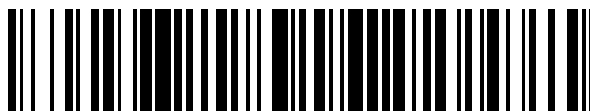


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 225**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/11</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/22</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/80</b>	(2006.01)	<b>C07D 491/22</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/81</b>	(2006.01)	<b>C07D 491/147</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/82</b>	(2006.01)	<b>C07D 495/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/803</b>	(2006.01)	<b>C07D 295/20</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 305/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2012 PCT/IN2012/000248**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12137225**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2012 E 12768375 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 2693876**

54 Título: **Reactivos de merilformilo sustituido y procedimiento de uso de los mismos para modificar propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas de compuestos**

30 Prioridad:

**08.04.2011 IN 1024DE2011**

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

**14.08.2020**

73 Titular/es:

**SPHAERA PHARMA PTE. LTD (100.0%)  
31 Cantonment Road  
089747 Singapore, SG**

72 Inventor/es:

**DUGAR, SUNDEEP;  
MAHAJAN, DINESH y  
HOLLINGER, FRANK PETER**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**Observaciones:**

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

ES 2 779 225 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

Reactivos de merilformilo sustituido y procedimiento de uso de los mismos para modificar propiedades fisicoquímicas y/o farmacocinéticas de compuestos

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos farmacéuticos modificados que tienen propiedades fisicoquímicas, biológicas y/o farmacocinéticas modificadas con respecto al agente original no modificado.

### Antecedentes de la invención

10 Una entidad química, que es potente en actividad contra su objetivo, es el primer paso en el procedimiento de descubrimiento de fármacos. Sin embargo, un compuesto potente solo es eficaz cuando se transporta una cantidad apropiada al sitio de acción a una velocidad aceptable después de haber sido administrado. Incluso los compuestos potentes se benefician de la optimización de estos aspectos. Muchas entidades químicas potentes no tienen parámetros farmacocinéticos óptimos y, por lo tanto, las propiedades farmacodinámicas de estos fármacos también son inferiores a las óptimas. Además, hay varias entidades químicas que ya están disponibles en el mercado que tienen propiedades farmacocinéticas restringidas y, por lo tanto, no pueden formularse de manera conveniente para la administración del paciente.

15 La velocidad y el alcance del transporte hacia la circulación sanguínea pueden controlarse mediante la adición de ciertos grupos a la molécula original, modificando así la molécula y sus propiedades. La modificación molecular es la modificación química de un compuesto de partida conocido y previamente caracterizado con el fin de mejorar su utilidad como fármaco. Esto podría significar mejorar su especificidad para un sitio objetivo particular, aumentando su potencia, mejorando su velocidad y grado de absorción, modificando el curso temporal durante el cual los componentes activos se vuelven biodisponibles en el cuerpo (por ejemplo, formulación de liberación de tiempo), reduciendo su toxicidad y/o cambiando sus propiedades físicas o químicas (por ejemplo, solubilidad) para optimizar esos aspectos para aplicaciones particulares. Sin embargo, el resto utilizado para la modificación molecular del fármaco debe ser tal que la eficacia terapéutica del compuesto se conserve y/o mejore, provocando a la vez la modificación de las propiedades farmacocinéticas. Además, el compuesto modificado, cuando se administra, no debe afectar negativamente a la seguridad, a la toxicidad y a la eficacia de la entidad química más allá de un grado tolerable. Las restricciones mencionadas anteriormente han dado lugar a limitaciones, de larga duración, en la forma en que se pueden administrar los productos farmacéuticos existentes. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico, el principio activo de la aspirina, es insuficientemente soluble en solución salina para administrarse por vía intravenosa. Por lo tanto, desde el momento en que se descubrió que masticar la corteza de sauce podría reducir la fiebre, durante el tiempo en que la aspirina fue compuesta por primera vez y hasta la fecha, se administra con mayor frecuencia por vía oral y no es adecuado para la administración intravenosa.

20 Las restricciones también han dificultado la modificación de las propiedades farmacodinámicas de los productos farmacéuticos existentes para optimizarlos para usos particulares. El desarrollo de productos farmacéuticos se facilitaría si fuera posible desarrollar procedimientos de derivatización que pudieran modificar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de un medicamento sin afectar negativamente en la eficacia, seguridad y toxicidad de un medicamento.

25 Existe una necesidad, como se ilustra en algunos de los ejemplos mostrados en el presente documento, para un procedimiento de modificación de compuestos químicos que son útiles como fármacos, de modo que una o más de sus propiedades farmacocinéticas, físicas y/o farmacodinámicas se modifiquen en los compuestos resultantes. Por lo tanto, para abordar esta necesidad, la presente invención, tiene como objetivo proporcionar compuestos farmacéuticos modificados que tengan propiedades farmacocinéticas, físicas y/o farmacodinámicas modificadas. Los ejemplos desvelan agentes para modificación y procedimientos para usarlos para mejorar las propiedades particulares mientras se preserva la seguridad, la toxicidad y la eficacia del compuesto original.

30 El documento WO02/42276 y Davidsen y col.; Journal of Med. Chem. 1994, vol. 37, páginas 4423-4429 desvelan derivados de amina cuaternaria de compuestos farmacéuticamente activos como profármacos.

### Ventajas

La presente invención permite lograr una o más de las siguientes:

- 50
- 1) Proporcionar nuevos agentes basados en metil formilo sustituido para la modificación molecular de entidades químicas;
  - 2) Modificar el perfil farmacocinético de la entidad modificada;
  - 3) Modificar el perfil farmacodinámico de la entidad modificada;
  - 4) Mantener un perfil deseable de seguridad y toxicidad de la entidad modificada;

5) Mejorar el perfil de seguridad y toxicidad;

6) Hacer que los agentes farmacéuticos y otras sustancias biológicamente activas sean más solubles en solución salina y/o en intervalos de pH biológicamente útiles;

5 7) Modificar las propiedades farmacocinéticas de los agentes farmacéuticos y otras sustancias biológicamente activas;

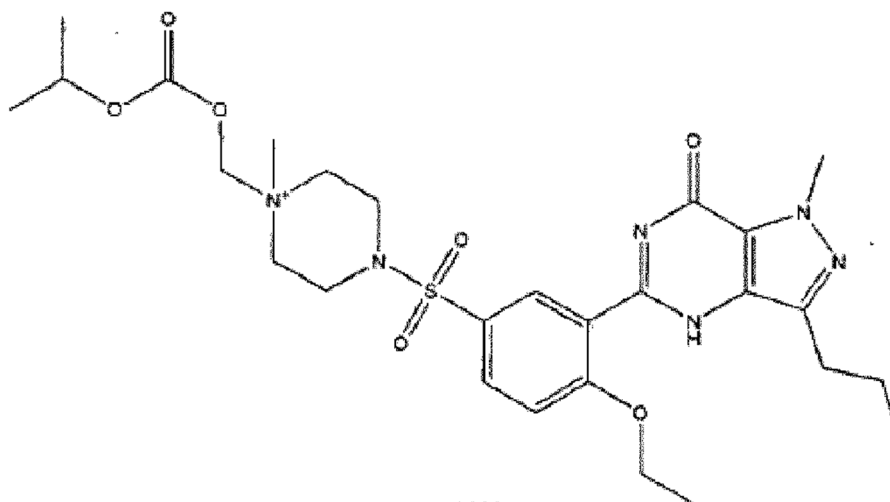
8) Modificar la velocidad de conversión de los agentes farmacéuticos modificados y otras sustancias biológicamente activas en los agentes farmacéuticos originales y sustancias biológicamente activas, ya sea modificando la estructura de los agentes de metil formilo sustituidos o provocando un cambio en el sistema biológico favorecido para afectar a esta conversión debido a la especificidad y selectividad; y/o

10 9) Modificar la(s) ubicación(es) favorecida(s) de conversión de los agentes farmacéuticos modificados y otras sustancias biológicamente activas a los agentes farmacéuticos originales y sustancias biológicamente activas mediante la modificación de la estructura de los agentes de metil formilo sustituidos o provocando un cambio en el sistema biológico favorecido para afectar a esta conversión debido a la especificidad y selectividad.

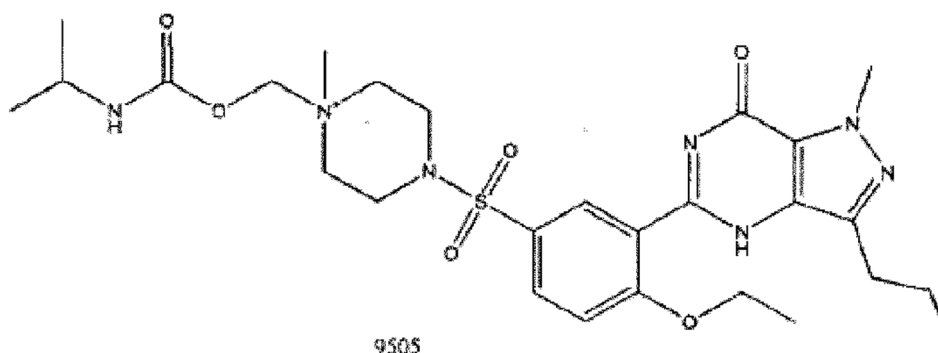
**Sumario de la invención**

15 La presente invención proporciona un compuesto farmacéutico modificado, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

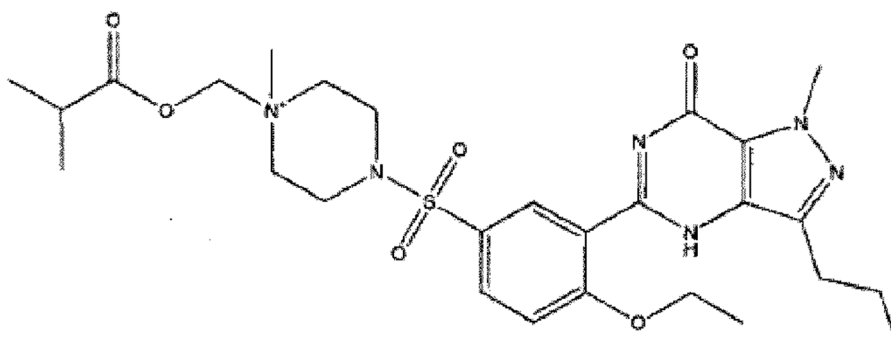
- Compuesto n.º 295: yoduro de 1-(acetoximetil)-4-((4-etoxi-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)sulfonyl)-1-metilpiperazin-1-ilo;
- Compuesto n.º 9500:



- 20
- Compuesto n.º 9505:

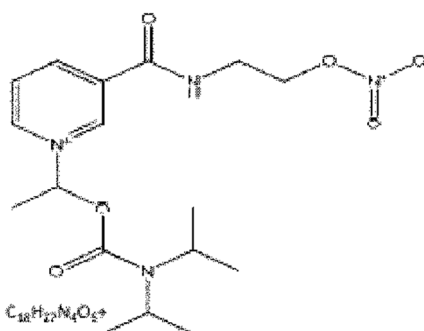


- Compuesto n.º 9510:



9510

- Compuesto n.º 8530: (R)-1-(((1-ciclohexiletil)carbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8520: (S)-1-(((1-ciclohexiletil)carbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8509: 1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- 5 • Compuesto n.º 8508: 1-(((isopropoxycarbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8505: 1-(((etoxicarbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8506: 3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)-1-(((piperidin-1-carbonil)oxi)metil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8504: 1-(((diisopropilcarbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8503: 1-(((isobutiriloxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- 10 • Compuesto n.º 8502: 3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)-1-(((pivaloiloxi)metil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8515:

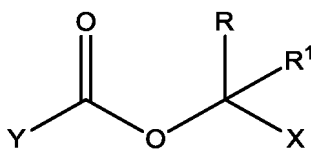


15 **Descripción detallada** La presente invención proporciona nuevos compuestos modificados obtenidos mediante el uso de los reactivos descritos que son adecuados para su uso como fármacos y/o agentes farmacéuticos con perfil(es) farmacocinético(s) y/o farmacodinámico(s) mejorado(s), manteniendo a la vez un perfil de seguridad y toxicidad deseable. También se proporciona (fuera del ámbito de la invención) un procedimiento para la preparación de agentes farmacéuticos y otras sustancias biológicamente activas más solubles en solución salina y/o a pH biológicamente útiles, un procedimiento para afectar a las propiedades farmacocinéticas de los agentes farmacéuticos y otras sustancias biológicamente activas, un procedimiento para afectar a la velocidad de conversión de los agentes farmacéuticos modificados y otras sustancias biológicamente activas a los agentes farmacéuticos originales y sustancias biológicamente activas mediante la modificación de la estructura de los agentes de metil formilo sustituidos o provocando un cambio en el sistema biológico favorecido para afectar a esta conversión debido a la especificidad y selectividad, y un procedimiento para afectar a la(s) ubicación(es) favorecida(s) de conversión de los agentes farmacéuticos modificados y otras sustancias biológicamente activas a los agentes farmacéuticos originales y sustancias biológicamente activas mediante la modificación de la estructura de los agentes de metil formilo o provocando un cambio en el sistema biológico favorecido para afectar a esta conversión debido a la especificidad y selectividad. El procedimiento para la preparación y el aislamiento de compuestos modificados también se proporciona a modo de ejemplos.

### 30 A. REACTIVOS DE METIL FORMILO SUSTITUIDO

B. Un procedimiento de modificación de un compuesto químico causando la unión covalente de un compuesto de fórmula 1, a un grupo funcional o un heteroátomo de un sistema de anillo heterocíclico para obtener un compuesto modificado con propiedades químicas y biológicas mejoradas (fuera del ámbito de la invención de la invención);

En el que, en el compuesto (1):



1

X se selecciona entre Cl, Br, I, OTs, OMs;

Y se selecciona entre R<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup> o N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>; y

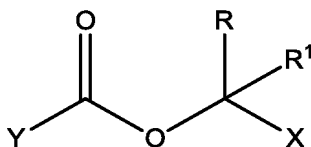
5 R y R<sup>1</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> de cadena lineal o ramificada - que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub>; cicloalquilo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub> y/o alquilo inferior, alquilo lineal o ramificado, alcoxi; alcarilo, arilo, heteroarilo o alqheteroarilo;

10 R y R<sup>1</sup> también pueden unirse a metil formilo sustituido para formar un anillo carbocíclico de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos seleccionados entre, O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> y también puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, F o Cl;

R<sup>2</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> de cadena lineal o ramificada - que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub>; cicloalquilo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub> y/o alquilo inferior, alquilo lineal o ramificado, alcoxi; alcarilo, arilo, heteroarilo o alqheteroarilo; y

15 R<sup>2</sup> es independientemente parte de un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre, O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> y también puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, F o Cl.

#### A.1 REACTIVOS DE METIL FORMILO SUSTITUIDO



1

20 En los que:

La **Figura 1** representa la estructura de un reactivo de metil formilo sustituido;

X se selecciona entre Cl, Br, I, OTs, OMs;

Y se selecciona entre R<sup>2</sup>, OR<sup>2</sup> o N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>;

25 R y R<sup>1</sup> pueden ser independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> de cadena lineal o ramificada - que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub>; cicloalquilo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub> y/o alquilo inferior, alquilo lineal o ramificado, alcoxi; alcarilo, arilo, heteroarilo o alqheteroarilo;

30 R y R<sup>1</sup> también pueden unirse a metil formilo sustituido para formar un anillo carbocíclico de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos seleccionados entre, O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> y también puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, F o Cl;

R<sup>2</sup> puede ser independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> de cadena lineal o ramificada - que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub>; cicloalquilo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub> y/o alquilo inferior, alquilo lineal o ramificado, alcoxi; alcarilo, arilo, heteroarilo o alqheteroarilo; y

35 R<sup>2</sup> también puede ser parte de un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre, O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> y también puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, F o Cl.

Los términos "alq" o "alquilo" se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12

átomos de carbono, preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5 El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace. Cuando un grupo alquenilo está enlazado a un átomo de nitrógeno, se prefiere que dicho grupo no esté enlazado directamente a través de un carbono que porta un doble enlace.

10 El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace. Cuando un grupo alquinilo está enlazado a un átomo de nitrógeno, se prefiere que dicho grupo no esté enlazado directamente a través de un carbono que porta un triple enlace.

El término "alquileo" se refiere a un puente de cadena lineal de 1 a 5 átomos de carbono conectado mediante enlaces simples (por ejemplo,  $-(CH_2)_x-$  en le que x es de 1 a 5), que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior.

15 El término "alquenileno" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene uno o dos dobles enlaces que está conectado mediante enlaces individuales y puede estar sustituido con 1 a 3 grupos de alquilo inferior. Son grupos alquenileno ejemplares  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2CH=CH-$  y  $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$ .

El término "alquinileno" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene un triple enlace en el mismo, está conectado mediante enlaces simples, y puede estar sustituido con 1 a 3 grupos de alquilo inferior. Son grupos alquinileno ejemplares,  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$ ,  $-CH(CH_3)-C\equiv C-$  y  $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$ .

20 Los términos "ar" o "arilo" se refieren a grupos cíclicos aromáticos (por ejemplo sistemas de anillo monocíclicos de 6 miembros, bicíclicos de 10 miembros o tricíclicos de 14 miembros) que contienen de 6 a 14 átomos de carbono. Los grupos arilo ejemplares incluyen fenilo, naftilo, bifenilo y antraceno.

Los términos "cicloalquilo" y "cicloalquenilo" se refieren a grupos hidrocarburo cíclicos de 3 a 12 átomos de carbono.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

25 La expresión "anillo insaturado" incluye anillos parcialmente insaturados y aromáticos.

30 Los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, incluyendo aromáticos (es decir "heteroarilo"), por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados.

El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos.

35 Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

40 Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, indolizininilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

45 Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos.

Los grupos heteroarilo ejemplares incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

50 Los términos "alquileo" y "alquilo" en este texto incluyen grupos alquileo divalentes lineales y ramificados, saturados e insaturados (es decir que contienen un doble enlace) y grupos alquilo monovalentes, respectivamente. El término "alcanoil" en este texto incluye del mismo modo componentes de alquilo lineales y ramificados, saturados e insaturados

de los grupos alcohol, en los que los grupos hidroxilo pueden situarse en cualquier posición en el resto alquilo. El término "cicloalcohol" incluye alcoholes cíclicos sin sustituir o sustituidos (por ejemplo, metilo o etilo).

Los agentes farmacéuticos incluyen cualquier sustancia o agente que se considera que es una medicina, fármaco o agente farmacéutico.

- 5 Las sustancias biológicamente activas incluyen cualquier sustancia que muestra una actividad biológica según comprende un experto en la materia.

Las propiedades químicas y biológicas incluyen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

- 10 Un ejemplo fuera del ámbito de la invención incluye un procedimiento de utilización de estos nuevos agentes de derivatización para modificar una o más de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas y farmacodinámicas de compuestos farmacéuticos. Como demuestran los ejemplos mostrados en el presente documento, el procedimiento puede aplicarse fácilmente a una gran diversidad de compuestos para modificar sus propiedades de maneras deseadas.

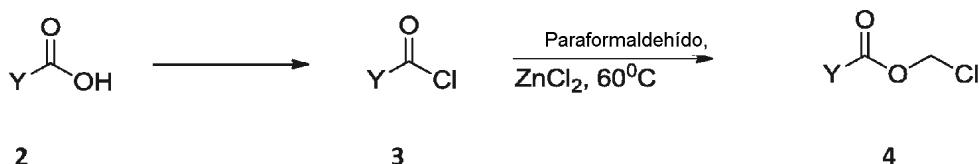
- 15 La **Figura 1** revela la estructura general de los agentes de derivatización de los ejemplos. Las diferentes estructuras relacionadas con la **Figura 1** pueden dividirse en tres clases, es decir, Tipo I, en el que  $Y = R^2$ ; Tipo II, en el que  $Y = (NR^2)_2$ , y Tipo III, en el que  $Y = OR^2$ .

### **A.2 Procedimientos generales para la preparación de nuevos Reactivos de metil formilo sustituido (fuera del ámbito de la invención)**

- 20 Los reactivos de metil formilo (Tipo I, II, III) pueden prepararse directamente a partir de los respectivos ácidos, aminas y alcoholes. Un ácido con o sin activación puede hacerse reaccionar con un aldehído correspondiente en presencia de un ácido de Lewis y puede proporcionar un reactivo de Tipo I. Un alcohol puede hacerse reaccionar con un haloacetato de halometilo en presencia de una base para proporcionar un reactivo de Tipo III. De un modo similar, una amina (primaria o secundaria) puede hacerse reaccionar con haloacetato de halometilo con o sin la presencia de base y puede proporcionar un reactivo de Tipo II.

#### **A.2.2 Procedimiento general para sintetizar Reactivos de Tipo I (fuera del ámbito de la invención)**

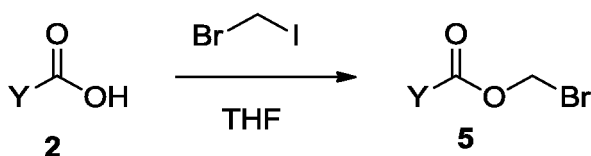
##### 25 **Esquema 1**



##### **Procedimiento general:**

- 30 Los aldehídos, tales como paraformaldehído y cloruros de ácido, [3], pueden hacerse reaccionar en condiciones anhidras y a temperaturas adecuadas con ácidos de Lewis, tales como cloruro de cinc (seco), típicamente entre  $-10^\circ\text{C}$  y  $60^\circ\text{C}$  durante un tiempo de varía hasta 24 horas. La mezcla de reacción puede diluirse con disolventes, tales como diclorometano, lavarse con base acuosa diluida, tal como una solución de  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$ . Un tratamiento convencional y purificaciones producen los Reactivos de metil formilo deseados, [4].

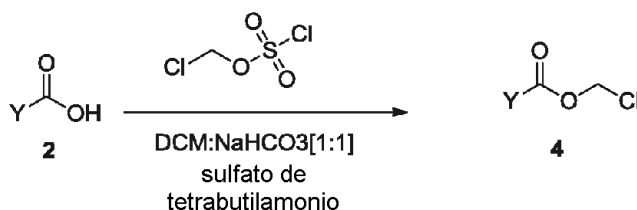
##### **Esquema 2**



- 35 **Procedimiento general:**

- 40 Una sal metálica de un ácido deseado, tal como sal de cesio del ácido [2], puede tratarse con bromoyodometano en THF seco a temperaturas adecuadas, típicamente entre  $0^\circ\text{C}$  y TA durante 16 horas y, si se requiere, calentamiento. La mezcla de reacción puede diluirse con disolventes, tales como acetato de etilo, lavarse con una base acuosa diluida, tal como una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$ . Un tratamiento convencional y purificaciones producen los Reactivos de metil formilo [5] deseados.

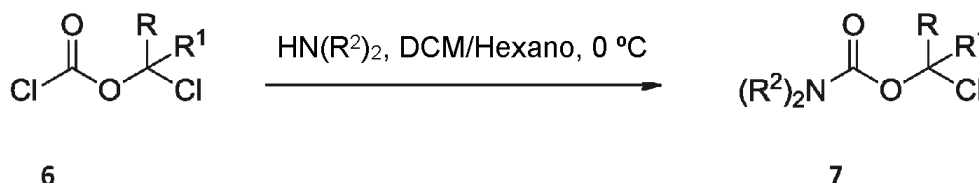
##### **Esquema 3**

**Procedimiento general:**

A una solución agitada vigorosamente del ácido [2] en un disolvente, tal como diclorometano, a temperatura ambiente, se añadió una base, tal como bicarbonato sódico y bisulfato de tetrabutilamonio en agua, seguido de la adición gota a gota de una solución de clorosulfato de clorometilo en un disolvente, tal como diclorometano. Después de la finalización de la reacción, la fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 5 %. Un tratamiento convencional y purificaciones producen los Reactivos de metil formilo deseados, [4].

Como se ha ilustrado anteriormente y se explica en el presente documento, Y = R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> puede ser cualquiera de varios restos que unen el compuesto para que se modifique para dar el reactivo de metil formilo. R<sup>2</sup> puede ser independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> de cadena lineal o ramificada - que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub>; cicloalquilo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub> y/o alquilo inferior, alquilo lineal o ramificado, alcoxi; alcarilo, arilo, heteroarilo o alqheteroarilo.

R<sup>2</sup> también puede ser parte de un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre, O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> y también puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, F o Cl.

**A.2.3: Procedimiento general para sintetizar Reactivos de Tipo II (fuera del ámbito de la invención)****Esquema 2****Procedimiento general:**

Pueden hacerse reaccionar aminas primarias o secundarias correspondientes con cloroformiato de clorometilo sustituido o sin sustituir, [6], en un disolvente, tal como hexano o DCM a 0 °C. La mezcla de reacción puede filtrarse y el filtrado puede lavarse con HCl 1,0 N. Los materiales orgánicos pueden evaporarse para obtener el reactivo deseado, [7]. Si se requiere, puede conseguirse una purificación adicional usando cualquier procedimiento de purificación general practicado en un laboratorio de química orgánica, tal como precipitación o cristalización o purificación en columna preparativa.

Como se ha ilustrado anteriormente y se explica en el presente documento, R y R<sup>1</sup> pueden ser independientemente H, cadena de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificada - que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub>; cicloalquilo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub> y/o alquilo inferior, alquilo lineal o ramificado, alcoxi; alcarilo, arilo, heteroarilo o alqheteroarilo.

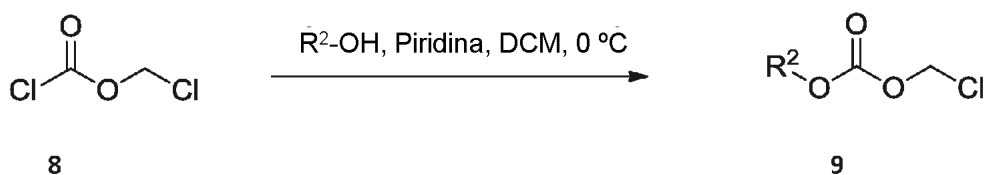
R y R<sup>1</sup> también pueden unirse a metil formilo sustituido para formar un anillo carbocíclico de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos seleccionados entre, O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> y también puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, F o Cl.

R<sup>2</sup> puede ser independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> de cadena lineal o ramificada - que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub>; cicloalquilo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub> y/o alquilo inferior, alquilo lineal o ramificado, alcoxi; alcarilo, arilo, heteroarilo o alqheteroarilo.

R<sup>2</sup> también puede ser parte de un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre, O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> y también puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, F o Cl.

**A.2.4: Procedimiento general para sintetizar Reactivos de Tipo III (fuera del ámbito de la invención)****Esquema 3:**



**Procedimiento general:**

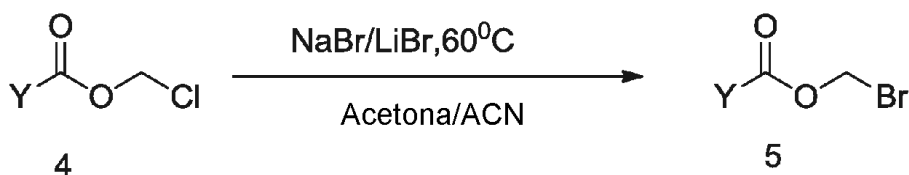
5 A la solución de cloroformiato de clorometilo, [8], en un disolvente, tal como hexano, puede añadirse gota a gota en refrigeración con hielo piridina en hexano. A esta mezcla de reacción, puede añadirse el alcohol correspondiente a la misma temperatura. La mezcla de reacción puede agitarse durante un tiempo que varía hasta 24 h. Un tratamiento convencional y purificaciones producen el reactivo de carbonato correspondiente, [9].

Como se ha ilustrado anteriormente y se explica en el presente documento, R<sup>2</sup> puede ser cualquiera de varios restos que unen el compuesto para que se modifique para dar el reactivo de metil formilo de los ejemplos.

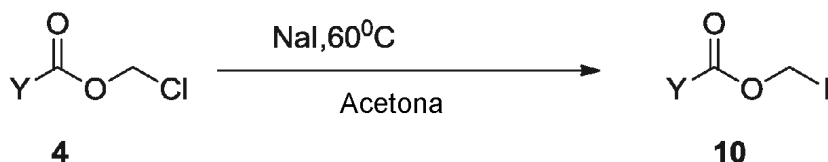
10 R<sup>2</sup> puede ser independientemente H, cadena de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificada - que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub>; cicloalquilo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub> y/o alquilo inferior, alquilo lineal o ramificado, alcoxi; alcarilo, arilo, heteroarilo o alqheteroarilo.

R<sup>2</sup> también puede ser parte de un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre, O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> y también puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, F o Cl.

15 **Esquema 4: Esquema sintético general para intercambio de haluro:**

**Esquema 4,1****Procedimiento general:**

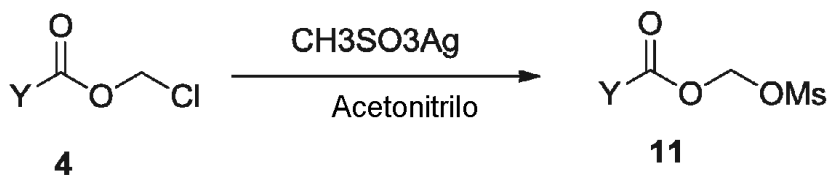
20 Los reactivos de clorometil formilo [4], cuando se tratan con reactivos de bromuro adecuados, tales como bromuro de litio o bromuro sódico a temperaturas adecuadas, típicamente en el intervalo de 40-80 °C, durante un tiempo que varía hasta 24 horas, seguido de tratamiento convencional y purificación, producen los Reactivos de bromo metil formilo deseados, [5].

**Esquema 4,2:**

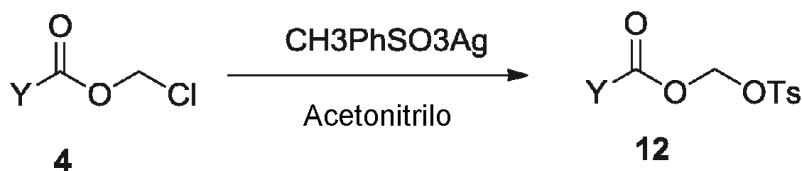
25 **Procedimiento general:**

Los Reactivos de clorometil formilo [4] cuando se tratan con un reactivo, tal como yoduro sódico a temperaturas adecuadas, que varían típicamente de temperatura ambiente a 60 °C, durante un tiempo que varía hasta 24 horas, seguido de un tratamiento convencional y purificación, producen los Reactivos de yodo metil formilo deseados, [10].

**Esquema 4,3:**

**Procedimiento general:**

- 5 Los Reactivos de clorometil formilo **[4]** cuando se tratan con sal de plata de ácido metanosulfónico a temperaturas adecuadas, que varían típicamente de temperatura ambiente a entre 60 °C y 90 °C, durante un tiempo que varía hasta 24 horas, seguido de tratamiento convencional y purificación, producen los Reactivos de ((metilsulfonil)oxi)metilformilo deseados, **[11]**.

**Esquema 4,4:****Procedimiento general:**

- 10 Los Reactivos de clorometil formilo **[4]**, cuando se tratan con sal de plata de ácido p-metil bencenosulfónico a temperaturas adecuadas, que varían típicamente de temperatura ambiente a entre 60 °C y 90 °C durante un tiempo que varía hasta 24 horas, seguido de tratamiento convencional y purificación, producen los Reactivos de ((metilsulfonil)oxi)metilformilo deseados, **[12]**.

**A.3 Reactivos de metil formilo sustituido:**

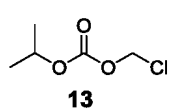
- 15 Basado en los esquemas según se desvela en A.2, puede sintetizarse una diversidad de reactivos de metil formilo sustituido. En el presente documento se proporcionan listas de reactivos de metil formilo sustituido que pueden sintetizarse como para los esquemas anteriores, y son como se muestran más adelante y se representan en la Fig. 1:

**Reactivos de Tipo I**

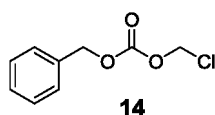
- 20 i. isopropil carbonato de clorometilo  
 ii. clorometil carbonato de bencilo  
 iii. morfolinometil carbonato de clorometilo  
 iv. isobutil carbonato de clorometilo  
 v. metilo carbonato de clorometilo  
 25 vi. clorometil carbonato de (S)-sec-butilo  
 vii. clorometil carbonato de (R)-sec-butilo  
 viii. ((3S,5R)-3,5-dimetilmorfolino)metil carbonato de clorometilo  
 ix. 2-metilciclopropil carbonato de clorometilo  
 x. 2-metoxietil carbonato de clorometilo  
 xi. propil carbonato de clorometilo  
 30 xii. ciclobutil carbonato de clorometilo  
 xiii. ciclopropil carbonato de clorometilo  
 xiv. 2,2-dimetilciclobutil carbonato de clorometilo  
 xv. ciclopentil carbonato de clorometilo  
 xvi. oxetan-3-il carbonato de clorometilo  
 35 xvii. tetrahidrofurano-3-il carbonato de (S)-clorometilo  
 xviii. ciclohexilmetil carbonato de clorometilo  
 xix. 3-metoxiciclohexil carbonato de clorometilo  
 xx. tetrahidrofurano-3-il carbonato de (R)-clorometilo  
 xxi. etoximetil carbonato de clorometilo  
 40 xxii. oxepan-4-il carbonato de clorometilo  
 xxiii. clorometil carbonato de (1R,2S,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo  
 xxiv. 2,3-dihidro-1H-inden-1-il carbonato de clorometilo  
 xxv. clorometil carbonato de bencilo

- xxvi. 1-feniletíl carbonato de (S)-clorometilo  
 xxvii. ciclohexil carbonato de clorometilo  
 xxviii. isobutil carbonato de clorometilo  
 xxix. 4-metilciclohexil carbonato de clorometilo  
 5 xxx. 2-(metiltio)etil carbonato de clorometilo  
 xxxi. 3-metilciclohexil carbonato de clorometilo  
 xxxii. carbonato de clorometilpentan-2-ilo  
 xxxiii. neopentil carbonato de clorometilo  
 xxxiv. 1-((clorometoxi)carboniloxi)ciclopropanocarboxilato de metilo  
 10 xxxv. ciclopropilmetil carbonato de clorometilo  
 xxxvi. 2,2-dietoxietil carbonato de clorometilo  
 xxxvii. ciclopentilmetil carbonato de clorometilo  
 xxxviii. 2-((clorometoxi)carboniloxi)propanoato de metilo  
 xxxix. 2,2,4-trimetilciclopent-3-enil carbonato de (S)-clorometilo  
 15 xl. 1,3-dioxolan-2-il carbonato de clorometilo  
 xli. (2,6-dimetilciclohexil)metil carbonato de clorometilo  
 xlii. 2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)etil carbonato de clorometilo  
 xliiii. (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilcarbonato de clorometilo  
 xliv. tetrahidro-2H-piran-4-il carbonato de clorometilo  
 20 xlv. 1-metilciclopentilcarbonato de clorometilo  
 xlvi. 1-ciclopentiletíl carbonato de clorometilo  
 xlvii. 3-metilciclopentilcarbonato de clorometilo  
 xlviii. 3,3-dimetilciclohexilcarbonato de clorometilo  
 xlix. 2,5-dimetilciclohexil carbonato de clorometilo  
 25 l. 1-(4-metilciclohexil)etilcarbonato de clorometilo  
 li. (3-metiloxetan-3-il)metilcarbonato de clorometilo  
 lii. (3-metiloxetan-3-il)metil carbonato de clorometilo  
 liii. 2-isopropoxietil carbonato de clorometilo  
 liv. anhídrido (clorometil carbónico) 5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoico  
 30 lv. ácido 4-((clorometoxi)carboniloxi)-2-hidroxi-4-oxobutanoico  
 lvi. 4-formil-2-metoxifenil carbonato de clorometilo  
 lvii. 3-oxobutan-2-il carbonato de clorometilo  
 lviii. 4-((clorometoxi)carboniloxi)benzoato de metilo  
 lix. ácido (R)-2-amino-3-((clorometoxi)carboniloxi)propanoico  
 35 lx. clorometil carbonato de 3-*tert*-butil-4-metoxifenilo  
 lxi. ácido (R)-2-amino-3-(4-((clorometoxi)carboniloxi)fenil)propanoico  
 lxii. ácido (R)-2-amino-4-((clorometoxi)carboniloxi)-4-oxobutanoico  
 lxiii. 3,7-dimetilocta-2,6-dienil carbonato de (E)-clorometilo  
 lxiv. 4-((clorometoxi)carboniloxi)benzoato de metilo  
 40 lxv. 2-(4-metilciclohex-3-enil)propan-2-il carbonato de clorometilo  
 lxvi. 3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-il carbonato de clorometilo  
 lxvii. clorometil carbonato de 4-alil-2-metoxifenilo  
 lxviii. (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil carbonato de clorometilo  
 lxix. 4-((clorometoxi)carboniloxi)benzoato de propilo  
 45 lxx. 3,7-dimetilocta-2,6-dienil carbonato de (E)-clorometilo

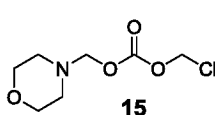
Reactivos de TIPO I



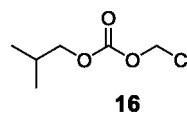
**Isopropil carbonato de clorometilo**



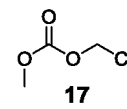
**clorometil carbonato de bencilo**



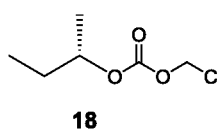
**morfolinometil carbonato de clorometilo**



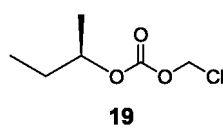
**isobutil carbonato de clorometilo**



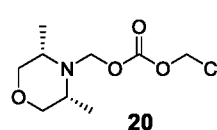
**metil carbonato de clorometilo**



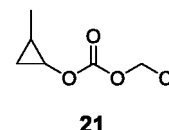
**clorometil carbonato de (S)-sec-butilo**



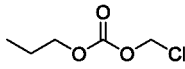
**clorometil carbonato de (R)-sec-butilo**



