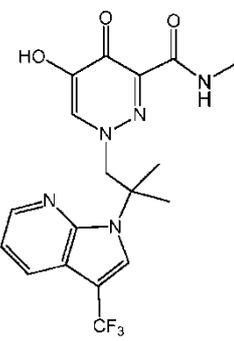
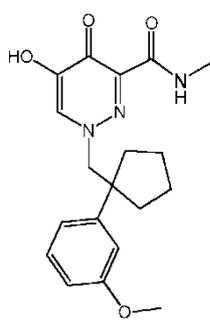
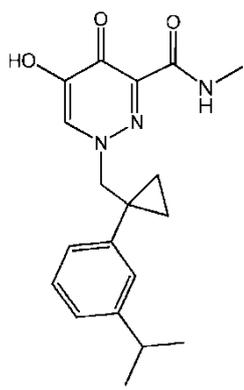
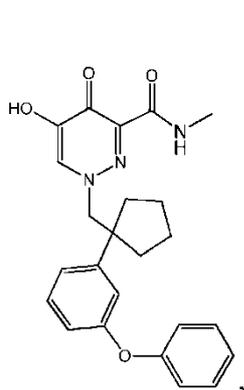
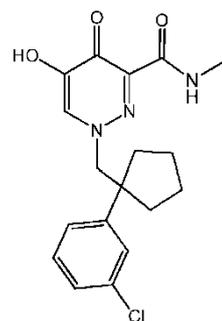
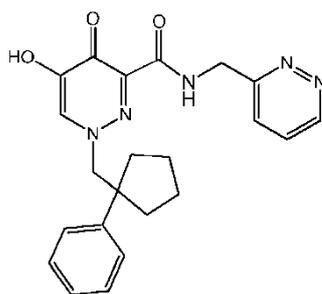
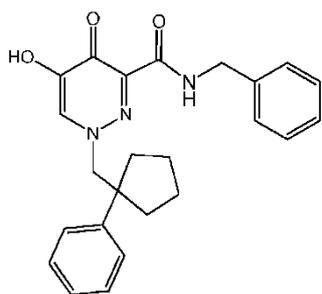
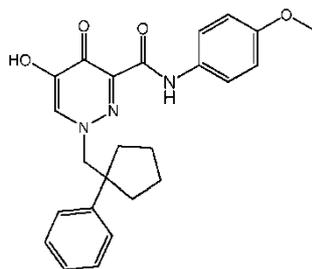
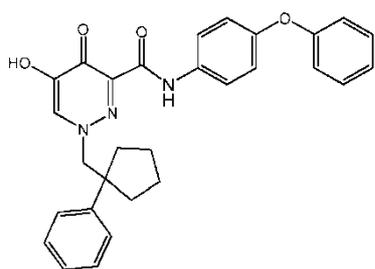


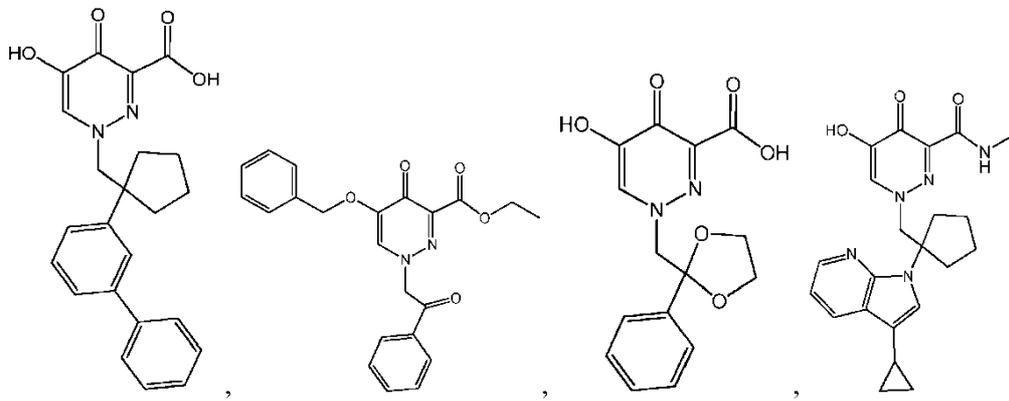
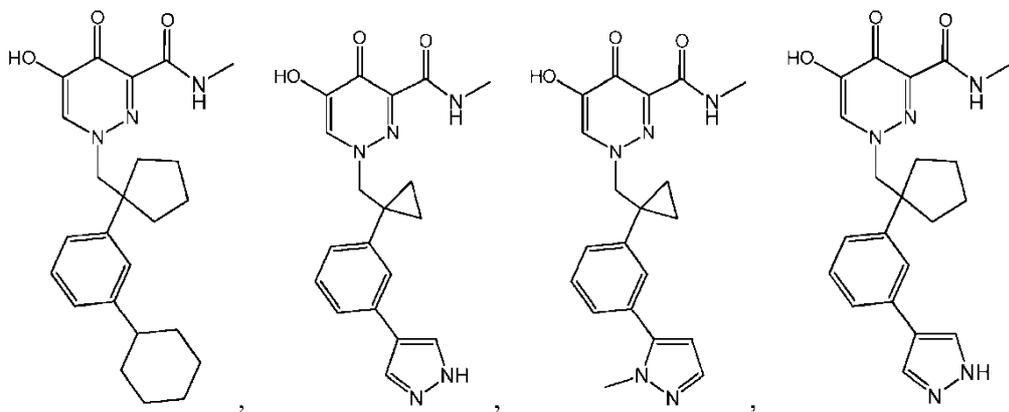
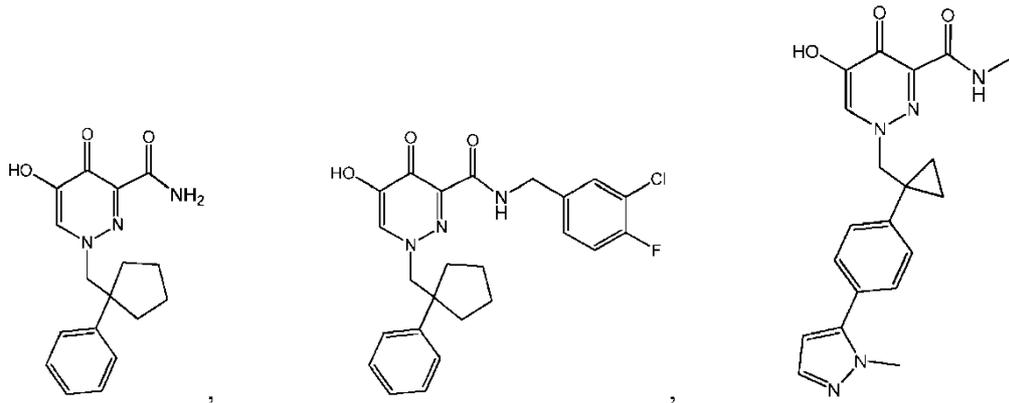




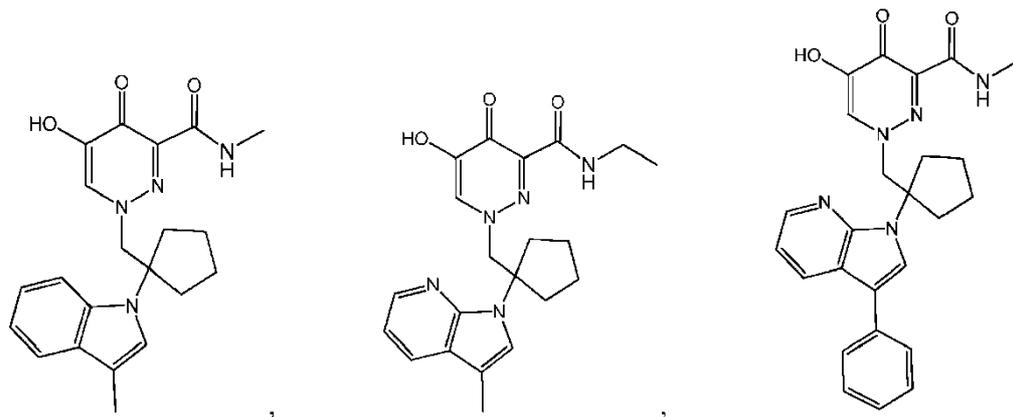
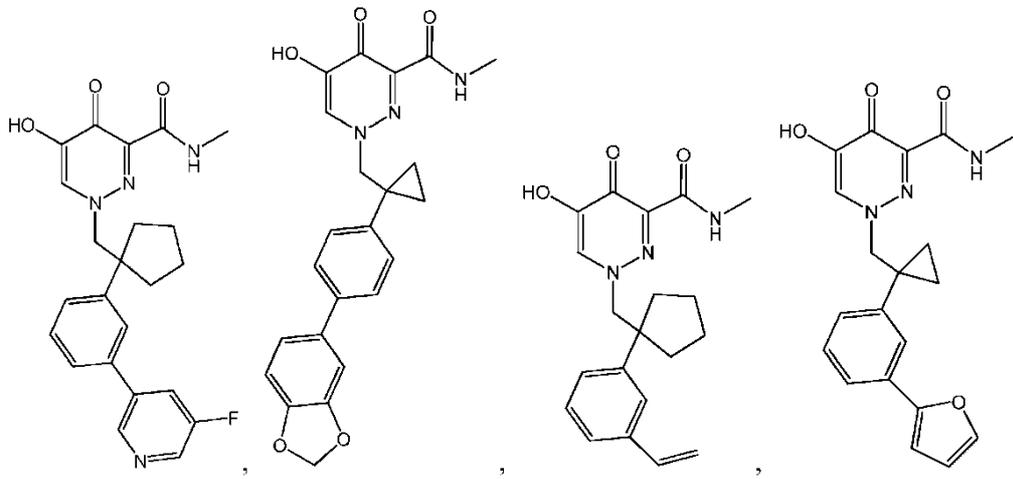
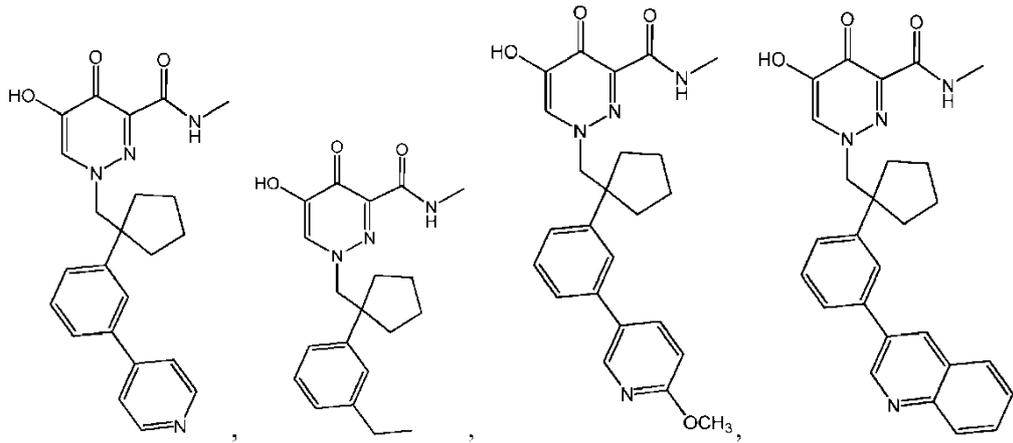


