



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 746**

51 Int. Cl.:

**C07C 69/74** (2006.01)      **C07C 61/06** (2006.01)  
**C07C 61/20** (2006.01)      **C07C 49/105** (2006.01)  
**C07C 49/297** (2006.01)      **C07C 49/395** (2006.01)  
**C07C 49/597** (2006.01)      **C07D 261/20** (2006.01)  
**C07D 233/54** (2006.01)      **C07D 341/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98966003 .0**

96 Fecha de presentación : **17.12.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **1040094**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2000**

54

Título: **Compuestos de ciclopentano y ciclopenteno sustituidos útiles como inhibidores de neuraminidasa.**

30

Prioridad: **17.12.1997 US 69956 P**  
**13.05.1998 US 85252 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.08.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.08.2009**

73

Titular/es: **BIOCRIST PHARMACEUTICALS Inc.**  
**2190 Parkway Lake Drive**  
**Birmingham, Alabama 35244, US**

72

Inventor/es: **Babu, Yarlagadda, S.;**  
**Chand, Pooran y**  
**Montgomery, John, A.**

74

Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 324 746 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de ciclopentano y ciclopenteno sustituidos útiles como inhibidores de neuraminidasa.

5 **Sector técnico**

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de ciclopentano sustituidos y a derivados de los mismos útiles como inhibidores de la neuraminidasa, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos útiles para la prevención, el tratamiento o la mejora de infecciones víricas, bacterianas y otras.

10 **Antecedentes de la invención**

A pesar de la riqueza de información disponible, la influenza sigue siendo una enfermedad potencialmente devastadora del hombre, los mamíferos inferiores, y las aves. No existe ninguna vacuna eficaz y no hay disponible ningún remedio una vez que se ha iniciado la infección.

Los virus de la influenza constan de ocho fragmentos de ARN monocatenario, empaquetados de forma ordenada dentro del virión. Cada fragmento codifica una de las proteínas virales principales. El complejo de replicación está envuelto con una membrana compuesta por proteína matriz asociada a una bicapa lipídica. Incrustadas en la bicapa lipídica se encuentran dos proyecciones glicoproteicas de superficie, la hemaglutinina (HA) y la enzima neuraminidasa (NA). Todos los genes virales han sido clonados y se han determinado las estructuras tridimensionales de las glicoproteínas de superficie.

Los virus de la influenza experimentan continuamente una variación antigénica en los dos antígenos de superficie, HA y NA, hacia los cuales están dirigidos los anticuerpos neutralizantes. Por esta razón, las vacunas y el sistema inmune natural de cada individuo no han resultado muy eficaces. Actualmente se está prestando atención al descubrimiento de otros agentes antivirales potenciales que actúan en otros sitios del virión. Esta invención va dirigida a compuestos novedosos los cuales son útiles en la inhibición de la enzima viral de superficie NA.

Además, muchos otros organismos también contienen NA. Muchos de estos organismos poseedores de la NA también son patógenos principales del hombre y/o los mamíferos, incluyendo *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus pneumonia*, *Arthrobacter sialophilus*, y otros virus, tales como el virus de parainfluenza, el virus de las paperas, el virus de la enfermedad de Newcastle, el virus de la peste aviar, y el virus Sendai. Los compuestos de la presente invención también van dirigidos a la inhibición de la NA de estos organismos.

En los virus, la NA existe en forma de un tetrámero formado por cuatro subunidades aproximadamente esféricas y un tallo fijado de forma central que contiene una zona hidrófoba por la cual está incrustado en la membrana del organismo. Se han sugerido varias funciones para la NA. La enzima cataliza la división de la unión  $\alpha$ -cetósido entre el ácido siálico terminal y el residuo de azúcar adyacente. La eliminación del ácido siálico hace que se reduzca la viscosidad y permite el acceso del virus a las células epiteliales. La NA también destruye al receptor de la HA en la célula huésped, permitiendo de este modo la elución de partículas de progenie viral de células infectadas.

La investigación indica que el sitio activo para la neuraminidasa de la influenza sigue sustancialmente sin cambios para las cepas principales de influenza. Por ejemplo, una comparación de secuencias de los subtipos de influenza A e influenza B muestra residuos conservados con estructuras y roles funcionales cruciales. Incluso aunque la homología de las secuencias es solo de aproximadamente el 30%, se mantienen muchos de los residuos catalíticos. Además, se han determinado las estructuras tridimensionales de las neuraminidasas de la influenza A y B. La superposición de las diversas estructuras muestra una similitud estructural notable del sitio activo. Como los residuos de aminoácidos del sitio activo se mantienen en todas las neuraminidasas conocidas de la influenza A que se han secuenciado hasta el momento, se puede diseñar un inhibidor que sea eficaz contra diferentes cepas de neuraminidasa de la influenza A y/o B basándose en la estructura tridimensional de la neuraminidasa.

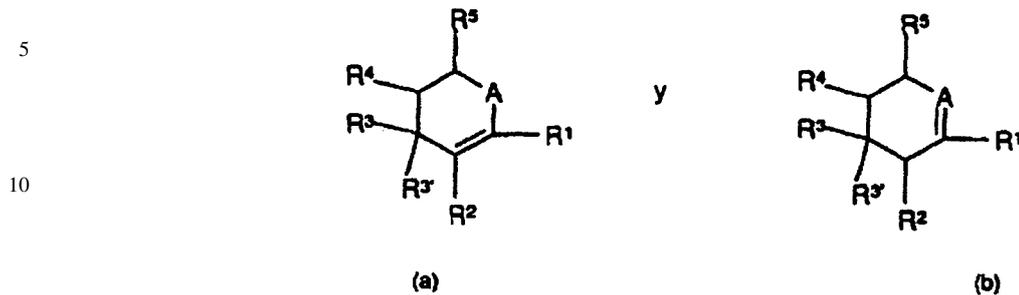
En general, se considera que el rol de la NA está en relación con la movilidad del virus tanto hacia como desde el sitio de las infecciones. Los compuestos que inhiben la actividad de la neuraminidasa pueden proteger a un individuo de infecciones y/o curar a un individuo una vez que se ha establecido la infección. Otro de los objetivos de la presente invención es proporcionar un método de uso de compuestos de la presente invención para tratar y/o curar una infección vírica.

Se sabe que los análogos del ácido neuramínico, tales como el ácido 2-deoxi-2,3-didehidro-N-acetilneuramínico (DANA) y sus derivados inhiben la HA *in vitro*; no obstante, estos compuestos son inactivos *in vivo*. Palese y Schulman, en CHEMOPROPHYLAXIS AND VIRUS INFECTION OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT, Vol. 1 (J.S. Oxford, Ed.), CRC Press, 1977, en PS 189-205.