**((3S,5R)-3,5 - dimetilmorfolino)metil carbonato de clorometilo**

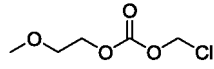


**2- metilciclopropilcarbonato de clorometilo**



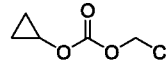
22

2-  
metoxietilcarbonato  
de clorometilo



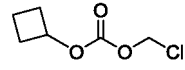
23

propilcarbonato de  
clorometilo



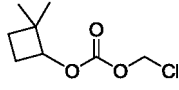
24

carbonato de  
clorometilciclobutilo



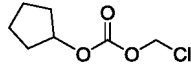
25

ciclopropilcarbonato de  
clorometilo



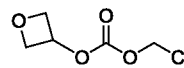
26

2,2-  
dimetilciclobutilcarb  
onato de clorometilo



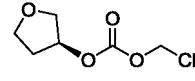
27

ciclopentilcarbonato de  
clorometilo



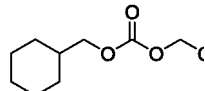
28

oxetan-3-il carbonato de  
clorometilo



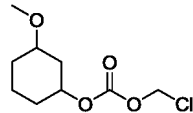
29

tetrahidrofurano-3-il  
carbonato de (S)-  
clorometilo



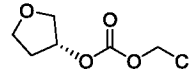
30

ciclohexilmetil  
carbonato de  
clorometilo



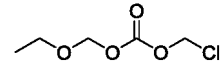
31

3-metoxiciclohexil  
carbonato de clorometilo



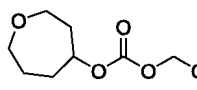
32

tetrahidrofurano-3-il  
carbonato de (R)-  
clorometilo



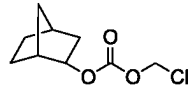
33

etoximetil carbonato de  
clorometilo



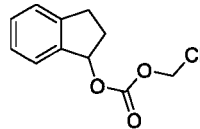
34

oxepan-4-il  
carbonato de  
clorometilo



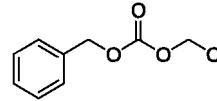
35

clorometil carbonato  
de (1R,2S,4S)-  
biciclo[2.2.1] heptan-  
2-ilo



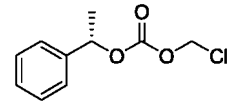
36

2,3-dihidro-1H-  
inden -1-il  
carbonato de  
clorometilo



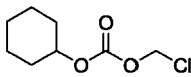
37

clorometil  
carbonato de  
bencilo



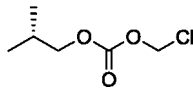
38

1-feniletil  
carbonato de (S)-  
clorometilo



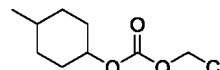
39

ciclohexil carbonato  
de clorometilo



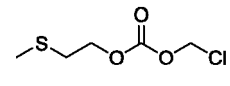
40

Isobutil carbonato de  
clorometilo



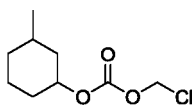
41

4-metilciclohexil  
carbonato de  
clorometilo

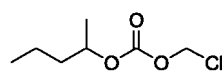


42

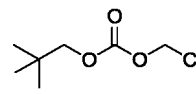
2-(metiltio)etil carbonato  
de clorometilo



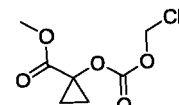
43



44

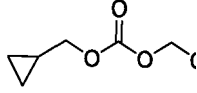


45



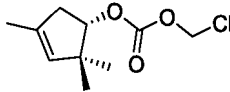
46

3-metilciclohexil  
carbonato de  
clorometilo



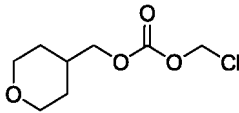
47

ciclopropilmetil  
carbonato de  
clorometilo



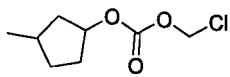
51

2,2,4-  
trimetilciclopent-3-  
enil carbonato de  
(S)-clorometilo



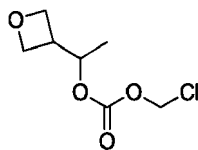
55

(tetrahidro-2H-piran-  
4-il) metil carbonato  
de clorometilo



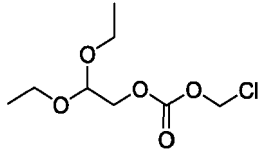
59

3-metilciclopentil  
carbonato de  
clorometilo



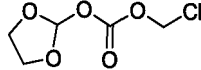
64

pentan-2-il carbonato de  
clorometilo



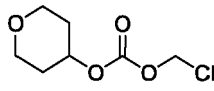
48

2,2-dietoxietil carbonato de  
clorometilo



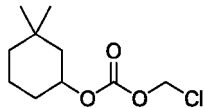
52

1,3-dioxolan-2-il carbonato  
de clorometilo



56

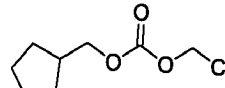
clorometil tetrahidro-2H-  
piran-4-il carbonato  
clorometil 1-(oxetan-3-il)etil  
carbonato



60

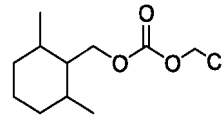
3,3-dimetilciclohexil  
carbonato de clorometilo

neopentil carbonato de  
clorometilo



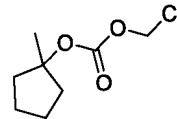
49

ciclopentil metil  
carbonato de  
clorometilo



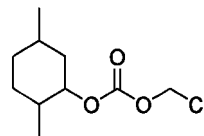
53

(2,6-dimetilciclohexil)  
metil carbonato de  
clorometilo



57

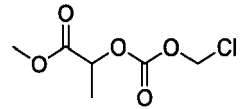
1-metilciclopentil  
carbonato de  
clorometilo



61

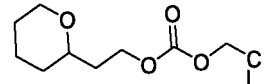
2,5-dimetil ciclohexil  
carbonato de  
clorometilo

1 -  
((clorometoxi)carbonilox  
i)  
ciclopropanocarboxilato  
de metilo



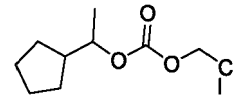
50

2-((clorometoxi)  
carboniloxi)propanoato  
de metilo



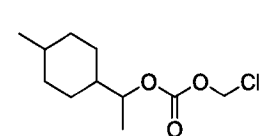
54

2-(tetrahidro-2H-piran-2-  
il)etil carbonato de  
clorometilo



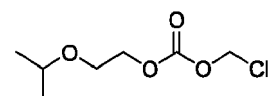
58

1-ciclopentiletil  
carbonato de clorometilo



62

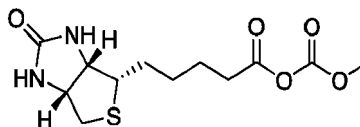
1-(4-metilciclohexil)etil  
carbonato de clorometilo



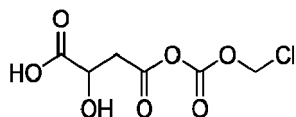
65

63

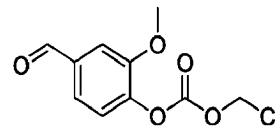
(3-metiloxetan-3-il)metil carbonato de clorometilo



(3-metiloxetan-3-il)metil carbonato de clorometilo

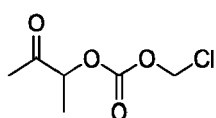


2-isopropoxietil carbonato de clorometilo



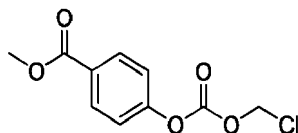
66

anhídrido (clorometil carbónico) 5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoico



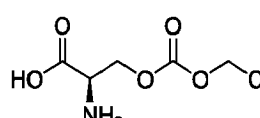
69

3-oxobutan-2-il carbonato de clorometilo



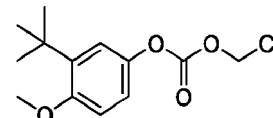
70

4-((clorometoxi) carboniloxi)benzoato de metilo



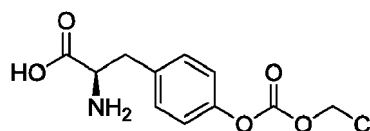
71,1

ácido (R)-2-amino-3-((clorometoxi) carboniloxi)propanoico



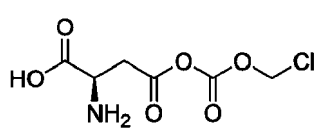
71,2

clorometil carbonato de 3-terc-butil-4-metoxifenilo



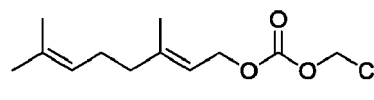
72

ácido (R)-2-amino-3-(4-((clorometoxi) carboniloxi)fenil)propanoico



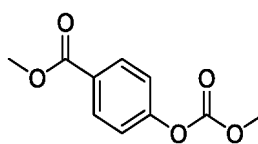
73

ácido (R)-2-amino-4-((clorometoxi) carboniloxi)-4-oxobutanoico



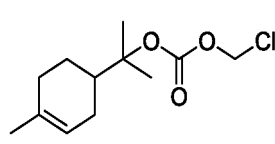
74

3,7-dimetilocta-2,6-dienil carbonato de (R)-clorometilo



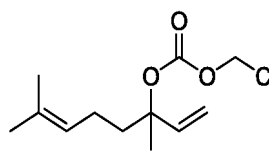
75

4-((clorometoxi) carboniloxi)benzoato de metilo



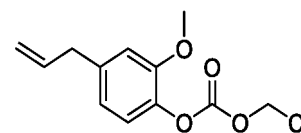
76

2-(4-metilciclohex-3-enil)propan-2-il carbonato de clorometilo



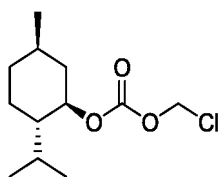
77

3,7-dimetilocta-1,6-dien-3-il carbonato de clorometilo

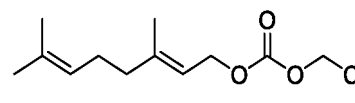
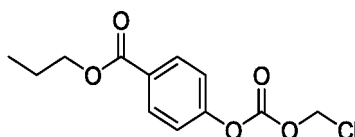


78

clorometil carbonato de 4-alil-2-metoxifenilo



80



81

79  
**(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-  
 metilciclohexil carbonato de  
 clorometilo**

**4-((clorometoxi)  
 carboniloxi)benzoato de propilo**

**3,7-dimetilocta-2,6-dienil  
 carbonato de (*E*)-clorometilo**

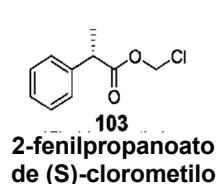
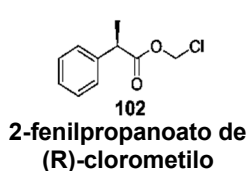
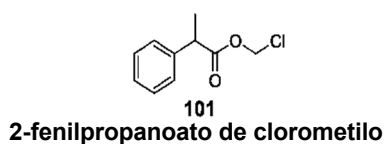
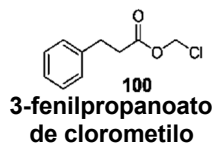
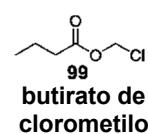
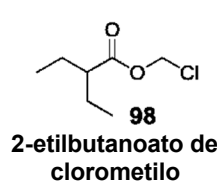
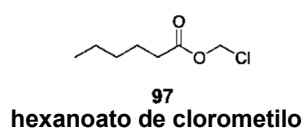
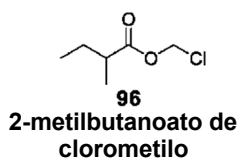
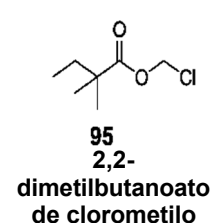
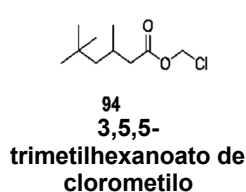
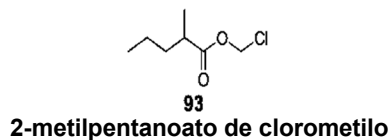
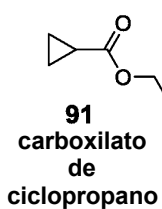
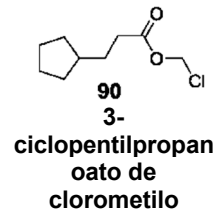
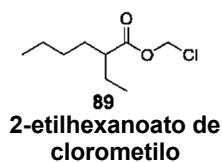
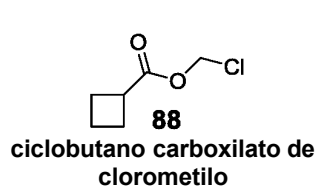
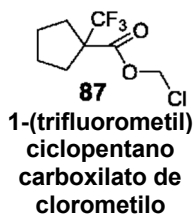
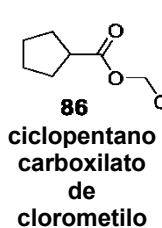
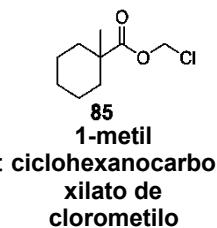
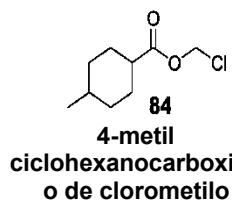
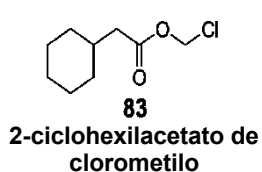
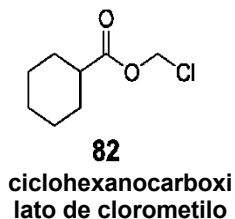
**Fig. 1: Algunos ejemplos no limitantes de Reactivos de Tipo I.**

Más adelante en el presente documento se listan ejemplos no limitantes de Reactivos de Tipo II y se representan en la Figura 2.

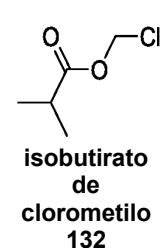
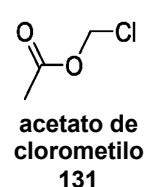
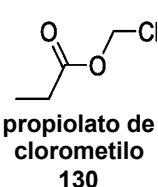
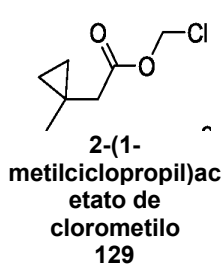
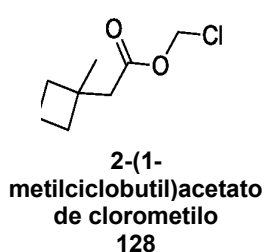
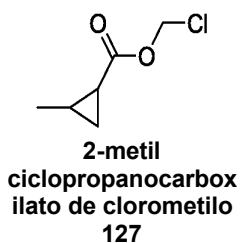
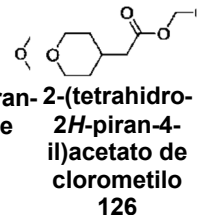
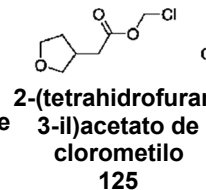
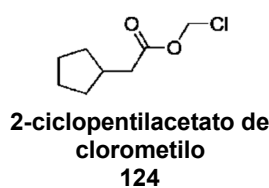
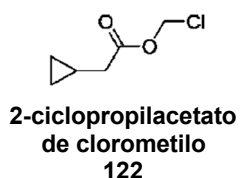
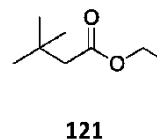
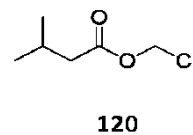
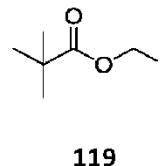
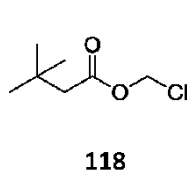
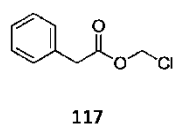
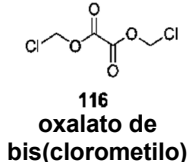
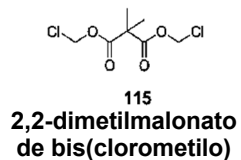
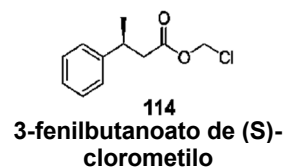
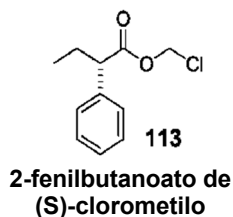
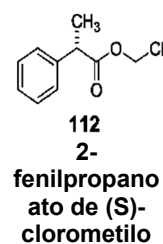
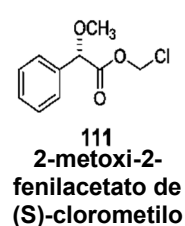
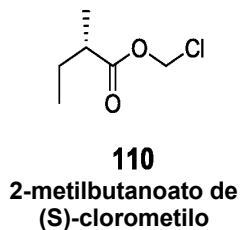
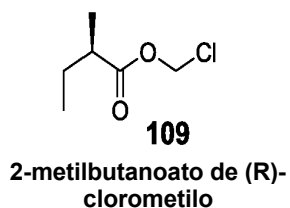
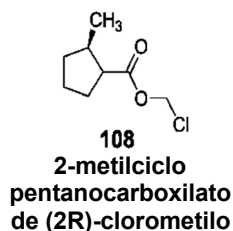
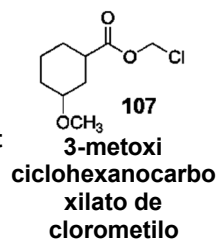
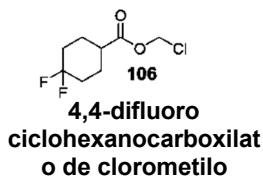
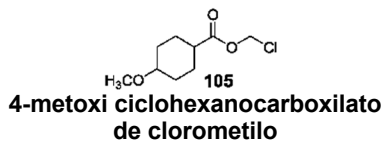
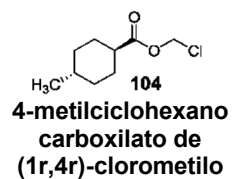
**Reactivos de Tipo II**

- 5 i. ciclohexanocarboxilato de clorometilo  
 ii. 2-ciclohexilacetato de clorometilo  
 iii. 4-metilciclohexanocarboxilato de clorometilo  
 iv. 1-metilciclohexanocarboxilato de clorometilo  
 v. ciclopentanocarboxilato de clorometilo  
 10 vi. 1-(trifluorometil)ciclopentanocarboxilato de clorometilo  
 vii. ciclobutanocarboxilato de clorometilo  
 viii. 2-etilhexanoato de clorometilo  
 ix. 3-ciclopentilpropanoato de clorometilo  
 x. ciclopropanocarboxilato de clorometilo  
 15 xi. pentanoato de clorometilo  
 xii. 2-metilpentanoato de clorometilo  
 xiii. 3,5,5-trimetilhexanoato de clorometilo  
 xiv. 2,2-dimetilbutanoato de clorometilo  
 xv. 2-metilbutanoato de clorometilo  
 20 xvi. hexanoato de clorometilo  
 xvii. 2-etilbutanoato de clorometilo  
 xviii. butirato de clorometilo  
 xix. 3-fenilpropanoato de clorometilo  
 xx. 2-fenilpropanoato de clorometilo  
 25 xxi. 2-fenilpropanoato de (*R*)-clorometilo  
 xxii. 2-fenilpropanoato de (*S*)-clorometilo  
 xxiii. 4-metilciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-clorometilo  
 xxiv. 4-metoxiciclohexanocarboxilato de clorometilo  
 xxv. 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de clorometilo  
 30 xxvi. 3-metoxiciclohexanocarboxilato de clorometilo  
 xxvii. 2-metilciclopentanocarboxilato de (2*R*)-clorometilo  
 xxviii. 2-metilbutanoato de (*R*)-clorometilo  
 xxix. 2-metilbutanoato de (*S*)-clorometilo  
 xxx. 2-metoxi-2-fenilacetato de (*S*)-clorometilo  
 35 xxxi. 2-fenilpropanoato de (*S*)-clorometilo  
 xxxii. 2-fenilbutanoato de (*S*)-clorometilo  
 xxxiii. 3-fenilbutanoato de (*S*)-clorometilo  
 xxxiv. 2,2-dimetilmalonato de bis(clorometilo)  
 xxxv. oxalato de bis(clorometilo)  
 40 xxxvi. 2-ciclopropilacetato de clorometilo  
 xxxvii. 2-ciclobutilacetato de clorometilo  
 xxxviii. 2-ciclopentilacetato de clorometilo  
 xxxix. 2-(tetrahidrofurano-3-il)acetato de clorometilo  
 xl. 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetato de clorometilo  
 45 xli. 2-metilciclopropanocarboxilato de clorometilo  
 xlii. 2-(1-metilciclobutil)acetato de clorometilo  
 xliii. 2-(1-metilciclopropil)acetato de clorometilo  
 xliv. propionato de clorometilo  
 xlv. acetato de clorometilo  
 50 xlvi. isobutirato de clorometilo  
 xlvii. 2-isopropil-3-metilbutanoato de clorometilo  
 xlviii. 3,5-dimetilciclohexanocarboxilato de clorometilo  
 xlix. 2-propilpentanoato de clorometilo  
 l. 4-metoxibenzoato de clorometilo  
 55 li. 4-metilbenzoato de clorometilo  
 lii. 3-metilbenzoato de clorometilo  
 liii. 2,2,2-trifluoroacetato de clorometilo  
 liv. 5,5-dimetil-3-oxohexanoato de clorometilo

- 5  
10
- lv. ciclopropano-1,1-dicarboxilato de bis(clorometilo)
  - lvi. 1,2-dihidrociclobutabenceno-1-carboxilato de clorometilo
  - lvii. 2-ciclopentenilacetato de clorometilo
  - lviii. 2-fenilbutanoato de clorometilo
  - lix. 2,2-difluoroacetato de clorometilo
  - lx. 4-fluorobenzoato de clorometilo
  - lxi. 3-ciclohexilpropanoato de clorometilo
  - lxii. 2-ciclohexilacetato de clorometilo
  - lxiii. 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoato de clorometilo
  - lxiv. 2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)acetato de clorometilo
  - lxv. 3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propanoato de clorometilo







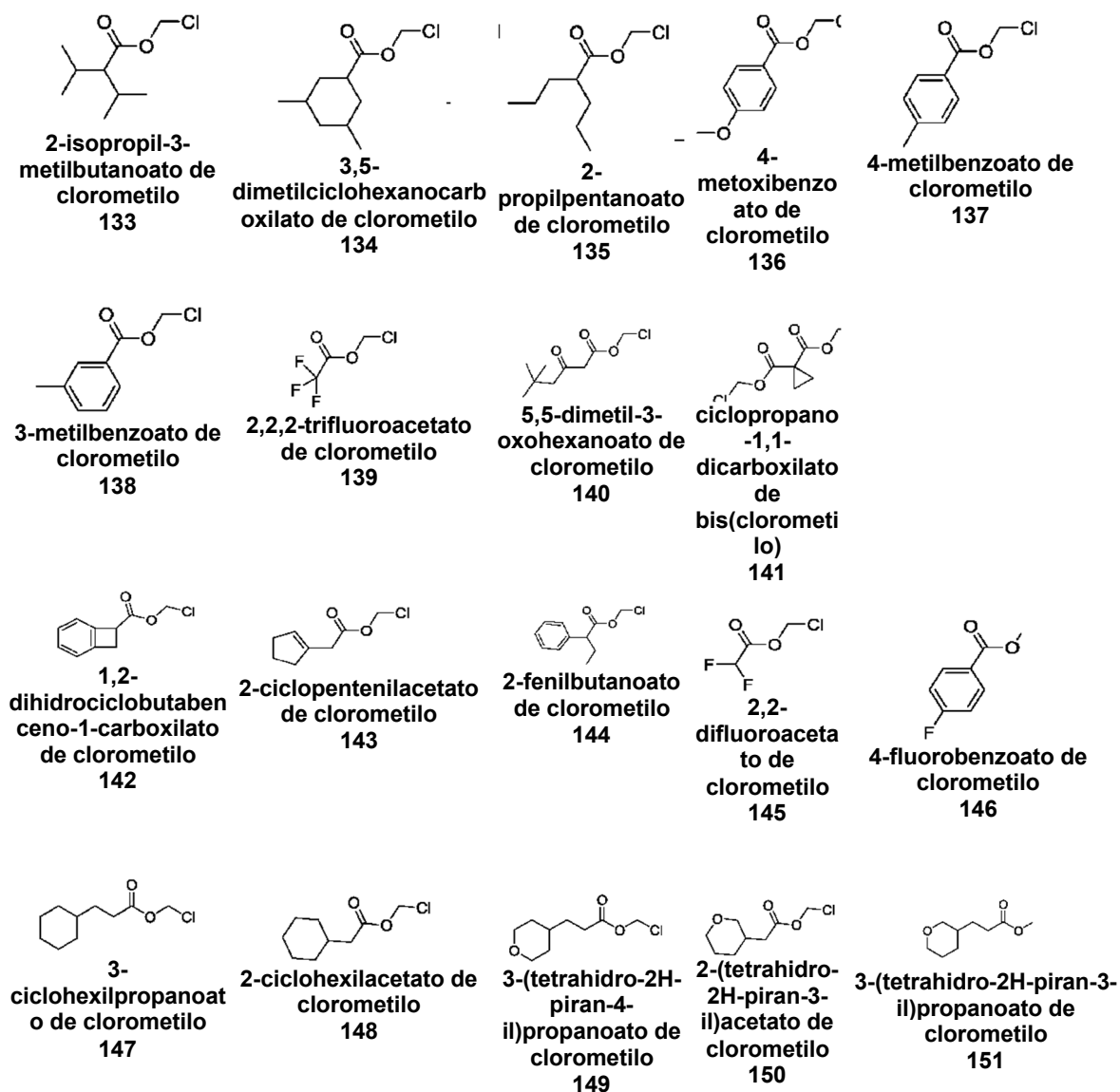


Fig. 2: Conjunto no limitante de compuestos de reactivos de Tipo II.

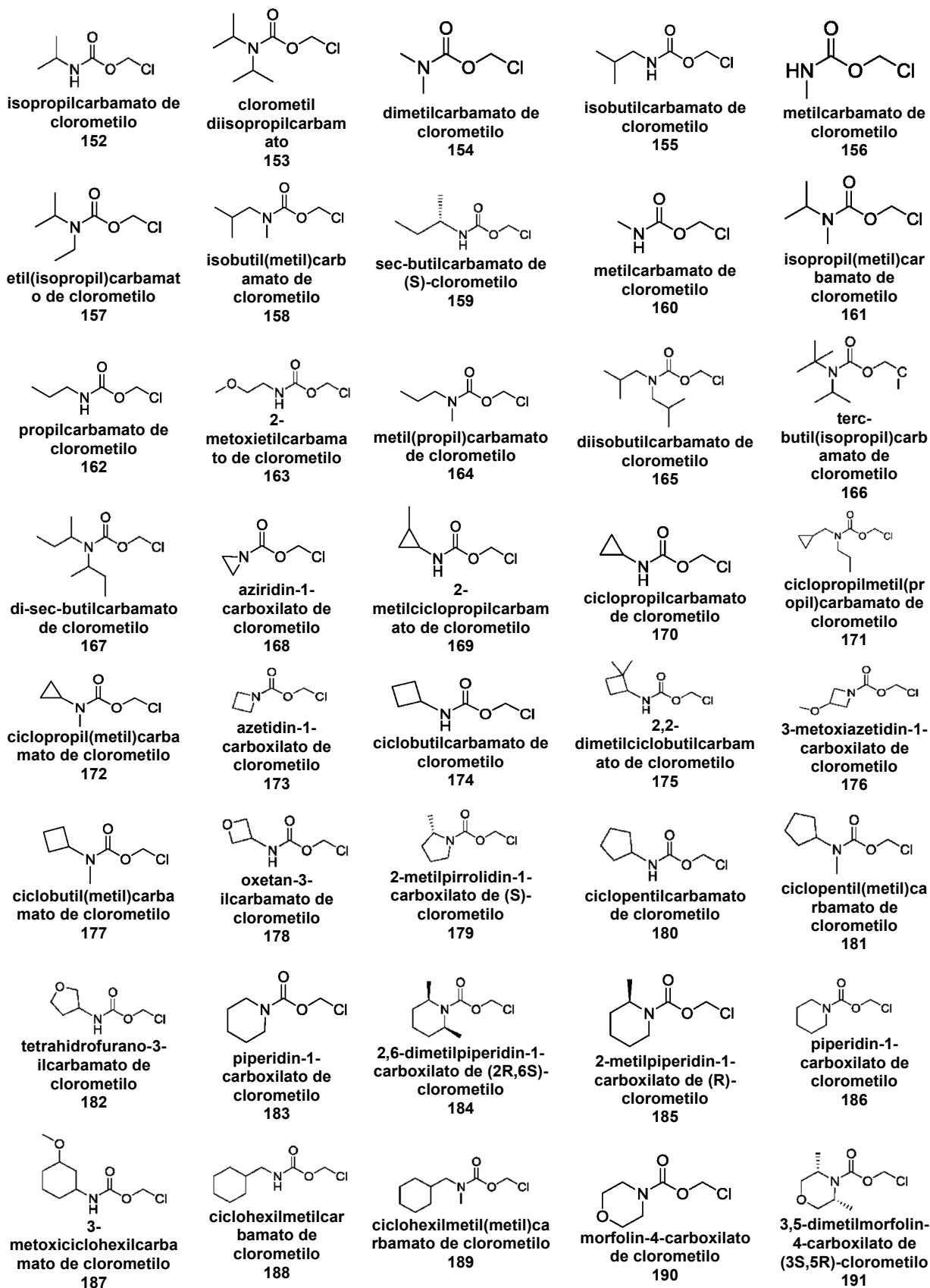
A continuación en el presente documento, se lista un conjunto no limitante de compuestos que pertenecen al Tipo III y se representa en la Fig 3.

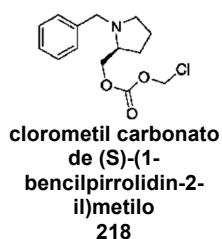
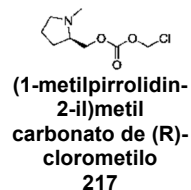
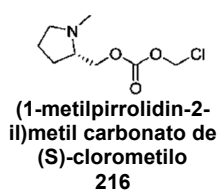
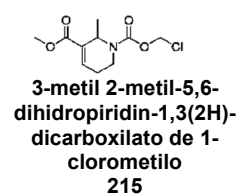
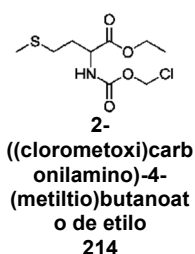
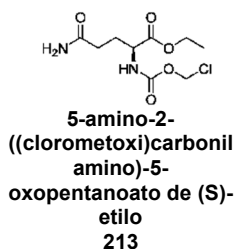
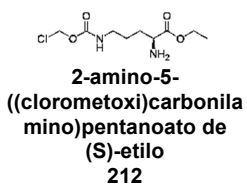
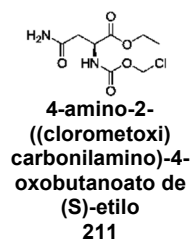
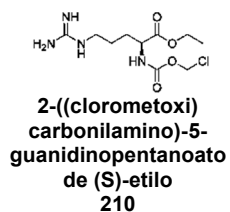
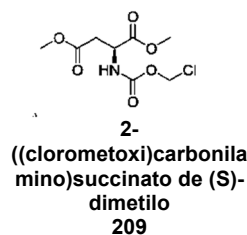
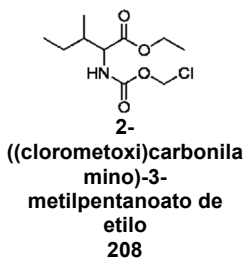
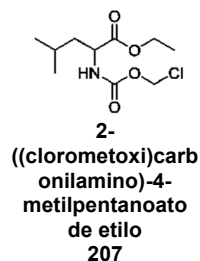
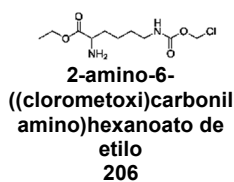
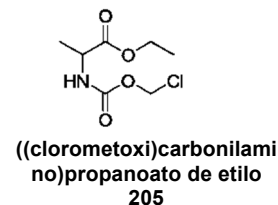
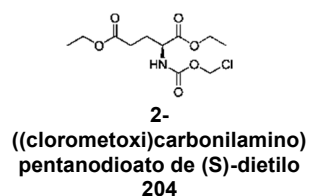
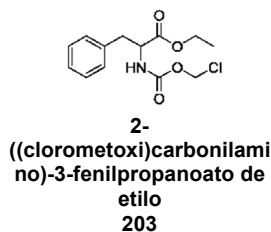
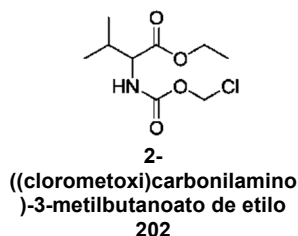
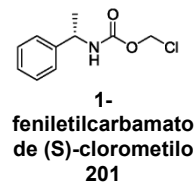
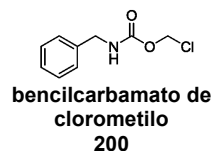
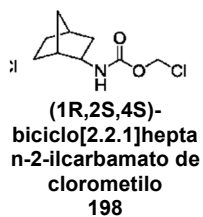
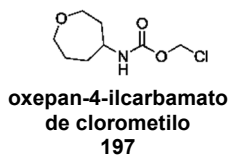
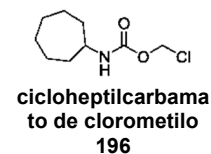
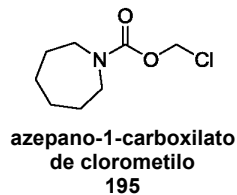
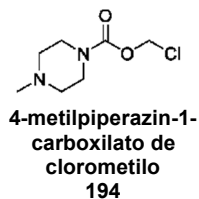
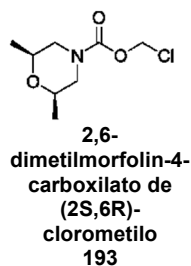
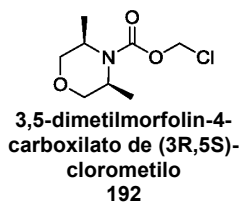
### 5 **Reactivos de Tipo III**

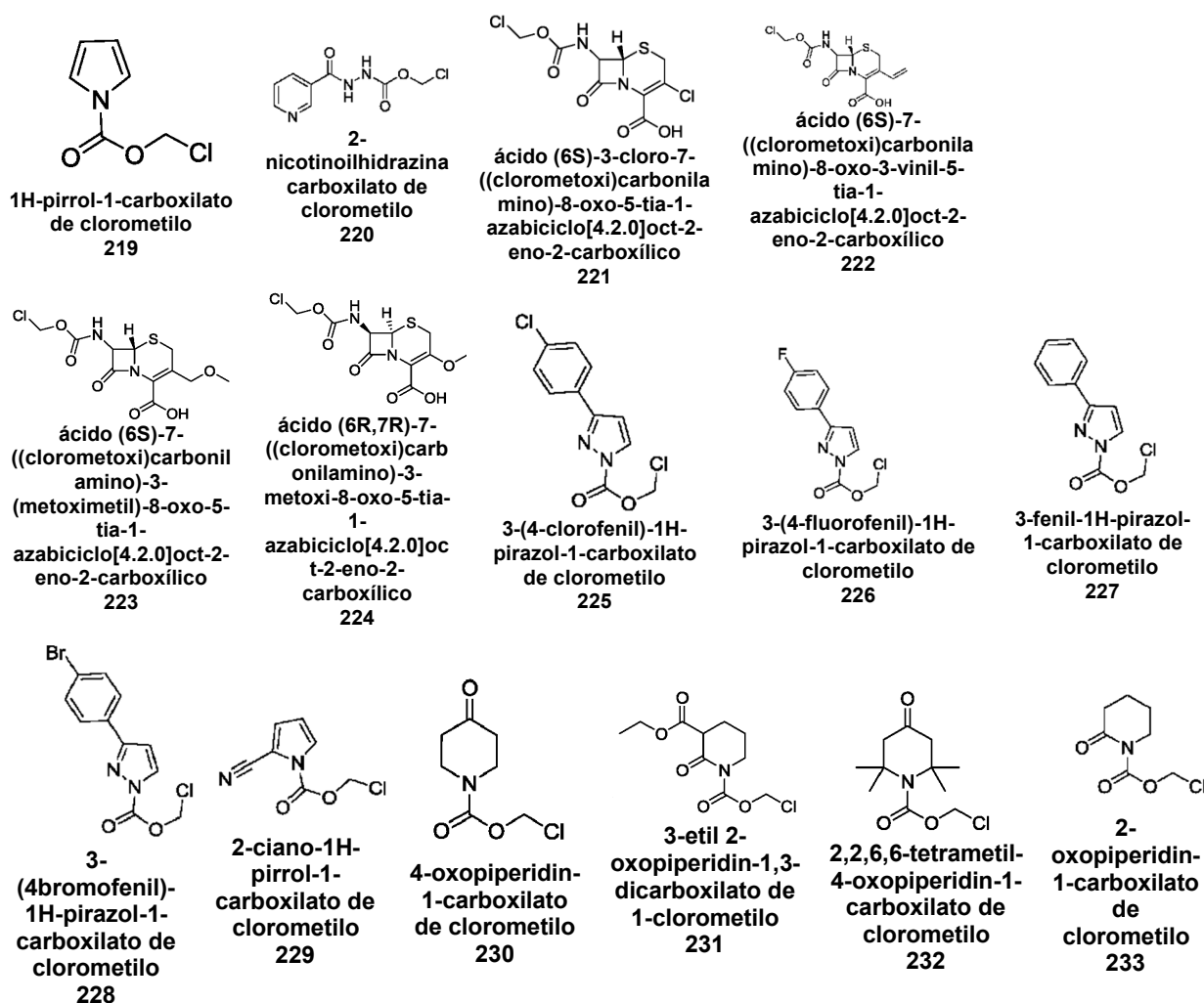
- i. isopropilcarbamato de clorometilo
- ii. diisopropilcarbamato de clorometilo
- iii. dimetilcarbamato de clorometilo
- iv. isobutilcarbamato de clorometilo
- 10 v. metilcarbamato de clorometilo
- vi. etil(isopropil)carbamato de clorometilo
- vii. isobutil(metil)carbamato de clorometilo
- viii. sec-butilcarbamato de (S)-clorometilo
- ix. metilcarbamato de clorometilo
- 15 x. isopropil(metil)carbamato de clorometilo
- xi. propilcarbamato de clorometilo
- xii. 2-metoxietilcarbamato de clorometilo
- xiii. metil(propil)carbamato de clorometilo
- xiv. diisobutilcarbamato de clorometilo
- 20 xv. *terc*-butil(isopropil)carbamato de clorometilo

- xvi. di-sec-butilcarbamato de clorometilo  
 xvii. aziridin-1-carboxilato de clorometilo  
 xviii. 2-metilciclopropilcarbamato de clorometilo  
 5 xix. ciclopropilcarbamato de clorometilo  
 xx. ciclopropilmetil(propil)carbamato de clorometilo  
 xxi. ciclopropil(metil)carbamato de clorometilo  
 xxii. azetidín-1-carboxilato de clorometilo  
 xxiii. ciclobutilcarbamato de clorometilo  
 10 xxiv. 2,2-dimetilciclobutilcarbamato de clorometilo  
 xxv. 3-metoxiazetidín-1-carboxilato de clorometilo  
 xxvi. ciclobutil(metil)carbamato de clorometilo  
 xxvii. oxetan-3-ilcarbamato de clorometilo  
 xxviii. 2-metilpirrolidín-1-carboxilato de (S)-clorometilo  
 15 xxix. ciclopentilcarbamato de clorometilo  
 xxx. ciclopentil(metil)carbamato de clorometilo  
 xxxi. tetrahidrofurano-3-ilcarbamato de clorometilo  
 xxxii. piperidín-1-carboxilato de clorometilo  
 xxxiii. 2,6-dimetilpiperidín-1-carboxilato de (2R,6S)-clorometilo  
 20 xxxiv. 2-metilpiperidín-1-carboxilato de (R)-clorometilo  
 xxxv. piperidín-1-carboxilato de clorometilo  
 xxxvi. 3-metoxiciclohexilcarbamato de clorometilo  
 xxxvii. ciclohexilmetilcarbamato de clorometilo  
 xxxviii. ciclohexilmetil(metil)carbamato de clorometilo  
 25 xxxix. morfólin-4-carboxilato de clorometilo  
 xl. 3,5-dimetilmorfólin-4-carboxilato de (3S,5R)-clorometilo  
 xli. 3,5-dimetilmorfólin-4-carboxilato de (3R,5S)-clorometilo  
 xlii. 2,6-dimetilmorfólin-4-carboxilato de (2S,6R)-clorometilo  
 xliii. 4-metilpiperazín-1-carboxilato de clorometilo  
 30 xliv. azepano-1-carboxilato de clorometilo  
 xlv. cicloheptilcarbamato de clorometilo  
 xlvi. oxepan-4-ilcarbamato de clorometilo  
 xlvii. (1R,2S,4S)-bíciclo[2.2.1]heptan-2-ilcarbamato de clorometilo  
 xlviii. 2,3-dihidro-1H-indén-1-ilcarbamato de clorometilo  
 35 xlix. bencilcarbamato de clorometilo  
 l. 1-feniletilcarbamato de (S)-clorometilo  
 li. 2-((clorometoxi)carbonilamino)-3-metilbutanoato de etilo  
 lii. 2-((clorometoxi)carbonilamino)-3-fenilpropanoato de etilo  
 liii. 2-((clorometoxi)carbonilamino)pentanodioato de (S)-diétilo  
 40 liv. ((clorometoxi)carbonilamino)propanoato de etilo  
 lv. 2-amino-6-((clorometoxi)carbonilamino)hexanoato de etilo  
 lvi. 2-((clorometoxi)carbonilamino)-4-metilpentanoato de etilo  
 lvii. 2-((clorometoxi)carbonilamino)-3-metilpentanoato de etilo  
 lviii. 2-((clorometoxi)carbonilamino)succinato de (S)-dimetilo  
 45 lix. 2-((clorometoxi)carbonilamino)-5-guanidinopentanoato de (S)-etilo  
 lx. 4-amino-2-((clorometoxi)carbonilamino)-4-oxobutanoato de (S)-etilo  
 lxi. 2-amino-5-((clorometoxi)carbonilamino)pentanoato de (S)-etilo  
 lxii. 5-amino-2-((clorometoxi)carbonilamino)-5-oxopentanoato de (S)-etilo  
 lxiii. 2-((clorometoxi)carbonilamino)-4-(metiltio)butanoato de etilo  
 50 lxiv. 3-metil 2-metil-5,6-dihidropiridín-1,3(2H)-dicarboxilato de 1-clorometilo  
 lxv. (1-metilpirrolidín-2-il)metil carbonato de (S)-clorometilo  
 lxvi. (1-metilpirrolidín-2-il)metil carbonato de (R)-clorometilo  
 lxvii. clorometil carbonato de (S)-(1-bencilpirrolidín-2-il)metilo  
 lxviii. 1H-pirrol-1-carboxilato de clorometilo  
 55 lxix. 2-nicotinoilhidrazinacarboxilato de clorometilo  
 lxx. ácido (6S)-3-cloro-7-((clorometoxi)carbonilamino)-8-oxo-5-tia-1-azabíciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico  
 lxxi. ácido (6S)-7-((clorometoxi)carbonilamino)-8-oxo-3-vinil-5-tia-1-azabíciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico  
 lxxii. ácido (6S)-7-((clorometoxi)carbonilamino)-3-(metoximetil)-8-oxo-5-tia-1-azabíciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-  
 carboxílico  
 60 lxxiii. ácido (6R,7R)-7-((clorometoxi)carbonilamino)-3-metoxi-8-oxo-5-tia-1-azabíciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico  
 lxxiv. 3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de clorometilo  
 lxxv. 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de clorometilo  
 lxxvi. 3-fenil-1H-pirazol-1-carboxilato de clorometilo  
 lxxvii. 3-(4bromofenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de clorometilo  
 65 lxxviii. 2-ciano-1H-pirrol-1-carboxilato de clorometilo  
 lxxix. 4-oxopiperidín-1-carboxilato de clorometilo  
 lxxx. 3-etil 2-oxopiperidín-1,3-dicarboxilato de 1-clorometilo

lxxxi. 2,2,6,6-tetrametil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de clorometilo  
 lxxxii. 2-oxopiperidin-1-carboxilato de clorometilo







**Fig. 3: Lista de compuestos de Tipo III.**

### **C. Modificaciones de compuestos químicos mediante reactivos de metil formilo sustituido**

Los nuevos Reactivos de metil formilo sustituido se usan para modificar las propiedades de cualquier molécula química que pueda usarse con fines farmacéuticos, nutraceúticos u otros. Dicha modificación puede realizarse en una gran diversidad de sustratos para modificar muchos parámetros. Esta modificación puede realizarse haciendo reaccionar un grupo funcional de la molécula química, con los reactivos de metil formilo sustituido. La modificación también puede realizarse efectuando una reacción química de los reactivos de metil formilo sustituido con un heteroátomo de un sistema de anillos heterocíclico.