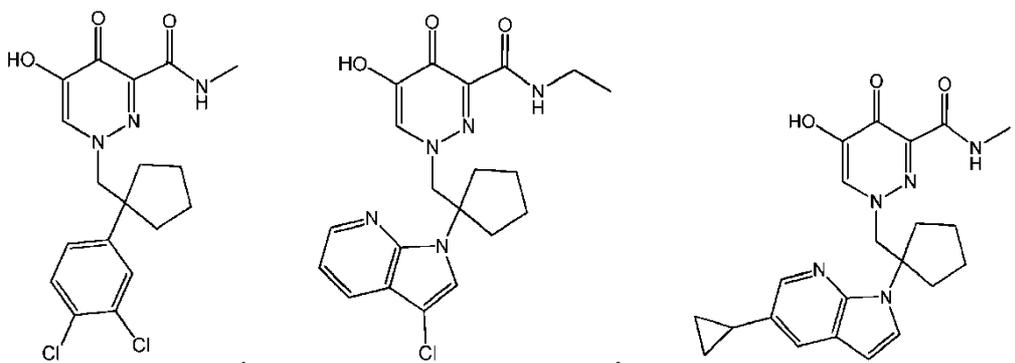
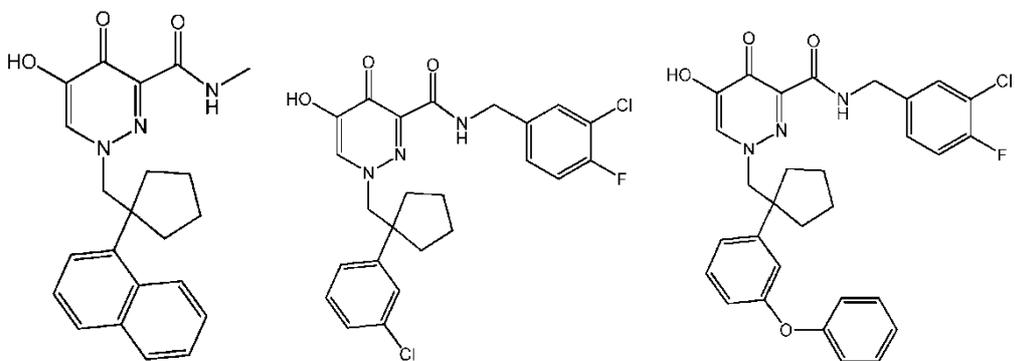
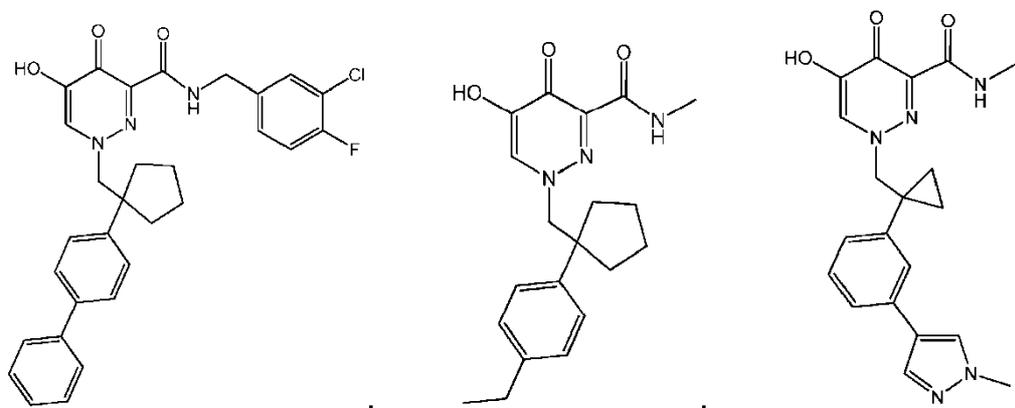
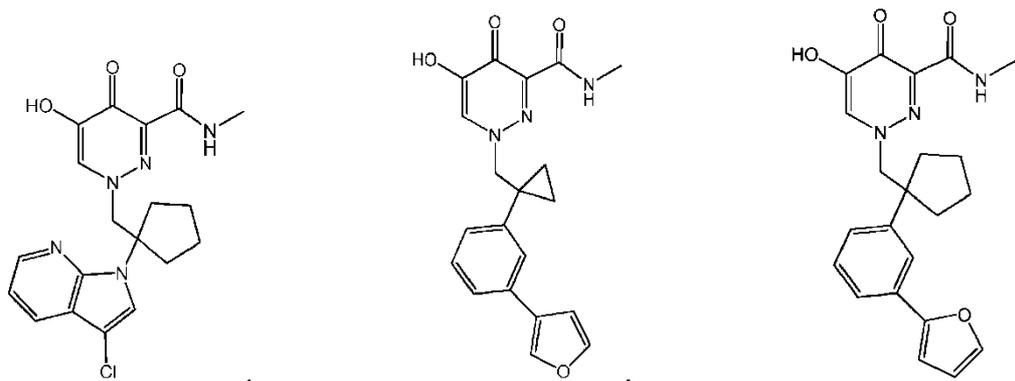


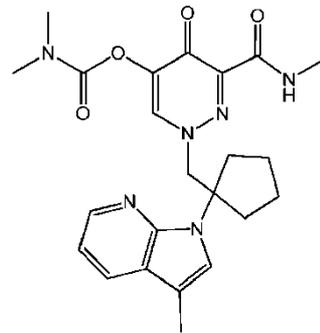
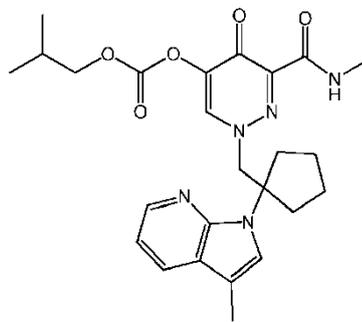
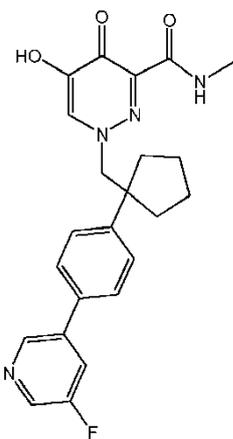
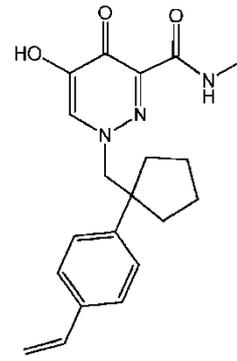
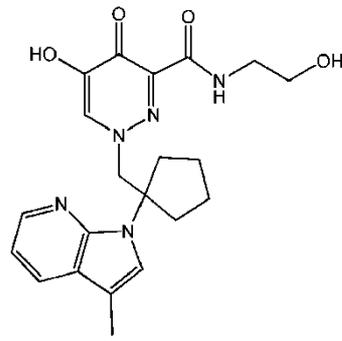
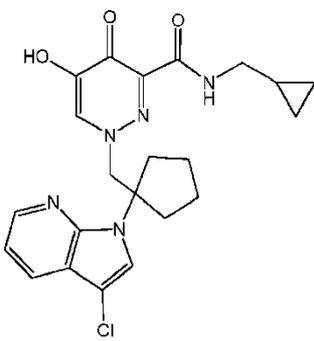
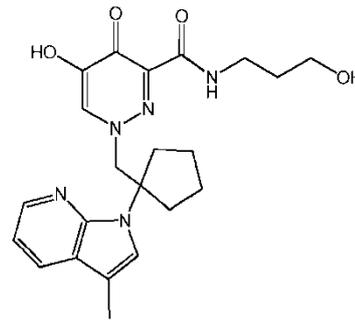
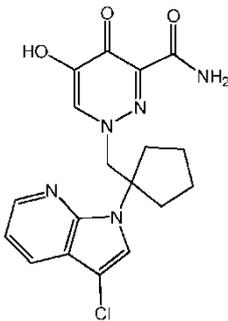
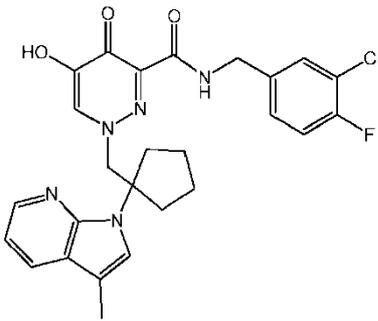
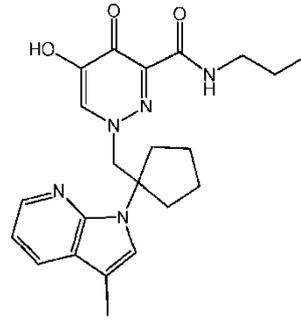
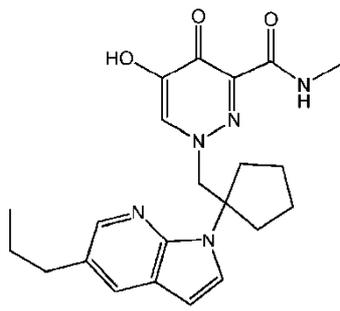