65

# ES 2 324 746 T3

Von Itzstein *et al.* describen análogos de ciclohexano del ácido  $\alpha$ -D-neuramínico de fórmula



En la que:

A es O, C ó S en la fórmula (a), y N ó C en la fórmula (b);

$R^1$  es  $CO_2H$ ,  $PO_3H_2$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2H$ ,  $SO_3H$ , tetrazolil-,  $CH_2CHO$ ,  $CHO$ , o  $CH(CHO)_2$ ;

$R^2$  es H,  $OR^6$ , F, Cl, Br, CN,  $NHR^6$ ,  $SR^6$  ó  $CH_2X$ , en el que X es halógeno  $NHR^6$ , u  $OR^6$ ;

$R^3$  y  $R^{3'}$  son H, CN,  $NHR^6$ ,  $SR^6$ ,  $=NOR^6$ ,  $OR^6$ , guanidino,  $NR^6$ ;

$R^4$  es  $NHR^6$ ,  $SR^6$ ,  $OR^6$ ,  $CO_2R^6$ ,  $NO_2$ ,  $C(R^6)_3$ ,  $CH_2CO_2R^6$ ,  $CH_2NO_2$  ó  $CH_2NHR^6$ ;

$R^5$  es  $CH_2YR^6$ ,  $CHYR^6CH_2YR^6$  ó  $CHYR^6CHYR^6CH_2YR^6$ ;

$R^6$  es H, acilo, alquilo, alilo, o arilo;

Y es O, S, NH, ó H;

y sales farmacéuticas de los mismos, útiles como agentes antivirales.

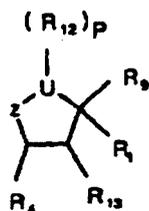
Adicionalmente, en la patente U.S. 5.453.533 se sugieren ciertos derivados del benceno como inhibidores de la neuraminidasa del virus de la influenza y en la patente U.S. número 5.602.277 se dan a conocer algunos otros. Yamamoto *et al.* describen varios isómeros de ácido siálico de forma que presentan una actividad inhibidora contra la neuraminidasa en la publicación *Synthesis of Sialic Acid Isomers With Inhibitory Activity Against Neuraminidase*, Tetrahedron Letters, Vol. 33, N.º 39, págs. 5791 a 5794, 1992.

El documento WO 96/26933 de Gilead Sciences, Inc. describe ciertos compuestos anulares de 6 miembros como posibles inhibidores de la neuraminidasa.

No obstante, ninguna de estas referencias da a conocer los derivados de ciclopentano de la presente invención.

## Resumen de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula:



en la que

U es CH, y p es 1;

Z es  $-C(R_2)(R_3)$ ,  $-CH-N(R_2)(R_3)$ ,  $C(R_3)[(CH_2)_nR_2]$ ,  $CH-C(R_3)(R_8)(CH_2)_nR_2$ ,  $C[(CH_2)_nR_2]-[CH(R_3)(R_8)]$ ,  $C[(R_3)][CH[(CH_2)_nR_2](R_8)]$ ;

## ES 2 324 746 T3

$R_1$  es H,  $(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nNH_2$ ,  $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ ,  $(CH_2)_nOR_{11}$ ,  $(CH_2)_nSR_{11}$ , ó  $(CH_2)_n$  halógeno

$R_9$  es  $(CH_2)_nCO_2H$ ,  $(CH_2)_nSO_3H$ , ó  $(CH_2)_nPO_3H_2$ , ésteres de los mismos, o sales de los mismos;

5  $R_2$  es H,  $NHC(O)R_5$ ,  $NHC(S)R_5$ ,  $NHSO_2R_5$ ,  $C(O)NHR_5$ ,  $SO_2NHR_5$ ,  $CH_2S(O)R_5$ , ó  $CH_2SO_2R_5$

$R_3$  y  $R_8$  individualmente es H,  $(CH_2)_nC(O)R_{10}(CH_2)_nCO_2R_{10}$ ,  $(CH_2)_nOR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH(R_{10})_m$ ,  $C(O)N(R_{10})_m$ ,  $C(O)N(OR_{10})R_{10}$ ,  $(CH_2)_nN(R_{10})_m$ ,  $CH(R_{10})_m$  cuando m es 2,  $(CH_2)_n(R_{10})_m$ ,  $CH_2CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ ,  $CH_2OR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ ,  $CH_2CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ ,  $C(=NR_{10})N(R_{10})_m$ ,  $NHR_{10}$ , ó  $NHC(=NR_{10})N(R_{10})_m$

10  $R_4$  es H,  $(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nOR_{11}$ ,  $(CH_2)_nOC(O)R_{11}$ ,  $(CH_2)_nNHC(NR_{11})NHR_{11}$ ,  $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ ,  $(CH_2)_nNH_2$ ,  $(CH_2)_nC(=NH)(NH_2)$ ,  $(CH_2)_nNHC(=NR_{11})NH_2$ ,  $(CH_2)_nNHC(=NR_7)NH_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nN_3$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NR_7)NH_2$ , ó  $C(=NR_{11})NH_2$ ;

15  $R_5$  es H, alquilo inferior que tenga entre 1 y 8 átomos de carbono, cicloalquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido, ó  $CF_3$ ;

$R_7$  es H,  $(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nNH_2$ , ó  $(CH_2)_nNO_2$ ;

20  $R_{10}$  es H, alquilo inferior que tenga entre 1 y 8 átomos de carbono, alqueno inferior que tenga entre 2 y 8 átomos de carbono, alquilo ramificado, alquilo cíclico,  $(CH_2)_n$  aromático, aromático sustituido con  $(CH_2)_n$ , o cuando m es 2 ambos grupos  $R_{10}$  también se pueden interconectar para formar un anillo heterocíclico N sustituido, u otro anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros;

25  $R_{11}$  es alquilo inferior que tenga entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo ramificado,  $(CH_2)_m$  aromático,  $SO_2R_{10}$ ,  $C(O)R_{10}$ , ó  $C(O)OR_{10}$ ;

$R_{12}$  es  $(CH_2)_nOH$ , y  $R_{13}$  es H;

30 m es 1 ó 2;

n está entre 0 y 4;

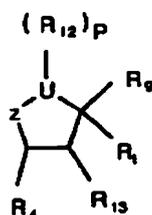
35 y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

La presente invención se refiere también a composiciones para inhibir neuraminidasa de virus de la influenza que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para inhibir neuraminidasa del virus de la influenza de un compuesto tal como se ha definido anteriormente.

### Varios de los mejores modos para llevar a cabo la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula:

45



50

55

en la que

U es CH, y p es 1;

60 Z es  $-C(R_2)(R_3)$ ,  $-CH-N(R_2)(R_3)$ ,  $C(R_3)[(CH_2)_nR_2]$ ,  $CH-C(R_3)(R_8)(CH_2)_nR_2$ ,  $C[(CH_2)_nR_2]-[CH(R_3)(R_8)]$ ,  $C[(R_3)]$   $[CH[(CH_2)_nR_2](R_8)]$ ;

$R_1$  es H,  $(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nNH_2$ ,  $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ ,  $(CH_2)_nOR_{11}$ ,  $(CH_2)_nSR_{11}$ , ó  $(CH_2)_n$  halógeno

65  $R_9$  es  $(CH_2)_nCO_2H$ ,  $(CH_2)_nSO_3H$ , ó  $(CH_2)_nPO_3H_2$ , ésteres de los mismos, o sales de los mismos;

$R_2$  es H,  $NHC(O)R_5$ ,  $NHC(S)R_5$ ,  $NHSO_2R_5$ ,  $C(O)NHR_5$ ,  $SO_2NHR_5$ ,  $CH_2S(O)R_5$ , ó  $CH_2SO_2R_5$