Esta modificación puede realizarse convirtiendo cualquier grupo funcional presente en la molécula química de interés de tipo I, II o III y después haciendo reaccionar con un agente de cuaternización externo adecuado, o por reacción del reactivo en un heteroátomo presente en una molécula de interés para formar un cuart.

La expresión "Compuesto químico" incluye dentro de su ámbito, todas las moléculas que están actualmente presentes en el mercado como fármacos, incluyendo antibióticos y fármacos huérfanos, moléculas que se están sometiendo actualmente a ensayos clínicos, moléculas a la espera de aprobación, moléculas para su uso como nutraceúticos o como nutrientes, moléculas destinada a fines agrícolas como pesticidas, herbicidas, insecticidas, fungicidas y otras aplicaciones similares.

La expresión "grupo funcional" incluye los grupos específicos de átomos y/o enlaces dentro de moléculas que son responsables de las reacciones químicas características de esas moléculas e incluyen hidrocarburos, grupos que contienen halógenos, grupos que contienen oxígeno, grupos que contienen nitrógeno, grupos que contienen azufre, grupos que contienen fósforo, grupos que contienen boro. Los grupos funcionales pueden ser alifáticos o aromáticos en la naturaleza.

Los grupos preferidos para modificación mediante los reactivos de metil formilo sustituido, que pueden denominarse sitios de traducción, son el grupo carboxílico, grupo amino, el heteroátomo del anillo, grupo alcohólico, amida, etc.

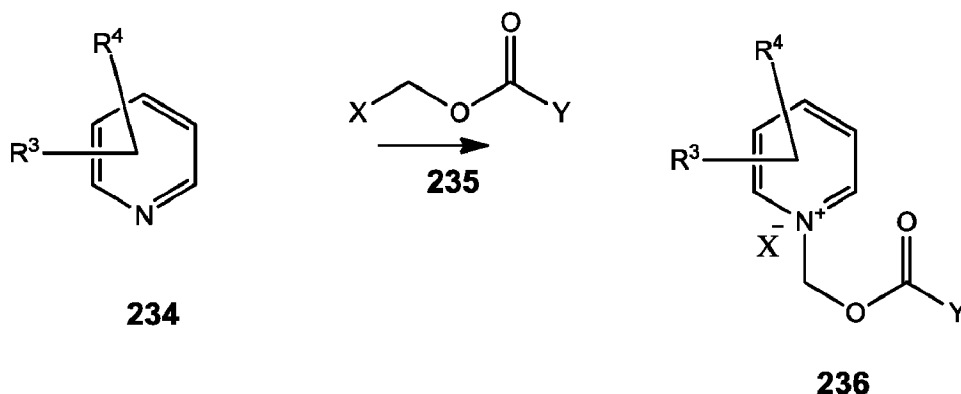
El heteroátomo del sistema de anillos heterocíclico puede ser cualquier heteroátomo, pero es preferentemente O, N, S o P.

### **B.1. Esquemas sintéticos generales para la modificación de Compuestos Químicos**

5 Los esquemas generales de modificación de diversos grupos funcionales usando los Reactivos de metil formilo se proporcionan más adelante como medios de ilustración.

#### **B. 1.1: Anillos aromáticos que contienen nitrógeno**

**Esquema 5:** Modificación de fármacos/moléculas biológicamente activas con anillos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como piridina, imidazol, triazol, etc.



10  $R^3$  y  $R^4$  pueden ser independientemente H, cadena de alquilo  $C_1$ - $C_8$  lineal o ramificada - que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o  $SO_2$ ; cicloalquilo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o  $SO_2$  y/o alquilo inferior, alquilo lineal o ramificado, alcoxi; alcarilo, arilo, heteroarilo o alqheteroarilo.

15  $R^3$  y o  $R^4$  también pueden ser parte de un anillo de 3-7 miembros que opcionalmente contiene 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre, O, N, S, SO,  $SO_2$  y también puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, F o Cl. Adecuadamente,  $R^3$  y  $R^4$  pueden estar conectados para formar un anillo alifático o aromático de 3-8 miembros condensado al anillo hetero-aromático. Un experto en la materia reconocería qué anillos serían adecuadamente alifáticos y cuales serían aromáticos.

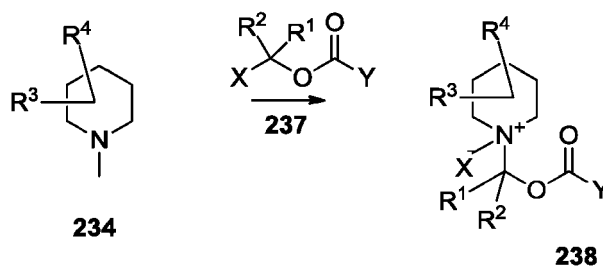
#### **Procedimiento general:**

20 Pueden hacerse reaccionar fármacos o moléculas biológicamente activas con anillos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como **[234]** con un reactivo de Tipo I, tal como **[235]**, usando un disolvente, tal como DCM o ACN, en condiciones anhidras a temperatura ambiente durante un tiempo que varía hasta 24 horas. La mezcla de reacción puede evaporarse a sequedad y triturarse con éter. El tratamiento convencional produce el producto deseado **[236]**.

25 Cualquier fármaco o molécula de importancia biológica que tiene un nitrógeno aromático, tal como piridina, puede hacerse reaccionar con un reactivo de metil formilo deseado (Tipo I ( $Y = R^2$ ) o Tipo II ( $Y = NR^2$ )<sub>2</sub>) o Tipo III ( $Y = OR^2$ ) en un disolvente, tal como ACN a temperaturas que varían típicamente de TA a 60 °C. Después de completarse, la reacción se concentró evaporando el exceso de disolvente orgánico para obtener el producto deseado, que puede purificarse si se requiere mediante cualquier procedimiento de purificación general practicado en el laboratorio de química orgánica, tal como precipitación o cristalización o purificación en columna preparativa.

#### **30 B.1.2 Aminas**

**Esquema 6:** Modificación de fármacos/moléculas biológicamente activas que contienen aminas terciarias alifáticas, tales como piperidina, piperazina y trialquilaminas.



R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> de cadena lineal o ramificada - que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub>; cicloalquilo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados entre O, N, S, SO o SO<sub>2</sub> y/o alquilo inferior, alquilo lineal o ramificado, alcoxi; alcarilo, arilo, heteroarilo o alqheteroarilo.

5 R<sup>3</sup> y o R<sup>4</sup> también pueden ser parte de un anillo de 3-7 miembros que opcionalmente contiene 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre, O, N, S, SO, SO<sub>2</sub> y también puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi, F o Cl. Adecuadamente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden estar conectados para formar un anillo alifático o aromático de 3-8 miembros condensado al anillo hetero-alicíclico. Un experto en la materia reconocería qué anillos serían adecuadamente alifáticos y cuales serían aromáticos.

#### 10 Procedimiento general:

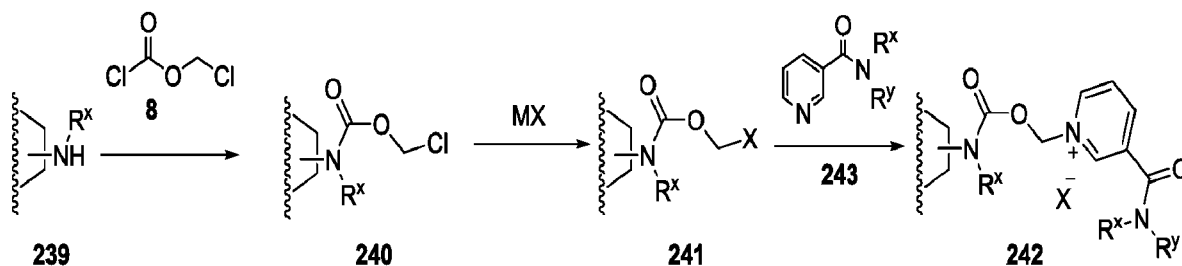
Pueden hacerse reaccionar fármacos o moléculas biológicamente activas con aminas terciarias alifáticas, tales como [234], con un reactivo de Tipo I, tal como [237] usando acetonitrilo/tetrahidrofurano/diclorometano como disolventes en condiciones anhidras a temperatura ambiente durante un tiempo que varías hasta 24 horas. La mezcla de reacción puede evaporarse a sequedad y triturarse con éter. El tratamiento convencional produce el producto deseado, tal como [238].

15 Cualquier fármaco o moléculas de importancia biológica que tiene un nitrógeno terciario alifático, tal como piperidina, puede hacerse reaccionar con un reactivo de metil formilo deseado (Tipo I (Y = R<sup>2</sup>) o Tipo II (Y = N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>) o Tipo III (Y = OR<sup>2</sup>)) en un disolvente, tal como ACN, a temperaturas que varían típicamente de TA a 60 °C. Después de la finalización de la reacción, la evaporación del exceso de disolvente orgánico producirá el producto deseado que puede purificarse, si se requiere, por cualquier procedimiento de purificación general practicado en química orgánica, tal como precipitación o cristalización o purificación en columna preparativa.

También pueden modificarse fármacos o moléculas biológicamente activas con alcoholes y/o fenoles y/o aminas mediante conversión en un reactivo de metil formilo respectivo, seguido de preparación de un catión de amonio cuaternario usando aminas, tales como piridina, por ejemplo nicotinamida. Más adelante en los **Esquemas** se muestran ejemplos no limitantes de dichas conversiones con fármacos o moléculas biológicamente activas con alcoholes y/o fenoles. En los **Esquemas 7 y 8** se muestran ejemplos no limitantes de dichas conversiones de fármacos o moléculas biológicamente activas con aminas primarias o secundarias.

#### Modificación de fármacos/moléculas biológicamente activas con aminas alifáticas primarias o secundarias

Esquema 7:

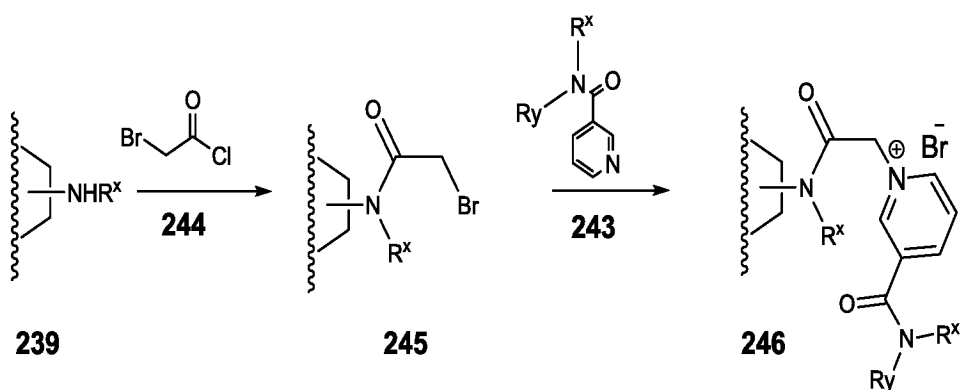


R<sub>x</sub>/R<sub>y</sub> = H o alquilo;

De una manera similar, se hicieron reaccionar en primer lugar fármacos o moléculas biológicamente activas que contienen amina, tales como [239], con cloroformiato de clorometilo, tal como [8], usando piridina como base y DCM como disolvente. El tratamiento convencional de la mezcla de reacción produce el intermedio [240]. Este intermedio cuando se hizo reaccionar adicionalmente con una sal de metal adecuada de yoduro, tal como NaI en acetona o acetonitrilo, a temperatura ambiente o con calentamiento, seguido de tratamiento convencional de la mezcla de reacción, produjo el intermedio [241]. Este intermedio al reaccionar con un reactivo de cuaternización, tal como la nicotinamida [243], usando un disolvente, tal como DCM o ACN a temperatura ambiente, seguido de la evaporación del disolvente orgánico al vacío produjo el fármaco o molécula biológicamente activa modificada deseada [242].

#### 40 Esquema 8:

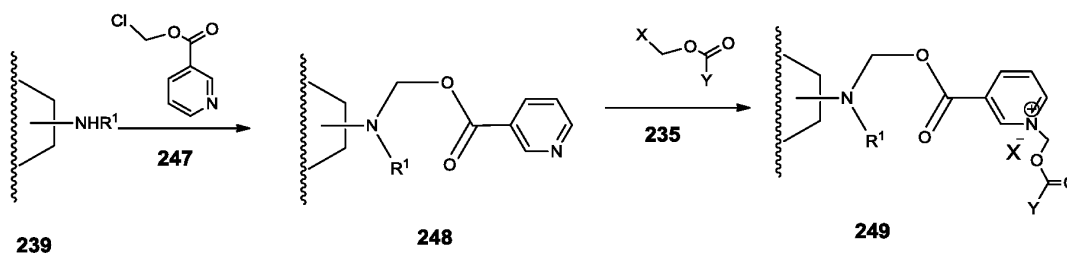




En el que  $R_x/R_y = H$  o alquilo;

- De un modo similar, pueden hacerse reaccionar fármacos o moléculas biológicamente activas con un grupo amino primario o secundario [239] en primer lugar con un cloruro de halo acetilo adecuado, tal como cloruro de bromoacetilo [244] usando DCM como disolvente. El tratamiento convencional de la mezcla de reacción produce el intermedio [245]. Este intermedio [245] puede hacerse reaccionar adicionalmente con un reactivo de cuaternización, tal como la nicotinamida [243] usando un disolvente, tal como DCM a temperatura ambiente. La mezcla de reacción puede evaporarse para producir el fármaco modificado o molécula biológica activa deseada final [246].

#### Esquema 9:

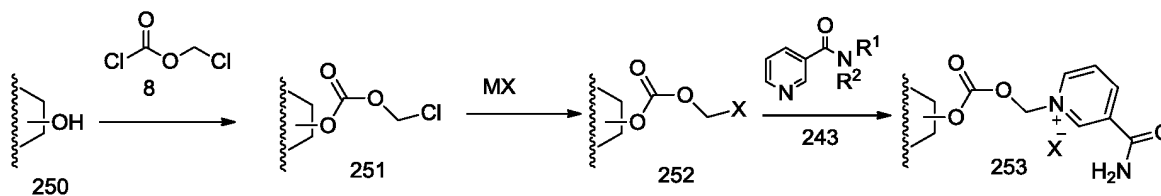


- De una manera similar, un fármaco o molécula biológicamente activa correspondiente con un grupo amino primario o secundario, tal como [239], puede hacerse reaccionar con ácido clorometil nicotínico [247] usando DCM como disolvente a temperatura ambiente. El tratamiento convencional de la reacción produce el intermedio [248], que puede tratarse adicionalmente con reactivos de metil formilo adecuados [235] ( $Y = R^2$ ,  $N(R^2)_2$  u  $OR^2$ ) usando DCM como disolvente a temperatura ambiente. Un tratamiento similar produce la molécula biológicamente activa modificada deseada [249].

#### B.1.3 Alcoholes

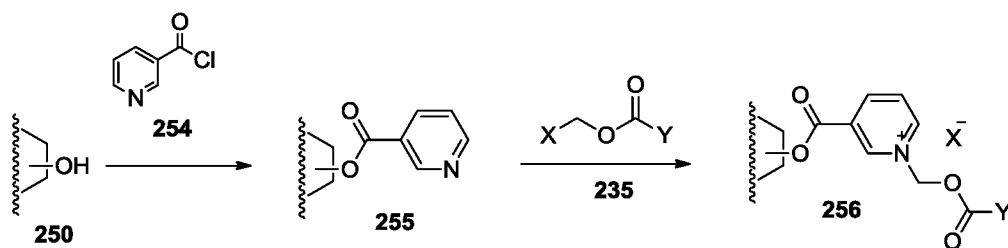
##### Esquema para la modificación de fármacos/moléculas biológicamente activas con alcoholes/fenoles

#### Esquema 10:



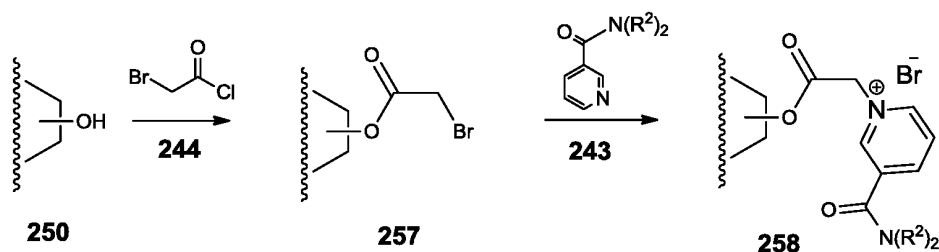
- Pueden hacerse reaccionar fármacos o moléculas biológicamente activas que contienen alcohol, tal como [250], con cloroformiato de clorometilo [8] en presencia de una base, tal como piridina y un disolvente, tal como DCM. El tratamiento convencional de la mezcla de reacción produce un intermedio [251]. Este intermedio en la reacción con una sal de metal adecuada, tal como yoduro sódico, en un disolvente, tal como acetona a una temperatura deseada, partiendo de ambiente a calentamiento, seguido de un tratamiento convencional produce el compuesto [252]. El compuesto [252] en la reacción con un reactivo de cuaternización adecuado, tal como la nicotinamida [243], usando un disolvente, tal como DCM, a temperatura ambiente, seguido de evaporación del disolvente orgánico, proporciona el fármaco modificado o molécula biológicamente activa deseada [253].

#### Esquema 11-



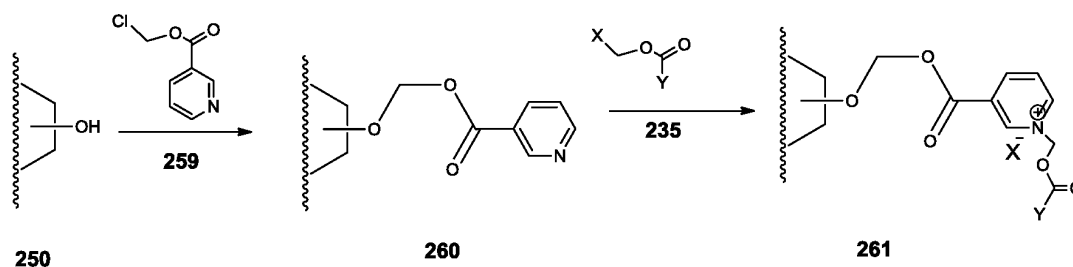
- De una manera similar, el fármaco o molécula biológica activa correspondiente [250] se hicieron reaccionar con un cloruro de ácido adecuado, tal como cloruro de nicotinoilo [254] en un disolvente, tal como DCM en presencia de una base, tal como piridina a una temperatura deseada que varía de ambiente a reflujo, seguido de un tratamiento convencional para producir el intermedio [255], que en un tratamiento adicional con reactivos de metil formilo adecuados [235] ( $Y = R^2, N(R^2)_2$  u  $OR^2$ ) usando un disolvente, tal como acetonitrilo a una temperatura deseada que varía de ambiente a reflujo, producen la molécula biológica activa modificada deseada [256].

Esquema 12:



- Pueden hacerse reaccionar en primer lugar fármacos o moléculas biológica activa que contienen alcohol, tales como [250], con haluros de haloacetilo adecuados, tales como cloruro de bromoacetilo [244] en un disolvente, tal como DCM a una temperatura deseada, seguido de un tratamiento convencional para producir el compuesto [257]. El Compuesto [257] puede hacerse reaccionar adicionalmente con un agente de cuaternización adecuado, tal como la nicotinamida [243], usando disolvente, tal como ACN, a una temperatura deseada. Tras la evaporación de la mezcla de reacción se produce el fármaco modificado o molécula biológica activa final deseada [258].

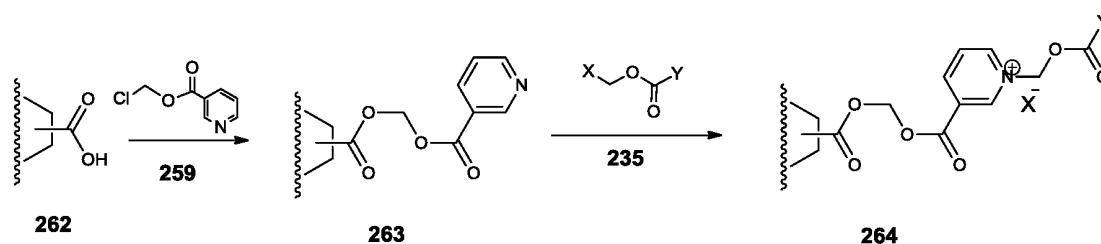
Esquema 13:



- De una manera similar, el fármaco o molécula biológica activa correspondiente [250] puede hacerse reaccionar con reactivos de halometilo adecuados, tales como nicotinato de clorometilo [259] en un disolvente, tal como DCM a una temperatura deseada que varía de ambiente a reflujo. El tratamiento convencional de la reacción produce el intermedio [260], que puede tratarse adicionalmente con reactivos de metil formilo adecuados, tales como [10] ( $Y = R^2, N(R^2)_2$  u  $OR^2$ ) usando DCM como disolvente a temperatura ambiente. Un tratamiento similar produce la molécula biológica activa modificada deseada [261].

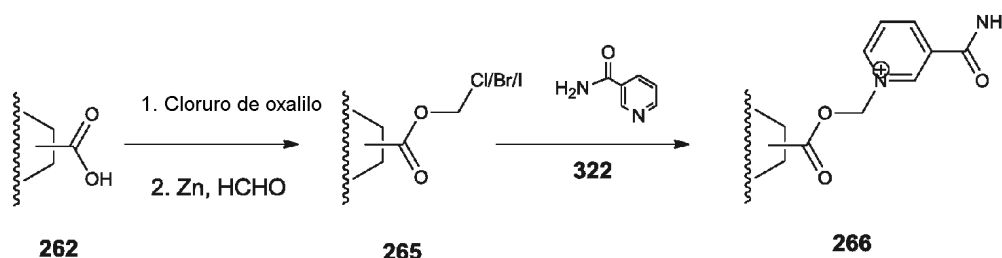
#### B.1.4 Ácidos carboxílicos - Modificación de fármacos/moléculas biológicamente activas un resto de ácido carboxílico

Esquema 14:



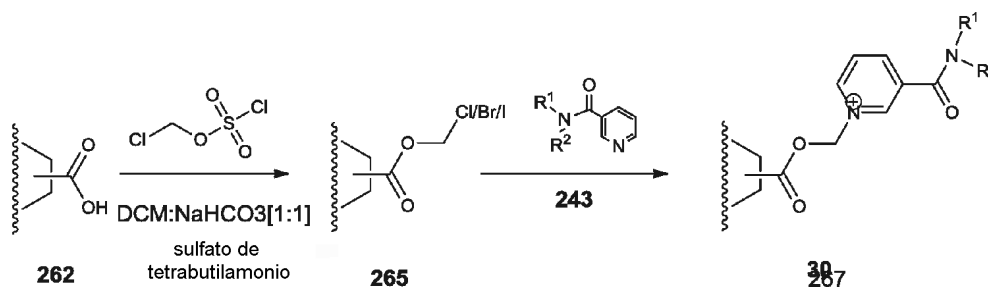
5 Pueden hacerse reaccionar fármacos o moléculas biológicas activas con un grupo carboxílico [262] con un reactivo de halometilo adecuado, tal como nicotinato de clorometilo [259] en un disolvente, tal como DCM a una temperatura deseada. El tratamiento convencional de la reacción produce el intermedio [263], que puede tratarse adicionalmente con reactivos de metil formilo adecuados [235] ( $Y = R^2$ ,  $N(R^2)_2$ , u  $OR^2$ ) usando DCM como disolvente a temperatura ambiente para producir la molécula biológica activa modificada deseada [264].

Esquema 15:



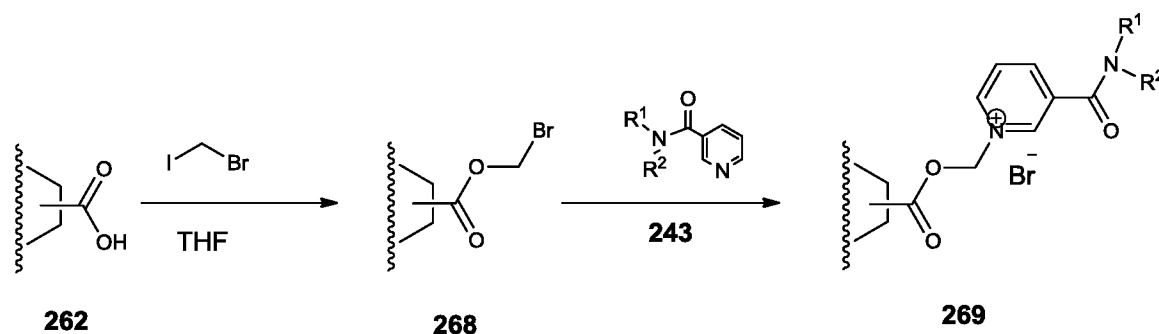
10 De una manera similar, el fármaco o molécula biológica activa correspondiente con un grupo de ácido carboxílico [262] puede hacerse reaccionar con ácidos de Lewis, tales como cloruro de cinc (seco) y aldehídos, tales como paraformaldehído a temperaturas que varían de  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante un tiempo que varía hasta 20-24 horas. El tratamiento convencional de la mezcla de reacción produce el intermedio [265], que puede hacerse reaccionar adicionalmente con la nicotinamida [322] usando DCM o ACN como disolvente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción puede evaporarse para producir el fármaco modificado o molécula biológica activa deseada final [266].

15 Esquema 16:



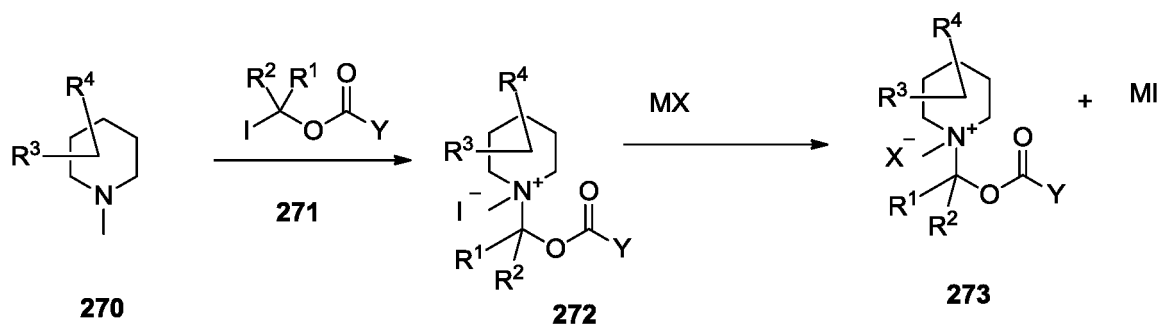
20 De una manera similar, el fármaco o molécula biológica activa correspondiente con un grupo de ácido carboxílico [262] en diclorometano puede tratarse con una base, tal como bicarbonato sódico y bisulfato de tetrabutilamonio, seguido de la adición gota a gota de clorosulfato de clorometilo en un disolvente, tal como diclorometano. Tras la finalización de la reacción, la fase orgánica se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso, seguido de tratamiento y purificaciones convencionales, y produjo los Reactivos de metil formilo sustituido, [265]. 29 puede hacerse reaccionar adicionalmente con un reactivo de cuaternización, tal como la nicotinamida [243] en un disolvente, tal como ACN. La mezcla de reacción al evaporarse proporciona el fármaco modificado o molécula biológica activa [267].

Esquema 17:



De una manera similar, el fármaco o molécula biológica activa correspondiente con un grupo de ácido carboxílico [262] puede hacerse reaccionar con una base, tal como carbonato de cesio, seguido de la adición de un reactivo, tal como bromo yodometano en un disolvente, tal como THF. Tras la finalización de la reacción, seguido de tratamiento convencional y purificaciones, se producen los Reactivos de metil formilo sustituido, [268], que puede hacerse reaccionar adicionalmente con un reactivo de cuaternización, tal como la nicotinamida [243] en un disolvente, tal como ACN. La mezcla de reacción al evaporarse produce los productos deseados [269].

**Esquema 18: Intercambio aniónico en sales cuaternarias:**

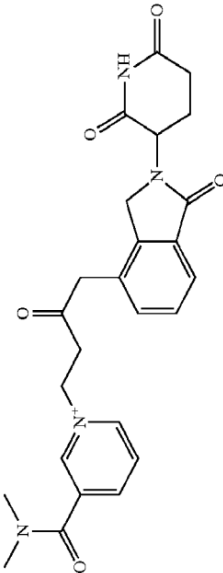
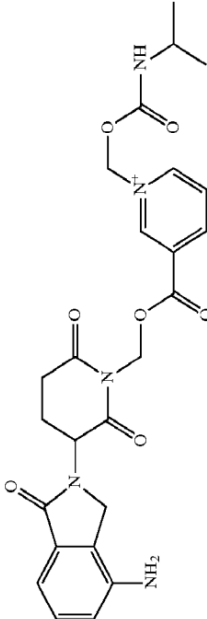
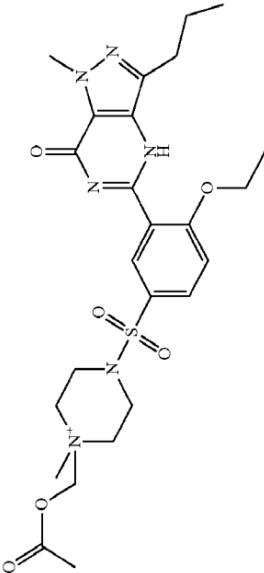


Una sal cuaternaria, tal como [273], puede prepararse por el procedimiento descrito anteriormente con un reactivo de halometil formilo adecuado, tal como yodo metil formilo (Tipo I o Tipo II o Tipo III). El cuat. [272] puede tratarse con una sal de metal adecuada, tal como mesilato de plata, en un disolvente, tal como acetonitrilo a una temperatura deseada que varía de ambiente a reflujo que da como resultado la precipitación de yoduro de plata y la formación del producto deseado. El haluro de plata insoluble puede retirarse por filtración para obtener el producto deseado [273] razonablemente puro.

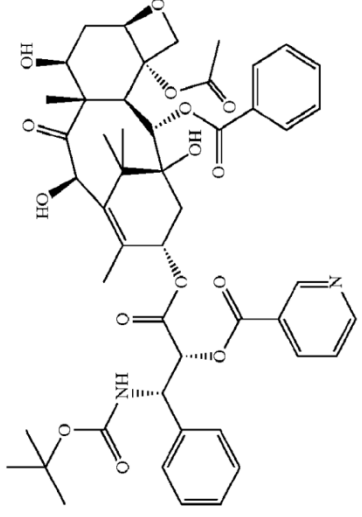
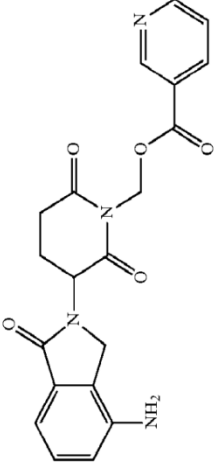
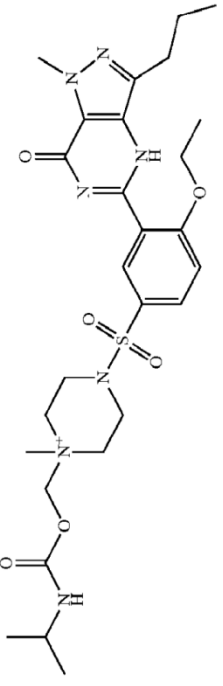
El procedimiento anterior es aplicable para hacer un intercambio aniónico sobre todo tipo de sales cuat. que tengan cualquier haluro, tal como cloruro, bromuro o yoduro como el contraión. Los diversos tipos de sales pueden usarse, tales como acetato de plata, mesilato de plata o tosilato de plata, etc.

**B.2. Ejemplos de Compuestos químicos modificados por los grupos de metil formilo sustituido**

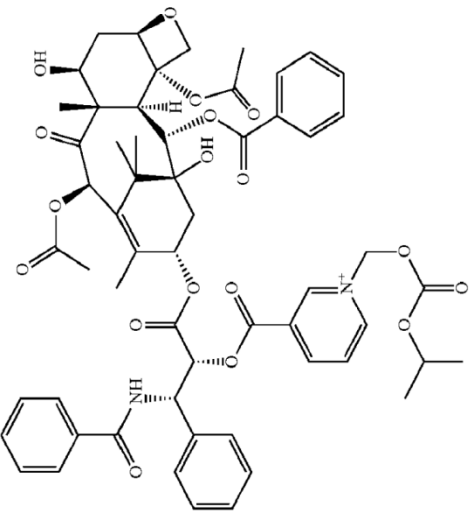
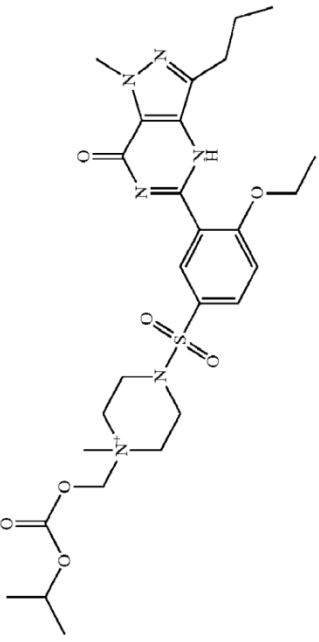
Los reactivos de metil formilo sustituido según se hace referencia en el presente documento pueden utilizarse en la modificación de los compuestos químicos mediante los esquemas según se ha explicado anteriormente. En la Tabla 1 se ilustran un conjunto de compuestos modificados usando el procedimiento y reactivos. La lista está destinada únicamente a ilustración y no debe interpretarse como limitante del ámbito de la invención.