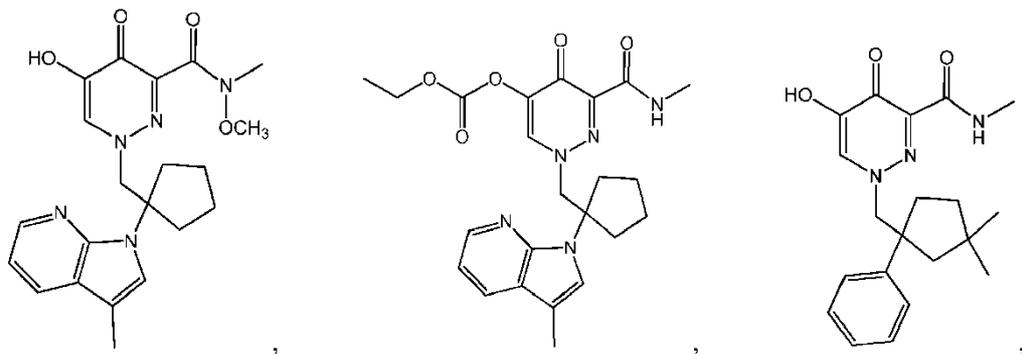
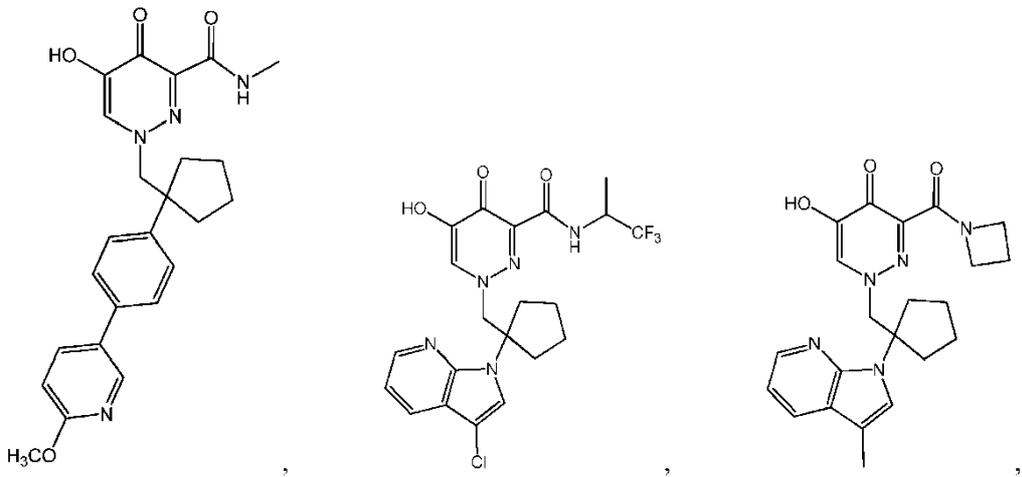
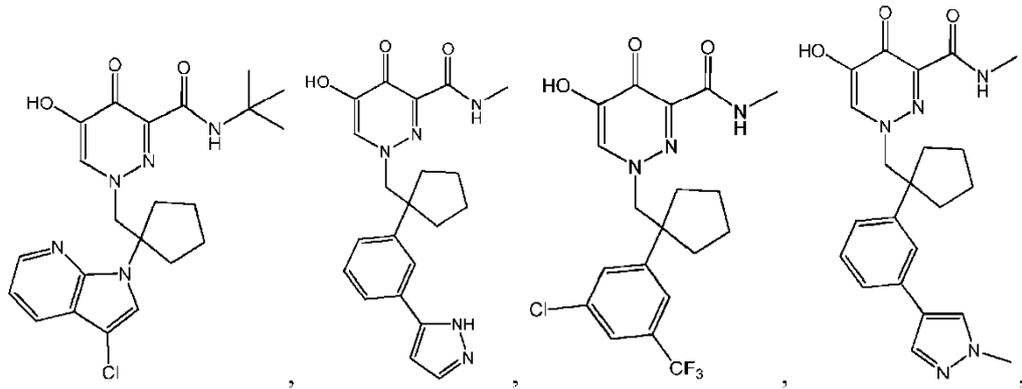


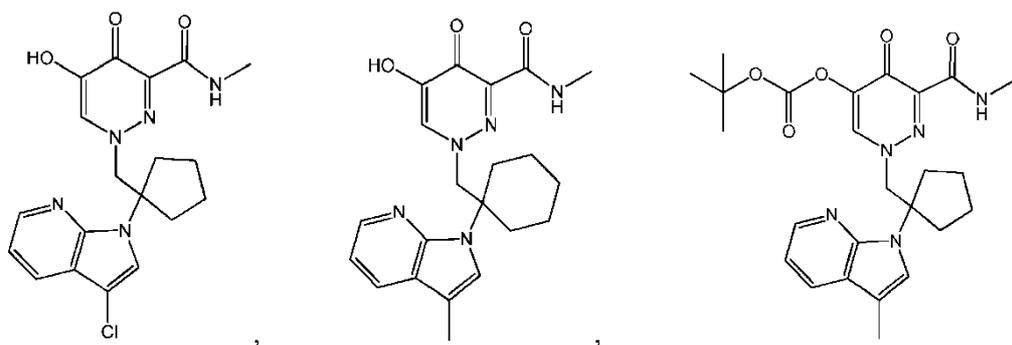
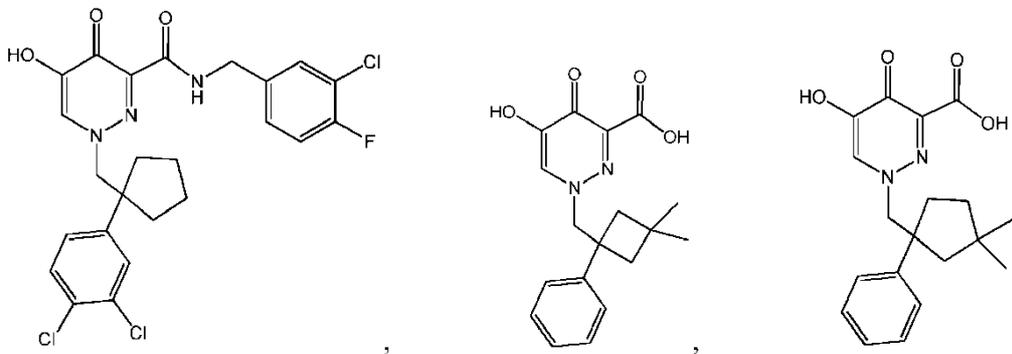
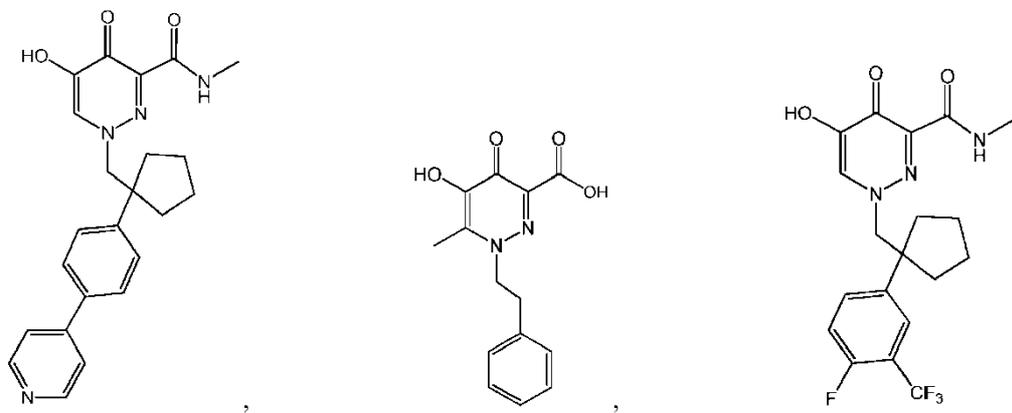
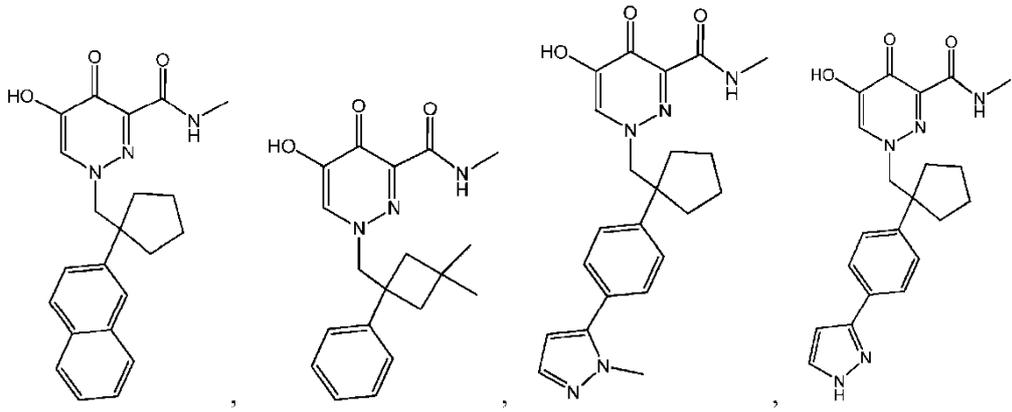


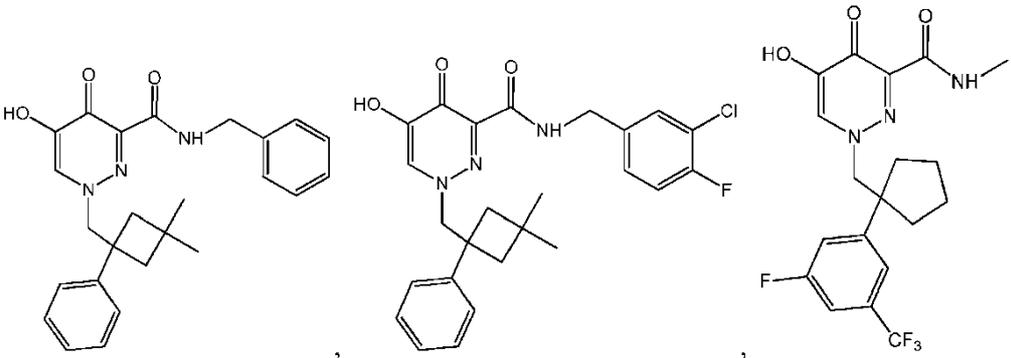
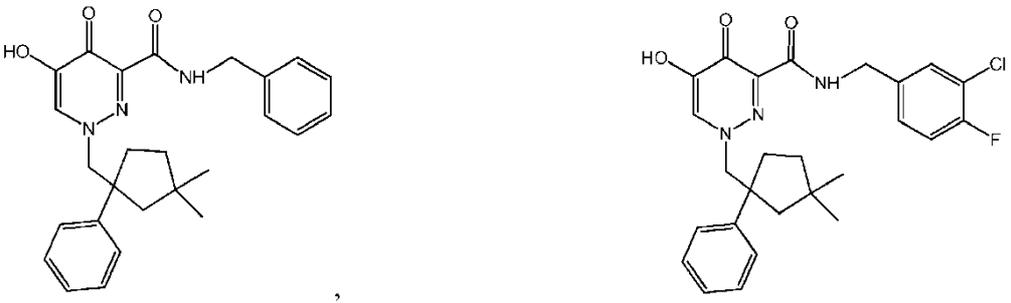
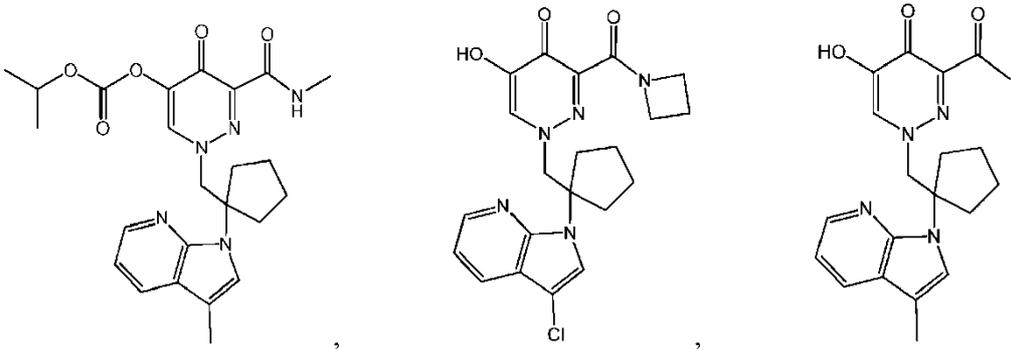
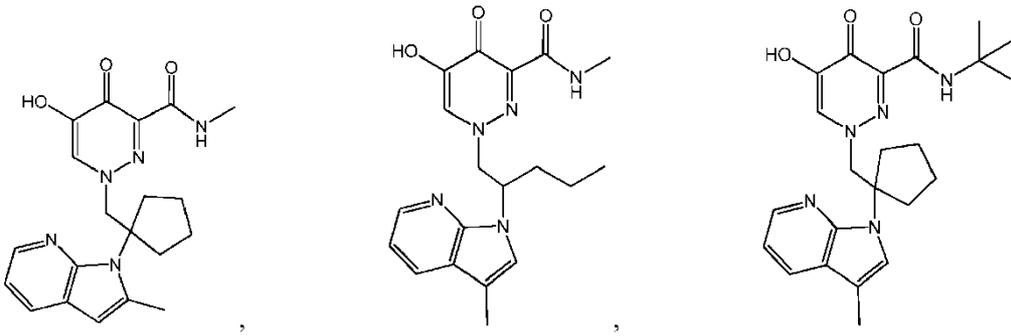