## ES 2 324 746 T3

$R_3$  y  $R_8$  individualmente es H,  $(CH_2)_n C(O)R_{10}$ ,  $(CH_2)_n CO_2R_{10}$ ,  $(CH_2)_n OR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH(R_{10})_m$ ,  $C(O)N(R_{10})_m$ ,  $C(O)N(OR_{10})R_{10}$ ,  $(CH_2)_n N(R_{10})_m$ ,  $CH(R_{10})_m$  cuando m es 2,  $(CH_2)_n (R_{10})_m$ ,  $CH_2CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ ,  $CH_2OR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ ,  $CH_2CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ ,  $C(=NR_{10})N(R_{10})_m$ ,  $NHR_{10}$ , ó  $NHC(=NR_{10})N(R_{10})_m$ ;

5

$R_4$  es H,  $(CH_2)_n OH$ ,  $(CH_2)_n OR_{11}$ ,  $(CH_2)_n OC(O)R_{11}$ ,  $(CH_2)_n NHC(NR_{11})NHR_{11}$ ,  $(CH_2)_n NR_{10}R_{11}$ ,  $(CH_2)_n NH_2$ ,  $(CH_2)_n C(=NH)(NH_2)$ ,  $(CH_2)_n NHC(=NR_{11})NH_2$ ,  $(CH_2)_n NHC(=NR_7)NH_2$ ,  $(CH_2)_n CN$ ,  $(CH_2)_n N_3$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NR_7)NH_2$ , ó  $C(=NR_{11})NH_2$ ;

10  $R_5$  es H, alquilo inferior, cicloalquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido, ó  $CF_3$ ;

$R_7$  es H,  $(CH_2)_n OH$ ,  $(CH_2)_n CN$ ,  $(CH_2)_n NH_2$ , ó  $(CH_2)_n NO_2$ ;

15  $R_{10}$  es H, alquilo inferior, alqueno inferior, alquilo ramificado, alquilo cíclico,  $(CH_2)_n$  aromático, aromático sustituido con  $(CH_2)_n$ , o cuando m es 2 ambos grupos  $R_{10}$  también se pueden interconectar para formar un anillo heterocíclico N sustituido, u otro anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros;

$R_{11}$  es alquilo inferior, alquilo ramificado,  $(CH_2)_m$  aromático,  $SO_2R_{10}$ ,  $C(O)R_{10}$ , ó  $C(O)OR_{10}$ ;

20  $R_{12}$  es  $(CH_2)_n OH$ , y  $R_{13}$  es H;

m es 1 ó 2;

n está entre 0 y 4;

25

y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

30 Los grupos alquilo inferior contienen entre 1 y 8 carbonos, y preferentemente entre 1 y 3 átomos de carbono, y pueden ser grupos de hidrocarburos alifáticos saturados rectos, de cadena ramificada o cíclicos.

35 Entre los ejemplos de grupos alquilo adecuados se incluyen metilo, etilo y propilo. Entre los ejemplos de grupos alquilo ramificados se incluyen isopropilo y t-butilo. Los ejemplos de grupos alifáticos cíclicos adecuados contienen típicamente entre 3 y 8 átomos de carbono e incluyen ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos aromático o arilo son preferentemente grupos aromáticos fenil o alquil sustituidos (aralquilo) tales como fenil  $C_{1-3}$  alquilo tal como bencilo, grupos arilo halo sustituidos.

40 Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos se incluyen grupos alifáticos cíclicos que contienen típicamente entre 3 y 8 átomos de carbono en el anillo sustituidos con grupos alquilo que tienen típicamente entre 1 y 6 átomos de carbono y/o el grupo hidroxilo. Habitualmente hay presentes 1 ó 2 grupos sustituidos.

45 Los ésteres son típicamente ésteres alquílicos inferiores que tienen entre 1 y 12 átomos de carbono y preferentemente entre 1 y 3 átomos de carbono y ésteres arílicos que contienen entre 6 y 14 átomos de carbono. Los ésteres alquílicos pueden ser hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta, de cadena ramificada o cíclicos.

Entre los ejemplos de algunos ésteres alquílicos se encuentran ésteres metílicos, etílicos, propílicos, isopropílicos, t-butílicos, ciclopentílicos y ciclohexílicos. Los ésteres arílicos son preferentemente ésteres aromáticos fenil o alquil sustituidos (alcarilo) incluyendo fenilo sustituido con  $C_{1-3}$  alquilo, tal como bencilo.

50 El grupo alqueno inferior puede ser un grupo hidrocarburo insaturado recto, de cadena ramificada o cíclico y contiene entre 2 y 8 átomos de carbono y preferentemente entre 2 y 3 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alqueno el vinilo, el 1-propenilo, el alilo, el isopropenilo, el 2-metil-2-propenilo y el ciclopentenilo.

55 Los anillos N-heterocíclicos contienen entre 3 y 7 átomos en el anillo. Los anillos heterocíclicos se pueden sustituir por ejemplo con un grupo alquilo inferior. Son ejemplos de grupos heterocíclicos adecuados el pirrolidino, el azetidino, el piperidino, el 3,4-didehidropiperidino, el 2-metilpiperidino y el 2-etilpiperidino.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo hidrocarburo" incluye grupos hidrocarburos saturados e insaturados de cadena recta o ramificada, incluyendo grupos arilo, y combinaciones de dichos grupos.

60

Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se incluyen aquellas obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos, farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de ácidos adecuados se incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico, trifluoroacético y bencenosulfónico.

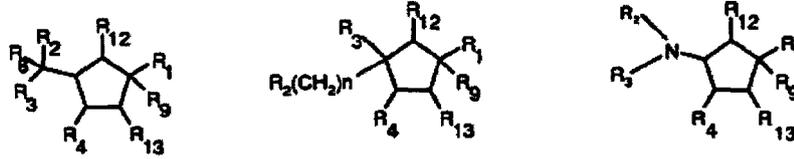
65

Entre las sales obtenidas a partir de bases adecuadas se incluyen álcalis, tales como sodio y amoniaco.

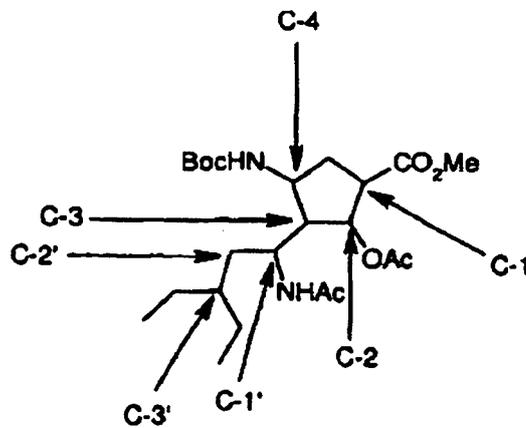
## ES 2 324 746 T3

Se entiende evidentemente que los compuestos de la presente invención se refieren a todos los isómeros y estereoisómeros ópticos en los diversos átomos posibles de la molécula.