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Precursor)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p><chem>C23H24N5O6+</chem></p>	C23H24N5O6(+)	Cl-	466,47	466	3-(dimetilcarbamoil)-1-(((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)carbamoil)metil)piridin-1-io
 <p><chem>C25H28N5O7+</chem></p>	C25H28N5O7(+)	I-	510,52	511	3-(((3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metoxi)carbonil)-1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)piridin-1-io
 <p><chem>C25H35N6O6S+</chem></p>	C25H35N6O6(+)	I-	547,65	548	1-(acetoximetil)-4-(4-etoxi-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)sulfonil)-1-metilpiperazin-1-io

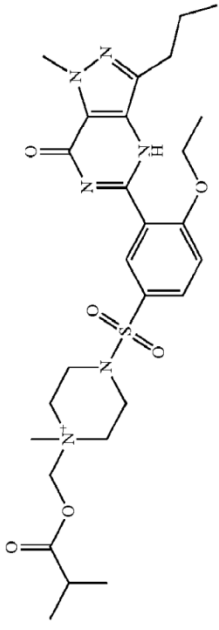
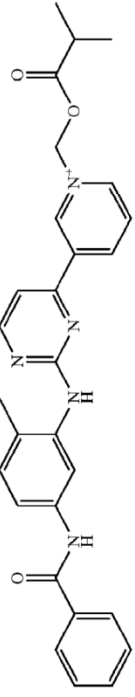
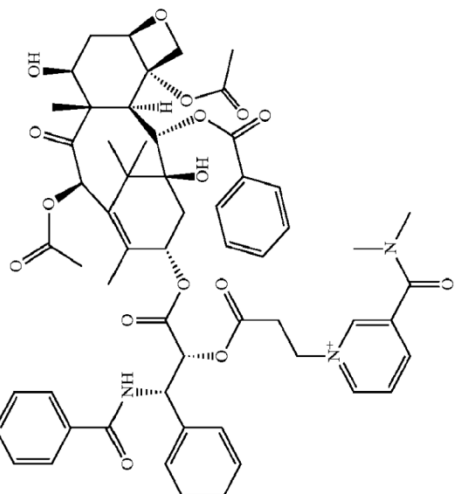
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Precursor)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p><chem>C<sub>49</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>15</sub></chem></p>	C49H56N2O15		912,97	913	nicotinato de {2R,3S}-1-((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-12b-acetoxi-12-(benziloxi)-4,6,11-trihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclododeca[3,4]benzo[1,2-b]oxet-9-il)oxi)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-ilo
 <p><chem>C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub></chem></p>	C20H18N4O5	HCl	394,38	394	nicotinato de (3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo
 <p><chem>C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S<sup>+</sup></chem></p>	C27H40N7O6S(+)	I-	590,71	591	4-((4-etoxi-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)sulfonil)-1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)-1-metilpiperazin-1-ilo

(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><math>C_{58}H_{63}N_2O_{18}^{+}</math></p>	C58H63N2O18(+)	I-	1076	1076	3-(((1S,2R)-1-benzamido-3-((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-diacetoxi-12-(benzoxiloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanacilodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxet-9-il)oxi)-3-oxo-1-fenilpropan-2-il)oxi)carbonyl)-1-(((isopropoxycarbonyl)oxi)metil)piridin-1-ilo
 <p style="text-align: center;"><math>C_{27}H_{39}N_6O_7S^{+}</math></p>	C27H39N6O7S(+)	I-	591,7	592	4-((4-etoxi-3-[1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]fenil)sulfonyl)-1-(((isopropoxycarbonyl)oxi)metil)-1-metilpiperazin-1-ilo

(continuación)

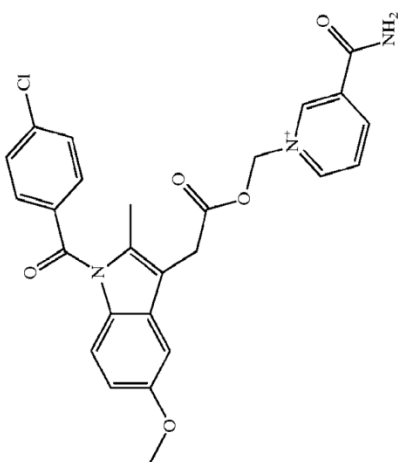
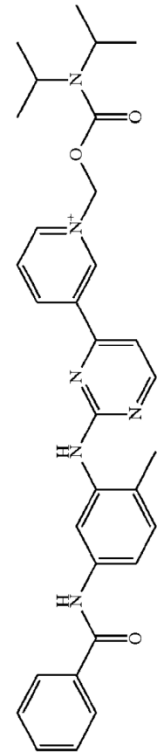
Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p><math>C_{27}H_{39}N_6O_6S^+</math></p>	<p><math>C_{27}H_{39}N_6O_6S^+</math> ) <math>C_{27}H_{39}N_6O_6S^+</math> )</p>	<p>I- CH4035-</p>	<p>575,19</p>	<p>575</p>	<p>4-((4-etoxi-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)sulfonil)-1-((isobutiriloxi)metil)-1-metilpiperazin-1-ilo</p>
 <p><math>C_{28}H_{28}N_5O_3^+</math></p>	<p><math>C_{28}H_{28}N_5O_3^+</math></p>	<p>I-</p>	<p>482,22</p>	<p>482</p>	<p>3-(2-((5-benzamido-2-metilfenil)amino)pirimidin-4-il)-1-((isobutiriloxi)metil)piridin-1-ilo</p>
 <p><math>C_{57}H_{62}N_3O_{17}^+</math></p>	<p><math>C_{57}H_{62}N_3O_{17}^+</math></p>	<p>I-</p>	<p>1061</p>	<p>1061</p>	<p>1'(((((((1S,2R)-1-benzamido-3-(((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-diacetoxi-12-(benzoloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-dodecaciocloca[3,4]benzo[1,2-b]oxet-9-il)oxi)-3-oxo-1-fenilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi)metil)-3-(dimetilcarbamoil)piridin-1-ilo</p>



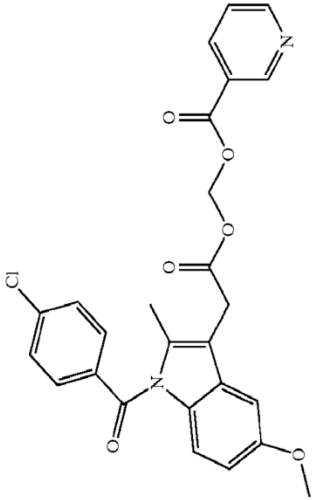
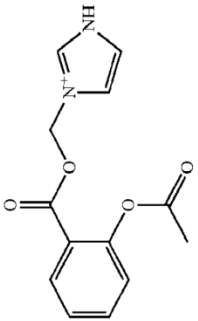
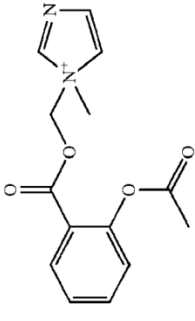
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
<p><chem>C30H31N6O3+</chem></p>	<p>C30H31N6O(1+)</p>	<p>I-</p>	<p>491,61</p>	<p>492</p>	<p>3-(2-((5-benzamido-2-metilfenil)amino)pirimidin-4-il)-1-(((piperidin-1-carbonil)oxi)metil)piridin-1-ilo</p>
<p><chem>C29H39N8O5+</chem></p>	<p>C29H39N8O5(+)</p>	<p>I-</p>	<p>579,67</p>	<p>580</p>	<p>2-amino-1-(((diisopropilcarbamoi)oxi)metil)-5-[4-(4-dimetilcarbamoi)fenoxi]-6-morfolino-1,3,5-triazin-2-il)piridin-1-ilo</p>
<p><chem>C29H29N6O3+</chem></p>	<p>C29H29N6O3(+)</p>	<p>I-</p>	<p>509,58</p>	<p>510</p>	<p>3-(2-((5-benzamido-2-metilfenil)amino)pirimidin-4-il)-1-(((pirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)piridin-1-ilo</p>

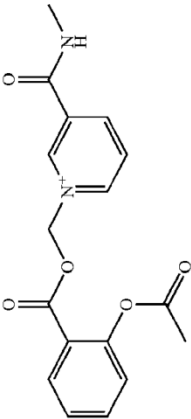
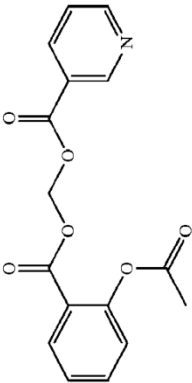
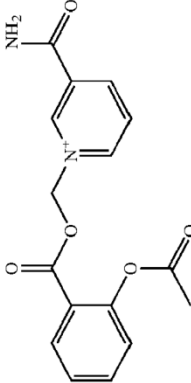
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><math>C_{20}H_{23}ClN_3O_5^+</math></p>	<p style="text-align: center;"><math>C_{26}H_{23}O_5N_3Cl(+)</math></p>	<p style="text-align: center;">I-</p>	<p style="text-align: center;">492,93</p>	<p style="text-align: center;">493</p>	<p style="text-align: center;">3-carbamoi-1-(2-(1-(4-clorobenzoi)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetoxi)metil)piridin-1-io</p>
 <p style="text-align: center;"><math>C_{31}H_{35}N_6O_3^+</math></p>	<p style="text-align: center;"><math>C_{31}H_{35}N_6O_3(+)</math></p>	<p style="text-align: center;">I-</p>	<p style="text-align: center;">539,65</p>	<p style="text-align: center;">540</p>	<p style="text-align: center;">3-[2-((5-benzamido-2-metilfenil)amino)pirimidin-4-il]-1-(((diisopropilcarbamoi)oxi)metil)piridin-1-io</p>

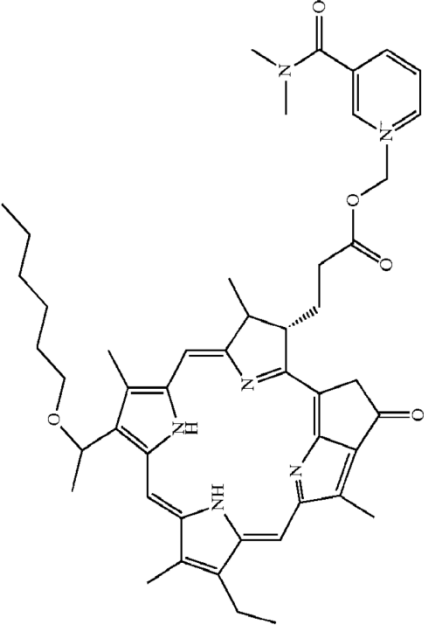
(continuación)

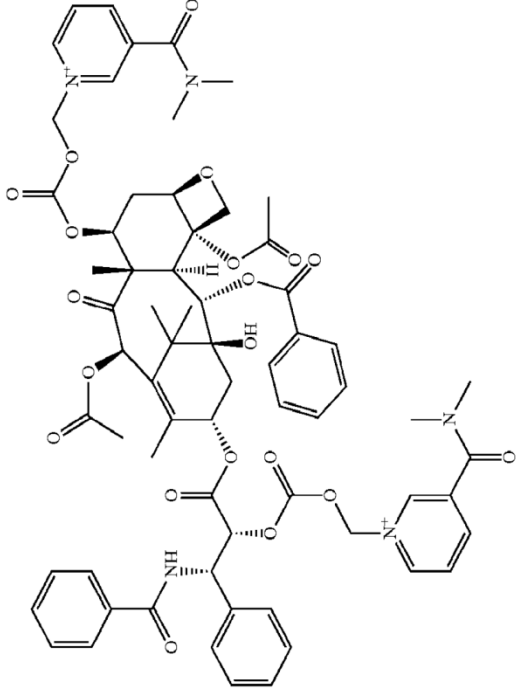
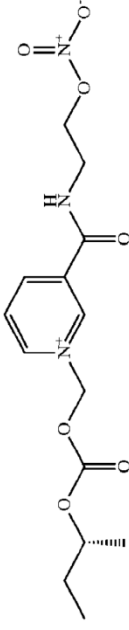
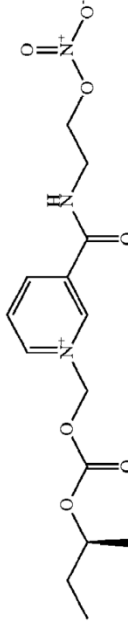
Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p><chem>C26H21ClN2O6</chem></p>	C26H21O6N2Cl		492,91	493	nicotinato de (2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetoxi)metilo
 <p><chem>C13H13N2O4+</chem></p>	C13H13O4N2(+)	I-	261,25	261	3-(((2-acetoxibenzoil)oxi)metil)-1H-imidazol-3-io
 <p><chem>C14H15N2O4+</chem></p>	C14H15O4N2(+)	I-	275,28	275	1-(((2-acetoxibenzoil)oxi)metil)-1-metil-1H-imidazol-1-io

(continuación)

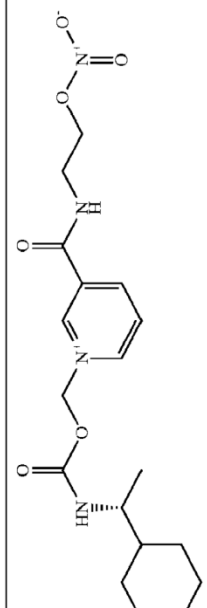
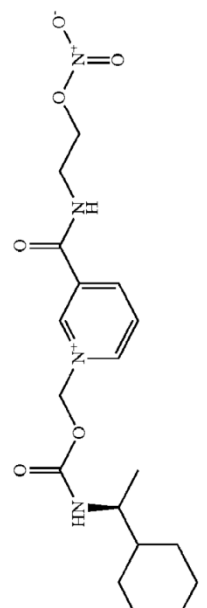
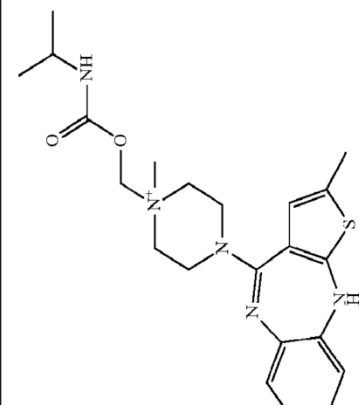
Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p><chem>C17H17N2O5+</chem></p>	C17H17O5N2(+)	I-	329,33	329	1-(((2-acetoxibenzoyl)oxi)metil)-3-(metilcarbamoil)piridin-1-io
 <p><chem>C16H13NO6</chem></p>	C16H13O6N		315,28	315	nicotinato de ((2-acetoxibenzoyl)oxi)metilo
 <p><chem>C16H15N2O5+</chem></p>	C16H15N2O5	I-	315,3	315	1-(((2-acetoxibenzoyl)oxi)metil)-3-carbamoilpiridin-1-io

(continuación)

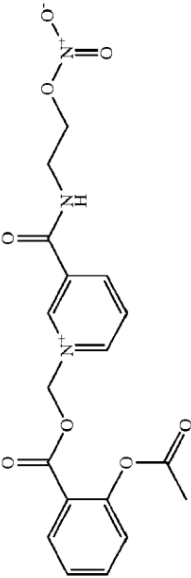
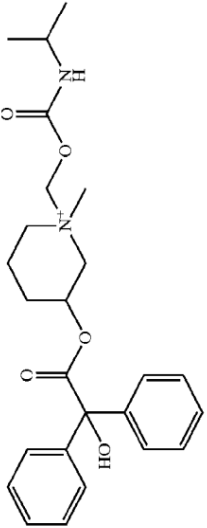
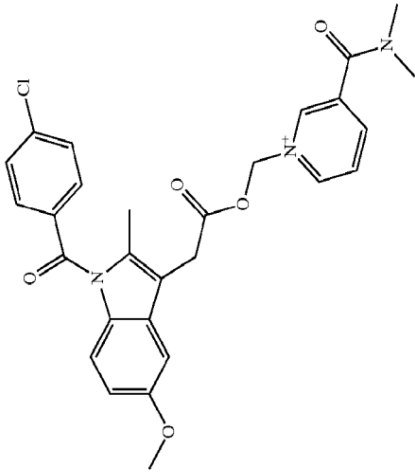
Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: right;"><math>C_{48}H_{59}N_6O_5^+</math></p>	C48H59N6O5(+)	I-	799,45	799	Compuesto n.º 337

(continuación)		Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
<p>Estructura</p>  <p><math>C_{67}H_{73}N_5O_{20}^{+2}</math></p>	C67H73N5O20	2I-	1268	1268	1-((((((1S,2R)-1-benzamido-3-((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-diacetoxi-12-(benzoxioxi)-4-(((3-(dimetilcarbamoil)piridin-1-ilo-1-il)metoxi)carbonil)oxi)-11-hidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxet-9-il)oxi)-3-oxo-1-fenilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi)metil)-3-(dimetilcarbamoil)piridin-1-ilo	
 <p><math>C_{14}H_{20}N_3O_7^{+}</math></p>	C14H20N3O7(+)	I-	342.32	342	(R)-1-(((sec-butoxicarbonil)oxi)metil)-3-((2-(nitroxil)etil)carbamoil)piridin-1-ilo	
 <p><math>C_{14}H_{20}N_3O_7^{+}</math></p>	C14H20N3O7(+)	I-	342.32	342	(S)-1-(((sec-butoxicarbonil)oxi)metil)-3-((2-(nitroxil)etil)carbamoil)piridin-1-ilo	

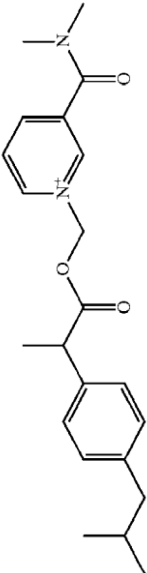
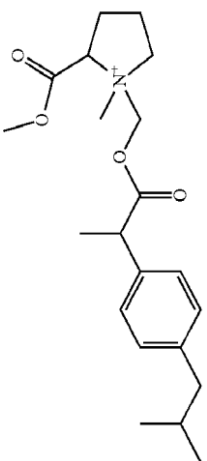
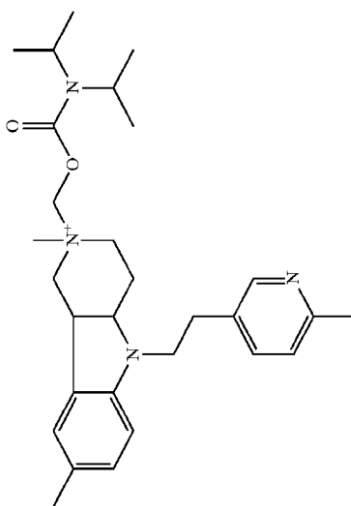
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Precursor)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p><math>C_{18}H_{27}N_4O_6^+</math></p>	<p><math>C_{18}H_{27}N_4O_6^+</math></p>	<p>I-</p>	<p>395,43</p>	<p>395</p>	<p>(R)-1-(((1-(2-ciclohexiletil)carbamoi)oxi)metil)-3-((2-nitroxi)etil)carbamoi)piridin-1-ilo</p>
 <p><math>C_{18}H_{27}N_4O_6^+</math></p>	<p><math>C_{18}H_{27}N_4O_6^+</math></p>	<p>I-</p>	<p>395,43</p>	<p>395</p>	<p>(S)-1-(((1-(2-ciclohexiletil)carbamoi)oxi)metil)-3-((2-nitroxi)etil)carbamoi)piridin-1-ilo</p>
 <p><math>C_{22}H_{30}N_5O_2S^+</math></p>	<p><math>C_{22}H_{30}N_5O_2^+</math></p>	<p>I-</p>	<p>428,57</p>	<p>429</p>	<p>1-(((isopropilcarbamoi)oxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[bltieno[2,3-c][1,4]diazepin-4-il)pirazin-1-ilo</p>

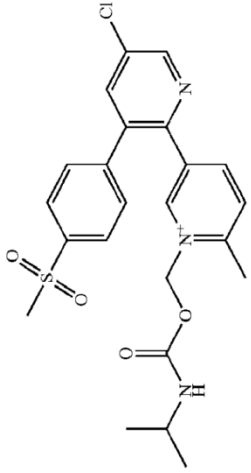
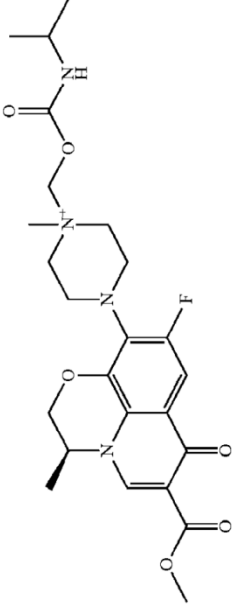
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p><chem>C18H18O8N3[+]</chem>  <math>C_{18}H_{18}N_3O_8^+</math></p>	<p><chem>C18H18O8N3[+]</chem></p>	I-	404,35	404	1-(((2-acetoxibenzoil)oxi)metil)-3-((2-nitrooxi)etil)carbamoilpiridin-1-ilo
 <p><chem>C25H33O5N2[+]</chem>  <math>C_{25}H_{31}N_2O_5^+</math></p>	<p><chem>C25H33O5N2[+]</chem></p>	I-	441,54	442	3-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)-1-metilpiperidin-1-ilo
 <p><chem>C28H27ClN3O5[+]</chem>  <math>C_{28}H_{27}ClN_3O_5^+</math></p>	<p><chem>C28H27O5N3Cl(+)</chem></p>	I-	520,98	521	1-((2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetoxi)metil)-3-(dimetilcarbamoil)piridin-1-ilo

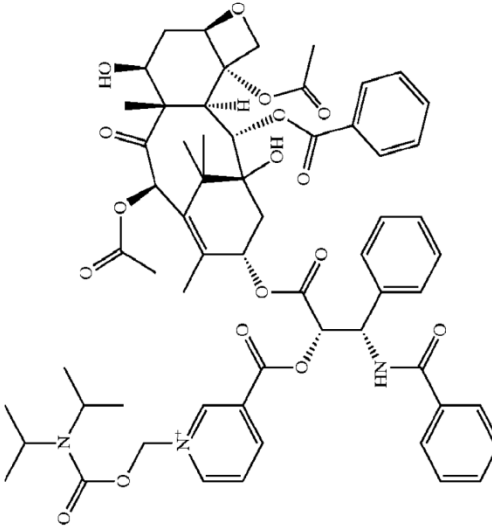
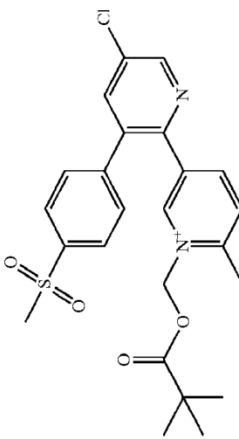


(continuación)		Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Precursor)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
<p>Estructura</p>  <p><math>C_{22}H_{29}N_2O_3^+</math></p>	C22H29N2O3(+)	I-	369,48	369	3-(dimetilcarbamoil)-1-((2-(4-isobutilfenil)propanoil)oxi)metil)piridin-1- io	
	 <p><math>C_{21}H_{32}O_4N^+</math></p>	C21H32O4N(+)	I-	362,48	362	1-((2-(4-isobutilfenil)propanoil)oxi)metil)-2-(metoxicarbonil)-1-metilpirrolidin-1- io
		 <p><math>C_{29}H_{43}N_4O_2^+</math></p>	C29H43N4O2(+)	I-	606	606

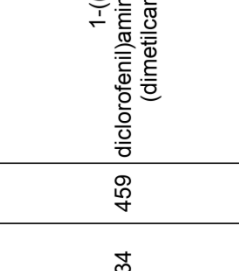

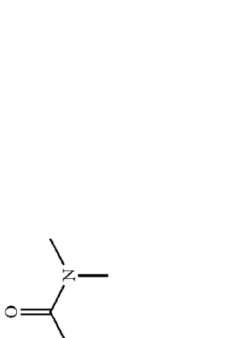
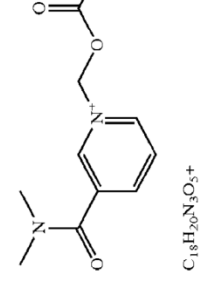
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p><chem>C23H25ClN3O4S+</chem></p>	C23H25ClN3O4(+)	I-	474,98	475	5-cloro-1'-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)-6'-metil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-[2,3'-bipiridin]-1'-io
 <p><chem>C24H32FN4O6+</chem></p>	C24H32FN4O6(+)	I-	491,53	492	(S)-4-(9-fluoro-6-(metoxicarbonil)-3-metil-7-oxo-3,7-dihidro-2H-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolin-10-il)-1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)-1-metilpiperazin-1-io

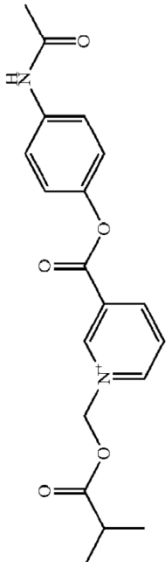
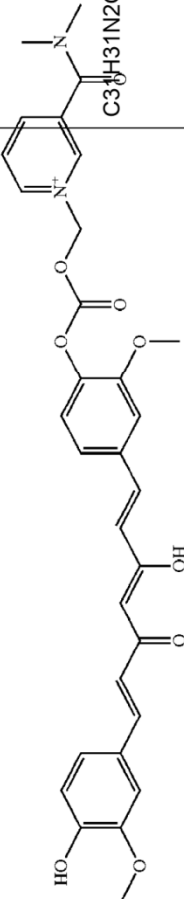
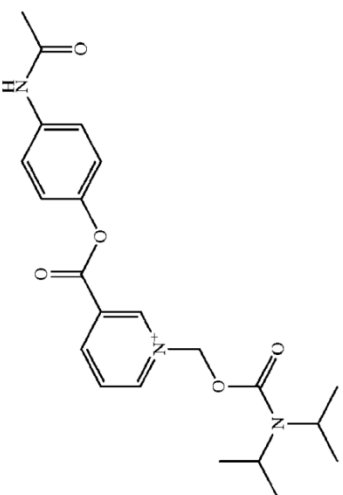
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><math>C_{61}H_{70}N_3O_{17}+</math></p>	<p style="text-align: center;"><math>C_{61}H_{70}N_3O_{17}(+)</math></p>	<p style="text-align: center;">I-</p>	<p style="text-align: center;">1117</p>	<p style="text-align: center;">1117</p>	<p style="text-align: center;">3-((((1S,2S)-1-benzamido-3-(((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-diacetoxi-12-(benciloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxet-9-il)oxi)-3-oxo-1-fenilpropan-2-il)oxi)carbonil)-1-(((diisopropilcarbamoil)oxi)metil)piridin-1-ilo</p>
 <p style="text-align: center;"><math>C_{24}H_{26}ClN_2O_4S+</math></p>	<p style="text-align: center;"><math>C_{24}H_{25}N_2ClO_4S(+)</math></p>	<p style="text-align: center;">I-</p>	<p style="text-align: center;">599,89</p>	<p style="text-align: center;">600</p>	<p style="text-align: center;">5-cloro-6'-metil-3-(4-(metilsulfoni)fenil)-1'-((pivaloiloxi)metil)-[2,3'-bipiridin]-1'-ilo</p>

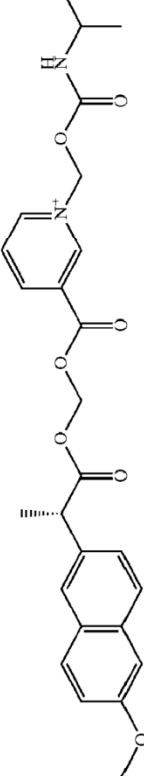
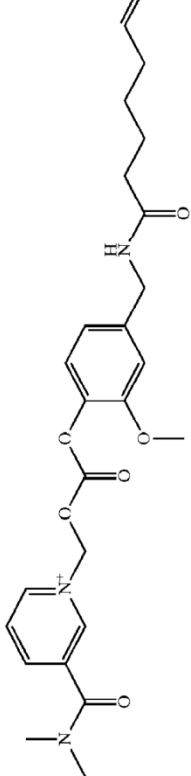
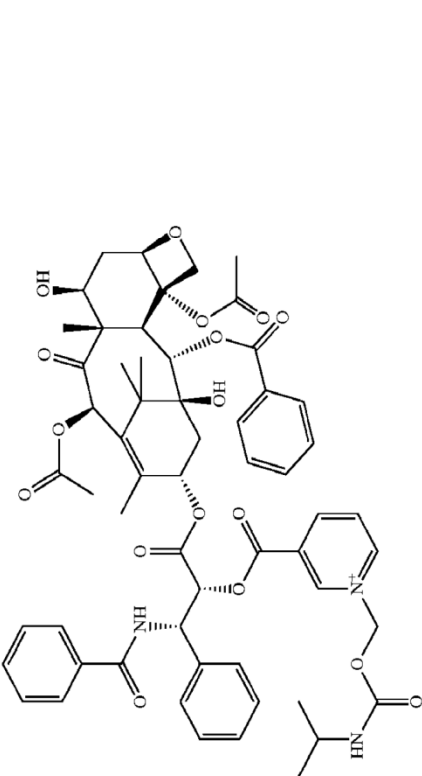
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p><chem>C23H22Cl2N3O3+</chem></p>	C23H22Cl2N3O3 (+)	I-	459,34	459	1-((2-(2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)metil)-3-(dimetilcarbamoi)piridin-1-ilo
 <p><chem>C22H24NO8+</chem></p>	C22H24NO8 (+)	I-	430,43	430	3-(((2-acetoxibenzoi)oxi)metoxi)metil)-1-((pivaloi)oxi)metil)piridin-1-ilo
 <p><chem>C18H19N2O5+</chem></p>	C18H19N2O5 (+)	I-	343,35	343	1-(((2-acetoxibenzoi)oxi)metil)-3-(dimetilcarbamoi)piridin-1-ilo
 <p><chem>C18H20N3O5+</chem></p>	C18H20N3O5 (+)	I-	358,37	358	1-(((4-acetamidofenoi)carboni)oxi)metil)-3-(dimetilcarbamoi)piridin-1-ilo

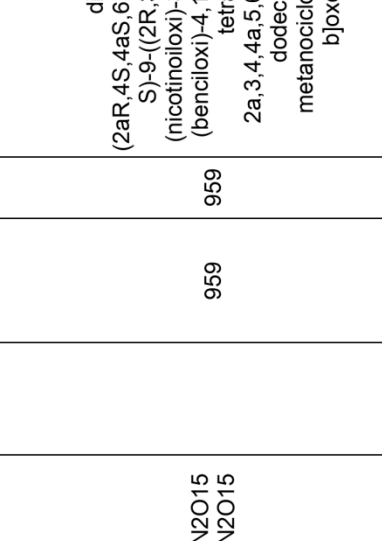
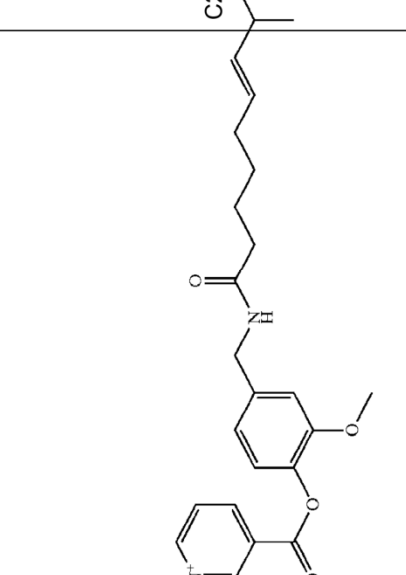
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p><chem>C19H21N2O5+</chem></p>	<p>C19H21N2O5(+)</p>	<p>I-</p>	<p>357,38</p>	<p>357</p>	<p>3-[(4-acetamidofenoxi)carbonil]-1-((isobutiriloxi)metil)piridin-1-io</p>
 <p><chem>C31H31N2O9+</chem></p>	<p>C31H31N2O9(+)</p>	<p>I-</p>	<p>575,59</p>	<p>576</p>	<p>3-(dimetilcarbamoi)-1-(((4-((1E,3Z,6E)-3-hidroxi-7-[4-hidroxi-3-metoxifenil]-5-oxohepta-1,3,6-trien-1-il)-2-metoxifenoxi)carbonil)oxi)metil]piridin-1-io</p>
 <p><chem>C22H28N3O5+</chem></p>	<p>C22H28N3O5(+)</p>	<p>I-</p>	<p>414,47</p>	<p>414</p>	<p>3-[(4-acetamidofenoxi)carbonil]-1-(((disopropilcarbamoi)oxi)metil)piridin-1-io</p>

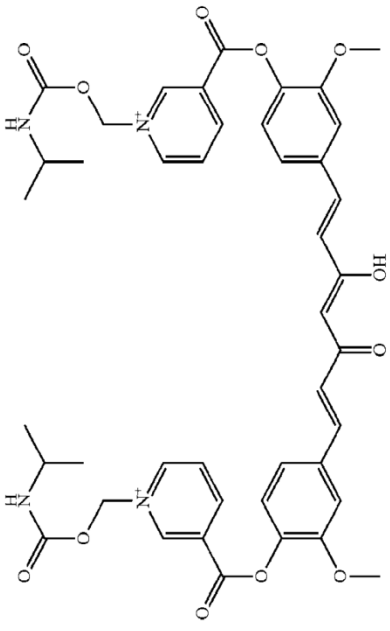
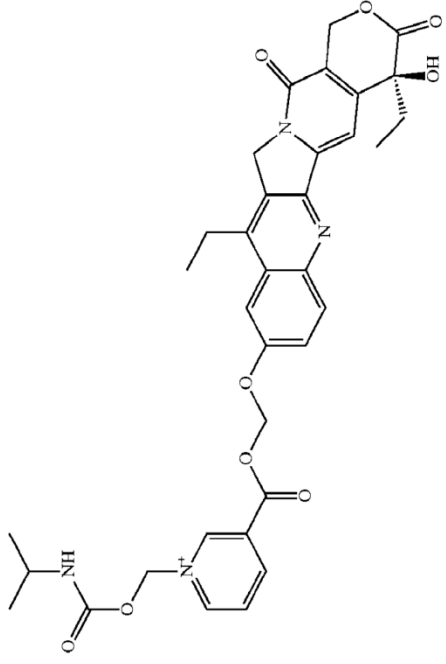
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><math>C_{26}H_{29}N_2O_7^+</math></p>	C26H29N2O7(+)	I-	481,52	482	(S)-1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)-3-(((2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoil)oxi)metoxi)carbonyl)piridin-1-ilo
 <p style="text-align: center;"><math>C_{28}H_{38}N_3O_6^+</math></p>	C28H38N3O6(+)	I-	512,62	513	(E)-3-(dimetilcarbamoil)-1-(((2-metoxi-4-(8-metilnon-6-enamido)metil)fenoxi)carbonyl)oxi)metil)piridin-1-ilo
 <p style="text-align: center;"><math>C_{58}H_{64}N_3O_{17}^+</math></p>	C58H64N3O17(+)	I-	1075	1075	3-(((1S,2R)-1-benzamido-3-(((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-diacetoxi-12-(benzoloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxet-9-il)oxi)-3-oxo-1-fenilpropan-2-il)oxi)carbonyl)metil)piridin-1-ilo

(continuación)

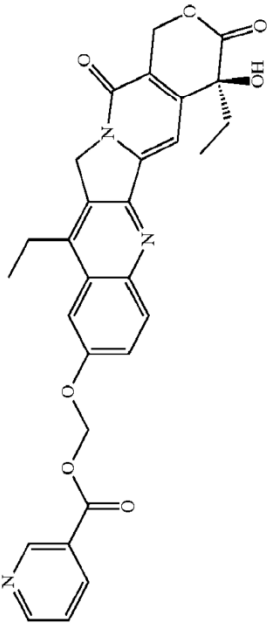
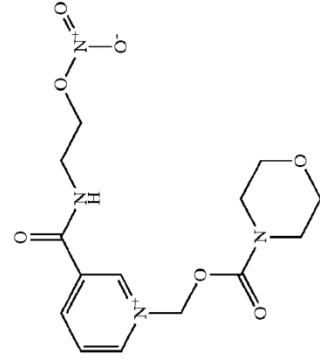
Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><math>C_{53}H_{54}N_2O_{15}</math></p>	<p>C53H54N2O15 C53H54N2O15</p>		959	959	<p>diacetato de (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-9-((2R,3S)-3-benzamida-2-(nicotinoiloxi)-3-fenilpropanoiloxi)-12-(benciloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxeto-6,12b-difilo</p>
 <p style="text-align: center;"><math>C_{29}H_{40}N_3O_6^+</math></p>	<p>C29H40N3O6(+)</p>	I-	526,64	527	<p>(E)-1-((isopropilcarbamoiloxi)metil)-3-((2-metoxi-4-((8-metilnon-6-enamido)metil)fenoxi)carbonil)piridin-1-ilo</p>

(continuación)

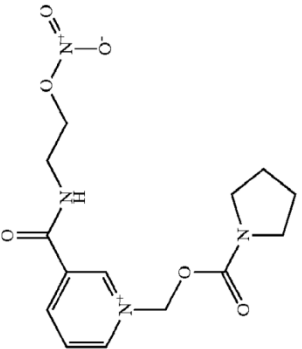
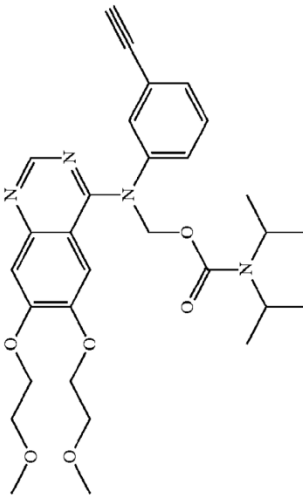
Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><math>C_{43}H_{46}N_4O_{12}^{+2}</math></p>	<p style="text-align: center;"><math>C_{43}H_{46}N_4O_{12}^{+2}</math></p>	<p style="text-align: center;">2I-</p>	<p style="text-align: center;">810,84</p>	<p style="text-align: center;">811</p>	<p style="text-align: center;">3,3'-((((1E,3Z,6E)-3-hidroxi-5-oxohepta-1,3,6-trieno-1,7-dil))bis(2-metoxi-4,1-fenileno))bis(oxi))bis(carbonil))bis(1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)piridin-1-io)</p>
 <p style="text-align: center;"><math>C_{43}H_{35}N_4O_9^{+}</math></p>	<p style="text-align: center;"><math>C_{43}H_{35}N_4O_9^{+}</math></p>	<p style="text-align: center;">I-</p>	<p style="text-align: center;">643,66</p>	<p style="text-align: center;">644</p>	<p style="text-align: center;">(S)-3-(((4,11-dietil-4-hidroxi-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9-il)oxi)metoxi)carbonil)-1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)piridin-1-io</p>



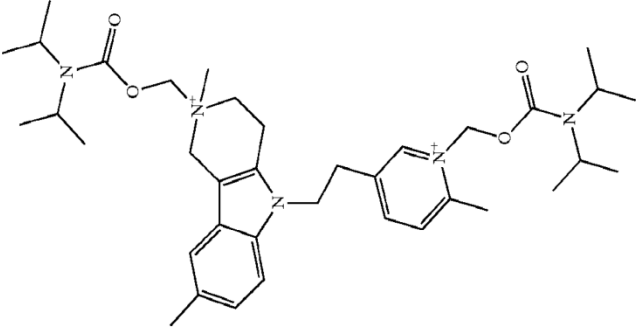
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Precursor)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><chem>C29H25N3O7</chem></p>	<p style="text-align: center;"><chem>C29H25N3O7</chem></p>		<p style="text-align: center;">527,52</p>	<p style="text-align: center;">528</p>	<p style="text-align: center;">nicotinato de (S)-((4,11-dietil-4-hidroxi-3,14-dioxo-3,4,12,24-tetrahidro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9-il)oxi)metilo</p>
 <p style="text-align: center;"><chem>C14H15N4O7+</chem></p>	<p style="text-align: center;"><chem>C14H19N4O7(+)</chem></p>	<p style="text-align: center;">I-</p>	<p style="text-align: center;">355,32</p>	<p style="text-align: center;">355</p>	<p style="text-align: center;">1-(((morfolin-4-carbonil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoi)piridin-1-io</p>