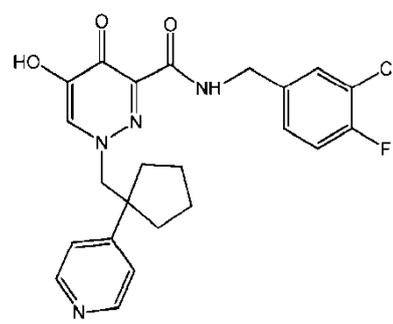
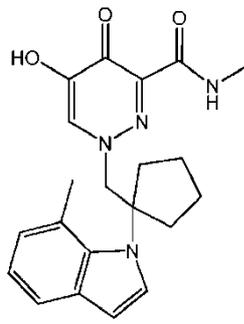
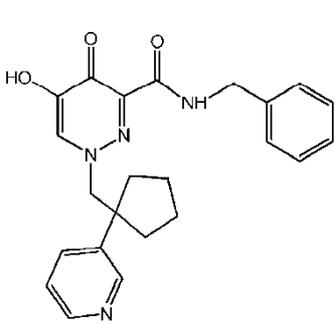
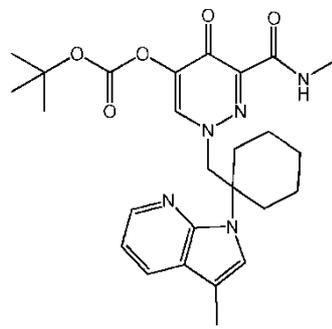
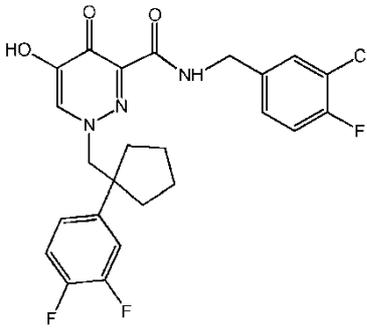
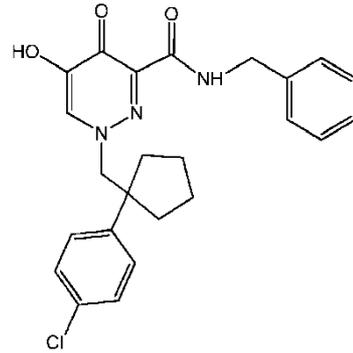
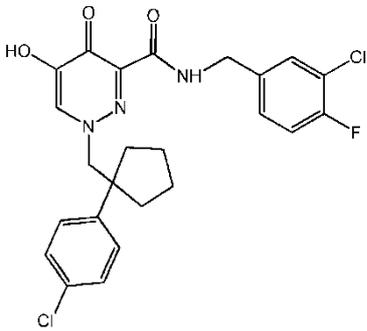
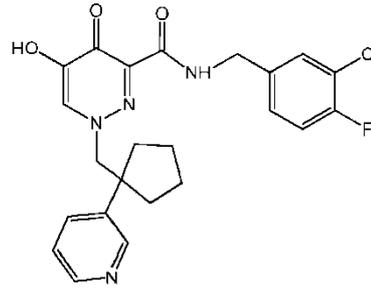
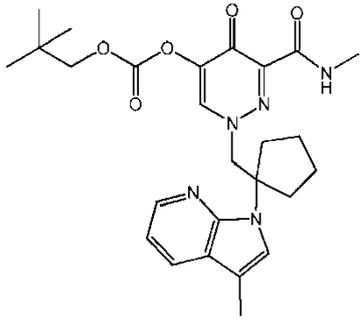


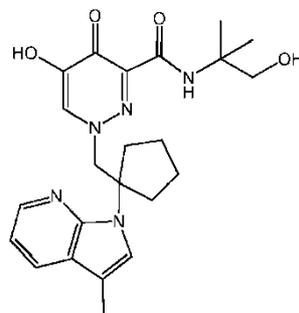
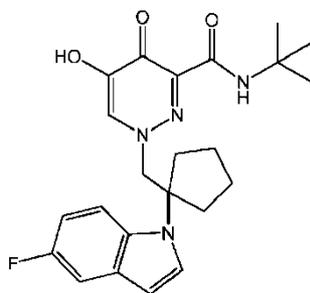
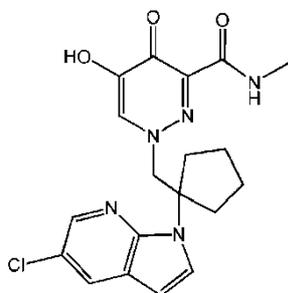
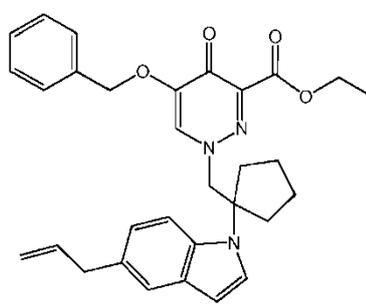
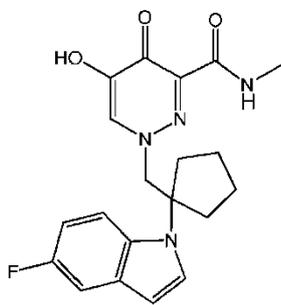
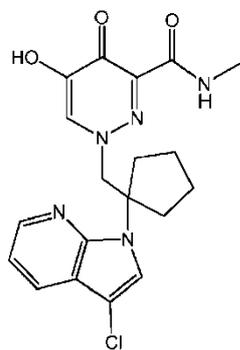
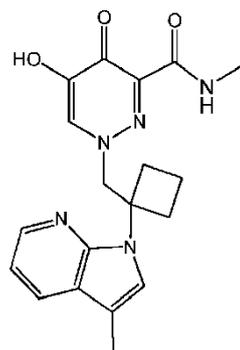
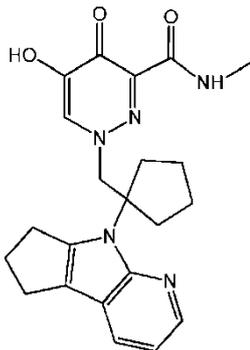
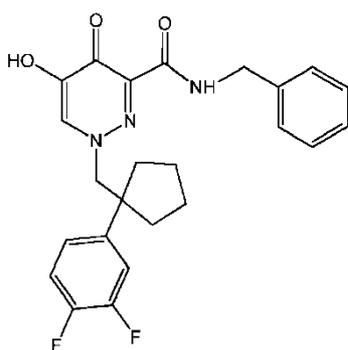
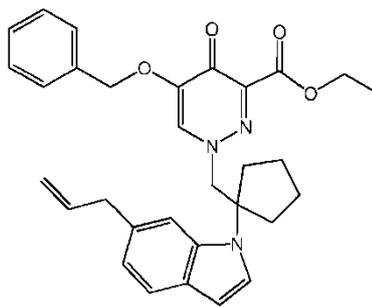
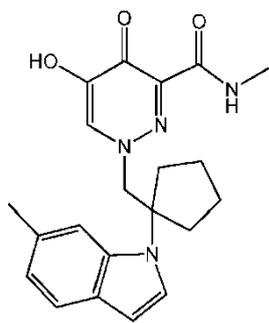


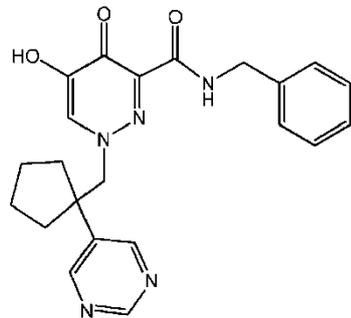
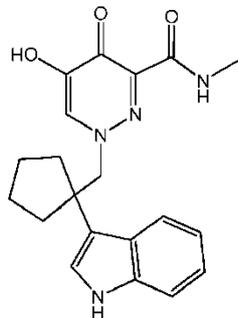
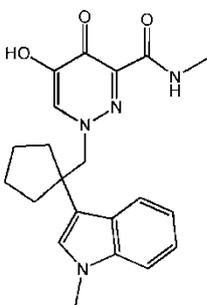
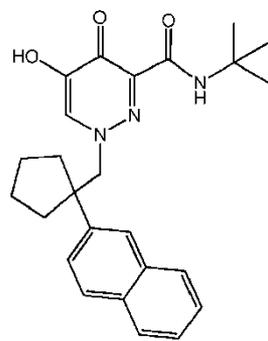
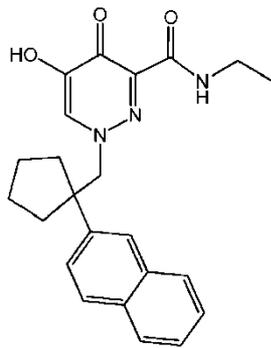
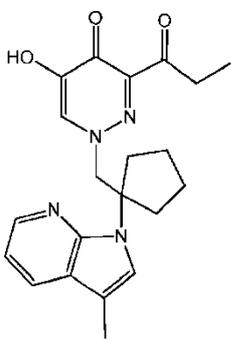
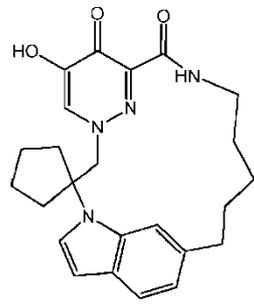
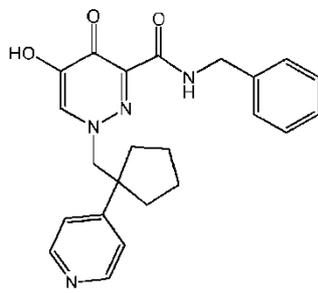
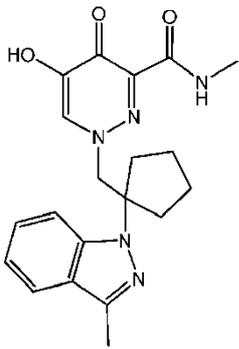
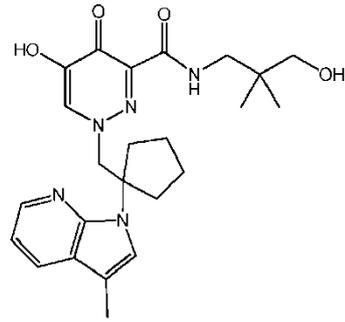
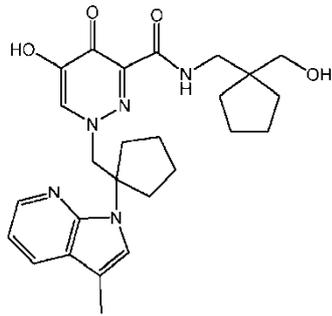
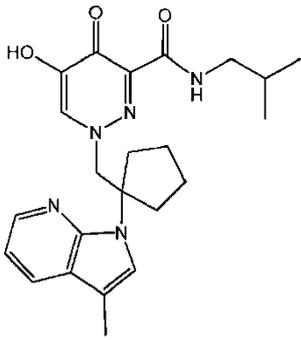