Mediante los siguientes diagramas se representan ejemplos de algunas fórmulas particulares dentro del alcance de la presente invención:

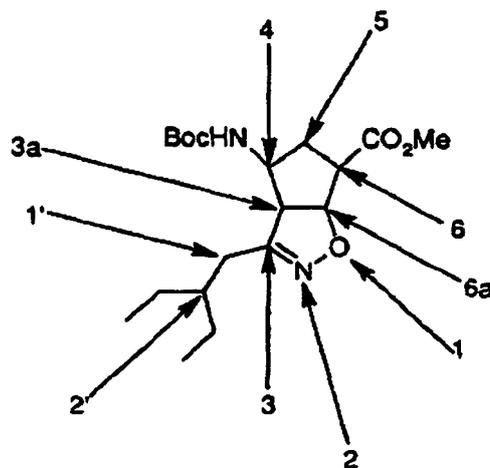


El sistema de nomenclatura que se ha usado en el presente documento para los compuestos del siguiente tipo es el que se ofrece a continuación:



En algunos casos, a y P se han usado para mostrar que estos grupos son trans entre sí. Estos son los casos en los que se dispone de más de dos sustituyentes en el anillo de ciclopentano y solamente dos son fijos.

En el sistema de ciclopent[d]isoxazol fusionado, la nomenclatura es la siguiente:

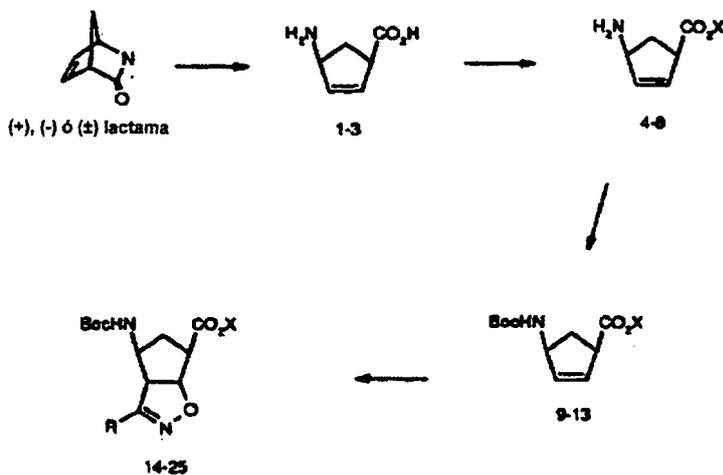


En los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 se identifican ejemplos de algunos compuestos e intermedios específicos según la presente solicitud.

# ES 2 324 746 T3

Los siguientes esquemas ilustran métodos para preparar compuestos de la presente invención.

Esquema 1



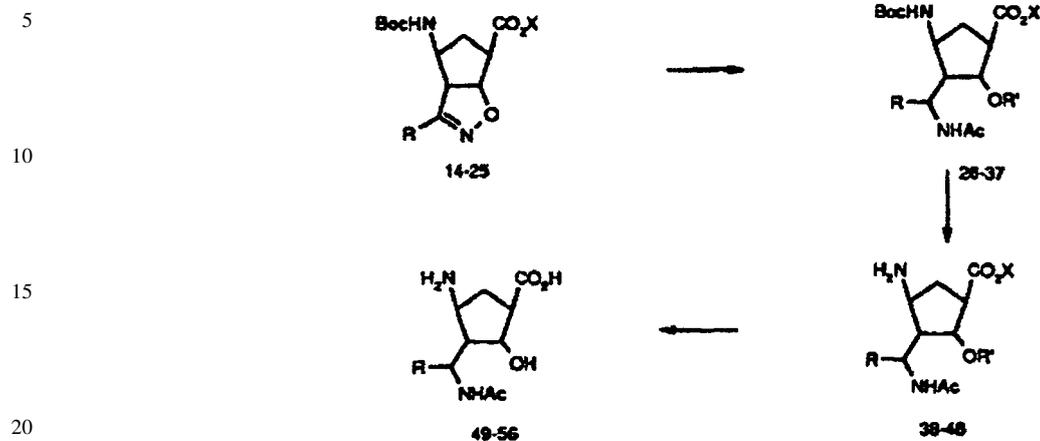
1 : (-)  
 2 : (+)  
 3 : (±)  
 4,9 : (-) X = Me  
 5,10 : (-) X = Et  
 6,11 : (+) X = Et  
 7,12 : (±) X = Me  
 8,13 : (±) X = Et

14 : (+) X = Me, R =   
 15 : (+) X = Me, R =   
 16 : (+) X = Et, R =   
 17 : (+) X = Et, R =   
 18 : (-) X = Et, R =   
 19 : (±) X = Me, R = 

20 : (±) X = Me, R =   
 21 : (±) X = Me, R =   
 22 : (±) X = Me, R =   
 23 : (±) X = Et, R =   
 24 : (±) X = Et, R =   
 25 : (±) X = Et, R = 

ES 2 324 746 T3

Esquema 2

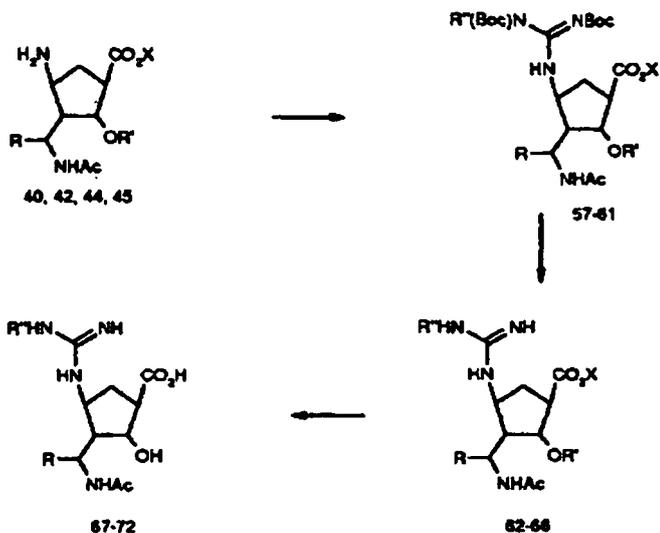


- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- |                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| 26,38: (-) X = Me, R = , R' = H  | 49: (-) R = |
| 27,39: (-) X = Me, R = , R' = H  | 50: (+) R = |
| 28,40: (-) X = Et, R = , R' = H  | 51: (±) R = |
| 29: (-) X = Et, R = , R' = H     | 52: (±) R = |
| 30,41: (+) X = Et, R = , R' = H  | 53: (±) R = |
| 31,42: (±) X = Me, R = , R' = H  | 54: (±) R = |
| 32,43: (±) X = Me, R = , R' = H  | 55: (±) R = |
| 33,44: (±) X = Me, R = , R' = Ac | 56: (±) R = |
| 34,45: (±) X = Me, R = , R' = Ac |             |
| 35,46: (±) X = Et, R = , R' = H  |             |
| 36,47: (±) X = Et, R = , R' = H  |             |
| 37,48: (±) X = Et, R = , R' = H  |             |

# ES 2 324 746 T3

Esquema 3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40



- |  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| 57, 62 : (-) X = Et, R = , R' = H, R'' = H               | 67: (-) R = , R'' = H               |
| 58, 63 : (±) X = Me, R = , R' = H, R'' = H               | 68: (±) R = , R'' = H               |
| 59, 64 : (±) X = Me, R = , R' = Ac, R'' = H              | 69: (±) R = , R'' = H               |
| 60, 65 : (±) X = Me, R = , R' = Ac, R'' = H              | 70: (±) R = , R'' = H               |
| 61, 66 : (-) X = Et, R = , R' = H, R'' = CH <sub>3</sub> | 71: (-) R = , R'' = CH <sub>3</sub> |
|  | 72: (-) R = , R'' = H               |

Adicionalmente, se puede preparar un intermedio importante para la presente invención, compuestos 14 a 25, haciendo reaccionar un ciclopenteno de la fórmula

45  
50



con óxido de nitrilo correspondiente (producido a partir de isocianato de fenilo, y un nitroalcano en presencia de trietilamina o a partir de cloro-oxima y trietilamina) para producir un sistema de anillo ciclopent[d]isoxazol. A continuación, el producto se puede hidrogenar en presencia de un PtO<sub>2</sub> en un alcohol junto con HCl para abrir el anillo y formar un compuesto amino correspondiente.