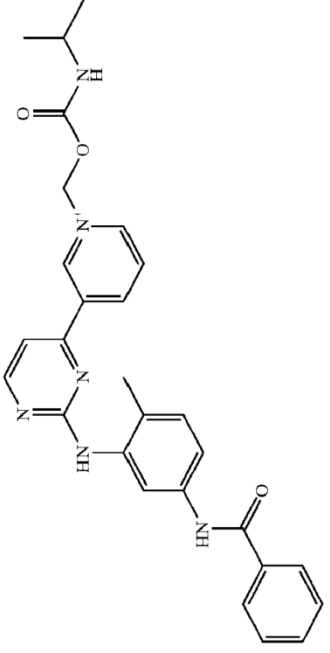
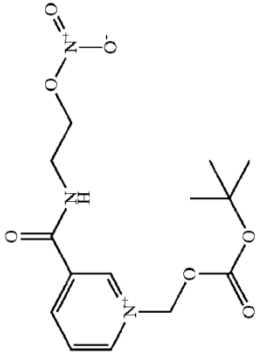
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><chem>C14H19N4O6+</chem></p>	<p style="text-align: center;"><chem>C14H19N4O6(+)</chem></p>	<p style="text-align: center;">I-</p>	<p style="text-align: center;">339,32</p>	<p style="text-align: center;">339</p>	<p style="text-align: center;">3-((2-(nitroxi)etil)carbamoil)-1-(((pirrolidin-1-carbonil)oxi)metil)piridin-1-io</p>
 <p style="text-align: center;"><chem>C30H38N4O6</chem></p>	<p style="text-align: center;"><chem>C30H38N4O6</chem></p>	<p style="text-align: center;">I-</p>	<p style="text-align: center;">550,65</p>	<p style="text-align: center;">551</p>	<p style="text-align: center;">diisopropilcarbomato de ((6,7-bis[2-metoxietoxi]quinazolin-4-il)(3-etnilfenil)amino)metilo</p>

(continuación)

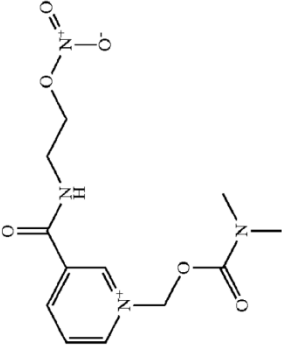
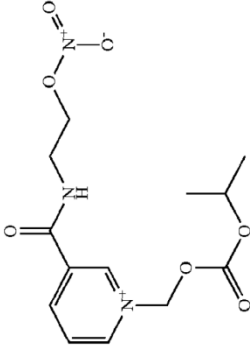
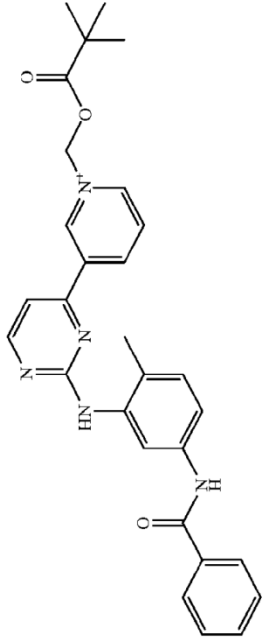
Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: right;"><math>C_{37}H_{57}N_5O_4 \cdot 2</math></p>	<p>C<sub>37</sub>H<sub>57</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>(+2)</p>	<p>2I-</p>	<p>635,88</p>	<p>636</p>	<p>2-(((diisopropilcarbamoil)metil)-5-[2-(((diisopropilcarbamoil)oxi)metil]-6-metilpiridin-1-ilo-3-il)etil)-2,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-ilo</p>

(continuación)

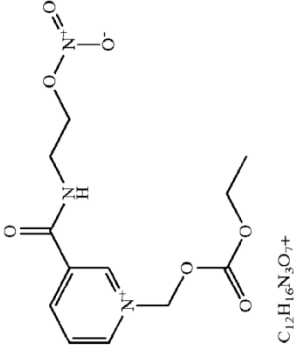
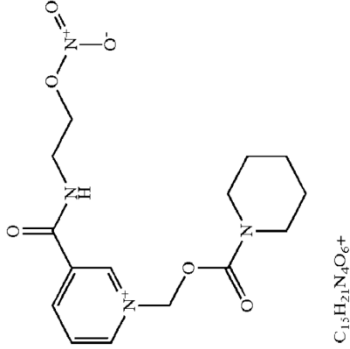
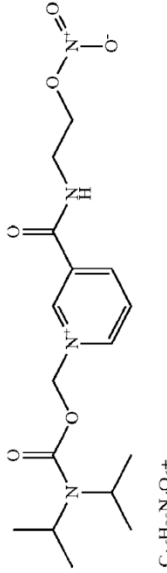
Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><math>C_{28}H_{29}N_6O_3^+</math></p>	C28H29N6O3(+)	I-	497,57	498	3-[2-((5-benzamido-2-metilfenil)amino)pirimidin-4-il]-1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)piridin-1-ilo
 <p style="text-align: center;"><math>C_{14}H_{20}N_3O_7^+</math></p>	C14H20N3O7(+)	I-	342,32	342	1-(((terc-butoxicarbamoil)oxi)metil)-3-(2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-ilo



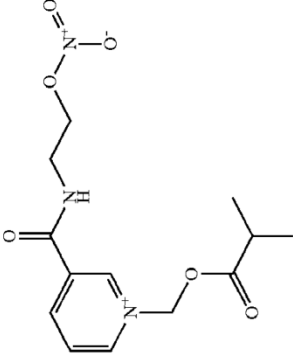
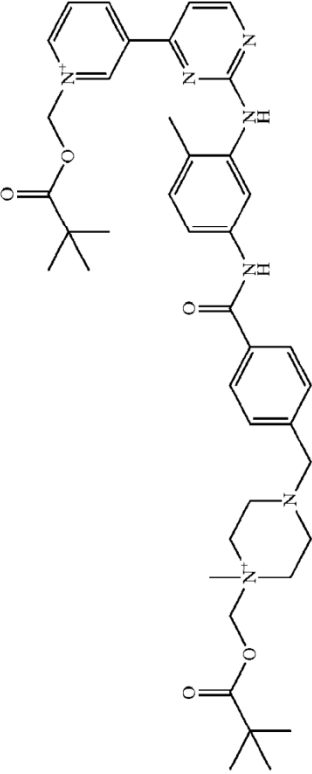
(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><math>C_{12}H_{17}N_4O_6^+</math></p>	C12H17N4O6(+)	-	313,29	313	1-(((dimetilcarbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-ilo
 <p style="text-align: center;"><math>C_{13}H_{18}N_5O_7^+</math></p>	C13H18N5O7(+)	-	328,3	328	1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-ilo
 <p style="text-align: center;"><math>C_{29}H_{30}N_5O_3^+</math></p>	C29H30N5O3(+)	-	496,58	497	3-(2-((5-benzamido-2-metilfenil)amino)pirimidin-4-il)-1-((pivaloiloxi)metil)piridin-1-ilo

(continuación)

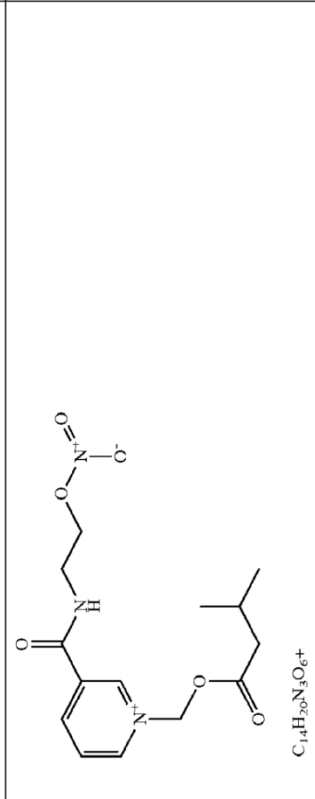
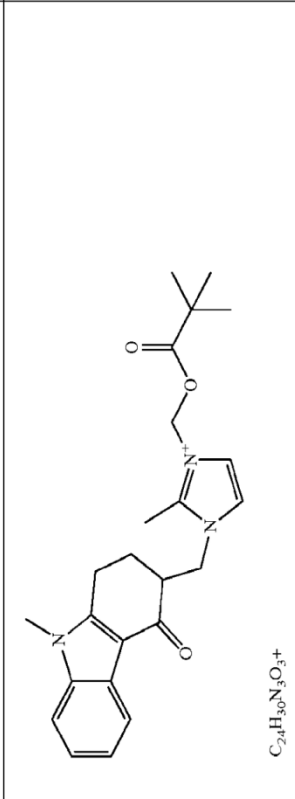
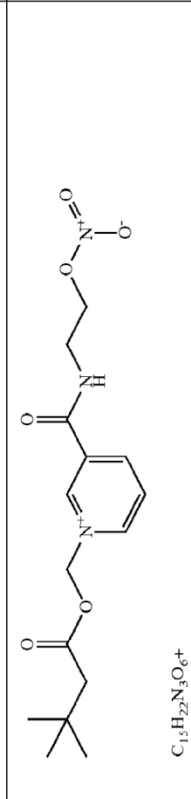
Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;">C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup></p>	C12H16N3O7(+)	I-	314,27	314	1-(((etoxicarbonil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoi)piridin-1-io
 <p style="text-align: center;">C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup></p>	C15H21N4O6(+)	I-	353,35	353	3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoi)-1-(((piperidin-1-carbonil)oxi)metil)piridin-1-io
 <p style="text-align: center;">C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup></p>	C16H25N4O6(+)	I-	369,39	369	1-(((diisopropilcarbamoi)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoi)piridin-1-io

(continuación)

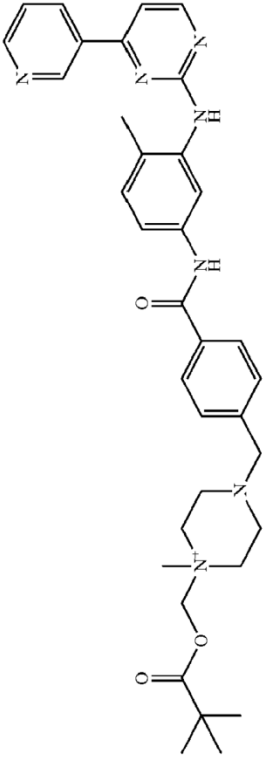
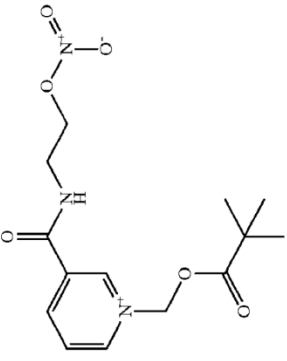
Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p><chem>C13H18N3O6+</chem></p>	<p>C13H18N3O6(+)</p>	<p>1-</p>	<p>312,3</p>	<p>312</p>	<p>1-((isobutiriloxi)metil)-3-((2-nitroxi)etil)carbamoilpiridin-1-ilo</p>
 <p><chem>C41H53N7O5+2</chem></p>	<p>C41H53N7O5(+2)</p>	<p>2I-</p>	<p>723,9</p>	<p>724</p>	<p>1-metil-4-(4-((4-metil-3-((4-(1-(pivaloiloxi)metil)piridin-1-ilo-3-((pivaloiloxi)metil)pirimidin-2-il)amino)fenil)carbamoil)encil)-1-((pivaloiloxi)metil)piperazin-1-ilo</p>



(continuación)

Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Precursor)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><math>C_{14}H_{20}N_3O_6^+</math></p>	C14H20N3O6(-)	I-	326,32	326	1-[[[(3-metilbutanoil)oxi]metil]-3-(2-(nitrooxi)etil)carbamoil]piridin-1-io
 <p style="text-align: center;"><math>C_{24}H_{30}N_3O_3^+</math></p>	C24H30N3O3(+)	Cl-	408,51	409	2-metil-1-[[9-metil-4-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]metil]-3-((pivaloiloxi)metil)-1H-imidazol-3-ilo
 <p style="text-align: center;"><math>C_{15}H_{22}N_3O_6^+</math></p>	C15H22N3O6(+)	I-	340,35	340	1-(((3,3-dimetilbutanoil)oxi)metil)-3-(2-(nitrooxi)etil)carbamoil]piridin-1-ilo

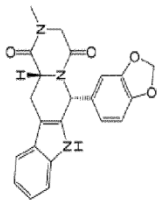
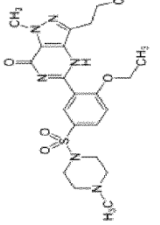
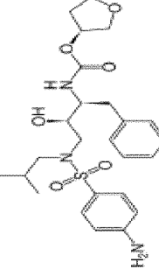
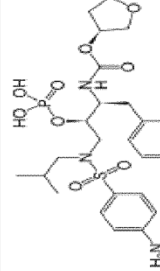
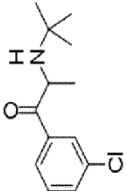
(continuación)

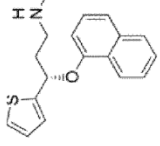
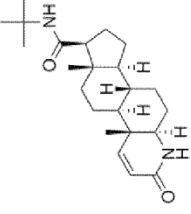
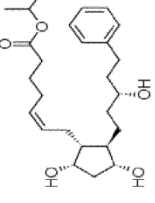
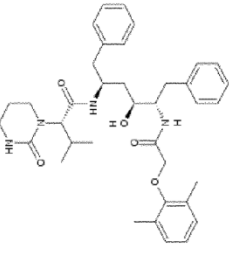
Estructura	Fórmula Molecular (Precursor)	Fórmula Molecular (Sal)	Peso Molecular (Precursor)	M/Z	Nombre IUPAC
 <p style="text-align: center;"><chem>C_{33}H_{42}N_7O_3^+</chem></p>	<p style="text-align: center;"><chem>C_{35}H_{42}N_7O_3^+</chem></p>	<p style="text-align: center;">I-</p>	<p style="text-align: center;">608,75</p>	<p style="text-align: center;">609</p>	<p style="text-align: center;">1-metil-4-(4-(4-metil-3-((4-piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)carbamoil)benzil)-1-((pivaloiloxi)metil)piperazin-1-ilo</p>
 <p style="text-align: center;"><chem>C_{14}H_{20}N_3O_6^+</chem></p>	<p style="text-align: center;"><chem>C_{14}H_{20}N_3O_6^+</chem></p>	<p style="text-align: center;">I-</p>	<p style="text-align: center;">326,32</p>	<p style="text-align: center;">326</p>	<p style="text-align: center;">3-((2-(nitrooxi)etil)-carbamoil)-1-((pivaloiloxi)metil)piridin-1-ilo</p>

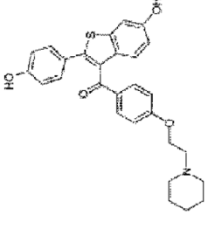
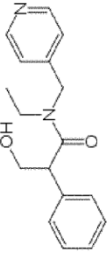
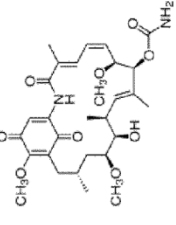
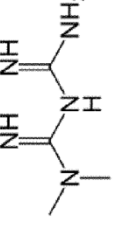
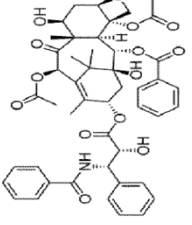
**Uso de reactivos de metil formilo sustituidos para modificar compuestos químicos para modificar la velocidad y la especificidad del sitio de conversión en el cuerpo.**

- Los reactivos de metil formilo sustituidos se utilizan para generar nuevas entidades químicas (NEQ) de modo que se pueda controlar la velocidad y el sitio de conversión de estas NEQ en los fármacos originales/compuestos biológicamente activos. Esto se puede lograr, debido a la presencia de la(s) enzima(s) de conversión u otros parámetros de conversión y reactivos que están involucrados en la transformación de las NEQ en los fármacos originales/sustancias biológicamente activas que solo pueden estar presentes (o incluso predominantemente) selectivamente en el sitio de conversión. La tasa de conversión se puede modificar como la estructura del fármaco modificado/molécula biológicamente activa o la concentración/cantidad de la enzima convertidora presente en el sitio de conversión puede influir en la tasa de conversión de las NEQ en el fármaco/compuesto biológicamente activo. Las enzimas endógenas que son capaces de convertir estos compuestos pertenecen a cuatro clases de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada. Las enzimas de la clase 1 son las oxidoreductasas, las enzimas de la clase 2 son las transferasas, las enzimas de la clase 3 son hidrolasas, y las enzimas de la clase 4 son las liasas. Se han desarrollado numerosos compuestos modificados para el suministro de concentraciones más altas de un fármaco al objetivo que las que se podrían obtener de otro modo mediante la administración del propio compuesto no modificado. Se han identificado cuatro modos principales de suministro que pueden explotar fármacos modificados o moléculas biológicamente activas como se describe en la presente patente: (1) enriquecimiento pasivo de fármacos en el órgano objetivo; (2) administración mediada por transportador; (3) activación metabólica selectiva a través de enzimas; y (4) selección de antígeno.
- Esta aplicación de los ejemplos logra más que simplemente modificar las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas del fármaco/molécula biológicamente activa. Esto da como resultado la capacidad de usar menos, en general, fármaco/compuesto biológicamente activo que se requeriría del fármaco no modificado. Esto ofrece varios beneficios, que incluyen la disminución potencial o incluso eliminación de efectos secundarios no deseados.
- En consecuencia, como apreciará un experto habitual en la materia, los reactivos de metil formilo están diseñados para ser escindidos del fármaco al que están unidos por los sistemas endógenos, como las enzimas presentes, en mayor o menor medida, en seres humanos y la mayoría de los animales mantenidos como mascotas o ganado. En consecuencia, a diferencia de hacer muchas otras posibles modificaciones covalentes a un fármaco eficaz, la derivatización permite la modificación de las características del compuesto modificado sin sacrificar la seguridad, eficacia o toxicología del fármaco original, no modificado. Con base en este principio, un experto habitual en la materia comprenderá fácilmente que se puede usar el procedimiento de la presente invención, junto con los agentes desvelados y enseñados en el presente documento, para hacer una variedad de compuestos derivados con propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y fisicoquímicas modificadas sin disminuir la potencia del fármaco original.
- La Tabla 2**, muestra una lista de ejemplo de fármacos/compuestos biológicamente activos actualmente existentes que pueden modificarse utilizando los procedimientos y agentes de modificación descritos. La primera columna proporciona el número de referencia para el fármaco y/o el compuesto biológicamente activo. La segunda columna da el nombre genérico del medicamento y/o compuesto biológicamente activo. La tercera columna da el nombre comercial bajo el cual se vende el medicamento (cuando corresponda). La cuarta columna da el nombre IUPAC del fármaco y/o compuesto biológicamente activo. La quinta columna muestra la estructura química del fármaco. Por ejemplo, dimebon [4149] tiene dos grupos funcionales que pueden sufrir derivación. Un grupo es una amina terciaria y la otra es una amina aromática. Ejemplos no limitativos de estas derivaciones se ilustran en los **Esquemas 31 y 32**. Como comprenderá fácilmente un experto habitual en la materia, los compuestos derivatizados podrían formarse con cualquiera de una variedad de fármacos que tienen uno o más de los grupos funcionales referenciados de acuerdo con los **Esquemas 1, 2 y/o 3** practicando el procedimiento descrito.

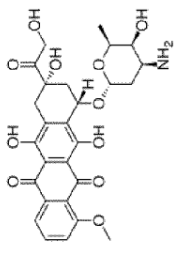
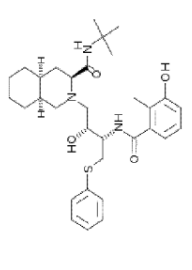
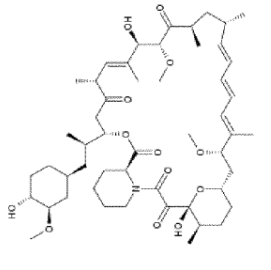
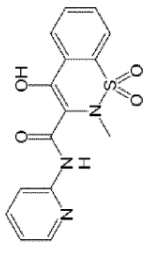
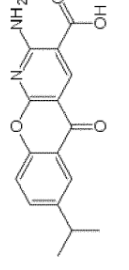
Tabla 2: Una lista de Fármacos o Moléculas Biológicamente activas que pueden derivatizarse.

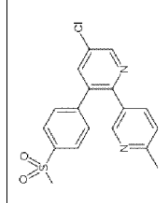
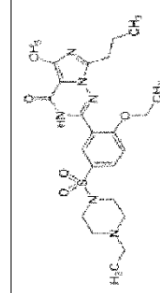
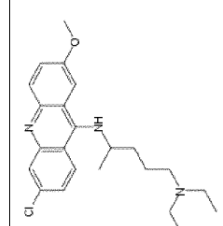
N.º	Fármaco o Molécula Biológicamente Activa	Nombre comercial	Nombre IUPAC	Estructura química
4101	Tadalafilo	Cialis	(6R- <i>trans</i> )-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino [1',2':1,6] pirido[3,4-b]indolo-1,4-diona	
4102	Sildenafil	Viagra	1-[4-etoxi-3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenilsulfonil]-4-metilpiperazina	
4103	Amprenavir		N-[(2S,3R)-3-hidroxi-4-[N-(2-metilpropil)(4-aminobenceno) sulfonamido]-1-fenilbutan-2-il]carbamato de (3S)-oxolan-3-ilo	
4104	Fosamprenavir	Lexiva/Telzir	ácido {[[(2R,3S)-1-[N-(2-metilpropil)(4-aminobenceno)sulfonamido]-3-(([(3S)-oxolan-3-iloxi]carbonil)amino)-4-fenilbutan-2-il]oxi]fosfónico	
4105	Bupropión	Wellbutrin, Zyban, Voxra Budeprion o Aplenzin	(±)-2-( <i>tert</i> -Butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ona	

(continuación)		Nombre IUPAC			Estructura química	
N.º	Fármaco o Molécula Biológicamente Activa	Nombre comercial				
4106	Duloxetine	Cymbalta	(+)-(S)-N-Metil-3-(naftalen-1-iloxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina			
4107	Finasterida	Proscar	N-(1,1-dimetil-3-oxo-5α,17β)-4-azaandrost-1-eno-17-carboxamida			
4108	Latanoprost	Xalatan	(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)3-hidroxi-5-fenilpentil]-ciclopentil]hept-5-enoato de isopropilo			
4109	Lopinavir	Kaletra/Aluvia	(2S)-N-[(2S,4S,5S)-5-[2-(2,6-dimetilfenoxi)acetamido]-4-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-il]-3-metil-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-il)butanamida			

(continuación)		Nombre IUPAC		Nombre comercial	Fármaco o Molécula Biológicamente Activa	Estructura química
4110	Raloxifeno	Evista	[6-hidroxi-2-(4-hidroxi-fenil)-benzotiofen-3-il]-[4-[2-(1-piperidil)etoxi]fenil] - metanona			
4111	Tropicamida	Paremyd	N-etil-3-hidroxi-2-fenil-N-(piridin-4-ilmetil) propanamida			
4112	Geldanamicina		carbamato de (4E,6Z,8S,9S,10E,12S,13R,14S,16R)-13-hidroxi-8,14,19-trimetoxi-4,10,12,16-tetrametil-3,20,22-trioxo-2-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaen-9-ilo			
4113	Metformina	Fortamet, Glucophage, Glumetza	diamida N,N-dimetilimidodicarbonimídica			
4114	Pacilitaxel	Taxol	benzoato de (2α,4α,5β,7β,10β,13α)-4,10-bis(acetiloxi)-13-[[[(2R,3S)-3-(benzoilamino)-2-hidroxi-3-fenilpropano]loxi]-1,7-dihidroxi-9-oxo-5,20-epoxitax-11-en-2-ilo			

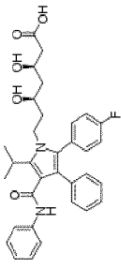
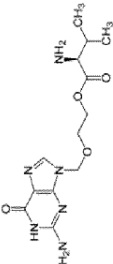
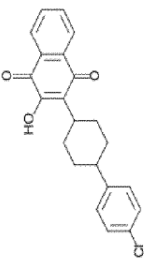
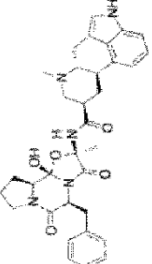
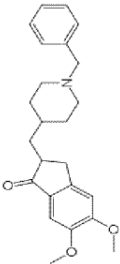
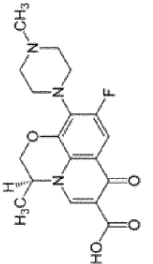
(continuación)

N.º	Fármaco o Molécula Biológicamente Activa	Nombre comercial	Nombre IUPAC	Estructura química
4115	Doxorrubicina	Adriamycin	(8S,10S)-10-(4-amino-5-hidroxi-6-metil-tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-6,8,11-trihidroxi-8-(2-hidroxiacetil)-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona	
4116	Nelfinavir	Viracept	(3S,4aS,8aS)-N-terc-butil-2-[(2R,3R)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilfenil)formamido]4-(fenilsulfanil)butil]-decahidroisouquinolin-3-carboxamida	
4117	Rapamicina	Rapamune	(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-hexametil-23,27-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]-oxazacicloheptriacontina-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-pentona-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-4-hidroxi-3-metoxi ciclohexil]	
4118	Piroxicam	Feldene	(8E)-8-[hidroxi-(piridin-2-ilamino)metilideno]metil-10,10-dioxo-10λ6-tia-9-azabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5-trien-7-ona	
4119	Amléxanox	Aftasol/Sofla	ácido 2-amino-7-isopropil-5-oxo-5H-cromeno[2,3-b]piridin-3-carboxílico	

(continuación)		Nombre IUPAC		Nombre comercial	Fármaco o Molécula Biológicamente Activa	Estructura química
4120	Rosoxacina	Eradacil	Ácido 1-etil-4-oxo-7-piridin-4-ilquinolin-3-carboxílico			
4121	Etoricoxib	Arcoxia	5-cloro-6'-metil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2,3'-bipiridina			
4122	Sumatriptán	Imitrex	1-[3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-N-metil-metanosulfonamida			
4123	Vardenafilo	Levitra	4-[2-etoxi-5-(4-etil piperazin-1-il)sulfonil-fenil]-9-metil-7-propil-3,5,6,8-tetrazabíciclo[4.3.0]nona-3,7,9-trien-2-ona			
4124	Quinacrina	Mepacrine	(RS)-N'-(6-cloro-2-metoxi-acridin-9-il)-N,N-dietil-pentano-1,4-diamina			



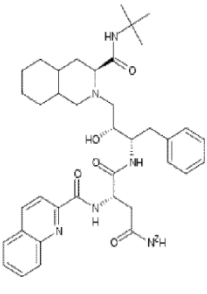
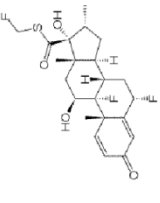
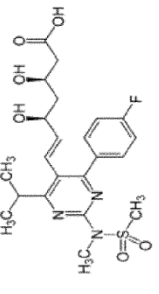
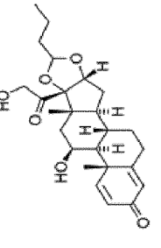
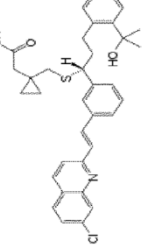
(continuación)

N.º	Fármaco o Molécula Biológicamente Activa	Nombre comercial	Nombre IUPAC	Estructura química
4125	Atorvastatina	Lipitor	ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-3-fenil-4-(fenilcarbamoil)-5-(propan-2-il)-1H-pirrol-1-il]-3,5-dihidroxiheptanoico	
4126	Clorhidrato de valciclovir	Valtrex	(S)-2-[(2-amino-6-oxo-6,9-dihidro-3H-purin-9-il)metoxi]etil-2-amino-3-metilbutanoato	
4127	Atovaquona	Mepron	<i>trans</i> -2-[4-(4-clorofenil)ciclohexil]-3-hidroxi-1,4-naftalenodiona	
4128	Dihidroergotamina	Migranal	(2R,4R,7R)-N-[(1S,2S,4R,7S)-7-bencil-2-hidroxi-4-metil-5,8-dioxo-3-oxa-6,9-diazatriciclo[1.3.0.0 <sup>2,6</sup> ]dodecan-4-il]-6-metil-6,11-diazatetraciclo[7.6.1.0 <sup>1,7</sup> .0 <sup>12,16</sup> ]hexadeca-1 (16), 9, 12, 14-tetraeno-4-carboxamida	
4129	Donepezil	Aricept	(RS)-2-[(1-bencil-4-piperidil)metil]-5,6-dimetoxi-2,3-dihidroinden-1-ona	
4130	Levofloxacin	Levaquin	ácido (S)-7-fluoro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-10-oxo-4-tia-1-azatriciclo[1.3.1.0 <sup>5,13</sup> ]trideca-5 (13), 6, 8, 11-tetraeno-11-carboxílico	

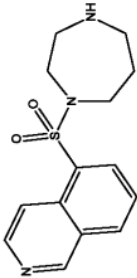
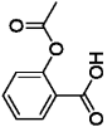
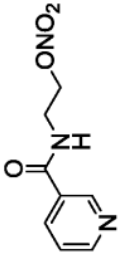
(continuación)

		Nombre IUPAC			
N.º	Fármaco o Molécula Biológicamente Activa	Nombre comercial		Nombre IUPAC	Estructura química
4131	Topotecán	Hycamtin		Mono clorhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino [1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona	
4132	Estradiol	Climara		(17β)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol	
4133	Quetiapina	Seroquel		2-(2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-1-piperazini)etoxi)etanol	
4134	Olanzapina	Zyprexa		2-metil-4-(4-metil-1-piperazini)-10H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina	
4135	Venlafaxina	Effexor		(RS)-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]ciclohexanol	

(continuación)		Nombre IUPAC		Estructura química	
N.º	Fármaco o Molécula Biológicamente Activa	Nombre comercial			
4136	Azelastina	Asetlin	(RS)-4-[[[4-clorofenil]metil]-2-(1-metilazepan-4-il)-ftalazin-1-ona		
4137	Pioglitazona	Actos	(RS)-5-(4-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoxi]bencil)tiazolidin-2,4-diona		
4138	Nevirapina	Viramune	11-ciclopropil-4-metil-5,11-dihidro-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona		
4139	Rizatriptán	Maxalt	N,N-dimetil-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-indol-3-il]etanamina		
4140	Escitalopram	Lexapro/Ciprallex	(S)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofuran-5-carbonitrilo		
4141	Losartán	Cozaar	(2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-1H-imidazol-5-il)metanol		

(continuación)		Nombre IUPAC		Estructura química	
N.º	Fármaco o Molécula Biológicamente Activa	Nombre comercial			
4142	Saquinavir	Invirase	(2S)-N-[(2S,3R)-4-[(3S)-3-( <i>tert</i> -butylcarbamoil)-decahidroisoquinolin-2-yl]-3-hidroxi-1-fenil butan-2-yl]-2-(quinolin-2-ylformamido)butanodiamida		
4143	Fluticasona/salmeterol	Advair	(6S,8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-6,9-difluoro-11,17-dihidroxi-10,13,16-trimetil-3-oxo-6,7,8,11,12,14,15,16-octahidrociclopenta[ <i>a</i> ]fenantreno-17-carboxiato de S-(fluorometilo)		
4144	Rosuvastatina	Crestor	ácido (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorofenil)-2-( <i>N</i> -metilmetanosulfonamido)-6-(propan-2-yl) pirimidin-5-yl]-3,5-dihidroxihept-6-enoico		
4145	Budesonida/Formoterol	Symbiocort	16,17-(butilidenobis(oxi))-11,21-dihidroxi-, (11-β,16-α)-pregna-1,4-dieno-3,20-diona		
4146	Montelukast	Singular	ácido (S, E)-2-(1-((1-(3-(2-(7-cloroquinolin-2-yl)vinil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi propan-2-yl) fenil)propilto)metil)ciclopropil)acético		

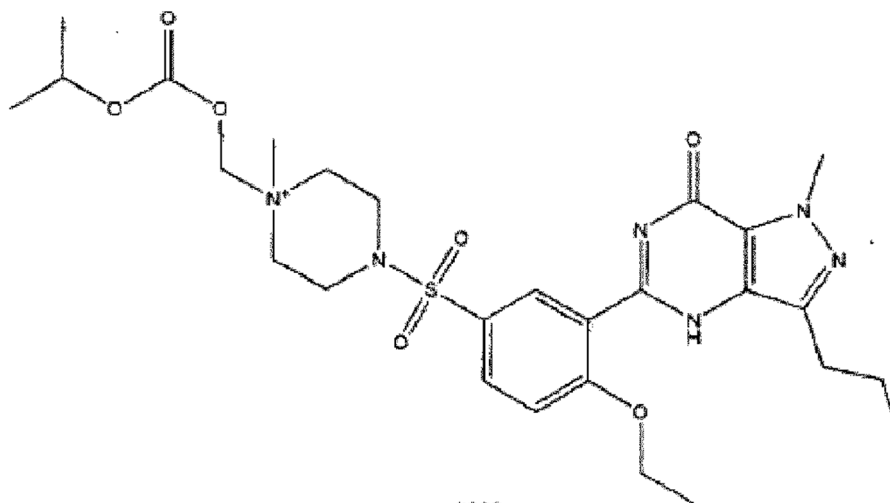
(continuación)		Nombre IUPAC		Estructura química	
N.º	Fármaco o Molécula Biológicamente Activa	Nombre comercial			
4147	Acetaminofeno	Paracetamol/Tilenol	N-(4-hidroxifenil)acetamida		
4149	Dimebon	Dimebon	2,8-dimetil-5-(2-(6-metilpiridin-3-il)etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol		
4150	SN-38	SN-38	(S)-4,11-dietil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona		
4151	Curcumina		(1E,4Z,6E)-5-hidroxi-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)hepta-1,4,6-trien-3-ona		
4152	Hidroxi Fasudil		5-((1,4-diazepan-1-il)sulfonil)isoquinolin-1-ol		

(continuación)		Nombre IUPAC		Nombre comercial	Fármaco o Molécula Biológicamente Activa	Nombre comercial	Nombre IUPAC	Estructura química
4153	Fasudil		5-((1,4-diazepan-1-il)sulfonil)isoquinolina					
4154	Aspirina	Aspirina	ácido 2-acetoxibenzoico					
4155	Nicorandilo	Ikorel, Dancor, Nikoran, Aprior, Nitrorubin, Sigmart	nitrato de 2-(nicotinamido)etilo					

Los reactivos que pueden usarse para modificar fármacos que pertenecen a la clase de compuestos pueden seleccionarse de, pero sin limitación: fármacos para el sistema nervioso central, como los estimulantes del SNC/respiratorios, analgésicos, agonistas narcóticos, agonistas/antagonistas narcóticos, agentes antiinflamatorios/analgésicos no esteroideos, agentes modificadores del comportamiento, tranquilizantes/sedantes, agentes anestésicos, inhaladores, narcóticos, agentes de reversión, anticonvulsivos, relajantes musculares, relajantes musculares y esqueléticos, agente de eutanasia suave, agentes cardiovasculares, agentes inotrópicos, medicamentos antiarrítmicos, anticolinérgicos, agentes vasodilatadores, agentes utilizados en el tratamiento de choque, agentes de bloqueo alfa-adrenérgicos, agentes de bloqueo beta-adrenérgicos, fármacos respiratorios, broncodilatadores, simpaticomiméticos, antihistamínicos, antitusivos, tracto renal y urinario, agentes para la incontinencia/retención urinaria, alcalinizadores urinarios, acidificantes urinarios, estimulantes colinérgicos, agentes para la urolitiasis, agentes gastrointestinales, agentes antieméticos, antiácidos, antagonistas H2, protectores gastromucosos, inhibidores de la bomba de protones, estimulantes del apetito, antiespasmódicos-anticolinérgicos gastrointestinales, estimulantes gastrointestinales, laxantes, solución salina, productor a granel, lubricante, tensioactivo, antidiarreicos, hormonas/agentes endocrinos/reproductivos, hormonas sexuales, esteroides anabólicos, hormonas de la hipófisis posterior, esteroides corticales suprarrenales, glucocorticoides, agentes antidiabéticos, fármacos tiroideos, hormonas tiroideas, diversos fármacos endocrinos/reproductivos, prostaglandinas, fármacos antiinfecciosos, antiparasitarios, agentes anticoccidiales, antibióticos, antituberculosis, aminociclitolos, cefalosporinas, macrólidos, penicilinas, tetraciclinas, lincosamidas, quinolonas, sulfonamidas, antibacterianos diversos, agentes antifúngicos, agentes antivíricos, agentes modificadores de la sangre, agentes de coagulación, anticoagulantes, agentes eritropoyéticos, antineoplásicos/inmunosupresores, agentes alquilantes, antidotos, agentes óseos/articulares, agentes dermatológicos (sistémicos), vitaminas y minerales/nutrientes, acidificantes sistémicos, alcalinizadores sistémicos, agentes anticancerígenos, agentes antivíricos, etc.

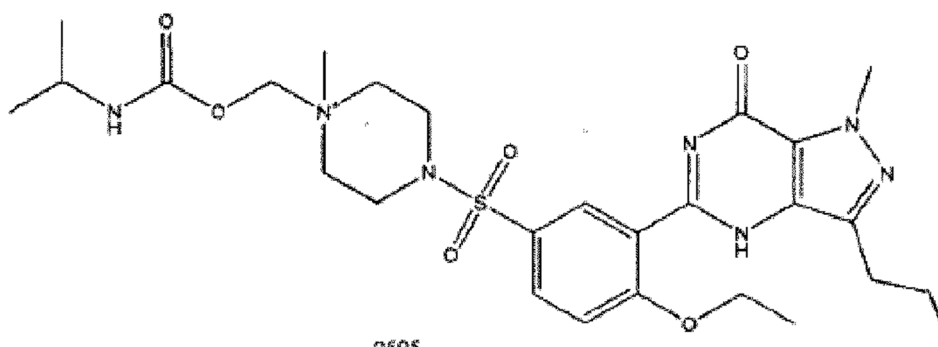
Los compuestos de la presente invención después de modificarse son:

- Compuesto n.º 295: yoduro de 1-(acetoximetil)-4-((4-etoxi-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)sulfonyl)-1-metilpiperazin-1-ilo;
- Compuesto n.º 9500:



9500

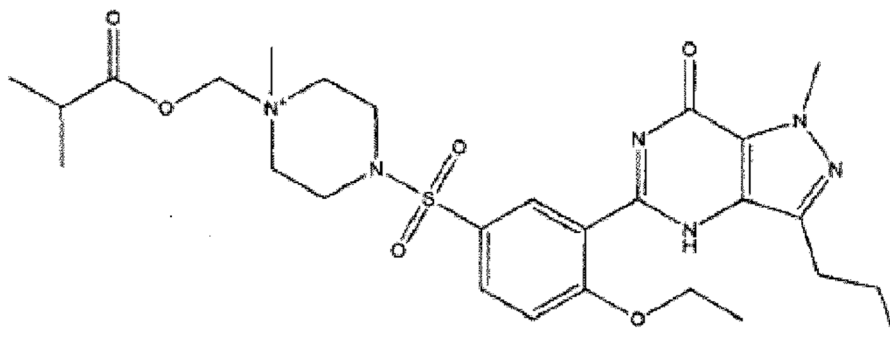
- Compuesto n.º 9505:



9505

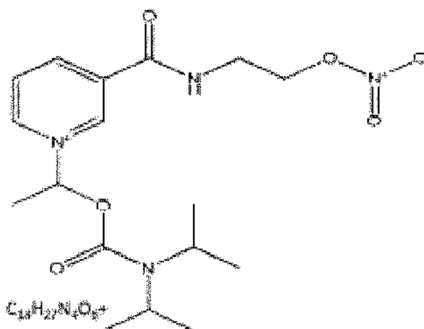
- Compuesto n.º 9510:

30



9510

- Compuesto n.º 8530: (R)-1-(((1-ciclohexiletil)carbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8520: (S)-1-(((1-ciclohexiletil)carbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8509: 1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- 5 • Compuesto n.º 8508: 1-(((isopropoxicarbonil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8505: 1-(((etoxicarbonil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8506: 3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)-1-(((piperidin-1-carbonil)oxi)metil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8504: 1-(((diisopropilcarbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8503: 1-(((isobutiriloxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- 10 • Compuesto n.º 8502: 3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)-1-(((pivaloiloxi)metil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8515:



#### D. Sales e isómeros y contraiones

- 15 En algunos casos, los compuestos después de modificarse mediante el reactivo de metil formilo sustituido pueden formar sales. El término "sal(es)", según se emplea en el presente documento, representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Los zwitteriones (sanes internas o interiores) se incluyen dentro del término "sal(es)" según se emplea en el presente documento (y pueden formarse, por ejemplo, cuando los sustituyentes de R comprenden un resto ácido, tal como un grupo carboxilo). También se incluyen en el presente documento sales de amonio cuaternario, tales como sales de alquilamonio.
- 20 Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque son útiles otras sales, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Pueden formarse sales de los compuestos, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso, seguido de liofilización.
- 25 Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbato, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinas, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, undecanoatos, y similares.
- 30

Las sales básicas ejemplares (formadas, por ejemplo, en las que el sustituyente comprende un resto ácido, tal como



un grupo carboxilo) incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como benzatinas, dicitohexilaminas, hidrabaminas, N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), dialquil sulfatos (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

También se contemplan en el presente documento solvatos de los compuestos. Los solvatos de los compuestos de fórmula I son preferentemente hidratos o cualquier otro solvato farmacéuticamente aceptable.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los sustituyentes R del compuesto, incluyendo formas enantioméricas y diastereoméricas. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden, por ejemplo, estar sustancialmente exentos de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales pueden tener la configuración S o R.