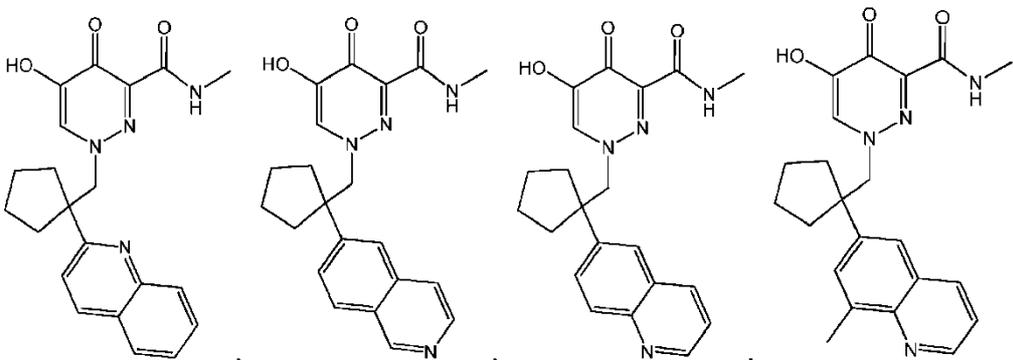
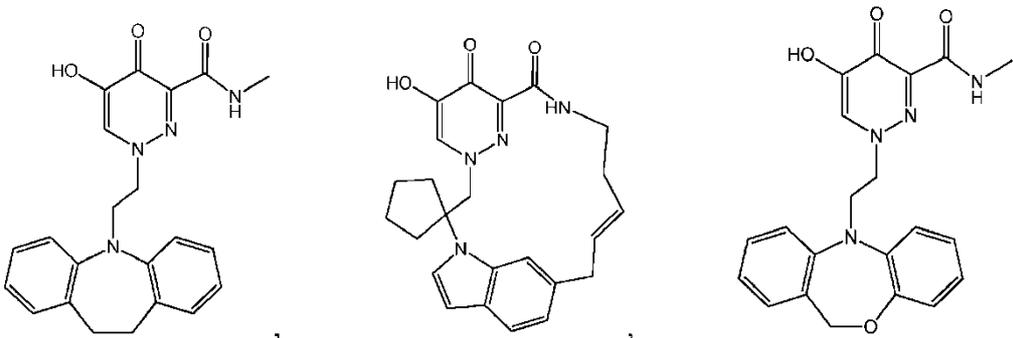
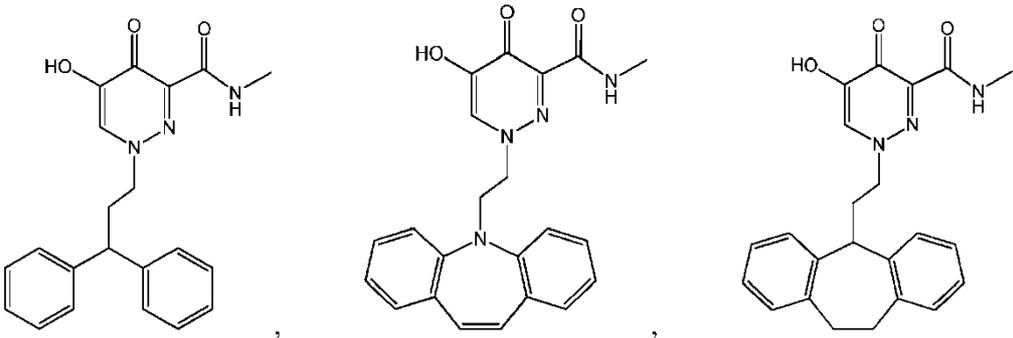
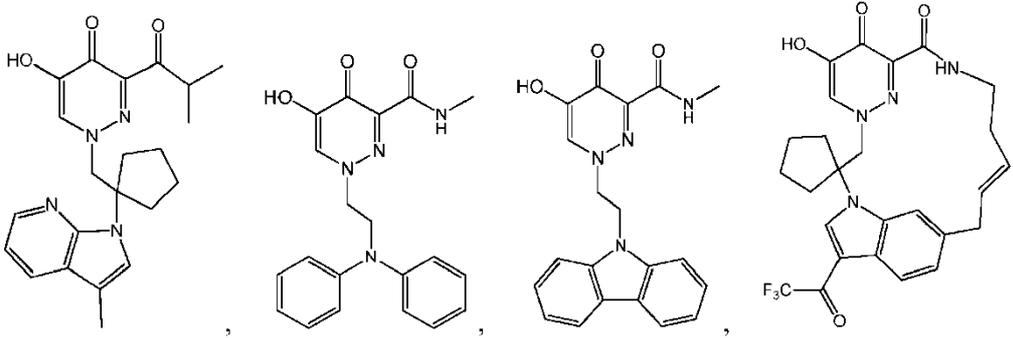


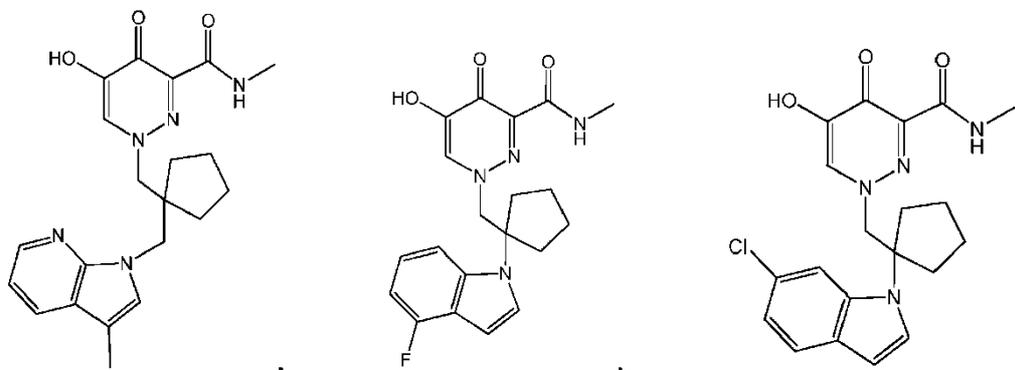
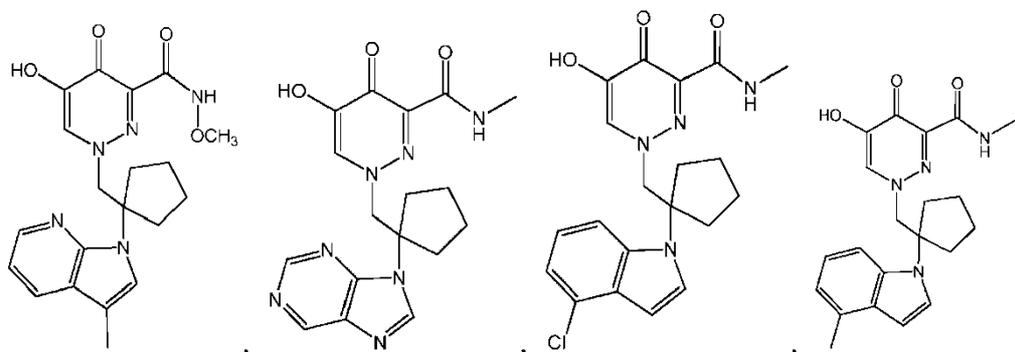
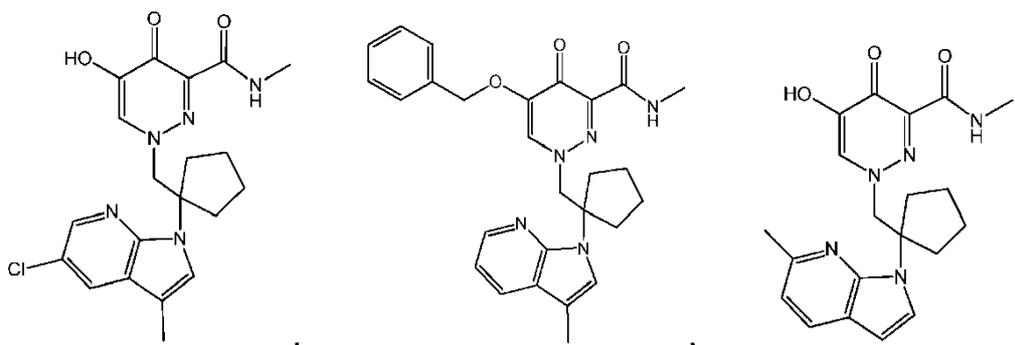
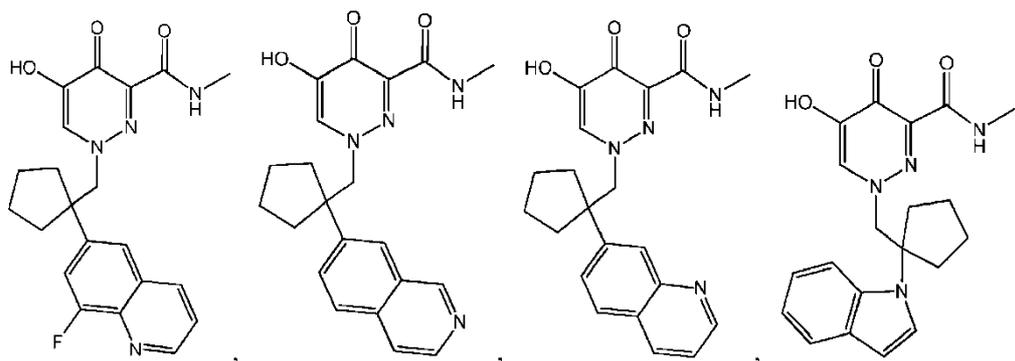