55  
60

Además, en la solicitud de patente U.S. n.º de serie 60/085.525, presentada el 13 de mayo de 1998, titulada "Preparation of substituted Cyclopentane Compounds and Certain Intermediates", y concedida a Chand *et al.*, se puede hallar un proceso para preparar compuestos de la presente invención.

Los siguientes ejemplos no limitativos se presentan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

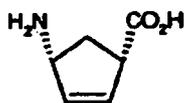
65

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 1

Clorhidrato del ácido (1*S*,4*R*)-(-)-4-aminociclopent-2-en-1-carboxílico (1, Esquema 1)

5



10

Una mezcla de (-)-(1*R*,4*S*)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona ((-)-lactama, 15 g, 137 mmol) y HCl IN (375 mL) se calentó en reflujo durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se secó *in vacuo* para producir 1 con un rendimiento del 95%. Este se usó como tal para la siguiente etapa.

15

### Ejemplo 2

Clorhidrato del ácido (1*R*,4*S*)-(+)-4-aminociclopent-2-en-1-carboxílico (2, Esquema 1)

20



25

Se preparó a partir de (+)-(1*S*,4*R*)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona ((+)-lactama, 4,9 g) según el método usado para el compuesto 1.

30

### Ejemplo 3

Clorhidrato del ácido (±)-*cis*-4-aminociclopent-2-en-1-carboxílico (3, Esquema 1)

35



40

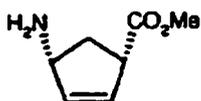
Se preparó a partir de (±)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona ((±)-lactama, 3,2 g) según el método usado para el compuesto 1.

45

### Ejemplo 4

Clorhidrato de (1*S*,4*R*)-(-)-metil-4-aminociclopent-2-en-1-carboxilato (4, Esquema 1)

50



55

Una mezcla de (-)-(1*R*,4*S*)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona ((-)-lactama, 600 g, 5,51 mol) y HCl metanólico IN (12 L) se calentó en reflujo durante 10 g. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y al residuo se le adicionó éter (800 mL), y se enfrió. El sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar 956 g (98%) del compuesto 4, en forma de sólido cristalino blanco, mp 106 a 108°C.

60

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1,98 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 3,6 (s, 3 H), 3,68 (m, 1 H), 4,15 (m 1 H), 5,88 (d, 1 H), 6,08 (d, 1H), 8,40 (m, 2 H); MS (ES+): 142,11 (100%, M+1); IR (KBr): 3.004, 1.722, 1.239, 1.217 cm<sup>-1</sup>.

65

## ES 2 324 746 T3

Análisis: Calcd para  $C_7H_9NO_2$ : C, 47,33; H, 6,81; N, 7,89  
Hallado: C, 47,12; H, 7,12; N, 7,85

### 5 Ejemplo 5

Clorhidrato de (1S,4R)(-)-etil-4-aminociclopent-2-en-1-carboxilato (5, Esquema 1)

10



15

Método A: se preparó a partir de (-)-(1R,4S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona ((-)-lactama, 4,9 g) y HCl etanólico según el método usado para el compuesto 4.

20

Método B: se preparó además a partir del compuesto 1 y HCl etanoilo según el método usado para el compuesto 4.

### Ejemplo 6

25 Clorhidrato de (1R,4S)(+)-etil-4-aminociclopent-2-en-1-carboxilato (6, Esquema 1)

30



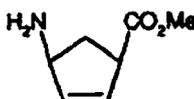
35

Se preparó a partir del compuesto 2 (7,3 g) según el método B usado para el compuesto 5.

### Ejemplo 7

40 Clorhidrato de (±)-cis-metil-4-aminociclopent-2-en-1-carboxilato (7, Esquema 1)

45



50

Se preparó a partir de (±)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona ((±)-lactama, 11,2 g) y HCl metanólico según el método usado para el compuesto 4.

### Ejemplo 8

55 Clorhidrato de (±)-cis-etil-4-aminociclopent-2-en-1-carboxilato (8, Esquema 1)

60



65

Se preparó a partir de 3 (4,9 g) y HCl etanólico según el método B usado para el compuesto 5.

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 9

(1*S*,4*R*)-(-)-metil-4-*tert*-butoxicarbonilaminociclopent-2-en-1-carboxilato (9, Esquema 1)

5



10

15 A una mezcla del compuesto 4 (950 g, 5,35 mol) y di-*tert*-butildicarbonato (1.226 g, 5,62 mol) en diclorometano (12 L) a 0°C se le adicionó trietilamina durante un periodo de 2,5 h y la mezcla de la reacción se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla de la reacción se lavó con agua (2x 8 L) y salmuera (2x 4 L) y la capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el jarabe espeso residual se cristalizó a partir de hexano para proporcionar 1.196 g (92%) del compuesto 9 en 3 lotes.

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,44 (s, 9 H), 1,85 (m, 1H), 2,51 (m 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 4,78 (m, 1 H), 4,88 (br s, 1H), 5,86 (m, 2 H); MS (ES+): 242,25 (80%, M+1).

Análisis: Calcd para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> C, 59,73; H, 7,94; N, 5,80  
Hallado: C, 59,57; H, 7,86; N, 5,79

25

### Ejemplo 10

(1*S*,4*R*)-(-)-etil-4-*tert*-butoxicarbonilaminociclopent-2-en-1-carboxilato (10, Esquema 1)

30



35

Se preparó a partir de 5 (17,5 g) según el método usado para el compuesto 9.

40

### Ejemplo 11

(1*R*,4*S*)-(+)-etil-4-*tert*-butoxicarbonilaminociclopent-2-en-1-carboxilato (11, Esquema 1)

45



50

Se preparó a partir de 6 (8,4 g) según el método usado para el compuesto 9.

55

### Ejemplo 12

(±)-*cis*-metil-*tert*-butoxicarbonilaminociclopent-2-en-1-carboxilato (12, Esquema 1)

60



65

Se preparó a partir de 7 (17,8 g) según el método usado para el compuesto 9.

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 13

(±)-*cis*-etil-4-*tert*-butoxicarbonilaminociclopent-2-en-1-carboxilato (13, Esquema 1)

5



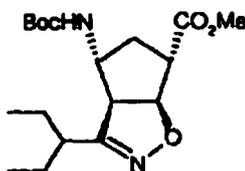
10

Se preparó a partir de 8 (20,8 g) según el método usado para el compuesto 9.