Un ejemplo adicional prevé el efecto de la selección de contraiones adecuados. El contraión de los compuestos pueden elegirse seleccionando la constante de disociación para el fármaco capaz de ionización dentro de dicho intervalo de pH. Estimando la concentración de fármaco ionizado y no ionizado de cualquier compuesto (usando ecuaciones bien establecidas, tales como una ecuación Henderson-Hasselbach), puede modificarse la solubilidad y en consecuencia la absorción del fármaco.

La modificación de compuestos deuterados se incluye en otro ejemplo. Son compuestos deuterados aquellos en los que los compuestos tienen una incorporación selectiva de deuterio en lugar de hidrógeno. Los compuestos deuterados pueden modificarse adicionalmente mediante los reactivos de metil formilo sustituido como para los procedimientos desvelados en el presente documento.

#### **E. Composición que contiene las entidades modificadas**

Un ejemplo adicional proporciona la entidad modificada como se define en el presente documento para su uso en medicina humana o veterinaria. El compuesto para su uso como producto farmacéutico puede presentarse como una formulación farmacéutica. En otro ejemplo, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende los compuestos modificados con un vehículo farmacéuticamente aceptable de los mismos y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El(los) excipiente(s) debería(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la fórmula y no perjudicial(es) para su receptor. Adecuadamente, la formulación farmacéutica estará en una forma de dosificación unitaria apropiada.

Las formulaciones farmacéuticas pueden ser cualquier formulación e incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, intranasal, intraocular o parenteral (incluyendo intramuscular e intravenosa). Las formulaciones pueden, cuando sea apropiado, presentarse convenientemente en unidades de dosificación discretas y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el compuesto activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, moldear el producto en la formulación deseada.

Para estos fines, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tópica, intranasal, intraocular, parenteral, por pulverización por inhalación o por vía rectal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, técnicas de inyección o infusión intravenosa, intramuscular, intraesternal. Además del tratamiento de animales de sangre caliente como ratones, ratas, caballos, perros, gatos, etc., los compuestos son eficaces en el tratamiento de seres humanos.

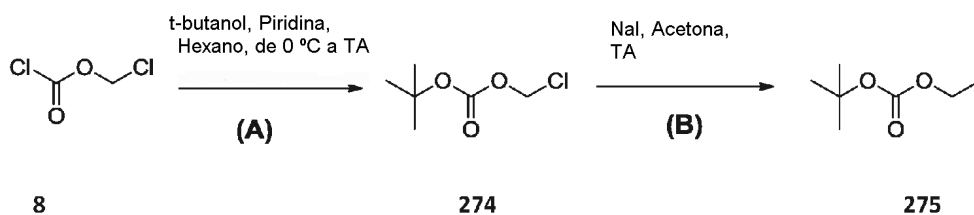
#### **Ejemplos**

Únicamente los compuestos 295, 9500, 9505, 9510, 8530, 8520, 8509, 8508, 8505, 8506, 8504, 8503, 8502, 8515 pertenecen a la invención.

Los otros compuestos son únicamente a modo de referencia.

### **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

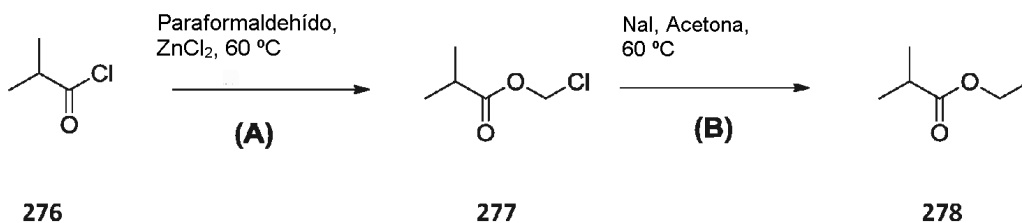
#### **Esquema 19: Ejemplo de un Procedimiento Sintético típico para la síntesis de reactivos de Tipo III**

**Procedimientos:****Etapa (A):**

5 A una solución de clorometilato de clorometilo [8] (7,75 mmol, 1 equiv.) en hexano se añadió gota a gota una solución de piridina (19,3 mmol, 2,5 equiv.) en hexano en refrigeración con hielo. Después completarse la adición, se formó un precipitado sólido de color blanco. Se añadió *t*-butanol (11,62 mmol, 1,5 equiv.) en hexano a la misma temperatura. Después de la adición de *t*-butanol, la mezcla de reacción se volvió una solución transparente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas en refrigeración con hielo y después 1 hora a temperatura ambiente (TA). Se controló que la reacción se había completado por TLC, que mostró un punto no polar en comparación con el material de partida. La reacción se trató diluyendo la mezcla de reacción con hexano y lavando con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de una solución 2 N de HCl, seguido de un segundo lavado con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y por último con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para dar el reactivo (clorometil) carbonato de *terc*-butilo [274] en forma de un líquido pegajoso e incoloro (0,900 g, 70 %).  
 10 RMN <sup>1</sup>H: [CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz]:- δ 5,774 (s, 2H), 1,518 (s, 9H).

**Etapa (B):**

15 A una solución de (clorometil)carbonato de *terc*-butilo [274] (9,87 mmol, 1 equiv.) disuelto en acetona se añadió yoduro sódico (29,61 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a TA. La TLC mostró el consumo completo del material de partida y un nuevo punto no polar en comparación con el material de partida. La reacción se trató retirando por filtración cualquier sólido precipitado y evaporando la fase de acetona. El sólido obtenido se disolvió en DCM. La solución se filtró una vez más para eliminar cualquier sólido no disuelto en el DCM. La fase de DCM obtenida se evaporó. El producto en bruto se pasó a través de cromatografía en columna usando sílice de tamaño de malla 100-200 y MeOH al 1 %-DCM como sistema de disolventes para producir el producto (yodometil) carbonato de *terc*-butilo [275] en forma de un líquido incoloro (136 mg, 30 %).  
 20 RMN <sup>1</sup>H [CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz]: δ 5,90 (s, 2H), 1,518 (s, 9H).

**Esquema 20: Ejemplo de un Procedimiento Sintético típico para la síntesis de reactivos de Tipo I****Etapa (A):**

30 Un ácido de Lewis adecuado, tal como cloruro de cinc (cantidad catalítica- 0,50 g) se condensó en un matraz de fondo redondo de 2 bocas secado en una atmósfera inerte. Se añadieron cloruro de *iso*-butirilo [276] (46,72 mmol, 1 equiv.) y paraformaldehído (47,0 mmol, 10 equiv.) al ácido de Lewis preparado a TA. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC. La reacción se detuvo mediante la adición de DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, después salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para producir el producto, isobutirato de clorometilo [277], en forma de un aceite incoloro (2,0 g, 31 %).  
 35 RMN <sup>1</sup>H [CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz]: δ 5,71 - 5,76 (d, 2H), 2,54-2,64 (m, 1H), 1,17 -1,21 (d, 6H)

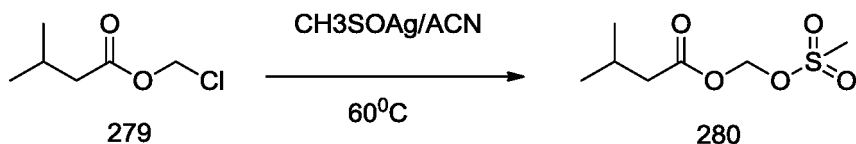
**Etapa (B):**

40 Se añadió yoduro sódico (43,9 mmol, 3 equiv.) a una solución de isobutirato de clorometilo [277] (14,6 mmol, 1 equiv.) en acetona. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche. Se controló que la reacción se había completado por TLC. La reacción se trató retirando por filtración un sólido precipitado y evaporación del exceso de acetona a presión reducida. Se obtuvo un sólido y se lavó con DCM mientras se filtraba mediante succión usando un embudo Buchner. La fase de DCM obtenida se evaporó para proporcionar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100 - 200) y DCM como eluyente. El

producto, isobutirato de yodometilo **[278]**, (1,6 g, rendimiento del 50 %) se obtuvo en forma de un líquido de color parduzco.

RMN <sup>1</sup>H [CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz]: δ 6,21 (s, 2H), 2,54-2,64 (m, 1H), 1,17 - 1,21 (d, 6H).

**Esquema 21: Síntesis de 3-metilbutanoato de ((metilsulfonil)oxi)metilo:**



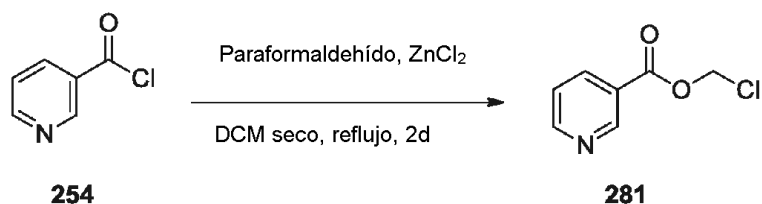
5

**Procedimiento:**

Se recogió sal de plata de ácido metanosulfónico [0,34 g, 1,6 mmol, 0,5 equiv.] en acetonitrilo (8 ml) y se le añadió 3-metilbutanoato de clorometilo **[279]** (0,5 g, 3,3 mmol, 1,0 equiv.). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse, la reacción se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para producir un aceite incoloro. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %: Ciclohexano, malla 100-200), lo que proporcionó **[280]** 3-metilbutanoato de ((metilsulfonil)oxi)metilo [0,25 g, 40 %] en forma de un aceite incoloro.

10

**Esquema 22: Reactivo de Tipo I (nicotinato de cloro metilo)**



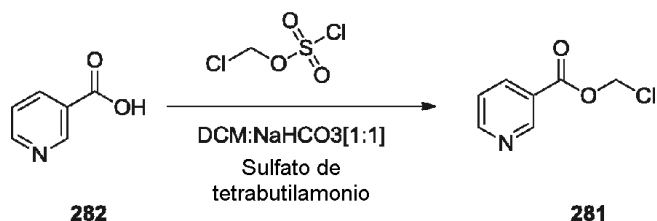
15

En un matraz de fondo redondo de tres bocas secado al horno, equipado con un condensador seco, una toma y un tapón, se añadió cloruro de cinc (0,3 g, 10 %) y se condensó usando una pistola de calor en condiciones secas. Después de enfriar a TA, se añadió DCM seco (60 ml), seguido de la adición de paraformaldehído (5,2 g, 170 mmol, 10,0 equiv.) y el compuesto **[254]** (3,0 g, 17 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante dos días en condiciones secas. Después de enfriar, la reacción se trató con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para obtener **[281]** en forma de un aceite incoloro (0,6 g, 16,6 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,28-9,27 (s, 1H); 8,89-8,83 (dd, 1H); 8,34-8,33 (d, 1H); 7,47-7,42 (dd, 1H); 5,97 (s, 2H). M+1 = 172.

20

**Esquema 23: Procedimiento nativo de modificación para la Síntesis de reactivo de Tipo I (nicotinato de clorometilo):**

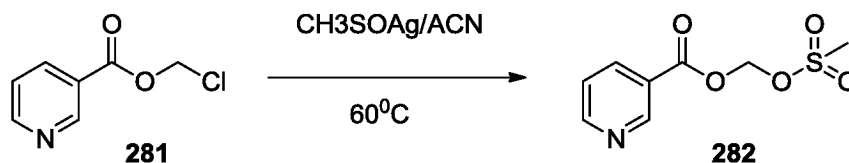
25



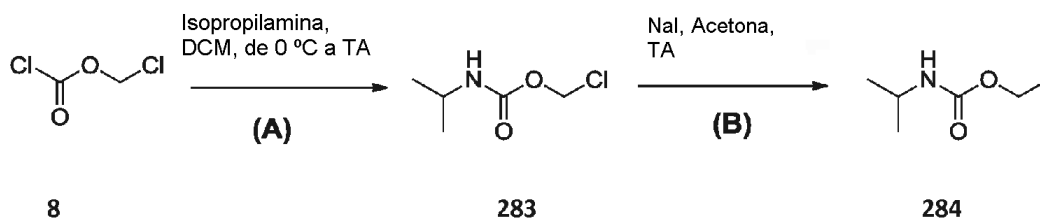
30

A una solución agitada vigorosamente de ácido nicotínico **[282]** (1,0 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente, bicarbonato sódico (3,2 g, 40,0 mmol, 4,0 equiv.) y bisulfato de tetrabutilamonio (0,175 g, 0,1 mmol, 0,1 equiv.) en agua (10 ml) se añadió diclorometano (10 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de clorosulfato de clorometilo (0,1 g, 12,5 mmol, 1,1 equiv.) en diclorometano (5 ml). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h, la fase de diclorometano se separó, se lavó con una solución acuosa al 5 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 x 25 ml), la fase orgánica se separó y se secó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, seguido de filtración y concentración al vacío para producir nicotinato de cloro metilo **[281]** en forma de un aceite incoloro (0,70 g, 50 %).

**Esquema 24: Síntesis de reactivo nicotinato de ((metilsulfonil)oxi)metilo:**

**Procedimiento:**

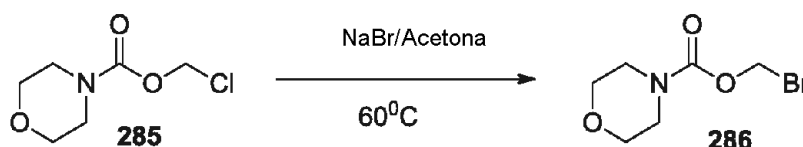
Se recogió sal de plata de ácido metanosulfónico [0,096 g, 0,47 mmol, 0,8 equiv.] en acetonitrilo (8 ml) y se le añadió nicotinato de clorometilo **[281]** (0,1 g, 0,59 mmol, 1,0 equiv.). La solución resultante se calentó a 60 °C durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse, la reacción se filtró y el disolvente se evaporó al vacío para producir un aceite incoloro. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 35 %: Ciclohexano, malla 100-200) para proporcionar **[282]** nicotinato de ((metilsulfonil)oxi)metilo [0,035 g, 25 %] en forma de un aceite incoloro. m/z: 232

**Esquema 25: Ejemplo de un Procedimiento Sintético típico para la síntesis de reactivos de Tipo II****Etapa (A):**

A la solución de cloroformiato de clorometilo **[8]** (1,00 g, 7,75 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (y ml) se añadió gota a gota una solución de isopropilamina (1,14 g, 19,30 mmol, 2,5 equiv.) en DCM a 0 °C. Durante la adición precipitó un sólido de color blanco en la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C y después a TA durante 1 hora. La reacción se controló por TLC. La reacción se trató diluyendo la mezcla de reacción con DCM, lavando con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de un lavado con una solución 2 N de HCl, lavando de nuevo con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y por último con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para dar isopropilcarbamato de clorometilo **[283]** en forma de un aceite incoloro (0,50 g, 44 %). RMN <sup>1</sup>H [CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz]: δ 5,73 (s, 2H), 4,73 (s, -NH), 3,78 - 3,91 (m, 1H), 1,17 -1,19 (d, 6H)

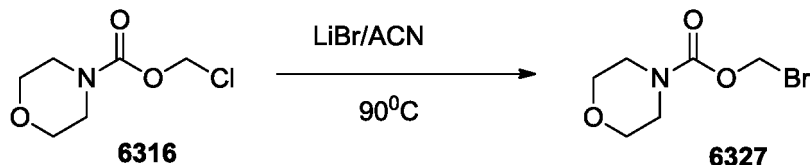
**Etapa (B):**

Se añadió yoduro sódico (0,89 g, 5,94 mmol, 3,0 equiv.) a una solución de isopropilcarbamato de clorometilo **[283]** (0,30 g, 1,98 mmol, 1,0 equiv.) en acetona. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche. La reacción se controló por TLC. La reacción se trató retirando por filtración el sólido precipitado y evaporando la fase de acetona al vacío. El sólido obtenido se disolvió en DCM y se filtró para deshacerse del sólido residual. La fase de DCM obtenida de este modo se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2 %: DCM, malla 100 - 200) para obtener isopropilcarbamato de yodometilo puro **[284]** en forma de un material pegajoso e incoloro (0,12 g, 37 %). RMN <sup>1</sup>H [CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz]: δ 5,96 (s, 2H), 4,65 (s, -NH), 3,80 - 3,91 (m, 1H), 1,17 -1,19 (d, 6H).

**Esquema 26: Síntesis de morfolin-4-carboxilato de bromometilo****Procedimiento:**

Se recogieron morfolin-4-carboxilato de clorometilo **[285]** (0,3 g, 1,67 mmol, 1,0 equiv.) y bromuro sódico (0,86 g, 8,3 mmol, 5,0 equiv.) en acetona (10 ml). La reacción se calentó a reflujo a 60 °C durante 24 h. El progreso de la reacción se controló por TLC/RMN <sup>1</sup>H. La reacción se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para producir un gel de color pardo claro, morfolin-4-carboxilato de bromometilo **[286]** (0,30 g, 80 %) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 5,92 (s, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,54 δ (t, 4H) s

## Esquema 27:



## Procedimiento:

5 Se recogieron morfolin-4-carboxilato de clorometilo **[6316]** (0,3 g, 1,67 mmol, 1,0 equiv.) y bromuro de litio (0,72 g, 8,3 mmol, 5,0 equiv.) en acetonitrilo (10 ml). La reacción se calentó a reflujo a 90 °C durante 30 h. El progreso de la reacción se controló por TLC/RMN <sup>1</sup>H. La reacción se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida para producir un gel de color pardo claro, morfolin-4-carboxilato de bromometilo **[6327]** (0,30 g, 80 %) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 5,92 (s, 2H), 3,72 (t, 4H), 3,54 (t, 4H)

10 Otros reactivos de metil formilo se sintetizaron usando los procedimientos sintéticos desvelados anteriormente y en el presente documento con diversos alcoholes, fenoles, aminas y ácidos sustituidos o sin sustituir para obtener las estructuras de las Tablas 3, 4 y 5, que se caracterizaron usando técnicas espectroscópicas, tales como EM y/o RMN <sup>1</sup>H.

Tabla 3: Ejemplos de Reactivos de Tipo I

N.º	ESTRUCTURA	RMN, RMN <sup>1</sup> H (300 MHz; CDCl <sub>3</sub> ) δ	Nombre IUPAC
277		5,75 (s, 2H), 2,50-2,70 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 6H).	isobutirato de clorometilo
5202		5,70 (2H, s); 1,80-1,90 (2H, c); 1,50 (6H, s); 1,6-1,82 (6H, m); 0,90-1,00 (3H, m).	2,2-dimetilbutanoato de clorometilo
5203		5,37 (s, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).	3,3-dimetilbutanoato de clorometilo
279		5,65 (s, 2H), 2,21-2,30 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 1H), 0,90-1,00 (m, 6H).	3-metilbutanoato de clorometilo
5205		5,50 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).	2-metoxiacetato de clorometilo
5206		1,16-1,21 (m, 6H), 2,54-2,64 (m, 6H), 6,21-6,25 (s, 2H)	isobutirato de yodometilo
5207		7,20-7,40 (m, 5H), 5,30 (s, 2H), 3,85 (s, 2H).	2-fenilo acetato de clorometilo
281		8,89-8,83 (1H, dd); 8,34-8,33 (1H, d); 7,47-7,42 (1H, dd); 5,97 (2H, s)	nicotinato de clorometilo
5209		5,92 (s, 2H), 1,28 (s, 9H).	pivalato de yodometilo

(continuación)

N.º	ESTRUCTURA	RMN, RMN <sup>1</sup> H (300 MHz; CDCl <sub>3</sub> ) δ	Nombre IUPAC
5210		1,9 (d, 3H); 1,15-1,25 (d, 6H); 6,1 (c, 1H); 2,6 (m, 1H)	isobutirato de 1-cloroetilo
5211		1,25 (m, 6H); 5,94 (t, 1H); 2,6 (m, 1H); 1,85 (m, 2H); 0,9 (t, 3H)	isobutirato de 1-cloropropilo
5212		5,74 (s, 2H); 2,1 (s, 3H)	acetato de cloroetil
280		5,81 (2H, s); 3,1 (3H, s); 2,3 (2H, d); 2,10 (2H, m); 0,99 (6H, d)	3-metil butanoato de ((metilsulfonyl)oxi)metilo
5214		7,8 (2H, d); 7,35 (2H, d); 5,74 (2H, s); 2,45 (3H, s); 1,96 (2H, d); 1,85 (1H, m); 0,85 (6H, d)	3-metilbutanoato de (tosiloxi)metilo
282		9,28-9,27 (1H, d); 8,89-8,83 (1H, dd); 8,34-8,33 (1H, d); 7,47-7,42 (1H, dd); 6,08 (2H, s); 3,14 (3H, s)	nicotinato de ((metilsulfonyl)oxi)metilo

Tabla 4: Ejemplos de Reactivos de Tipo II

N.º	ESTRUCTURA	RMN, RMN <sup>1</sup> H (300 MHz; CDCl <sub>3</sub> ) δ	Nombre IUPAC
6301		7,27-7,38 (m, 5H), 5,78-5,81 (d, 2H), 5,192 (s, 1H), 4,39-4,43 (m, 2H),	bencilcarbamato de cloroetil
6302		1,17 - 1,19 (d, 6H), 3,78 - 3,91 (m, 1H), 4,73 (s, -NH), 5,73 (s, 2H)	isopropilcarbamato de cloroetil
6303		1,09-1,25 (m, 12H), 3,20-3,40 (m, 2H), 5,75-5,85 (d, 2H)	diisopropilcarbamato de cloroetil
6304		1,09-1,25 (m, 12H), 3,20-3,40 (m, 2H), 6,01 (d, 2H)	diisopropilcarbamato de yodometilo
6305		7,20-7,40 (m, 5H), 6,83 (s, 2H), 4,42-4,55 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H).	bencil(metil)carbamato de cloroetil
6306		1,10-2,05 (m, 3H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,75-4,95 (s, 1H), 5,75 (s, 2H)	piperidin-1-carboxilato de cloroetil

(continuación)

N.º	ESTRUCTURA	RMN, RMN <sup>1</sup> H (300 MHz; CDCl <sub>3</sub> ) δ	Nombre IUPAC
6307		: 5,71-5,80 (2H, s); 5,85-5,95 (1H, s a); 3,58-3,70 (1H, c); 1,6-1,82 (6H, m); 0,8-1,45 (7H, m).	(1-ciclohexiletil)carbamato de (S)-clorometilo
6308		5,71-5,80 (2H, s); 5,85-5,95 (1H, s a); 3,58-3,60 (1H, c); 1,6-1,8 (4H, m); 0,8-1,45 (7H, m).	(1-ciclohexiletil)carbamato de (R)-clorometilo
6309		7,21-7,41 (5H, m); 5,71-5,92 (1H, dd); 5,31-5,40 (1H, s a); 4,82-4,95 (1H, t); 1,42-1,51 (3H, d).	(1-feniletil)carbamato de clorometilo
6310		7,21-7,41 (5H, m); 5,71-5,92 (1H, dd); 5,1-5,25 (1H, s a); 4,91-5,00 (1H, t); 1,55-1,63 (3H, d).	(1-feniletil)carbamato de (S)-clorometilo
6311		1,10-2,05 (m, 3H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,75-4,95 (s, 1H), 5,75 (s, 2H)	ciclohexilcarbamato de clorometilo
6312		0,80-1,00 (m, 6H), 1,10-1,20 (m, 3H), 1,65-1,80 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,70-4,90 (s, 1H), 5,75 (s, 2H)	(3-metilbutan-2-il) carbamato de (S)-clorometilo
6313		0,80-1,00 (m, 3H), 1,10-1,20 (m, 3H), 1,40-1,55 (m, 2H), 3,6-3,75 (m, 1H), 4,70-4,85 (m, 1H), 5,75 (s, 2H)	sec-butilcarbamato de (S)-clorometilo
6314		1,15-1,23 (m, 3H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,50-1,55 (m, 1H), 1,55-1,80 (m, 4H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,9-4,1 (m, 1H), 4,4-4,55 (m, 1H), 5,75-5,85 (m, 2H)	2-metilpiperidin-1-carboxilato de clorometilo
6315		0,80-1,00 (m, 3H), 1,1-1,2 (m, 3H), 1,45-1,55 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 1H), 4,75-4,95 (s, 1H), 5,75 (s, 2H)	sec-butilcarbamato de clorometilo
6316		3,45-3,60 (m, 4H), 3,60-3,80 (m, 4H), 5,8 (s, 2H)	morfolin-4-carboxilato de clorometilo

(continuación)

N.º	ESTRUCTURA	RMN, RMN <sup>1</sup> H (300 MHz; CDCl <sub>3</sub> ) δ	Nombre IUPAC
6317		1,80-1,90 (m, 4H), 3,30-3,50 (m, 4H), 5,80 (s, 2H)	pirrolidin-1-carboxilato de clorometilo
6318		6,01 δ (2H, s); 4,70 δ (1H, s a); 3,83 δ (1H, septuplete); 1,19 δ (6H, d).	isopropilcarbamato de yodometilo
6319		5,76 (2H, s); 2,99-2,94 (6H, d).	dimetilcarbamato de clorometilo
6320		6,01 (2H, s); 2,96-2,89 (6H, d).	dimetilcarbamato de yodometilo
6321		6,17 (s, 2H); 2,26 (s, 3H); 2,27 (d, 4H); 3,2 (d, 4H)	4-metilpiperazin-1-carboxilato de clorometilo
6322		1,09-1,25 (m, 12H), 1,3 (d, 3H), 3,20-3,40 (m, 2H), 6,01 (c, 1H);	diisopropilcarbamato de 1-cloroetilo
6323		1,17 -1,19 (d, 6H), 3,78 - 3,91 (m, 1H), 4,73 (s, -NH), 5,73 (c, 1H); 1,3 (d, 3H)	isopropilcarbamato de 1-cloroetilo
6324		3,45-3,60 (m, 4H), 3,60-3,80 (m, 4H), 5,8 (c, 1H); 1,9 (d, 3H)	morfolin-4-carboxilato de 1-cloroetilo
6325		1,10-2,05 (m, 3H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 1H), 4,75-4,95 (s, 1H), 6,2 (c, 1H); 1,9 (d, 3H)	piperidin-1-carboxilato de 1-cloroetilo
6326		1,10 (d, 3H), 1,30-1,45 (c, 4H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,65-1,80 (t, 4H), 6,1 (s, 2H)	4-metilpiperidin-1-carboxilato de clorometilo
6327		5,92 δ (2H, s), 3,72 δ (4H, t), 3,54 δ (4H, t)	morfolin-4-carboxilato de bromometilo



Tabla 5: Ejemplos de Reactivos de Tipo III

N.º	ESTRUCTURA	RMN, RMN <sup>1</sup> H (300 MHz; CDCl <sub>3</sub> ) δ	Nombre IUPAC
7401		1,50 (s, 9H), 5,65 (s, 2H)	(clorometil)carbonato de <i>terc</i> -butilo
7402		1,25-1,40 (t, 3H), 4,25-4,35 (c, 2H), 5,75 (s, 2H)	etil carbonato de clorometilo
7403		1,20-1,40 (m, 3H), 1,45-1,6 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,90-2,0 (m, 2H), 4,75- 4,75 (m, 1H), 5,75 (s, 2H)	ciclohexil carbonato de clorometilo
7404		1,40-1,60 (m, 10H), 2,10-2,20 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 5,65 (s, 2H)	(1-metilciclohexil)carbonato de clorometilo
7405		1,55-1,65 (m, 3H), 1,65-1,95 (m, 7H), 5,10-5,20 (m, 1H), 5,7 (s, 2H)	ciclopentilcarbonato de clorometilo
7406		5,70 (2H, s); 1,80-1,90 (2H, c); 1,50 (6H, s); 1,6-1,82 (6H, m); 0,90-1,00 (3H, t).	<i>terc</i> -pentil carbonato de clorometilo
7407		5,70 (2H, s); 4,40-4,50 (1H, t); 1,50 (6H, s); 1,90-2,00 (2H, c); 0,90-1,00 (14H, s).	(2,4-dimetilpentan-3-il)carbonato de clorometilo
7408		5,80 (2H, s); 4,10-4,18 (2H, c); 1,10-1,30 (1H, t); 0,60-0,70 (2H, m); 0,42-0,50 (2H, m).	(ciclopropilmetil)carbonato de clorometilo
7409		5,70 (2H, s); 4,60-4,70 (1H, t); 1,80-1,85 (1H, c); 1,20 (3H, d); 0,95 (6H, d).	(3-metilbutan-2-il) carbonato de clorometilo
7410		5,70 (2H, s); 4,65-4,75 (1H, m); 1,40-1,60 (2H, m); 1,20-1,30 (3H, d); 0,95 (3H, m).	(clorometil)carbonato de (S)- <i>sec</i> -butilo
7411		5,78 (2H, s); 4,65-4,75 (1H, m); 1,40-1,60 (2H, m); 1,30 (3H, d); 0,95 (3H, m).	(clorometil)carbonato de (R)- <i>sec</i> -butilo
7412		4,98-5,00 (1H, m); 2,36-2,42 (2H, m); 2,10-2,20 (2H, m); 1,80-1,90 (1H, m), 1,59-1,61 (1H, m).	carbonato de clorometilciclobutilo
7413		5,65-5,80 (m, 2H), 4,95-5,15 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,25-1,35 (m, 2H).	(1-metoxipropan-2-il)carbonato de clorometilo

(continuación)

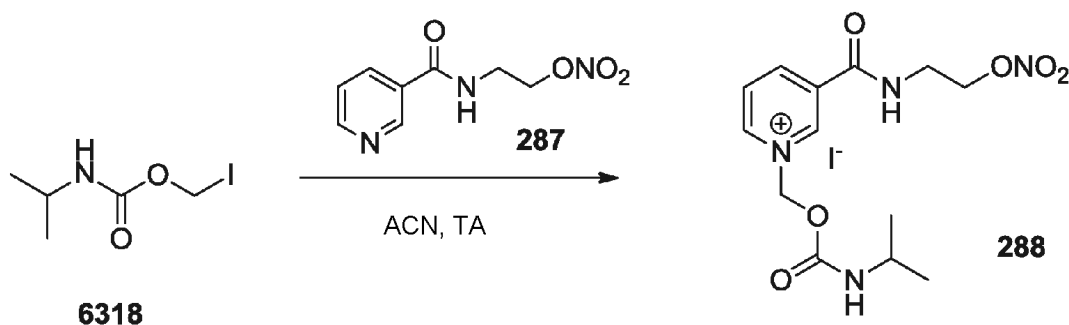
N.º	ESTRUCTURA	RMN, RMN <sup>1</sup> H (300 MHz; CDCl <sub>3</sub> ) δ	Nombre IUPAC
7414		5,75 (s, 2H), 4,70-4,90 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,25-1,35 (m, 2H), 0,80-0,95 (m, 3H).	(clorometil) carbonato de sec-butilo
7415		5,75 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,62-1,90 (m, 9H).	(1-metilciclopentil) carbonato de clorometilo
7416		1,25-1,40 (d, 6H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,75 (s, 2H)	isopropil carbonato de clorometilo
7417		1,25-1,40 (d, 6H), 4,25-4,35 (m, 1H), 5,75 (c, 2H); 1,9 (d, 3H)	isopropil carbonato de 1-cloroetilo
7418		7,38-7,45 (m, 5H); 5,1 (s, 2H); 6,1 (s, 2H)	(yodometil) carbonato de bencilo
7419		1,6 (d, 3H); 7,38-7,40 (m, 5H); 5,4 (c, 1H); 6,1 (s, 2H);	(1-feniletil) carbonato de (S)-yodometilo
7420		1,6 (d, 3H); 7,38-7,40 (m, 5H); 5,4 (c, 1H); 6,1 (s, 2H);	(1-feniletil)carbonato de (R)-yodometilo

En consecuencia, como una persona con una habilidad habitual en la técnica comprenderá fácilmente a partir de las enseñanzas del presente documento, los reactivos de modificación de los ejemplos pueden sintetizarse con una gran diversidad según se enseña y se desvela en, incluyendo, pero sin limitación, los ejemplos específicos proporcionados en el presente documento, incluyendo los de las Tablas 3, 4 y 5. Como tal, un aspecto de los ejemplos es por tanto la capacidad de adaptar los sustituyentes a la familia de reactivos desvelados en la Figura 1 para que se ajusten a una aplicación particular u obtener el resultado deseado.

5

**Ejemplo de modificaciones químicas de fármacos/compuestos biológicamente activos con nitrógeno aromático como heteroátomo.**

**Esquema 28: Síntesis de forma modificada de Nicorandilo**



10

A una solución de nicorandilo, (nitrato de 2-(nicotinamido)-etilo) [287], (0,28 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (3 ml) se añadió gota a gota isopropil carbamato de yodometilo [6318] (0,28 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a TA. Se controló que la reacción se había completado por TLC. El exceso de acetonitrilo se retiró al vacío con un evaporador rotatorio Buchi. El material en bruto resultante se disolvió en una cantidad mínima de MeOH y se lavó con un exceso de éter. Este procedimiento se repitió dos veces para obtener un producto sólido prácticamente puro, yoduro de 1-((isopropilcarbamoyloxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoyl)piridin-1-io [288], que se secó a alto vacío para obtener el producto en forma de un sólido pegajoso de color amarillo (0,085 g, 88 %). m/z: 327 (M<sup>+</sup>)

15

RMN <sup>1</sup>H [DMSO, 300 MHz]: δ ppm 9,54 (s, 1H), 9,43 - 9,46 (m, 1H), 9,27 - 9,29 (d, 1H), 9,01 - 9,04 (d, 1H), 8,33 - 8,38 (m, 1H), 7,86 - 7,88 (m, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,67 - 4,70 (t, 2H), 3,69 - 3,74 (m, 2H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 1,04 - 1,11 (m, 6H)

20



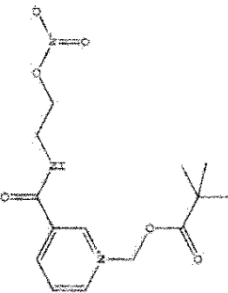
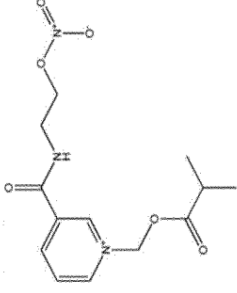
Otras modificaciones químicas de nicorandilo se consiguieron usando un procedimiento sintético general con diversos reactivos de metil formilo sustituido para obtener las estructuras de la **Tabla 6**, que se caracterizaron usando técnicas espectroscópicas, tales como EM y/o RMN <sup>1</sup>H.

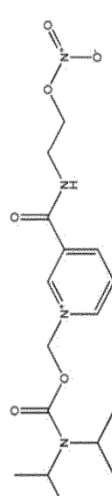
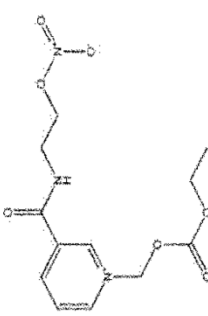
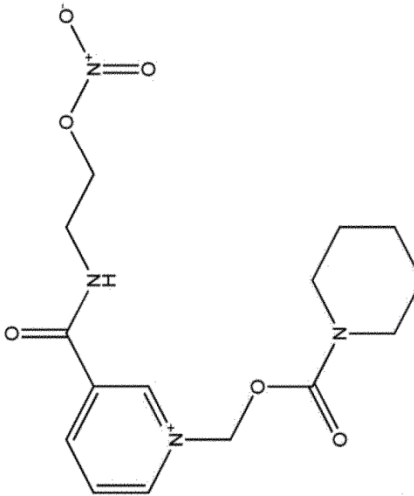
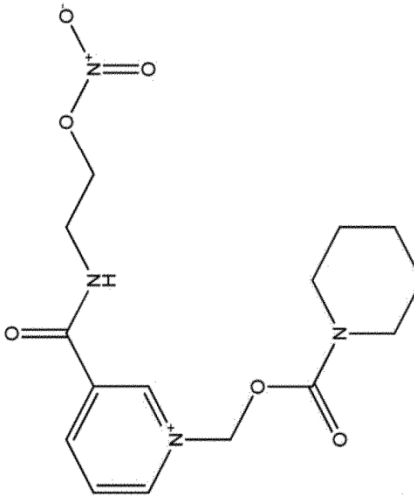
- 5 Estos compuestos fueron probados para sus parámetros farmacocinéticos y se descubrió que eran más activos que el nicorandril. Los datos de PK correspondientes a los compuestos se presentan en la **Tabla 6**.

Los datos de PK de los compuestos se probaron siguiendo el protocolo siguiente:


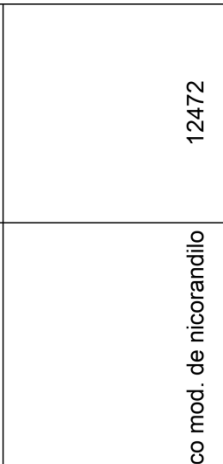
- 10 unas ratas hembra Sprague Dawley (SD), 3 por grupo, se dosificaron después del ayuno nocturno por vía oral (mediante sonda) con imatinib y sus fármacos modificados en agua destilada (5 ml/kg) a un nivel de dosis de 3 mg/kg. Se recogió sangre por sangrado en serie a las 0,16 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h en tubos heparinizados. Las muestras de sangre se centrifugaron a 10.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C para obtener el plasma, que fueron aspiradas en tubos etiquetados separados y almacenados a -80 °C. Se usaron 400 ng/ml de Verapmil en acetonitrilo como disolvente de extracción del fármaco para extraer el fármaco del plasma. Se añadió disolvente de extracción al plasma, se agitó en vórtex y se agitó en un agitador durante 10 minutos, centrifugado a 10000 rpm durante 10 minutos a 4 °C. El sobrenadante se mantuvo para análisis.
- 15 Se generaron curvas de calibración de acetonitrilo y plasma y se determinó el porcentaje de fármaco recuperado del plasma. Se realizó un análisis cuantitativo mediante espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida usando un control de reacción múltiple (API3000 CL-EM/EM).  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ , AUC y  $t_{1/2}$  se calcularon usando un Graph Pad PRISM versión 5.04.