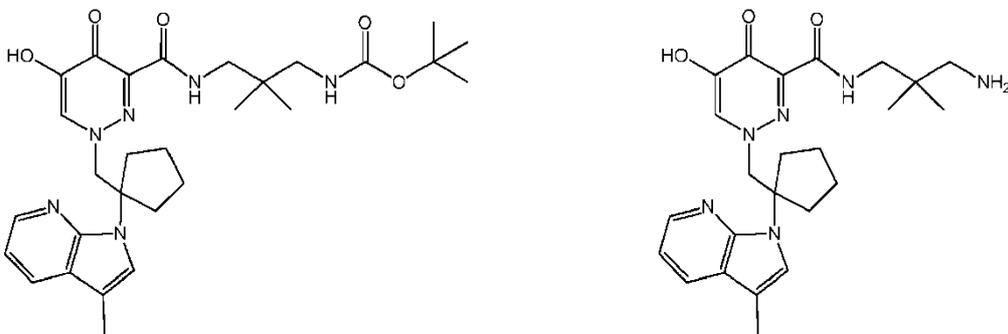
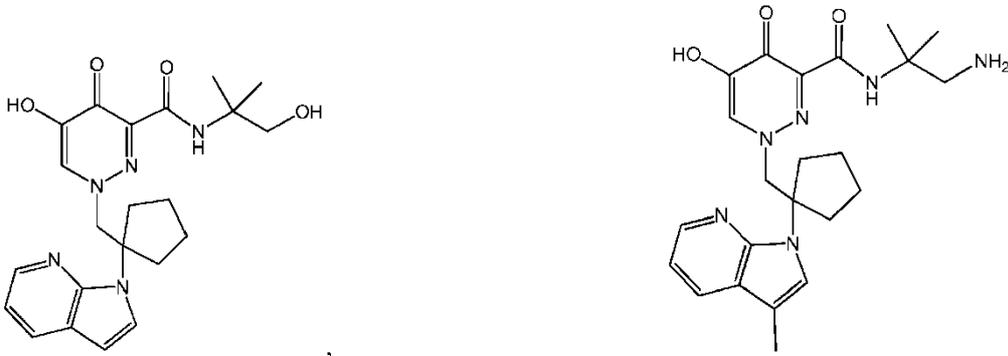
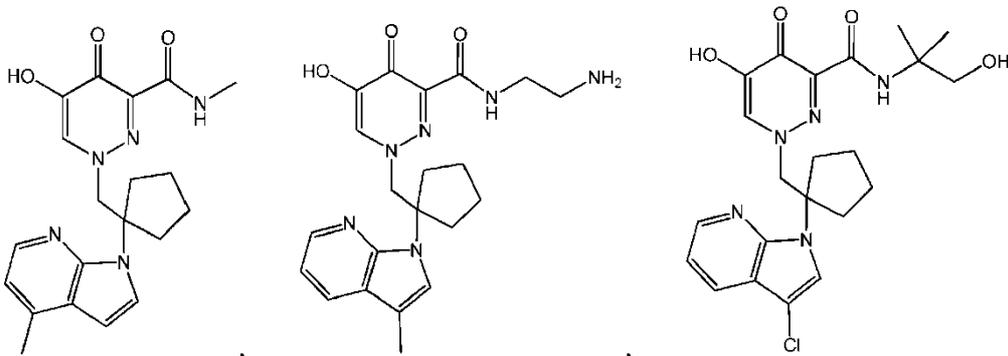
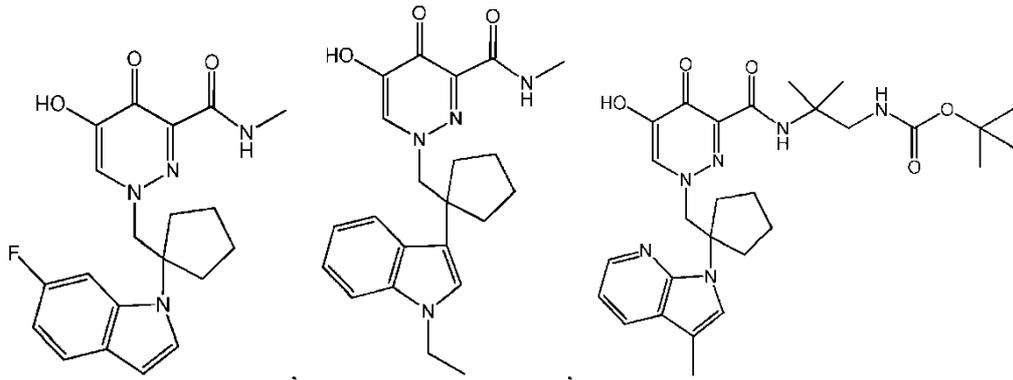


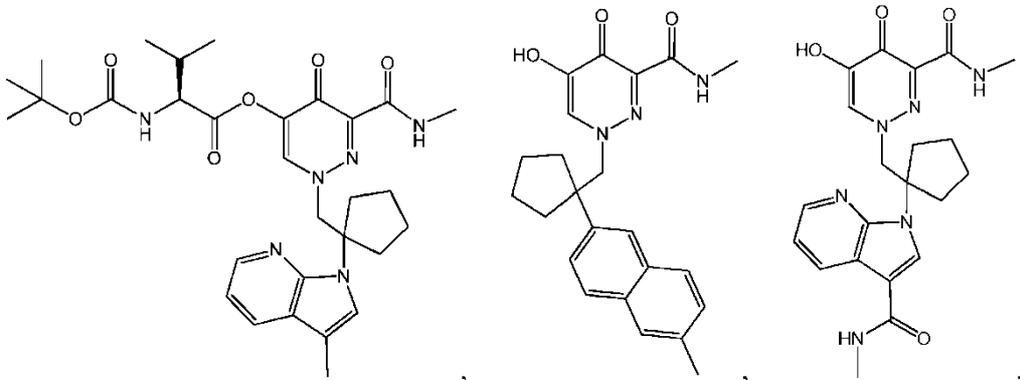
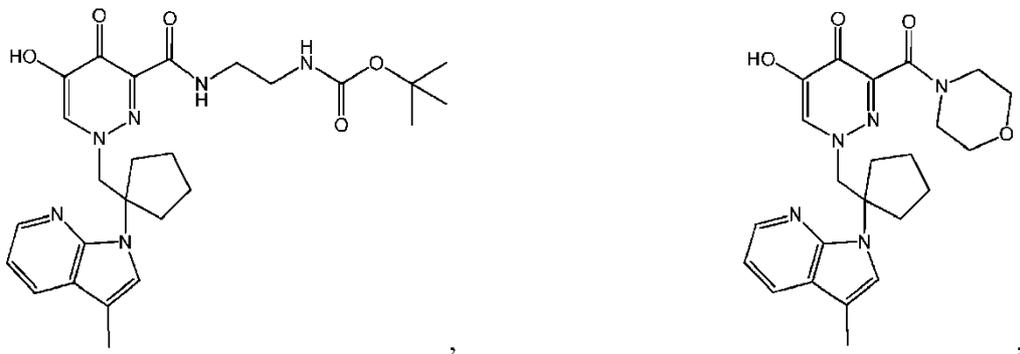
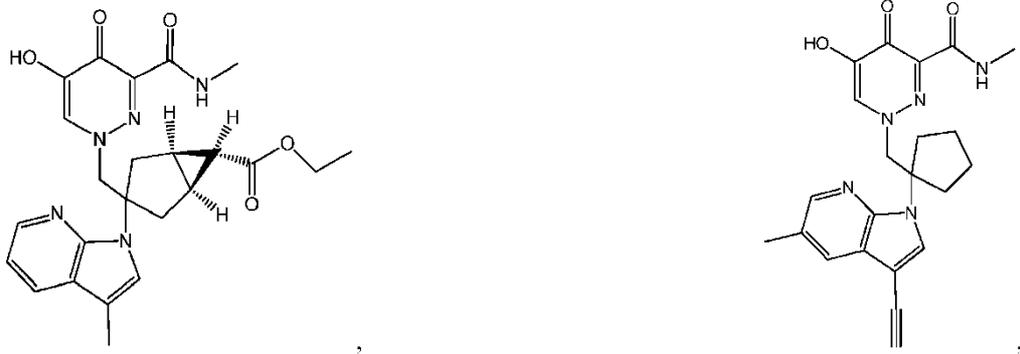
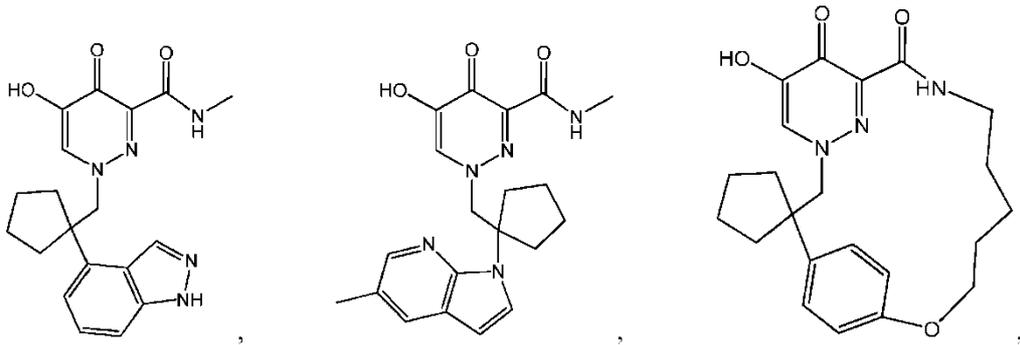