### 15 Ejemplo 14

(3*aR*,4*R*,6*S*,6*aS*)-(+)-metil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(1'-etilpropil)-4,5,6,6*a*-tetrahidro-3*aH*-ciclopent[*d*]isoxazol-6-carboxilato (14, Esquema 1)

20



25

30 Método A: una mezcla de 9 (949 g, 3,93 mol) e isocianato de fenilo (1,5 L, 13,8 mol) en benceno (10 L) se calentó bajo reflujo. A esta mezcla se le adicionó una mezcla de 2-etil-1-nitrobutano (918 g, 5,92 mol, 85% puro según <sup>1</sup>H NMR) y trietilamina (55 mL, 0,40 mol) en benceno (2 L) durante un periodo de 5 h. La mezcla de la reacción se agitó adicionalmente bajo reflujo durante 24 h. Al producirse el enfriamiento, el sólido se extrajo mediante filtración, el filtrado se concentró y al residuo se le adicionó éter etílico (2 L). La mezcla se dejó reposar durante la noche, el sólido se extrajo nuevamente mediante filtración y el filtrado se concentró *in vacuo* para proporcionar 1,991 Kg de un jarabe marrón oscuro.

35

40 El producto obtenido anteriormente se disolvió en THF (5,0 L) y etanol (7,5 L). A esta mezcla se le adicionó NaOH (454 g en 5 L de agua fría) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en agua (10 L), se extrajo con éter etílico (2 x 2 L) y las capas orgánicas se desecharon. La capa acuosa se acidificó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo (2 x 7 L). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y la capa orgánica se concentró para proporcionar 1,75 Kg del ácido crudo.

45

50 Al producto anterior en metanol (19,5 L) se le adicionó HCl conc. (162 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se neutralizó con hidróxido de amonio y el disolvente se evaporó *in vacuo* para proporcionar 1,422 Kg del éster crudo. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (5 L), se lavó con agua (5 L) y salmuera (5 L), y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó pasando a través de una columna de gel de sílice usando, como eluyente, una mezcla de hexano/acetato de etilo (95/5 a 85/15). Las fracciones apropiadas se agruparon juntas y se concentraron para proporcionar 984 g (70,5%) de 14, mp 66°C.

55

Análisis: Calcd para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 61,00; H, 8,53; N, 7,90  
Hallado: C, 61,13; H, 8,45; N, 7,84

60

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0,87-0,95 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,58-1,78 (m, 4H), 2,0-2,15 (m, 2H), 2,51 (b s, 1H), 3,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,23 (b s, 1H), 5,21 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,59 (b s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): 355,64 (M+1).

65

Método B: la reacción del compuesto de ciclopenteno 9 con 1-nitro-2-etilbutano e isocianato de fenilo se realizó de la misma manera que la descrita en el método A. Después de completarla reacción (24 h de reflujo), el sólido se extrajo por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó dos veces pasando a través de una columna de gel de sílice usando, como eluyente, una mezcla de acetato de etilo:hexano.

70

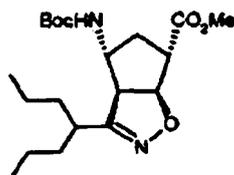
Método C: una mezcla de 9 (1,08 Kg, 4,46 mol) y cloruro de 2-etilbutirohidroximinoilo (preparado a partir de 2-etilbutiraldoxima y N-clorosuccinimida, 614 g, 4,1 mol) en THF (8 L) se calentó en reflujo. A esta mezcla se le adicionó una mezcla de trietilamina (340 mL, 2,4 mol) en THF durante un periodo de 1,5 h. Se adicionó una cantidad adicional de cloro-oxima (550 g, 3,7 mol) seguida por una mezcla de trietilamina (340 mL, 2,4 mol) en THF (340 mL) durante un periodo de 1 h. Esta adición exacta se repitió dos veces. En 30 minutos se adicionó trietilamina adicional

## ES 2 324 746 T3

(100 mL, 0,7 mol). La mezcla de la reacción se calentó adicionalmente en reflujo durante 16 h. La mezcla de la reacción se enfrió y el sólido insoluble se extrajo por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se purificó o bien por cromatografía o bien a través de un tratamiento ácido-básico según se ha descrito en los métodos A y B.

### 5 Ejemplo 15

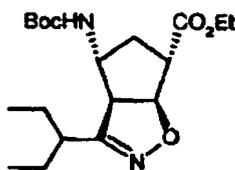
*(3aR,4R,6S,6aS)-(+)-metil-4-tert-butoxicarbonilamino-3-(1'-propilbutil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopent[d]isoxazol-6-carboxilato (15, Esquema 1)*



Se preparó a partir de 9 (171 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 14 (Método A).

### 25 Ejemplo 16

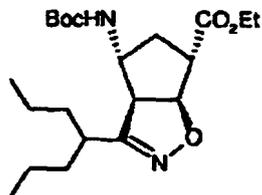
*(3aR,4R,6S,6aS)-(+)-etil-4-tert-butoxicarbonilamino-3-(1'-etilpropil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopent[d]isoxazol-6-carboxilato (16, Esquema 1)*



Se preparó a partir de 1 (5,64 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 14 (Método B).

### Ejemplo 17

*(3aR,4R,6S,6aS)-(+)-etil-4-tert-butoxicarbonilamino-3-(1'-propilbutil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopent[d]isoxazol-6-carboxilato (17, Esquema 1)*

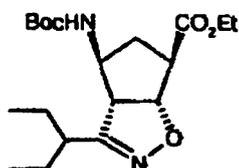


Se preparó a partir de 10 (16,1 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 14 (Método B).

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 18

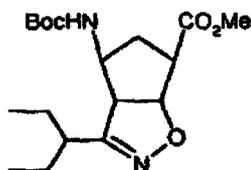
(3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-(-)-etil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(1'-etilpropil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3a*H*-ciclopent[*d*]isoxazol-6-carboxilato (18, Esquema 1)



Se preparó a partir de 11 (5,1 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 14 (Método B).

### Ejemplo 19

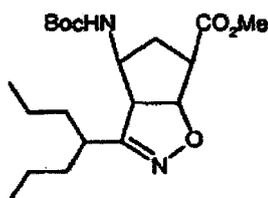
(±)-Metil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(1'-etilpropil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3a*H*-ciclopent[*d*] isoxazol-6-carboxilato (NH*Boc* y grupos éster *cis* entre ellos pero *trans* para el anillo de isooxazolina, 19, Esquema 1)



Se preparó a partir del 12 (4,8 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 14 (Método B).

### Ejemplo 20

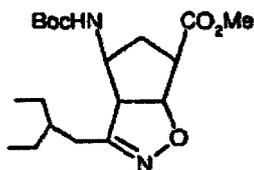
(±)-Metil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(1'-propilbutil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3a*H*-ciclopent[*d*]isoxazol-6-carboxilato (NH*Boc* y grupos éster *cis* entre ellos pero *trans* para el anillo de isooxazolina, 20, Esquema 1)



Se preparó a partir de 12 (4,0 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 14 (Método B).

### Ejemplo 21

(±)-Metil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2'-etilbutil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3a*H*-ciclopent[*d*]isoxazol-6-carboxilato (NH*Boc* y grupos éster *cis* entre ellos pero *trans* para el anillo de isooxazolina, 21, Esquema 1)



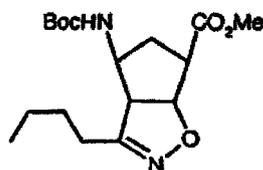
Se preparó a partir de 12 (1,18 g), usando el mismo procedimiento que para el compuesto 14 (Método B).