**Tabla 6: Algunos ejemplos de modificaciones químicas de nicorandil y sus parámetros farmacocinéticos determinados en ratones suizos a 3 mpk por vía oral ( $T_{máx}$ ,  $C_{máx}$ , AUC (área bajo la curva) y  $T_{1/2}$ )**

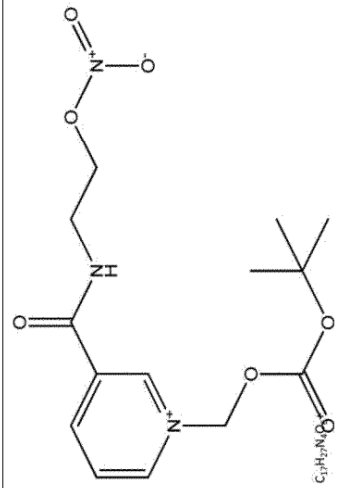
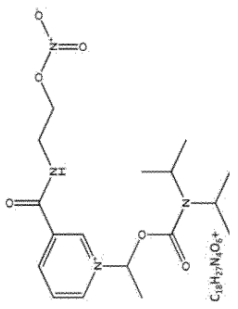
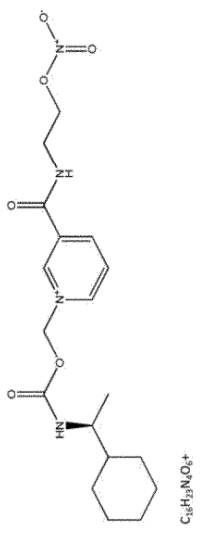
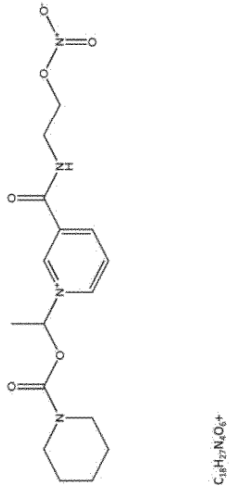
Estructura	Número de compuesto	Nombre del compuesto	Valor de PK (AUC) (nM x h)
 <p style="text-align: center;"><math>C_{11}H_{13}NO_6</math></p>	4155	Nicorandilo	20441
 <p style="text-align: center;"><math>C_{23}H_{37}N_2O_6^+</math></p>	8501	Fármaco mod. de nicorandilo	20634
 <p style="text-align: center;"><math>C_{23}H_{37}N_2O_6^+</math></p>	8502	Fármaco mod. de nicorandilo	10273
 <p style="text-align: center;"><math>C_{23}H_{37}N_2O_6^+</math></p>	8503	Fármaco mod. de nicorandilo	15024

(continuación)		Número de compuesto	Nombre del compuesto	Valor de PK (AUC) (nM x h)
Estructura	 <chem>CC(C)N(C(C)C)C(=O)OCCN1CCN(C1)C(=O)NCCC[N+](=O)[O-]</chem>	8504	Fármaco mod. de nicorandilo	32164
	 <chem>CCOC(=O)OCCN1CCN(C1)C(=O)NCCC[N+](=O)[O-]</chem>	8505	Fármaco mod. de nicorandilo	11062
	 <chem>CC(C)N(C(C)C)C(=O)OCCN1CCN(C1)C(=O)NCCC[N+](=O)[O-]</chem>	8506	Fármaco mod. de nicorandilo	57049
	 <chem>CC(C)N(C(C)C)C(=O)OCCN1CCN(C1)C(=O)NCCC[N+](=O)[O-]</chem>	8507	Fármaco mod. de nicorandilo	4476

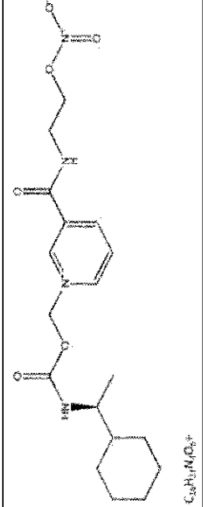
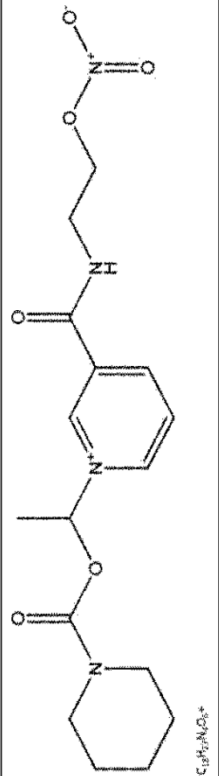
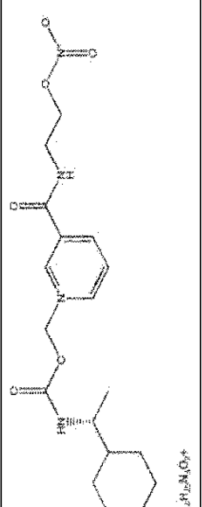
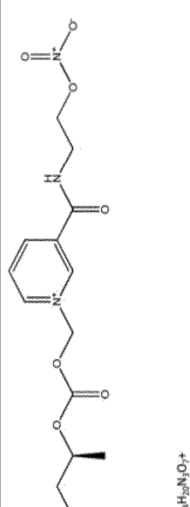
(continuación)

Estructura	Número de compuesto	Nombre del compuesto	Valor de PK (AUC) (nM x h)
 <p><math>C_{14}H_{19}N_3O_6^+</math></p>	8508	Fármaco mod. de nicorandilo	28461
 <p><math>C_{14}H_{19}N_3O_6^+</math></p>	8509	Fármaco mod. de nicorandilo	12472

(continuación)

Estructura	Número de compuesto	Nombre del compuesto	Valor de PK (AUC) (nM x h)
 <p><math>C_{17}H_{27}N_3O_6^+</math></p>	8510	Fármaco mod. de nicorandilo	16135
 <p><math>C_{18}H_{27}N_3O_6^+</math></p>	8515	Fármaco mod. de nicorandilo	46438
 <p><math>C_{18}H_{27}N_3O_6^+</math></p>	8520	Fármaco mod. de nicorandilo	19488
 <p><math>C_{18}H_{27}N_3O_6^+</math></p>	8525	Fármaco mod. de nicorandilo	33154

(continuación)

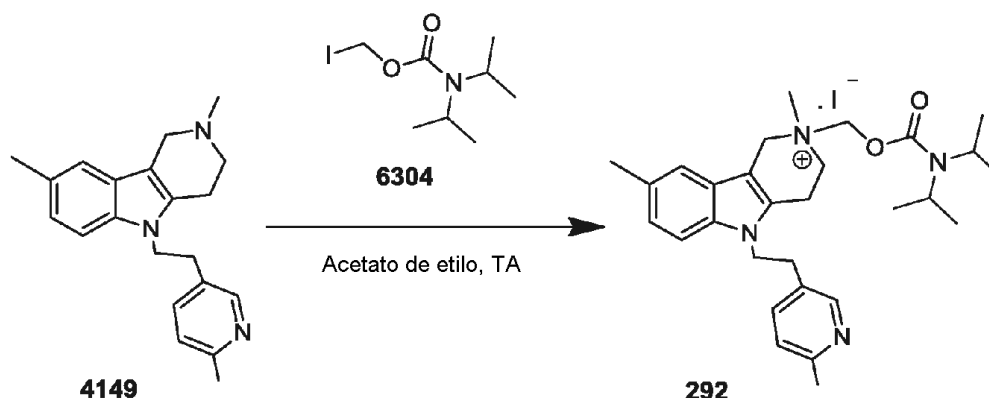
Estructura	Número de compuesto	Nombre del compuesto	Valor de PK (AUC) (nM x h)
 <p><math>C_{28}H_{31}N_3O_5^+</math></p>	8550	Fármaco mod. de nicorandilo	19488
 <p><math>C_{28}H_{31}N_3O_5^+</math></p>	8555	Fármaco mod. de nicorandilo	33154
 <p><math>C_{28}H_{31}N_3O_5^+</math></p>	8560	Fármaco mod. de nicorandilo	10007
 <p><math>C_{28}H_{31}N_3O_5^+</math></p>	8565	Fármaco mod. de nicorandilo	23680



En consecuencia, como una persona con una habilidad habitual en la técnica comprenderá fácilmente a partir de las enseñanzas del presente documento, los reactivos de modificación pueden sintetizarse con una gran diversidad según se enseña y se desvela en, incluyendo, pero sin limitación, los ejemplos específicos proporcionados en el presente documento. Según se enseña en el presente documento y se ilustra en el presente documento, la modificación de acuerdo con las enseñanzas de los ejemplos proporciona un procedimiento fácil y flexible de variación de diversos parámetros farmacocinéticos de un compuesto biológicamente activo.

**Ejemplo de modificaciones químicas de fármacos/compuestos biológicamente activos con nitrógeno terciario alifático como heteroátomo**

**Esquema 31: Síntesis de forma modificada de Dimebon, Derivado I**



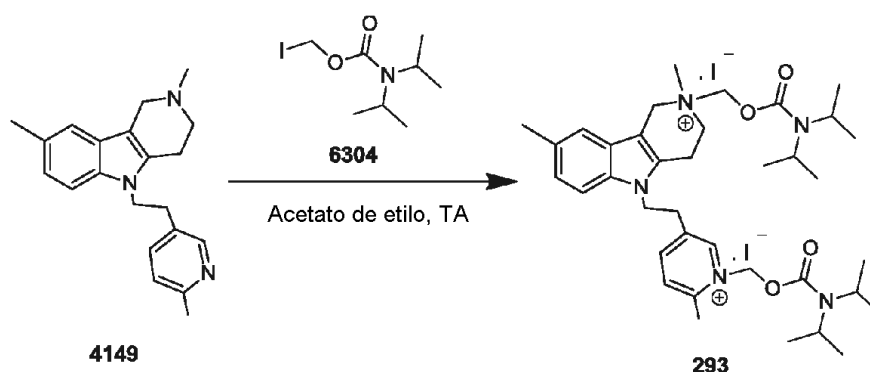
10

**Procedimiento:**

A una solución agitada de Dimebon, 2,8-dimetil-5-(2-(6-metilpiridin-3-il)etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol [4149], (0,070 g, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) en acetato de etilo se añadió di-isopropil carbonato de yodometilo [6304] (0,057 g, 0,20 mmol, 0,9 equiv.) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 a 6 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración con succión y se lavó cuatro veces con acetato de etilo, seguido de un lavado adicional con éter dietílico para obtener un sólido de color amarillo pálido, que se secó al vacío a TA para producir el producto deseado, yoduro de 2-(((diisopropilcarbamoil)oxi)metil)-2,8-dimetil-5-(2-(6-metilpiridin-3-il)etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-io [292] (0,020 g, 15 %).  
m/z: 477,3

20

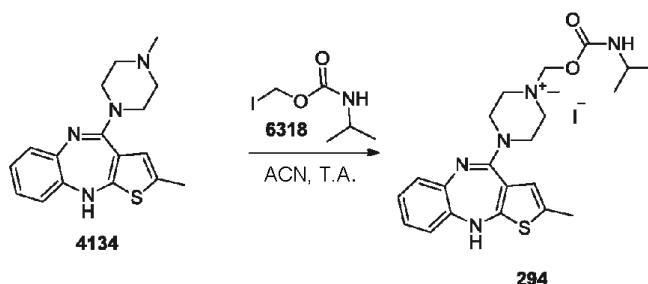
**Esquema 32: Síntesis de forma modificada de Dimebon, Derivado II**



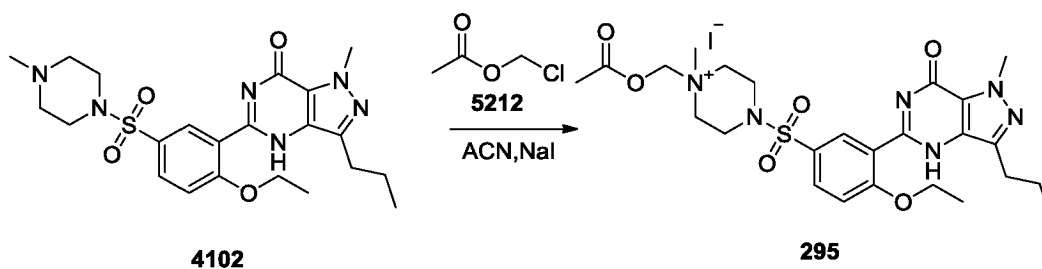
**Procedimiento:**

Se añadió diisopropil carbamato de yodometilo [6304] (0,134 g, 0,47 mmol, 5,0 equiv.) a una solución agitada de Dimebon [4149] (0,030 g, 0,094 mmol, 1,0 equiv.) en acetato de etilo a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 a 6 horas. El precipitado resultante se filtró con succión y se lavó cuatro veces con acetato de etilo, seguido de un lavado adicional con éter dietílico para obtener un sólido de color amarillo pálido, que se secó al vacío a TA para producir el producto deseado, diyoduro de 2-(((di-isopropilcarbamoil)oxi)metil)-5-(2-(1-(((diisopropilcarbamoil)oxi)metil)-6-metilpiridin-1-io-3-il)etil)-2,8-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2-io [293] (0,033 g, 39 %).  
m/z: 317,8

30

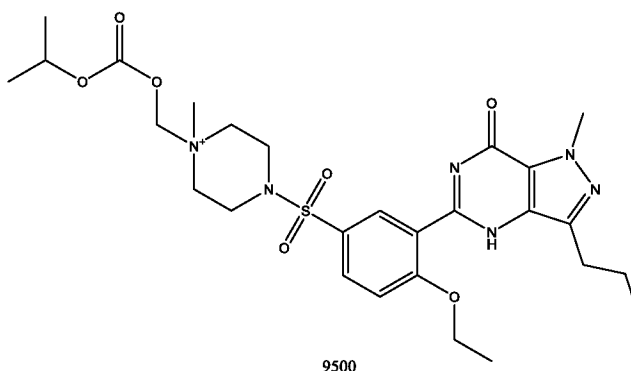
**Esquema 33: Síntesis de formas modificadas de Olanzapina****Procedimiento:**

5 A una solución agitada de Olanzapina, (2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepina) **[4134]** (0,025 g, 0,086 mmol, 1,0 equiv.) en ACN se añadió isopropilcarbamato de yodometilo **[6318]** (0,20 g, 0,086 mmol, 1,0 equiv.) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante cuatro a 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se trituró con éter dietílico (5 ml x 2) para dar el producto deseado **[294]**, yoduro de 1-((isopropilcarbamoyloxi)metil)-1-metil-4-(2-metil-10H-benzo[b]tieno[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)piperazin-1-io (0,013 g, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo.

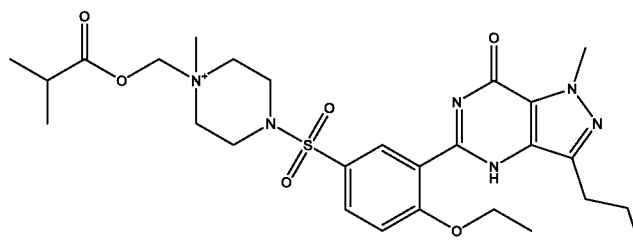
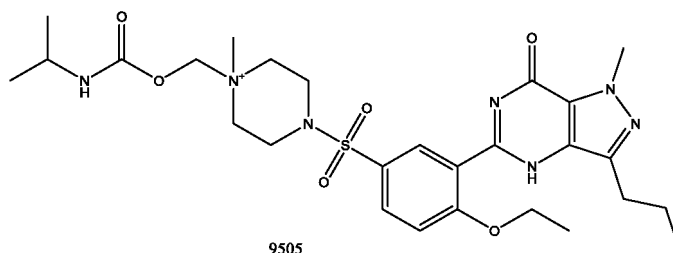
**Esquema 34: Síntesis de formas modificadas de Sildenafil****Procedimiento:**

15 Se añadieron acetato de clorometilo **[5212]** (0,007 g, 0,063 mmol, 1,0 equiv.) y yoduro sódico (0,018 g, 0,063 mmol, 3,0 equiv.) a una solución agitada de Sildenafil **[4102]** (0,03 g, 0,063 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (3 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 a 48 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. Se añadió DCM al producto en bruto para precipitar yoduro sódico, que se separó por filtración y el filtrado se evaporó para obtener un sólido de color blanco. El producto se secó al vacío a temperatura ambiente para producir **[295]**, yoduro de 1-(acetoximetil)-4-((4-etoxi-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)sulfonyl)-1-metilpiperazin-1-io (0,14 g, 42 %).

Otros derivados de Sildenafil también pueden prepararse de una manera similar. Los derivados de Sildenafil de acuerdo con la presente invención son de la siguiente manera:



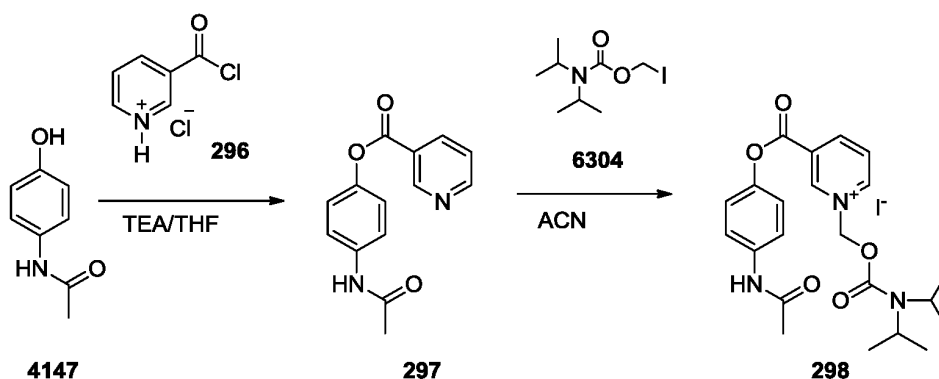
9500



**Ejemplos de modificaciones químicas de fármacos/compuestos biológicamente activos con alcohol/fenol como grupo funcional**

5

**Esquema 35: Síntesis de formas modificadas de Paracetamol, Derivado I**



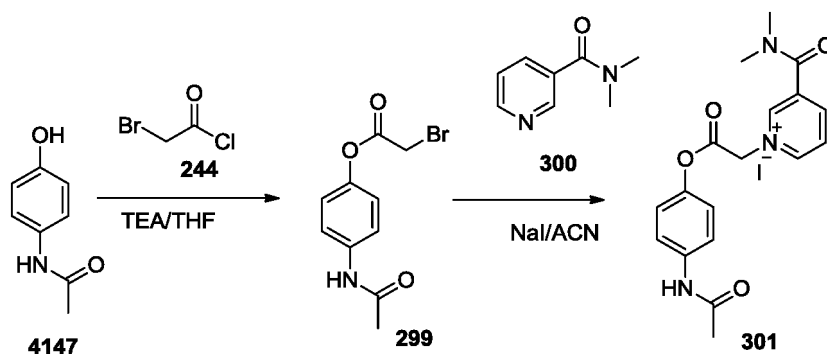
**Etapa 1:**

Se añadió TEA (1,2 ml, 8,6 mmol, 5,0 equiv.) a una solución de Paracetamol **[4147]** (0,26 g, 1,7 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco en una atmósfera de argón. A 0 °C, se añadió clorhidrato de cloruro de nicotinoilo **[296]** (1,53 g, 8,6 mmol, 5,0 equiv.) a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de 24 h, el disolvente orgánico se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y después con salmuera (10 ml), seguido de secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación de los disolventes proporcionó un sólido de color blanco, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 4 %: DCM, sílice de malla 100-200) para dar el producto nicotinato de 4-acetamidofenilo **[297]** (0,34 g, 78 %).  
m/z: 257

**Etapa 2:**

A una solución de nicotinato de 4-acetamidofenilo **[297]**, (0,05 g, 1,95 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (4 ml) se añadió diisopropilcarbamato de yodometilo **[6304]** (0,055 g, 1,95 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a TA. La reacción se controló por TLC. Se retiró acetonitrilo al vacío y la mezcla en bruto resultante se lavó con éter dietílico (10 ml) para dar un producto sólido de color amarillo pálido, yoduro de 3-((4-acetamidofenoxy)carbonil)-1-(((diisopropilcarbamoyl)oxi)metil)piridin-1-ilo **[298]** (0,086 g, 81 %).  
m/z: 414

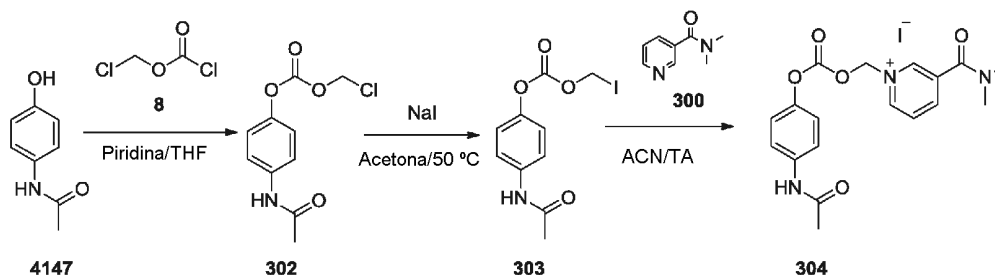
**Esquema 36: Síntesis de formas modificadas de Paracetamol, Derivado II**

**Etapa 1:**

Se añadió TEA (0,28 ml, 1,98 mmol, 3,0 equiv.) a una solución de Paracetamol **[4147]** (0,10 g, 0,66 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco, en una atmósfera de argón. A 0 °C, se añadió cloruro de bromoacetilo **[244]** (0,123 g, 0,79 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de 24 h, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recogió en diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y después con salmuera (10 ml), seguido de secado de la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del disolvente proporcionó un sólido de color blanco, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0,5 %: DCM, sílice de malla 100-200) para dar el producto 2-bromoacetato de 4-acetamidofenilo **[299]** (0,05 g, 28 %).  
m/z: 272

**Etapa 2:**

Se añadió yoduro sódico (0,083 g, 5,52 mmol, 3,0 equiv.) a una solución de 2-bromoacetato de 4-acetamidofenilo **[299]** (0,05 g, 1,84 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (5 ml), seguido de la adición de dimetil nicotinamida **[300]** (0,027 g, 1,84 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a 40 °C durante 48 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se recogió en DCM para precipitar el exceso de yoduro sódico y bromuro sódico, que se retiró por filtración y el filtrado se evaporó para obtener un sólido de color amarillo, que se lavó con éter dietílico (10 ml) y después se secó al vacío para producir un sólido de color amarillo claro, yoduro de 1-(2-(4-acetamidofenoxy)-2-oxoetil)-3-(dimetilcarbamoil)piridin-1-ilo **[301]**, (0,038 g, 44 %)  
m/z: 342

**Esquema 37: Síntesis de formas modificadas de Paracetamol, Derivado III****Etapa 1:**

Se añadió piridina (0,375 g, 47,5 mmol, 2,5 equiv.) a una solución de cloroformiato de clorometilo (CMCF) **[8]** (0,294 g, 22,8 mmol, 1,2 equiv.) en THF seco (10 ml) en una atmósfera de argón a 0 °C. A 0 °C, se añadió una solución de Paracetamol **[4147]** (0,30 g, 19,0 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (15 ml), una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml), HCl diluido (10 ml), seguido de salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación de los disolventes al vacío dio un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 2 %: DCM, malla 100-200) para producir un producto de color blanquecino, (clorometil)carbonato de 4-acetamidofenilo **[302]** (0,33 g, 68 %).  
m/z: 244

**Etapa 2:**

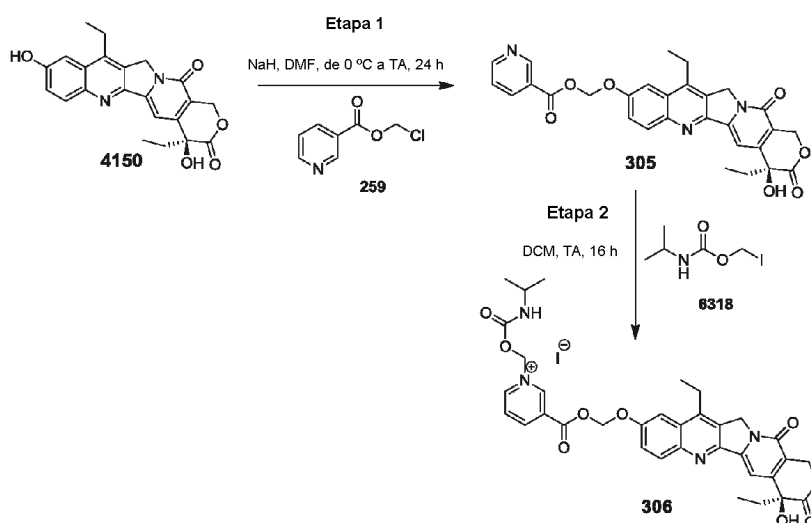
Se añadió yoduro sódico (0,454 g, 107 mmol 3,7 equiv.) a una solución de (clorometil)carbonato de 4-acetamidofenilo **[302]** (0,20 g, 29 mmol, 1,0 equiv.) en acetona. La mezcla de reacción resultante se calentó durante 6 h a 50 °C. El

progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de sílice (malla 100-200). Le lecho de sílice se lavó varias veces con acetona y las fracciones se recogieron y se evaporaron al vacío para producir el producto deseado, (yodometil)carbonato de 4-acetamidofenilo **[303]** (0,27 gm, 98 %).  
m/z: 336

### Etapa 2:

Se añadió dimetil nicotinamida **[300]** (0,022 g, 15 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de (yodometil)carbonato de 4-acetamidofenilo **[303]** (0,05 g, 15,0 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo seco (2 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 días a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) para dar el producto deseado, yoduro de 1-(((4-acetamidofenoxi)carbonil)oxi)metil)-3-(dimetilcarbamoil)piridin-1-ilo **[304]** (0,021 g, 29 %).  
m/z: 358

### Esquema 38: Síntesis de formas modificadas del procedimiento SN-38



### Etapa 1:

Se añadió en porciones NaH (0,012 g, 0,51 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de SN-38, (S)-4,11-dietil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona **[4150]** (0,20 g, 0,51 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 min más. A la mezcla de reacción, se añadió gota a gota nicotinato de clorometilo **[259]** (0,087 g, 0,51 mmol, 1,0 equiv.) disuelto en DMF mientras se mantenía la temperatura a 0 °C. Después, se dejó que la reacción llegara a TA y se agitó durante una noche. La masa de reacción se inactivó con la adición de agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El producto en bruto resultante se purificó en cromatografía en columna (MeOH al 2 %: DCM, gel de sílice malla 100-200) para producir un sólido de color amarillo pálido, nicotinato de (S)-((4,11-dietil-4-hidroxi-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahidro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9-il)oxi)metilo **[305]** (0,036 g, 13 %).  
m/z = 528

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz): δ ppm 9,36 (s, 1H); 8,95 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,23 - 8,25 (dd, 2H); 7,84 (d, 1H); 7,69 - 7,72 (m, 1H); 7,29 (d, 1H); 6,50 - 6,53 (m, 1H); 6,01 - 6,04 (d, 1H); 5,75 (s, 1H); 5,29 (s, 2H); 4,80 - 4,84 (s a, 1H); 4,67 (a, 1H); 4,03-4,09 (s a, 1H); 3,31 - 3,33 (m, 2H); 1,82 - 1,92 (m, 2H); 1,29 - 1,34 (t, 3H); 0,85 - 0,93 (t, 3H)

### Etapa 2:

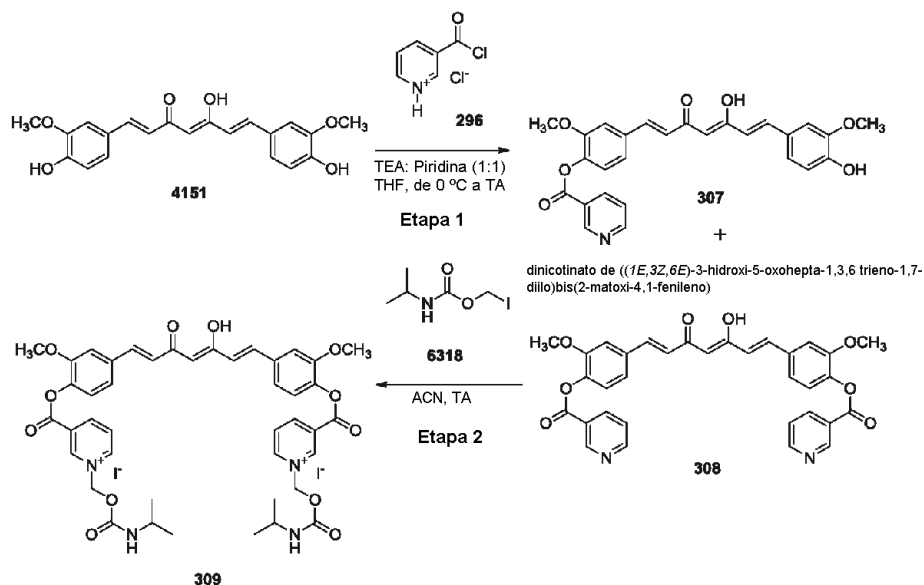
Se añadió isopropilcarbamoato de yodometilo **[6318]** (0,007 g, 0,028 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de nicotinato de (S)-((4,11-dietil-4-hidroxi-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahidro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9-il)oxi)metilo **[305]** (0,015 g, 0,028 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. El DCM se evaporó a presión reducida se lavó concienzudamente con éter dietílico para producir **[306]**, en forma de un sólido de color amarillo, yoduro de (S)-3-(((4,11-dietil-4-hidroxi-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahidro-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-9-il)oxi)metoxi)carbonil)-1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)piridin-1-ilo (0,018 g, 85 %).

m/z: 643

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz; DMSO): δ 9,98 (s, 1H); 9,39-9,46 (d, 1H); 9,36 (d, 1H); 8,45 - 8,49 (t, 1H); 8,28 - 8,29 (dd, 2H); 7,25 (s, 1H); 6,50 - 6,53 (m, 3H); 6,04 - 6,07 (d, 1H); 5,39 - 5,42 (s, 2H); 4,80 - 4,87 (a, 1H); 4,72 (a, 1H); 4,03 - 4,09

(a, 1H); 3,36 (m, 1H); 3,07 - 3,11 (m, 2H); 1,84 - 1,90 (m, 2H); 1,29 - 1,34 (t, 3H); 1,06 - 1,11 (m, 6H); 0,85 - 0,93 (t, 3H)

### Esquema 39: Síntesis de formas modificadas de Curcumina



#### 5 Etapa 1:

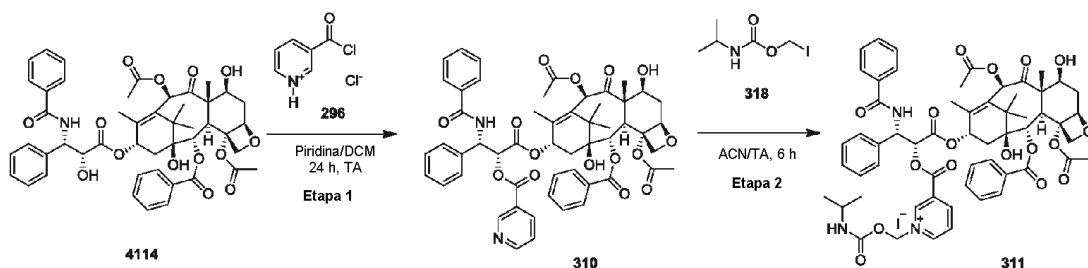
A una solución de clorhidrato de cloruro de nicotinoilo **[296]** (0,725 g, 4,0 mmol, 1,5 equiv.) en THF (30 ml) se añadió gota a gota TEA (1 ml, x mmol, y equiv.) a 0 °C. Después, se añadió una solución de Curcumina, (1E,4Z,6E)-5-hidroxi-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)hepta-1,4,6-trien-3-ona **[4151]** (1,0 g, 2,7 moles, 1,0 equiv.) y piridina (1 ml) en THF (10 ml) a la misma temperatura. La temperatura de reacción se aumentó gradualmente a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a TA. La reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó sucesivamente con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (75 ml) y agua (100 ml). La fase de EtOAc se separó, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida para producir un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando (MeOH al 2 %: DCM, malla 100 - 200) para obtener el producto deseado, nicotinato de 4-((1E,4Z,6E)-5-hidroxi-7-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-oxohepta-1,4,6-trien-1-il)-2-metoxifenilo **[307]** en forma de un sólido de color amarillo (0,30 g, 23 %).  
m/z: 579

También se generó un sólido de color amarillo correspondiente a dinicotinato de ((1E,3Z,6E)-3-hidroxi-5-oxohepta-1,3,6-trieno-1,7-dil)bis(2-metoxi-4,1-fenileno) **[308]** (0,03 g, 2,3 %).  
m/z: 474.

#### 20 Etapa 2:

El Compuesto **[308]** [dinicotinato de ((1E,3Z,6E)-3-hidroxi-5-oxohepta-1,3,6-trieno-1,7-dil)bis(2-metoxi-4,1-fenileno)] (0,02 g, 0,035 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en el disolvente ACN (1 ml), seguido de la adición de **[6318]** (0,018 g, 0,076 mmol, 2,2 equiv.) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente durante una noche a TA. La reacción se controló por TLC. El exceso de acetonitrilo se evaporó al vacío para obtener un producto en bruto que al triturarse con acetato de etilo (5 ml), seguido de éter dietílico (10 ml) dio un sólido de color amarillo, diyoduro de 3,3'-((((1E,3Z,6E)-3-hidroxi-5-oxohepta-1,3,6-trieno-1,7-dil)bis(2-metoxi-4,1-fenileno))bis(oxi))bis(carbonil))bis(1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)piridin-1-io), **[309]** (0,017 g, 46 %).  
m/z: 405,

### Esquema 40: Síntesis de formas modificadas de Paclitaxel, Derivado I

**Etapa 1:**

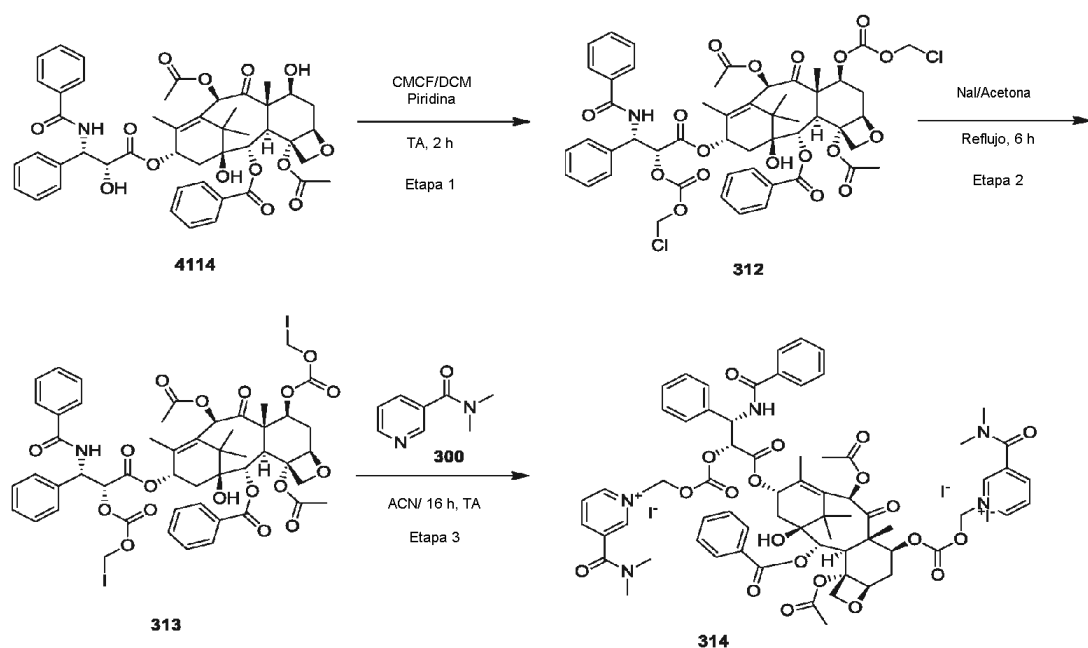
5 Se añadieron 4 gotas de piridina a una solución de Paclitaxel **[4114]** (0,10 g, 0,117 mmol 1,0 equiv.) en diclorometano seco en una atmósfera de argón. A 0 °C, se añadió clorhidrato de cloruro de nicotinoilo **[296]** (0,17 g, 1,17 mmol 10,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 24 horas, la mezcla se diluyó con diclorometano (25 ml) y se lavó con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y salmuera (10 ml), seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación de los disolventes proporcionó un sólido de color amarillo residual, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 %: ciclohexano, sílice de malla 100-200) para obtener un sólido de color blanco **[310]**, diacetato de (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-9-(((2R,3S)-3-benzamido-2-(nicotinoiloxi)-3-fenilpropanoilo)oxi)-12-(benzoiloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahido-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxeto-6,12b-diilo, (0,05 g, 45 %)

m/z: 959,2

**Etapa 2:**

15 Se añadió isopropilcarbamato de yodometilo **[6318]** (0,003 g, 10 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de **[310]** (0,01 g, 10,0 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo seco, en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 6 horas a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se evaporó en una bomba de alto vacío para dar un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se trituró con éter dietílico (2 x10 ml) para obtener un sólido de color amarillo **[311]**, yoduro de 3-(((1S,2R)-1-benzamido-3-(((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-diacetoxi-12-(benzoiloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahido-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxet-9-il)oxi)-3-oxo-1-fenilo propan-2-il)oxi)carbonil)-1-((isopropilcarbamoil)oxi)metil)piridin-1-ilo, (0,01 g, 90 %).

m/z: 1075,2

**Esquema 41: Síntesis de formas modificadas de Paclitaxel, Derivado II**

25

**Etapa 1:**

Se añadió piridina (0,026 g, 23,0 mmol, 2,0 equiv.) a una solución de cloroformiato de clorometilo (CMCF) **[8]** (0,02 g, 23,0 mmol, 2,0 equiv.) en diclorometano seco en una atmósfera de argón a 0 °C. A 0 °C, se añadió una solución de Paclitaxel **[4114]** (0,10 g, 11,7 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano seco a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml), se lavó con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y salmuera (10 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación del disolvente al vacío dio un sólido de color blanco, **[312]**, diacetato de (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-9-(((2R,3S)-3-benzamido-2-(((clorometoxi)carbonil)oxi)-3-fenilpropanoil)oxi)-12-(benzoíloxi)-4-(((clorometoxi)carbonil)oxi)-11-hidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a, 3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11- metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxeto-6,12b-diilo, (0,11 g, 90 %) m/z: 1038,3