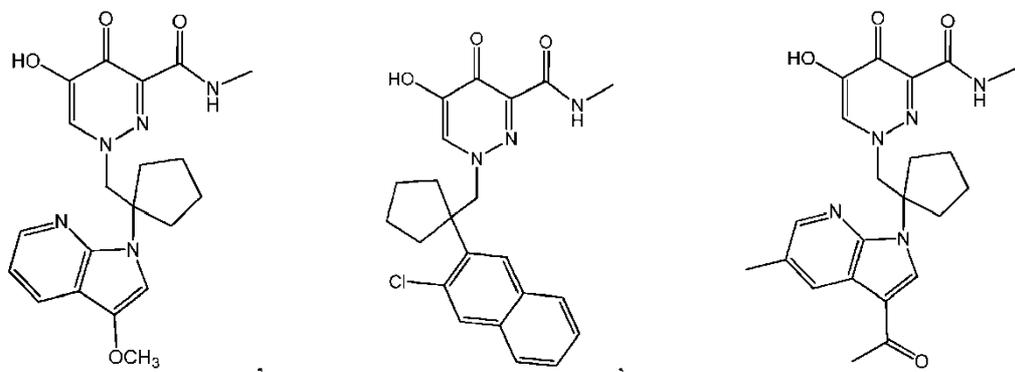
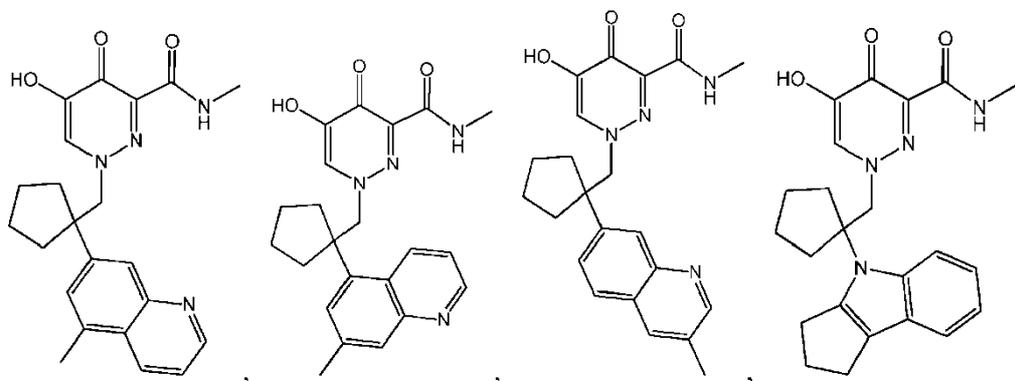
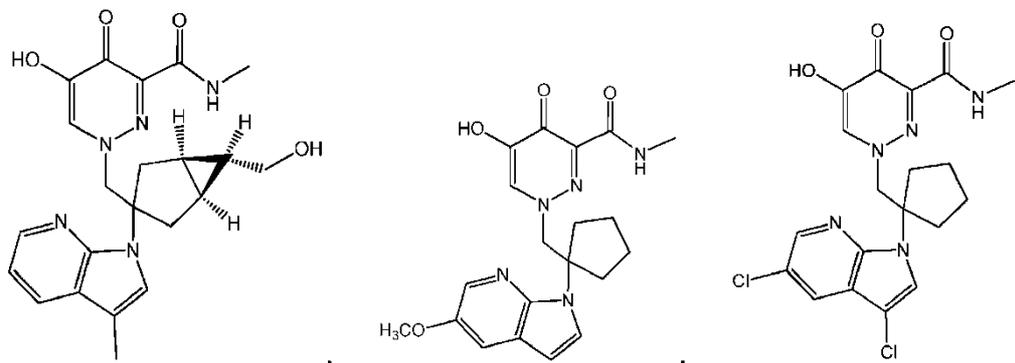
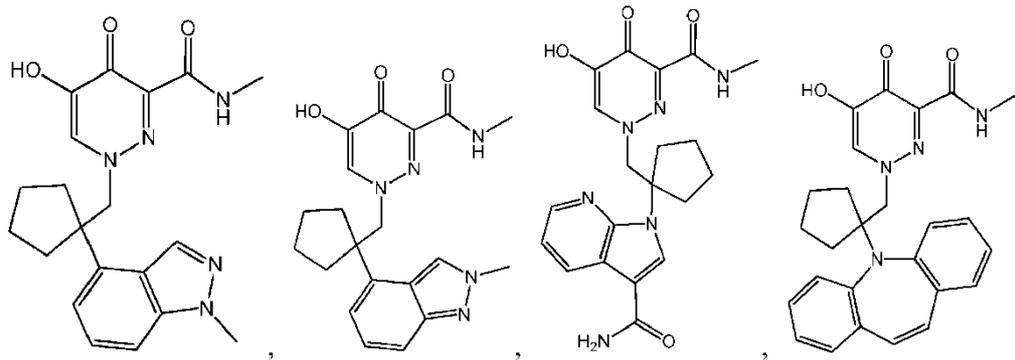


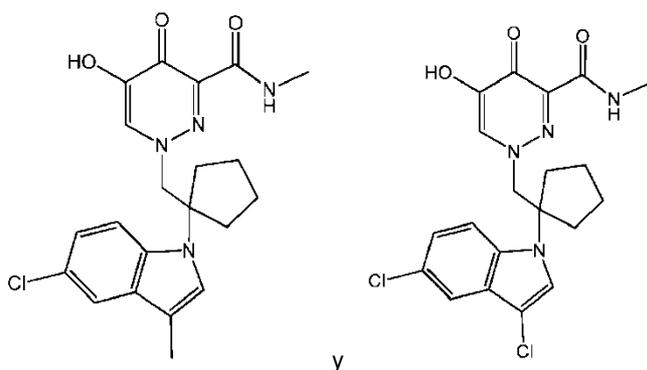
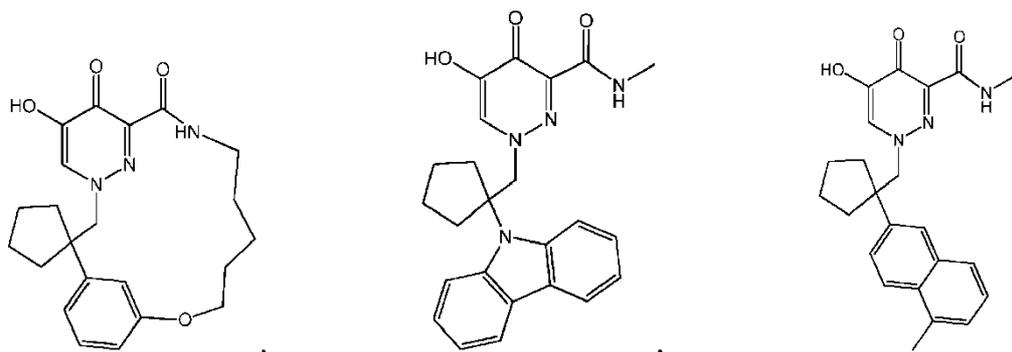






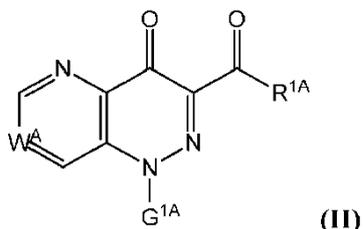




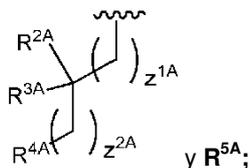


y o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

5 24. Un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que:



$G^{1A}$  se selecciona del grupo que consiste en  $R^{4A}$  y  $R^{5A}$ ;

10  $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en  $OR^{6A}$ ,  $NH_2$ , un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, una amina monosustituida opcionalmente sustituida, una amina disustituida opcionalmente sustituida, un heterociclilo opcionalmente sustituido y un N-sulfonamido opcionalmente sustituido, o  $R^{10A}$ ;

$W^A$  es -CH- o -N-;

$R^{2A}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{3A}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

15 o  $R^{2A}$  y  $R^{3A}$  se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

$R^{4A}$  se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido;



opcionalmente sustituido, un  $-(\text{CH}_2)(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2\text{-NH-}$  opcionalmente sustituido o un  $-(\text{CH}_2)_2(\text{CH}=\text{CH})(\text{CH}_2)_2\text{-NH-}$  opcionalmente sustituido.

27. El compuesto de la reivindicación 25, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

$\text{L}^{1\text{A}}$  es  $-\text{L}^{3\text{A}}-\text{L}^{4\text{A}}-\text{L}^{5\text{A}}-$ ;

5  $\text{L}^{3\text{A}}$  es un alquileo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido;

$\text{L}^{4\text{A}}$  es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

$\text{L}^{5\text{A}}$  es un alquileo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido; o

en el que:

10  $\text{L}^{1\text{A}}$  es  $-\text{L}^{3\text{A}}-\text{L}^{4\text{A}}-\text{L}^{5\text{A}}-$ ;

$\text{L}^{3\text{A}}$  es un alquileo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido;

$\text{L}^{4\text{A}}$  es O (oxígeno), S (azufre) o  $\text{NR}^{11\text{A}}$ ; y

$\text{L}^{5\text{A}}$  es un alquileo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido; o

en el que:

15  $\text{L}^{1\text{A}}$  es  $-\text{L}^{3\text{A}}-\text{L}^{4\text{A}}-\text{L}^{5\text{A}}-$ ;

$\text{L}^{3\text{A}}$  es un alquileo  $\text{C}_{2-4}$  opcionalmente sustituido;

$\text{L}^{4\text{A}}$  es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, O (oxígeno), S (azufre) o  $\text{NR}^{11}$ ; y

$\text{L}^{5\text{A}}$  es un alquileo  $\text{C}_{2-4}$  opcionalmente sustituido.

20 28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 25-27, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en el que:

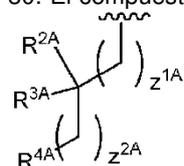
$\text{R}^{1\text{A}}$  es  $\text{R}^{10\text{A}}$ , en el que  $\text{R}^{10\text{A}}$  es  $\text{NR}^{11\text{A}}$ ; y

$\text{R}^{11\text{A}}$  es H (hidrógeno); o

25 en el que  $\text{R}^{1\text{A}}$  es  $\text{NH}_2$ , una amina monosustituida opcionalmente sustituida o una amina disustituida opcionalmente sustituida.

29. El compuesto de la reivindicación 24, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $\text{R}^{1\text{A}}$  es un alquilo opcionalmente sustituido.

30. El compuesto de la reivindicación 28 o 29, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $\text{G}^{1\text{A}}$  es



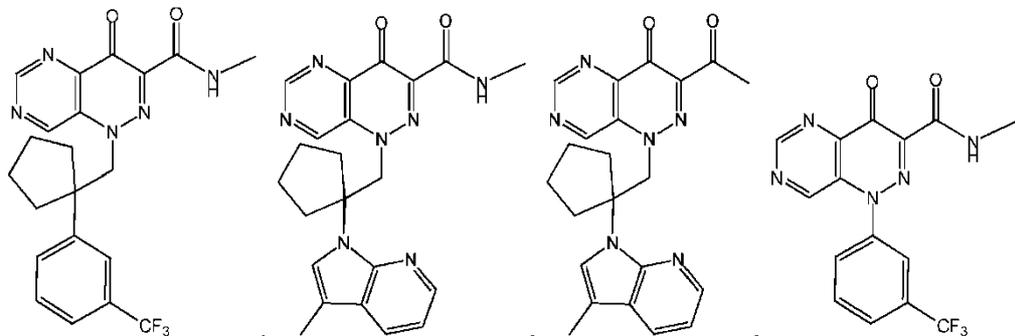
30 ; o en el que  $\text{G}^{1\text{A}}$  es  $\text{R}^{5\text{A}}$ , en el que  $\text{R}^{5\text{A}}$  es un arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido.

31. El compuesto de la reivindicación 30, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $\text{R}^{2\text{A}}$  y  $\text{R}^{3\text{A}}$  se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  opcionalmente sustituido; preferiblemente un cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  sin sustituir; más preferiblemente un cicloalquilo  $\text{C}_5$ .