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 22

(±)-Metil-4-tert-butoxicarbonilamino-3-(n-butil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopent[d]isoxazol-6-carboxilato (NHBoc y grupos éster son cis entre sí pero trans para el anillo de isooxazolina, 22, Esquema 1)

5



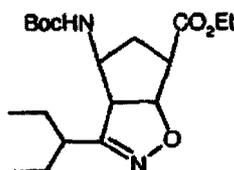
10

15 Se preparó a partir de 12 (1,2 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 14 (Método B).

### Ejemplo 23

20 (±)-Etil-4-tert-butoxicarbonilamino-3-(1'-etilpropil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopent[d]isoxazol-6-carboxilato (NHBoc y grupos éster cis entre ellos pero trans para el anillo de isooxazolina, 23, Esquema 1)

25



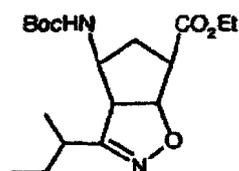
30

Se preparó a partir de 13 (4,8 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 14 (Método B).

### Ejemplo 24

(±)-Etil-4-tert-butoxicarbonilamino-3-(1'-metilpropil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopent[d]isoxazol-6-carboxilato (mezcla en C-1', NHBoc y grupos éster son cis entre sí pero trans para el anillo de isooxazolina, 24, Esquema 1)

40



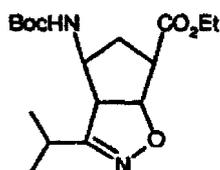
45

50 Se preparó a partir de 13 (3,5 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 14 (Método B).

### Ejemplo 25

55 (±)-Etil-4-tert-butoxicarbonilamino-3-(1'-metiletil)-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciclopent[d]isoxazol-6-carboxilato (NHBoc y grupos éster son cis entre sí pero trans para el anillo de isooxazolina, 25, Esquema 1)

60



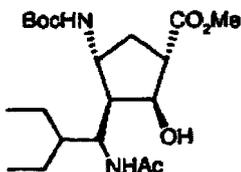
65

Se preparó a partir de 13 (2,9 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 14 (Método B)

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 26

(1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-metil 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato (26, Esquema 2)



A una mezcla de 14 (80 g, 0,226 mol) en metanol (1,6 L) se le adicionaron HCl conc. (18,8 mL, 0,226 mol) y catalizador de Adams (PtO<sub>2</sub>, 8,0 g) y la mezcla se agitó muy vigorosamente a una presión de hidrógeno de 100 psi durante 4 h. El catalizador se extrajo por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 82,7 g (93%) de 3-(1'-amino-2'-etil)butil-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-metilo, el cual se usó como tal para la acetilación.

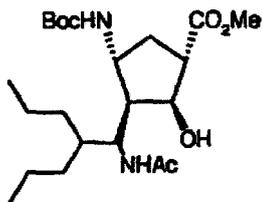
Al clorhidrato de amina antes obtenido (66,2 g, 0,168 mol) en diclorometano (600 mL), se le adicionaron trietilamina (23,4 mL, 0,168 mol) y anhídrido acético (17,5 mL, 0,184 mol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de la reacción se lavó con agua (600 mL). La capa de agua se reextrajo con diclorometano (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL) y salmuera (300 mL), y se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo se purificó pasando a través de una columna de gel de sílice usando, como eluyente, hexano/acetato de etilo (1:1). Las fracciones apropiadas se agruparon juntas y se concentraron para proporcionar 45 g (67%) del compuesto 26.

Análisis: Calcd para C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 59,98; H, 9,06; N, 6,99  
Hallado: C, 59,89; H, 8,91; N, 6,94

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0,77-0,87 (m, 6H), 1,19-1,44 (m, 15H), 1,66-1,72 (m, 1H), 1,96-2,00 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,80-2,84 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 4,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 10,0 Hz, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): 401,75 (M+1).

### Ejemplo 27

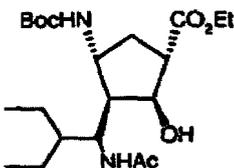
3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-metilo (27, Esquema 2)



Se preparó a partir de 15 (77 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 26.

### Ejemplo 28

3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-etilo (28, Esquema 2)



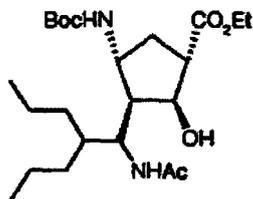
Se preparó a partir de 16 (5 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 26.

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 29

3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-tert-butoxicarbonil-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-metilo (29, Esquema 2)

5



10

15

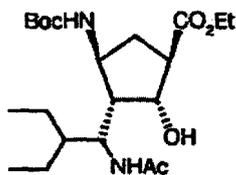
Se preparó a partir de 17 (15 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 26.

### Ejemplo 30

20

3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-tert-butoxicarbonilamino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1R,2R,3S,4S,1'R)-(+)-etilo (30, Esquema 2)

25



30

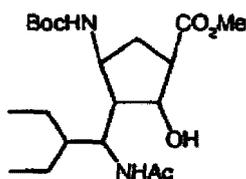
Se preparó a partir de 18 (5,9 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 26.

35

### Ejemplo 31

*t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-tert-butoxicarbonilamino-*t*-2-hidroxi ciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo (31, Isómero A en C-1', Esquema 2)

40



45

50

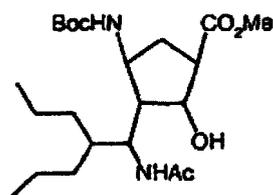
Se preparó a partir de 19 (2,6 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 26.

### Ejemplo 32

55

*t*-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-*c*-4-tert-butoxicarbonilamino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (+)-metilo (32, Isómero A en C-1', Esquema 2)

60



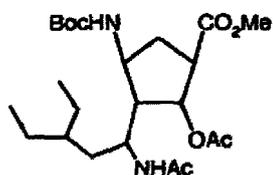
65

Se preparó a partir de 20 (6,2 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 26.

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 33

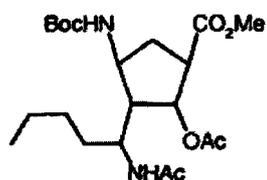
*t*-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-*c*-4-*tert*-butoxicarbonilamino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo (33, Isómero A en C-1', Esquema 2)



Se preparó a partir de 21 (2,4 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 26, excepto que durante la acetilación, se usaron exceso de anhídrido acético (2,5 equivalente) y trietilamina (2,5 equivalente).

### Ejemplo 34

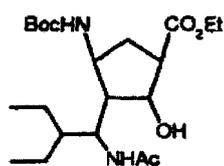
*t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-*tert*-butoxicarbonilamino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo (34, Isómero A en C-1', Esquema 2)



Se preparó a partir de 22 (0,45 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 26, excepto que durante la acetilación, se usaron exceso de anhídrido acético (2,5 equivalente) y trietilamina (2,5 equivalente).

### Ejemplo 35

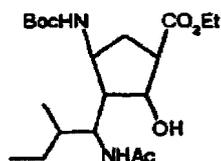
*t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-*tert*-butoxicarbonilamino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-etilo (35, Isómero A en C-1', Esquema 2)



Se preparó a partir de 23 (2,6 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 26.