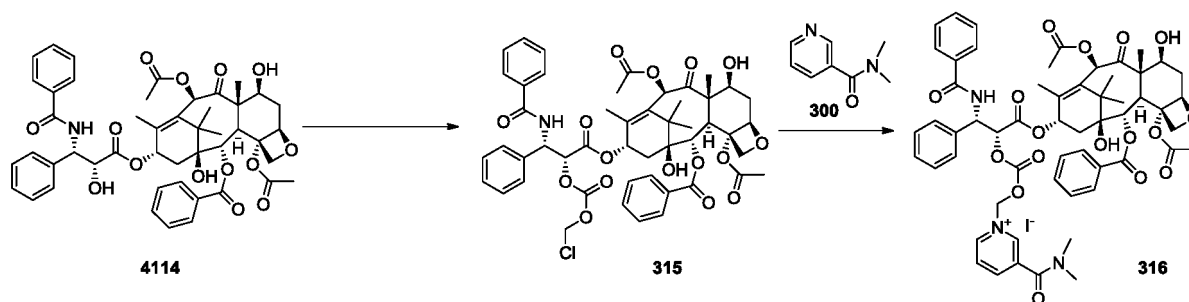
### Etapa 2:

Se añadió yoduro sódico (0,022 g, 145,0 mmol, 5 equiv.) a una solución de **[312]** (0,03 g, 29,0 mmol, 1 equiv.) en acetona. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 6 h a 60 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de sílice (malla 100-200). El lecho de sílice se lavó con acetona, que se recogió y se evaporó al vacío para producir un sólido de color blanco **[313]**, diacetato de (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-9-(((2R,3S)-3-benzamido-2-(((yodometoxi)carbonil)oxi)-3-fenilpropanoil)oxi)-12-(benzoíloxi)-11-hidroxi-4-(((yodometoxi)carbonil)oxi)-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a, 3,4,4a, 5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxeto-6,12b-diilo, (0,02 g, 70 %) m/z: 1221,7

### Etapa 3:

Se añadió nicotinato de dimetilo **[300]** (0,003 g, 20,0 mmol, x equiv.) a una solución de **[313]** (0,01 g, 10,0 mmol, x equiv.) en acetonitrilo seco (y ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró en una bomba de alto vacío para dar un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se trituró con éter dietílico (10 ml x 2) para dar un sólido de color amarillo **[314]**, diyoduro de mono(1-((((((1S,2R)-1-benzamido-3-(((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-diacetoxi-12-(benzoíloxi)-4-(((3-(dimetilcarbamoil)piridin-1-ilo-1-il)metoxi)- carbonil)oxi)-11-hidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxet-9-il)oxi)-3-oxo-1-fenilpropan-2-il)oxi)carbonil)oxi)metil)-3-(dimetilcarbamoil)piridin-1-ilo) (0,014 g, 60 %) m/z: 1268

Esquema 42: Síntesis de formas modificadas de Paclitaxel, Derivado III



### Etapa 1:

Se añadió DIPEA (0,026 g, 46,0 mmol, 4,0 equiv.) a una solución de cloroformiato de clorometilo (CMCF) **[8]** (0,04 g, 23,0 mmol, 4,0 equiv.) en diclorometano seco en una atmósfera de argón a 0 °C. A la mezcla de reacción anterior a 0 °C, se añadió una solución de Paclitaxel **[4114]** (0,10 g, 11,7 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano seco (y ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (25 ml), se lavó con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) y salmuera (10 ml) y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación de los disolventes al vacío dio un sólido de color blanco, diacetato de (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-9-(((2R,3S)-3-benzamido-2-(((clorometoxi)carbonil)oxi)-3-fenilpropanoil)oxi)-12-(benzoíloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxeto-6,12b-diilo **[315]**, (0,08 g, 70 %) m/z = 946

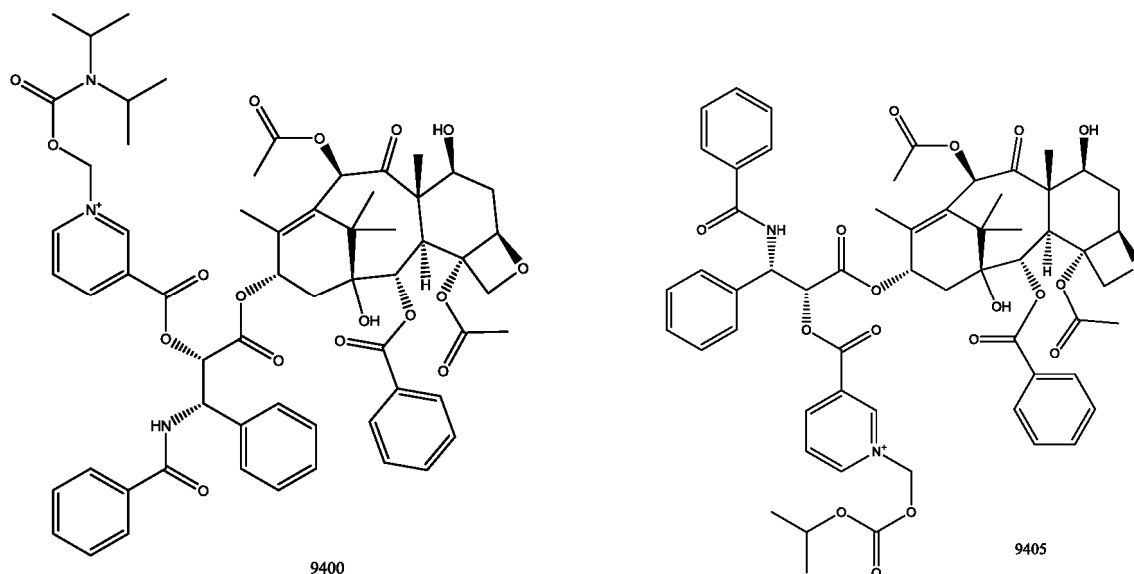
### Etapa 2:

Se añadió yoduro sódico (0,14 g, 0,42 mmol, 4,0 equiv.) a una solución de **[315]** (0,10 g, 0,116 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (5 ml), seguido de la adición de dimetil nicotinamida **[300]** (0,034 g, 0,233 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de



reacción resultante se agitó a 50 °C durante 24 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. Se añadió DCM al producto en bruto para precipitar yoduro sódico, que se separó por filtración, y el filtrado se evaporó al vacío para obtener un aceite de color amarillo, yodometil 2-(4-iso-butilfenil) propanoato de yoduro de 1-((((((1S,2R)-1-benzamido-3-(((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-diacetoxi-12-(benzoiloxi)-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxet-9-il)oxi)-3-oxo-1-fenilo propan-2-il)oxi)carbonil)oxi)metil)-3-(dimetilcarbamoil)piridin-1-ilo **[316]** (0,012 g, 10 %).  
m/z: 1060.

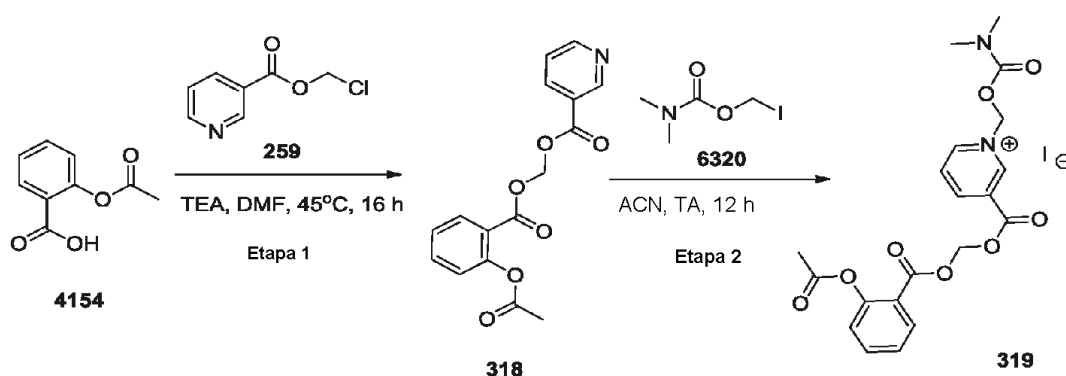
Otros derivados de Paclitaxel también pueden sintetizarse de una manera similar, por ejemplo, véanse los números de compuesto 9400 y 9405 de la siguiente manera:



**Ejemplos de modificaciones químicas de fármacos/compuestos biológicamente activos con un ácido carboxílico como grupo funcional**

**Esquema 43: Síntesis de formas modificadas de Aspirina, Derivado I:**

Derivado I:



Se añadieron TEA (0,08 ml, 0,68 mmol, 1,2 equiv.) y reactivo de metil formilo **[259]** (0,1 g, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de Aspirina **[4154]** y ácido 2-acetoxibenzoico, (0,1 g, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 16 h, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y disolución con agua. El material orgánico se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en ciclohexano, malla 100-200) para producir un producto pegajoso de color oscuro **[318]**, nicotinato de ((2-acetoxibenzoil)oxi)metilo, (0,09 g, 50 %).  
m/z: 316

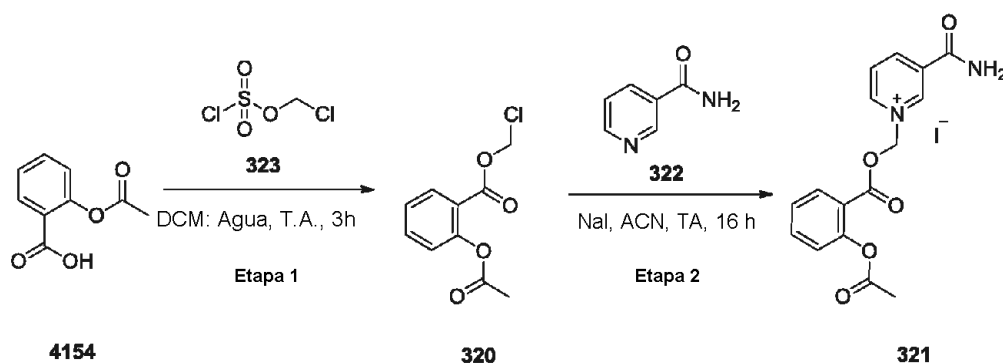
Se disolvió **[318]** (0,09 g, 0,28 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (2 ml), seguido de la adición de reactivo de dimetilcarbamato de yodometilo **[6320]** (0,078 g, 0,34 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó a TA durante 12 h. El exceso de disolvente se evaporó

al vacío para obtener un producto en bruto. El Compuesto se purificó por precipitación del producto en bruto usando DCM: éter dietílico, lo que proporcionó el sólido **[319]**, yoduro de 3-(((2-acetoxibenzoil)oxi)metoxi)carbonil)-1-(((dimetilcarbamoil)oxi)metil)piridin-1-io (0,085 g, 71 %).

m/z: 417

- 5 RMN <sup>1</sup>H [CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz]: δ 9,82-9,80, (d, 1H); 9,588, (s, 1H); 9,07-9,03, (d, H); 8,39-8,34, (t, 1H); 8,11-8,06, (d, 1H); 7,66-7,63, (t, 1H), 7,38-7,33, (t, 1H); 7,15-7,12, (d, 1H), 6,26, (s, 2H), 3,014, (s, 3H); 2,89, (s, 3H); 2,34, (s, 3H)

#### Esquema 44: Síntesis de formas modificadas de Aspirina, Derivado II:



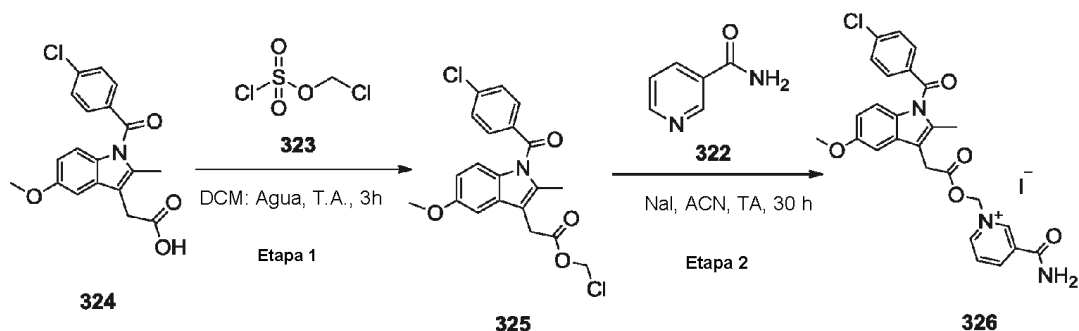
##### Etapa 1:

- 10 A una solución en agitación vigorosa de Aspirina **[4154]** (0,2 g, 1,11 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente, bicarbonato sódico (0,3 g, 4,1 mmol, 3,81 equiv.) y bisulfato de tetrabutilamonio (0,035 g, 0,11 mmol, 0,1 equiv.) en agua (5 ml) se añadió diclorometano (5 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de clorosulfato de clorometilo **[323]** (0,02 ml, 1,2 mmol, 1,1 equiv.) en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la fase de diclorometano se separó, se lavó con una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico (1 x 25 ml), se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite incoloro **[320]** (2-acetoxibenzoato de clorometilo), (0,18 mg, 71 %)
- 15 m/z: 229.

##### Etapa 2:

- 20 Se añadieron 2-acetoxibenzoato de clorometilo **[320]** (0,050 g, 0,21 mmol, 1,0 equiv.), yoduro sódico (0,098 g, 0,6 mmol, 3,0 equiv.) y nicotinamida **[322]** (0,026 g, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de la finalización, el disolvente de reacción se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) para dar el producto deseado **[321]**, yoduro de 1-(((2-acetoxibenzoil)oxi)-3-carbonil)piridin-1-io (0,01 g, 14 %)
- 25 m/z: 315

#### Esquema 45: Síntesis de formas modificadas de Indometacina



##### Etapa 1:

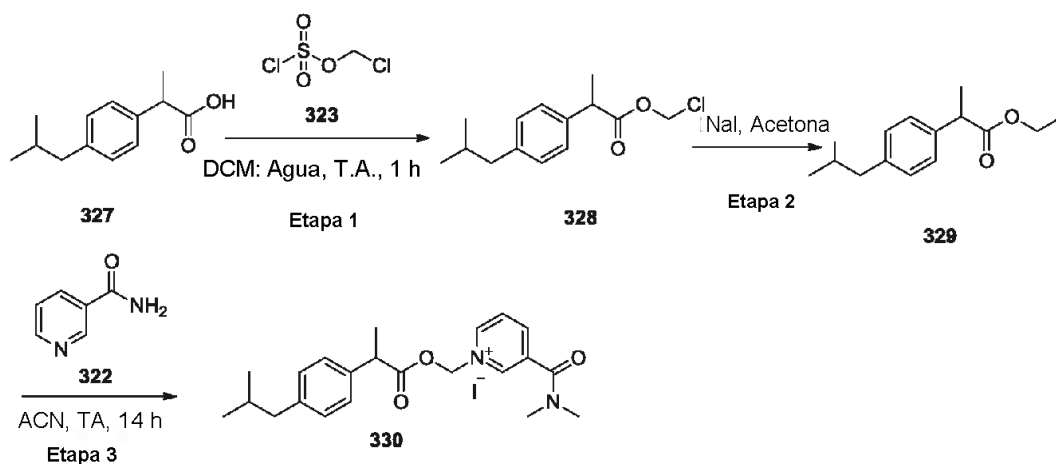
- 30 Una mezcla de Indometacina **[324]** (0,2 g, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), DCM (1 ml), agua (1 ml), bicarbonato sódico (0,126 g, 1,78 mmol, 3,81 equiv.) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,018 g, 0,056 mmol, 0,1 equiv.) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 min. Se añadió gota a gota una solución de clorosulfato de clorometilo **[323]** (0,1

ml, 0,61 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (1 ml). Este sistema bifásico se agitó a TA durante 1 h. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente al vacío dio un aceite de color amarillo **[325]** (acetato de clorometil 2-(-1-(4-clorobenzoil)-5metoxi-2-metil-1H-indol-3-ilo)), (0,16 ml, 70 %)

#### Etapa 2:

- 5 Se añadieron 2-(-1-(4-clorobenzoil)-5metoxi-2-metil-1H-indol-3il)acetato de clorometilo **[325]** (0,05 g, 0,12 mmol, 1,0 equiv.), yoduro sódico (0,055 g, 0,36 mmol, 3,0 equiv.) y nicotinamida (0,015 g, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse, el disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) para obtener el producto deseado **[326]**, yoduro de 3-carbamoiil-1-((2-(-1-(4-clorobenzoil)-5metoxi-2-metil-1H-indol-3il)acetoxi)metil)piridin-1-io (0,015 g, 25 %).
- 10

#### Esquema 46: Síntesis de formas modificadas de Ibuprofeno



#### Etapa 1:

- 15 Se agitaron Ibuprofeno **[327]** (0,1 g, 0,48 mmol, 1,0 equiv.), DCM (2 ml), agua (2 ml), bicarbonato sódico (0,131 g, 1,8 mmol, 3,81 equiv.) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,016 g, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) a 25 °C durante 2 min. A la mezcla de reacción anterior, se añadió gota a gota una solución de clorosulfato de clorometilo **[323]** (0,08 ml, 0,51 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (1 ml) y el sistema bifásico se agitó a TA durante 1 h. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación del disolvente al vacío dio el producto deseado en forma de un aceite incoloro **[328]** (2-(4-isobutilfenil)propanoato de clorometilo), (0,06 ml, 50 %)

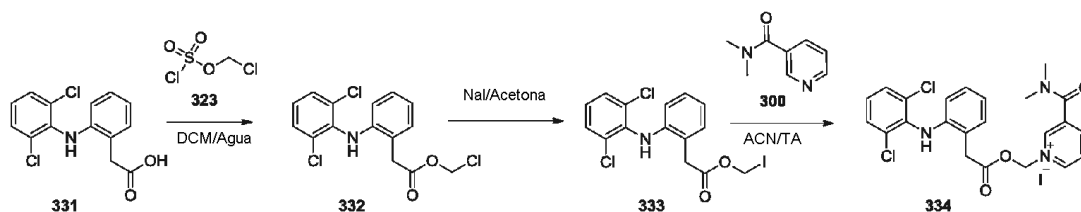
#### Etapa 2:

- 20 Se añadió yoduro sódico (0,14 g, 0,925 mmol, 4,0 equiv.) a una solución de **[328]** (0,06 g, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 14 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. Después, se añadió DCM al producto en bruto para precipitar yoduro sódico, que se separó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para obtener un aceite de color amarillo **[329]**, 2-(4-isobutilfenil) propanoato de yodometilo (0,07 g, 86 %).
- 25

#### Etapa 3:

- 30 Se añadieron 2-(4-isobutilfenil)propanoato de yodometilo **[329]** (0,07 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) y nicotinamida **[322]** (0,03 g, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml) para dar el producto deseado **[330]**, yoduro de 3-(dimetilcarbamoiil)-1-(((2-(4-isobutilfenil)propanoilo)oxi)metil)piridin-1-io (0,045 g, 60 %).

#### Esquema 47: Síntesis de formas modificadas de Diclofenaco

**Etapa 1:**

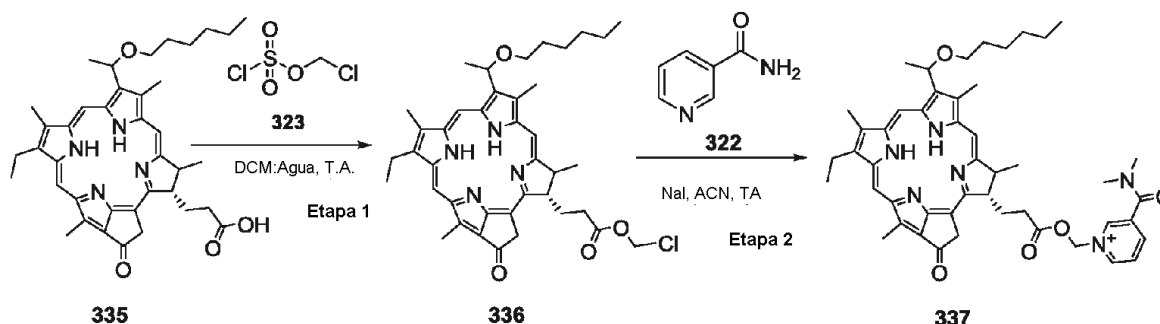
Se agitaron Diclofenaco sódico **[331]** (0,1 g, 0,33 mmol, 1,0 equiv.), DCM (2 ml), agua (2 ml), bicarbonato sódico (0,105 g, 0,125 mmol, 3,81 equiv.) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,011 g, 0,033 mmol, 0,1 equiv.) a 25 °C durante 2 min. Se añadió gota a gota una solución de clorosulfato de clorometilo **[323]** (0,06 g, 0,363 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (1 ml). El sistema bifásico se agitó a TA durante 1 h. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación del disolvente al vacío dio el producto en forma de un sólido de color blanco, 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de clorofenilo **[332]** (0,11 g, 95 %) m/z: 343

**Etapa 2:**

Se añadió yoduro sódico (0,192 g, 1,28 mmol, 4,0 equiv.) a una solución de **[332]** (0,11 g, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. Se añadió DCM al producto en bruto para precipitar yoduro sódico, que se separó por filtración y el filtrado se evaporó para obtener un aceite de color amarillo **[333]**, 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de yodometilo (0,1 g, 71 %) m/z: 436

**Etapa 3:**

Se añadieron 2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetato de yodometilo **[333]** (0,1 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) y dimetil nicotinamida (0,034 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml) para obtener el producto deseado, yoduro de 1-((2-(2-((2,6-diclorofenil)amino)fenil)acetoxi)metil)-3-(dimetilcarbamoil)piridin-1-io **[334]** (0,082 g, 61 %) m/z: 585

**Esquema 48: Síntesis de formas modificadas de HPPH****Etapa 1:**

Se agitaron HPPH **[335]** (0,4 g, 0,62 mmol, 1,0 equiv.), DCM (5 ml), agua (5 ml), bicarbonato sódico (0,17 g, 2,3 mmol, 3,81 equiv.) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,02 g, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) se agitaron a 25 °C durante 2 min en la oscuridad. Se añadió gota a gota una solución de clorosulfato de clorometilo **[323]** (0,11 ml, 0,69 mmol, 1,1 equiv.) en DCM (1 ml). Este sistema bifásico se agitó a TA en la oscuridad durante 1 h. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación del disolvente al vacío dio el producto deseado **[336]** en forma de un sólido de color negro (0,42 g, 80 %)

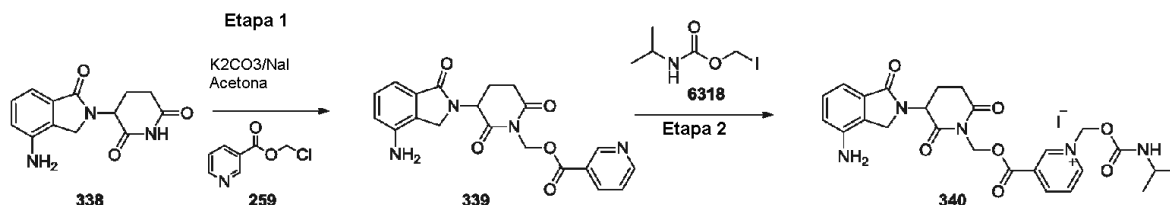
**Etapa 2:**

Se añadieron **[336]** (0,05 g, 0,072 mmol, 1,0 equiv.), yoduro sódico (0,038 g, 0,21 mmol, 3,0 equiv.) y nicotinamida **[322]** (0,011 g, 0,072 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h en la oscuridad. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en

bruto. El producto en bruto obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) para obtener el producto deseado **[337]**, en forma de un sólido de color negro (0,044 g, 75 %).

### Ejemplos de modificaciones químicas de fármacos/compuestos biológicamente activos con una amida como grupo funcional

#### 5 Esquema 49: Síntesis de formas modificadas de Linalidomida



#### Etapa 1:

Se añadió  $K_2CO_3$  (0,105 g, 0,76 mmol, 2,0 equiv.) a una solución de 3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona **[338]** (0,2 g, 0,38 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (17 ml) en una atmósfera de  $N_2$  a temperatura ambiente y se calentó a 60 °C durante 30 min, seguido de la adición de reactivo de metil formilo **[259]** (0,164 g, 0,48 mmol, 1,25 equiv.) y yoduro sódico (0,29 g, 0,95 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a 60 °C durante 24 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y espectroscopía de masas. Después, la masa de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con acetona (2 x 25 ml). Después, la fase de acetona se evaporó a sequedad al vacío para producir un gel de color pardo. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2 % en DCM como eluyente, sílice de malla 100 - 200) para producir un polvo de color blanco, nicotinato de (3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo **[339]** (0,032 g, 20 %).  
m/z: 395

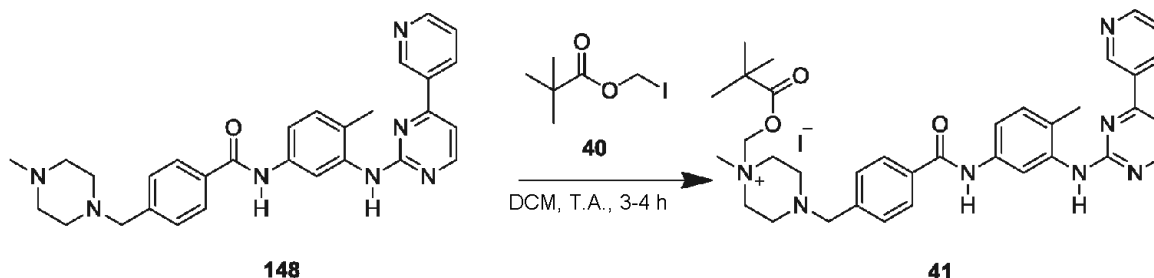
#### Etapa 2:

Se añadió isopropilcarbarnato de yodometilo **[6318]** (0,018 g, 0,028 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de nicotinato de (3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metilo **[339]** (0,03 g, 0,028 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. El DCM se evaporó a presión reducida y se lavó concienzudamente con éter dietílico para producir un polvo de color amarillo **[340]**, yoduro de 3-(((3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-il)-2,6-dioxopiperidin-1-il)metoxi)carbonyl)-1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)piridin-1-io, (0,015 g, 40 %).  
m/z: 510

#### 25 Ejemplo de modificaciones químicas de fármacos/compuestos biológicamente activos con nitrógeno terciario alifático como heteroátomo

##### Síntesis de formas modificadas de Imatinib

#### Esquema 50: Derivatización de una amina terciaria alifática con un agente de Tipo I

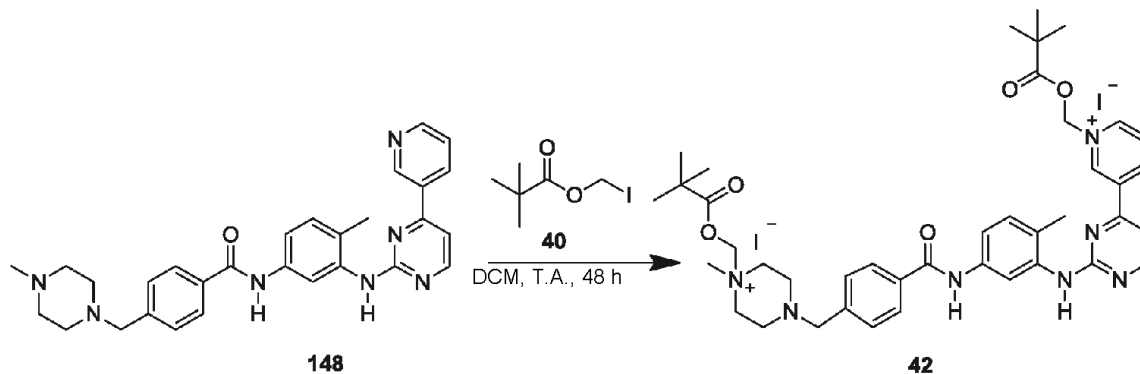


Se disolvió Imatinib, N-(4-metil-3-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida, **[148]** (0,100 g, 0,2 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (10 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas y 25 ml, y se añadió pivalato de yodometilo **[40]** (0,049 g, 0,2 mmol, 1 equiv.) a TA. Después de agitar durante 3 -4 horas, el precipitado formado se filtró y se lavó con DCM para dar el producto, yoduro de 1-metil-4-(4-((4-metil-3-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)carbamoil)encil)-1-((pivaloiloxi)metil)piperazin-1-io, **[41]** en forma de un sólido de color amarillo. (0,040 g, rendimiento del 27 %).  
m/z 608.

RMN  $^1H$  (DMSO):  $\delta$  1,24 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 2,7 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 3,48 (s a, 4H), 3,71 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 5H), 7,9 (d, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,45 - 8,52 (m, 2H), 8,60 (dd, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,27

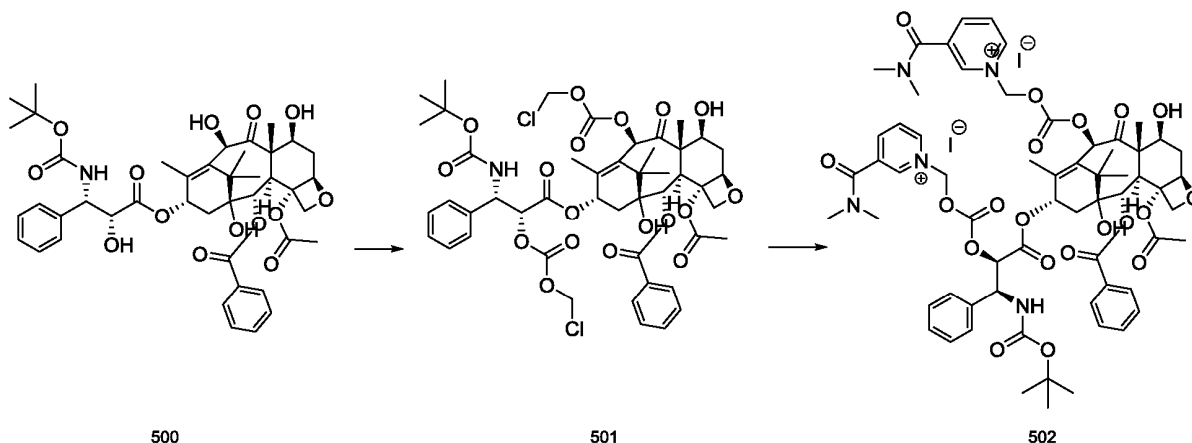
(d, 1H), 10,18 (s, 1H).

**Esquema 51: Derivatización tanto en un nitrógeno aromático o como una amina terciaria alifática, con un agente de derivatización de Tipo I**



- 5 Se disolvió Imatinib [**148**] (0,100 g, 0,2 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas y 25 ml, y se añadió pivalato de yodometilo [**40**] (0,185 g, 0,77 mmol, 3,8 equiv.) mientras se agitaba a TA. Después de 48 h de agitación, el precipitado formado se filtró al vacío y se lavó con DCM para dar el producto, diyoduro de 1-metil-4-(4-((4-metil-3-((4-(1-((pivaloiloxi)metil)piridin-1-ilo-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)carbamoil)bencil)-1-((pivaloiloxi)metil)piperazin-1-ilo [**42**], en forma de un sólido de color amarillo. (0,050 g, rendimiento del 25 %).
- 10  $m/z = 361$   
 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 MHz):  $\delta$  1,10 (s, 9H), 1,24 (s, 9H), 2,24 (s, 3H), 2,78 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,48 (s a, 4H), 3,72 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,50 (s, 2H), 7,21 - 7,24 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 9,36 (d, 1H), 9,9 (s, 1H), 10,25 (s, 1H)

**Esquema 52: Modificación de Docetaxol.**



- 15 A una solución de Docetaxel [**500**] (0,06 g, 0,074 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml) se añadió piridina (0,1 ml) a TA. La mezcla de reacción se enfrió a  $-23\text{ }^\circ\text{C}$ , seguido de la adición de cloroformiato de clorometilo (0,054 g, 0,42 mmol, 6,0 equiv.) y se agitó durante 30 min a  $-23\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se lavó con HCl dil., seguido de salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se retiró al vacío para obtener el producto deseado [**501**].
- 20 El producto se confirmó por RMN  $^1\text{H}$ .
- A una solución de Docetaxel [**501**] (0,075 g, 0,093 mmol, 1,0 equiv.) en ACN (5 ml) se añadió NaI (0,055 g, 0,372 mmol, 4,0 equiv.) y N,N-dimetilnicotinamida (0,023 g, 0,186 mmol, 2,0 equiv.) a TA. La mezcla de reacción estuvo a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, el residuo sólido se recogió en DCM, las impurezas inorgánicas se retiraron por filtración, el DCM se retiró al vacío y el producto se trituró con éter, se filtró y se secó al vacío para obtener el producto [**502**].
- 25

**Ejemplo que demuestra el efecto de modificación de los compuestos:**

Los compuestos según se sintetizaron anteriormente se prueban para determinar su pK mediante el procedimiento descrito anteriormente y su PK se proporciona en la Tabla 7.

TABLA 7: PK de fármacos modificados

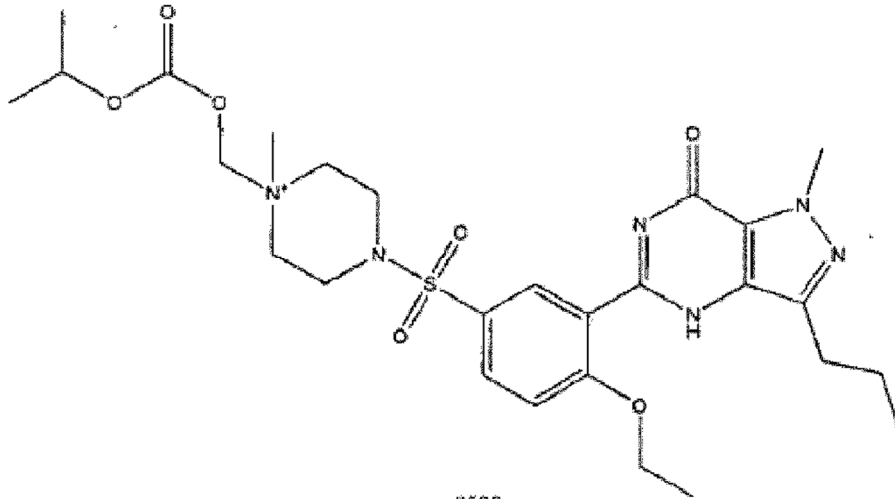
Número de Compuesto	Nombre de Compuesto	Valor de PK (AUC)* nm/h	Dosis (mpk)	Vehículo
4154	Aspirina	3839	30,00	PEG400
318	fármaco mod aspirina	1112	30,00	PEG400
4114	Paclitaxel	186	10,00	PEG400
311	Fármaco mod Paclitaxel	1491	10,00	Tween 80 al 5 %, Etanol: Solución salina normal:: 1:30
9400	Fármaco mod Paclitaxel	135	14,50	PEG400
316	Fármaco mod Paclitaxol	87	10,00	40 % de PEG400, 10 % de etanol, Agua destilada
9405	Fármaco mod Paclitaxol	519	10,00	40 % de PEG400, 10 % de etanol, Agua destilada
4102	Sildenafil	1451	10,00	Solución salina normal
295	Fármaco mod Sildenafil	146	10,00	Solución salina normal
9500	Fármaco mod Sildenafil	382	10,00	Solución salina normal
9505	Fármaco mod Sildenafil	261	10,00	Solución salina normal
9510	Fármaco mod Sildenafil	519	10,00	Solución salina normal
4150	SN-38	BDL	10,00	PEG400
306	Fármaco mod SN-38	BDL	3,00	PEG400
305	Fármaco mod SN-38	BDL	10,00	PEG400
148	Imatinib	9199	3,00	PEG400
41	Fármaco mod imatinib	5233	3,00	PEG400

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto farmacéutico modificado, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

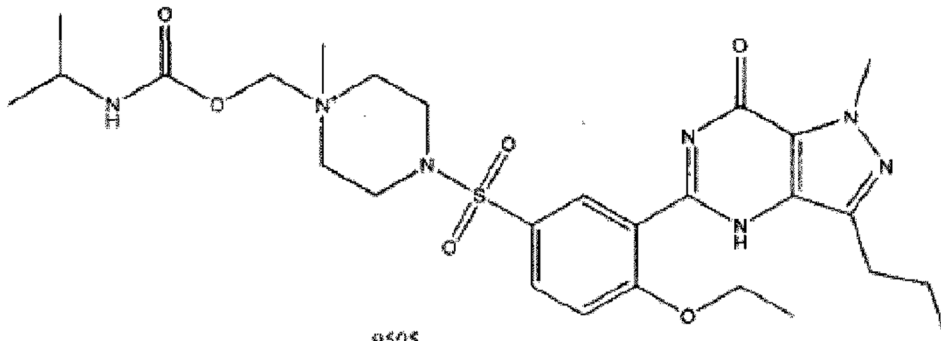
- Compuesto n.º 295: yoduro de 1-(acetoximetil)-4-((4-etoxi-3-(1-metil-7-oxo-3-propil-4,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)sulfonyl)-1-metilpiperazin-1-ilo;
- Compuesto n.º 9500:

5



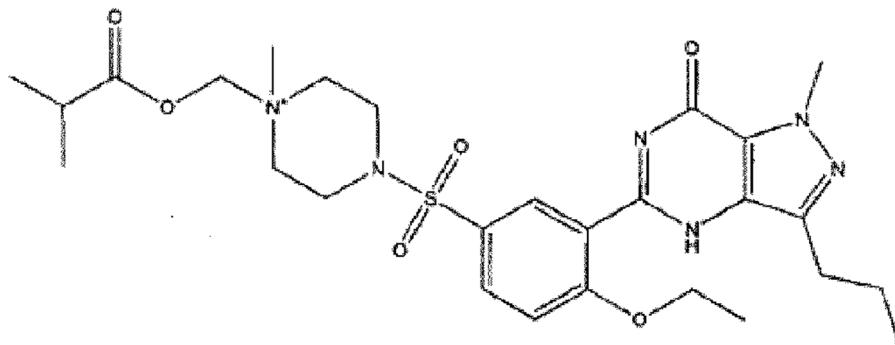
9500

- Compuesto n.º 9505:



9505

- Compuesto n.º 9510:



9510

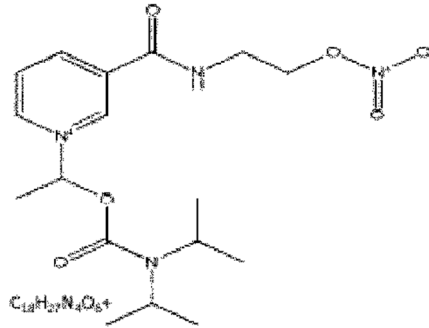
10

- Compuesto n.º 8530: (R)-1-(((1-ciclohexiletil)carbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-ilo;
- Compuesto n.º 8520: (S)-1-(((1-ciclohexiletil)carbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-ilo;
- Compuesto n.º 8509: 1-(((isopropilcarbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-ilo;
- Compuesto n.º 8508: 1-(((isopropoxycarbonil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-ilo;
- Compuesto n.º 8505: 1-(((etoxicarbonil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-ilo;
- Compuesto n.º 8506: 3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)-1-(((piperidin-1-carbonil)oxi)metil)piridin-1-ilo;

15



- Compuesto n.º 8504: 1-(((diisopropilcarbamoil)oxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8503: 1-((isobutiriloxi)metil)-3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8502: 3-((2-(nitrooxi)etil)carbamoil)-1-((pivaloiloxi)metil)piridin-1-io;
- Compuesto n.º 8515:



5