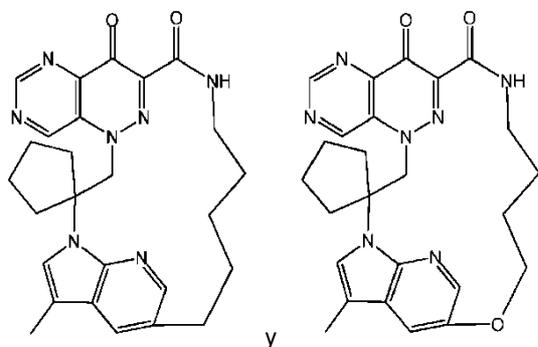
35 32. El compuesto de la reivindicación 30 o 31, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $\text{R}^{4\text{A}}$  es un arilo opcionalmente sustituido; preferiblemente un fenilo opcionalmente sustituido; más preferiblemente un arilo sustituido, sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi, arilo, ciano, halógeno, haloalquilo y haloalcoxi; o en el que  $\text{R}^{4\text{A}}$  es un heteroarilo opcionalmente sustituido.

33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 30-32, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que  $Z^{1A}$  es 0; o  $Z^{1A}$  es 1.

34. El compuesto de la reivindicación 24, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



5



y o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

35. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos.

10

36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la mejora o tratamiento de un ortomixovirus; preferiblemente un virus de la gripe; más preferiblemente gripe A o gripe B; más preferiblemente un virus de la gripe se selecciona del grupo que consiste en H1N1, H3N2, H5N1 y H7N9.

15

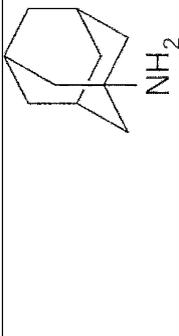
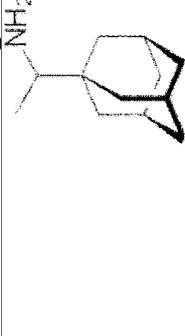
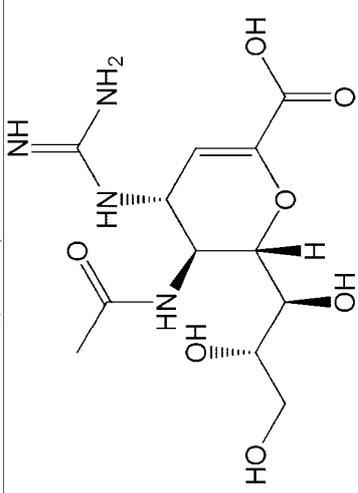
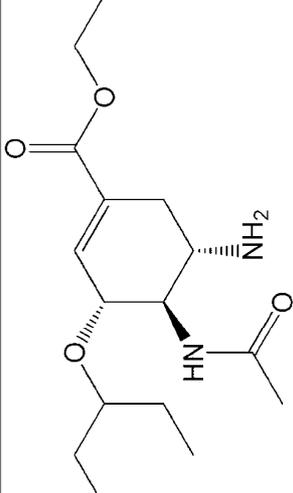
37. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en la inhibición de la replicación de un ortomixovirus; preferiblemente un virus de la gripe; más preferiblemente gripe A o gripe B; más preferiblemente un virus de la gripe se selecciona del grupo que consiste en H1N1, H3N2, H5N1 y H7N9.

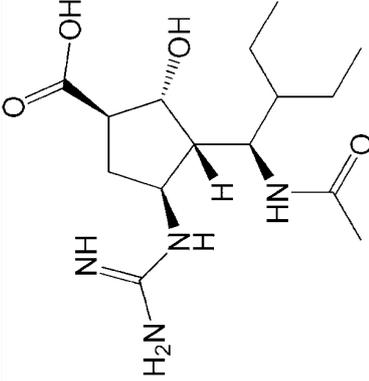
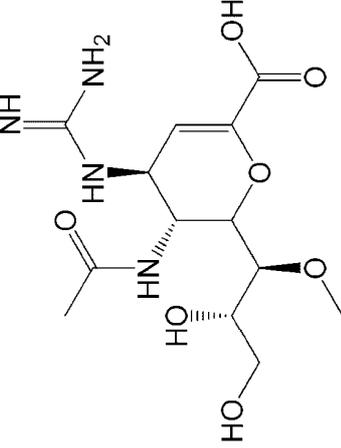
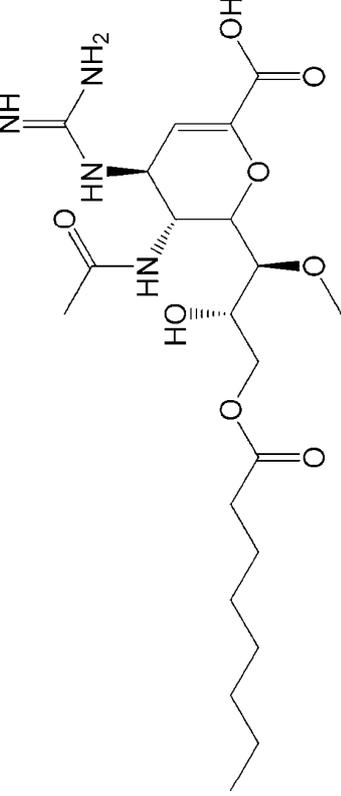
20

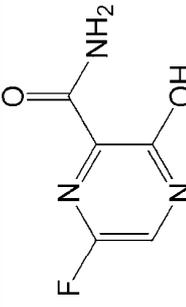
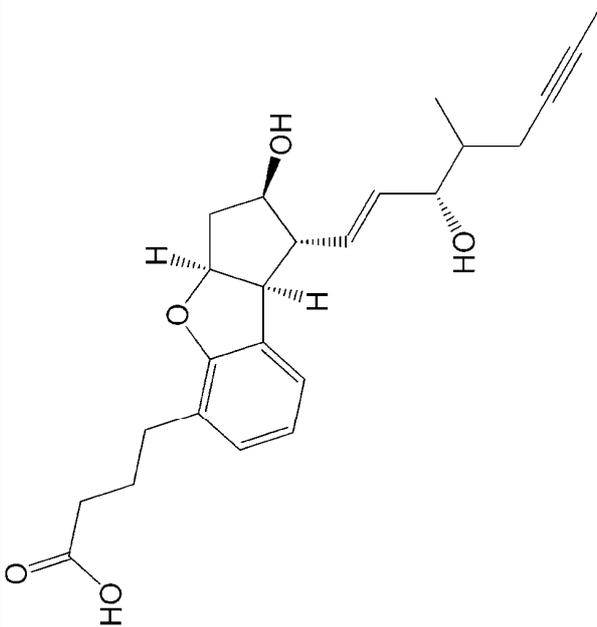
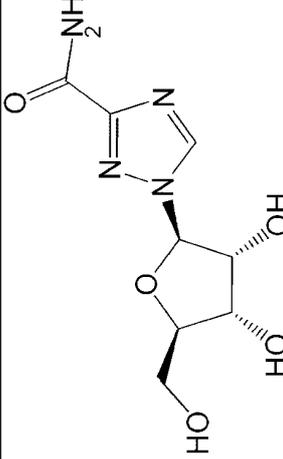
38. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 36 o 37, en el que el compuesto se usa junto con uno o más agentes adicionales; preferiblemente el ortomixovirus es un virus de la gripe; y en el que el uno o más agentes adicionales se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la neuraminidasa, un inhibidor de la proteína M2, un inhibidor de la polimerasa, un inhibidor de PB2, amantadina, rimantadina, zanamivir, oseltamivir, peramivir, laninamivir, octanoato de laninamivir, favipiravir, fludase, ADS-8902, un inmunomodulador, beraprost, Neugene®, ribavirina, n.º de reg. CAS 1422050-75-6, n.º de reg. CAS 1259366-34-1 (VX-787), FluMist Quadrivalent® (MedImmune), Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline), Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur), Flucelvax® (Novartis) y FluBlok® (Protein Sciences); preferiblemente oseltamivir.

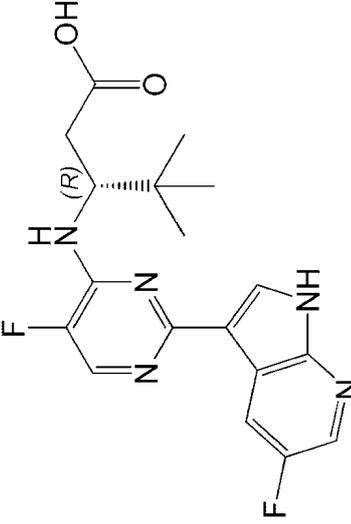
25

Figura 1

Nombre o n.º CAS	Nombre IUPAC	Estructura
amantadina	adamantan-1-amina	
rimantadina	(RS)-1-(1-adamantil)etanamina	
zanamivir	ácido (2R,3R,4S)-4-guanidino-3-(prop-1-en-2-ilamino)-2-((1R,2R)-1,2,3-trihidroxipropil)-3,4-dihidro-2H-pirano-6-carboxílico	
oseltamivir	(3R,4R,5S)-5-amino-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)-ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo	

Nombre o n.º CAS	Nombre IUPAC	Estructura
peramivir	<p>ácido (1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-acetamido-2- etilbutil]-4-(diaminometilidenoamino)- 2-hidroxipentano-1-carboxílico</p>	 <p>The structure shows a five-membered ring with a carboxylic acid group at the top, a hydroxyl group on the right, and a nitrogen atom at the bottom. The nitrogen is substituted with an acetamido group and a 2-ethylbutyl group. A side chain is attached to the ring, consisting of a methylene group, a nitrogen atom substituted with two amino groups, and a methylene group.</p>
laninamivir	<p>ácido (4S,5R,6R)-5-acetamido-4- carbamidamido-6-[(1R,2R)-3-hidroxi- 2-metoxipropil]-5,6-dihidro-4H-piran- 2-carboxílico</p>	 <p>The structure features a six-membered dihydropyran ring with a carboxylic acid group at the top, a hydroxyl group on the right, and a nitrogen atom at the bottom. The nitrogen is substituted with an acetamido group and a 2-methoxypropyl group. A side chain is attached to the ring, consisting of a methylene group, a nitrogen atom substituted with two amino groups, and a methylene group.</p>
octanoato de laninamivir	<p>ácido (3R,4S)-3-acetamido-4-guanidino-2- ((1S,2S)-2-hidroxi-1-metoxi-3- (octanoiloxi)propil)-3,4-dihidro-2H- piran-6-carboxílico</p>	 <p>The structure is similar to laninamivir but includes an octanoate ester group attached to the dihydropyran ring. The side chain is also present, consisting of a methylene group, a nitrogen atom substituted with two amino groups, and a methylene group.</p>

Nombre o n.º CAS	Nombre IUPAC	Estructura
favipiravir	6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida	
beraprost	ácido 4-[2-hidroxi-1-[(E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-inoil]-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclo penta[b][1]benzofuran-5-il]butanoico	
ribavirina	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	

Nombre o n.º CAS	Nombre IUPAC	Estructura
1422050-75-6	<p>ácido (R)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirroló [2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino-4,4-dimetilpentanoico</p>	
VX-787	<p>ácido (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirroló [2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)aminobicyclo[2.2.2]octano-2-carboxílico</p>	