### Ejemplo 36

*t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)butil-*c*-4-*tert*-butoxicarbonilamino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-etilo (36, Isómero A en C-1', mezcla en C-2', Esquema 2)

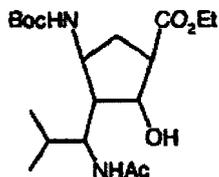


Se preparó a partir de 24 (1,3 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 26.

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 37

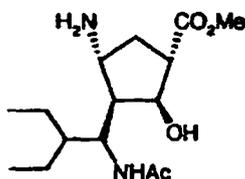
*t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)propil-*c*-4-*tert*-butoxicarbonilamino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-etilo (37, Isómero A en C-1', Esquema 2)



Se preparó a partir de 25 (1,39 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 26.

### Ejemplo 38

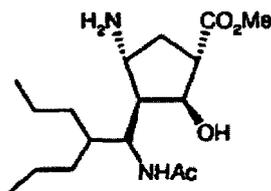
Clorhidrato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-metil 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato (38, Esquema 2)



A una mezcla de 26 (150 g, 0,375 mol) en éter (800 mL) se le adicionó HCl IN en éter (1.170 mL, 1,17 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y a continuación se calentó en reflujo durante 2 h. Después de su enfriamiento, el sólido se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó *in vacuo* para proporcionar 126 g de 38. El mismo se usó como tal para la siguiente etapa.

### Ejemplo 39

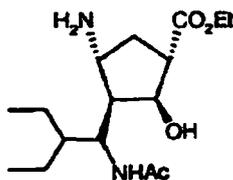
Clorhidrato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-metil 3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato (39, Esquema 2)



Se preparó a partir de 27 (10,4 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 38.

### Ejemplo 40

Trifluoroacetato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etil 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato (40, Esquema 2)



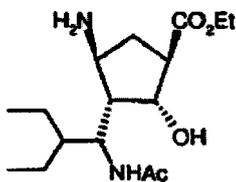
A una mezcla de 28 (1,3 g, 3,14 mmol) en diclorometano (20 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (4,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró y se co-evaporó 2 veces con diclorometano y 2 veces con éter. El residuo se secó *in vacuo* para proporcionar 40, el cual se usó como tal para la siguiente etapa.

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 41

Trifluoroacetato de (1R,2R,3S,4S,1'R)-(+)-etil 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato (41, Esquema 2)

5



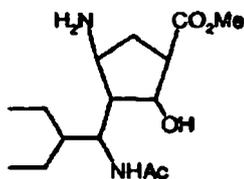
10

15 Se preparó a partir de 30 (0,6 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

### Ejemplo 42

20 Trifluoroacetato de (±)-metil t-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-c-4-amino-t-2-hidroxiciclopentan-r-1-carboxilato (42, Isómero A en C-1', Esquema 2)

25



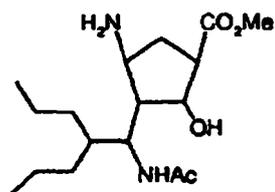
30

Se preparó a partir de 31 (0,8 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

### Ejemplo 43

Trifluoroacetato de (±)-metil t-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-c-4-amino-t-2-hidroxiciclopentan-r-1-carboxilato (42, Isómero A en C-1', Esquema 2)

40



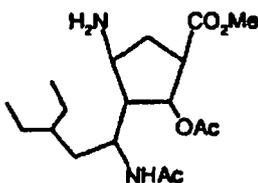
45

50 Se preparó a partir de 32 (0,39 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

### Ejemplo 44

55 Trifluoroacetato de (±)-metil t-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-c-4-amino-t-2-acetiloxiciclopentan-r-1-carboxilato (44, Isómero A en C-1', Esquema 2)

60



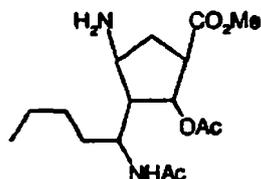
65

Se preparó a partir de 33 (0,47 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 45

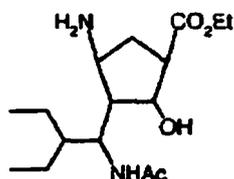
Trifluoroacetato de ( $\pm$ )-metil *t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-amino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato (45, Isómero A en C-1', Esquema 2)



Se preparó a partir de 34 (0,27 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

### Ejemplo 46

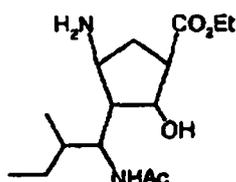
Trifluoroacetato de ( $\pm$ )-etil *t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato (46, Isómero A en C-1', Esquema 2)



Se preparó a partir de 35 (0,8 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

### Ejemplo 47

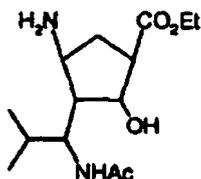
Trifluoroacetato de ( $\pm$ )-etil *t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato (47, Isómero A en C-1', mezcla en C-2', Esquema 2)



Se preparó a partir de 36 (0,74 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

### Ejemplo 48

Trifluoroacetato de ( $\pm$ )-etil *t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)propil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato (48, Isómero A en C-1', Esquema 2)



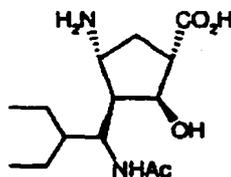
Se preparó a partir de 37 (1,0 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 49

Ácido (*1S,2S,3R,4R,1'S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidroxiciclo pentan-1-carboxílico (49, Esquema 2)

5



10

15

Una mezcla de 40 (14 mg, 0,0327 mmol) en NaOH 1N (0,1 mL) y agua (0,2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se neutralizó con HCl 1N y se diluyó con agua para proporcionar una solución 32,7 mmolar.

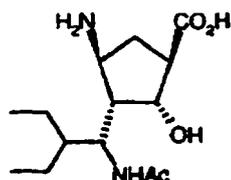
20

MS (ES+): 287,4 (100%, M+1).

### Ejemplo 50

Ácido (*1R,2R,3S,4S,1'R*)-(+)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidroxiciclo pentan-1-carboxílico (50, Esquema 2)

25



30

35

Se preparó a partir de 41 (100 mg, 0,234 mmol) usando el mismo procedimiento para el compuesto 49 y se obtuvo en forma de una solución 93,6 mmolar.

40

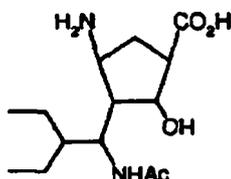
MS (ES+): 287,4 (100%, M+1).

### Ejemplo 51

45

Ácido ( $\pm$ )-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclo pentan-*r*-1-carboxílico (51, Isómero A en C-1', Esquema 2)

50



55

Se preparó a partir de 42 (12,5 mg, 0,030 mmol) usando el mismo procedimiento para el compuesto 49 y se obtuvo en forma de una solución 30,0 mmolar.

60

MS (ES+): 287,4 (100%, M+1).

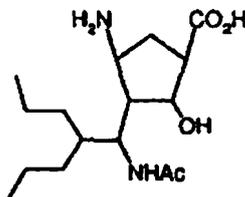
65

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 52

Ácido ( $\pm$ )-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico (52, Isómero A en C-1', Esquema 2)

5



10

15

Se preparó a partir de 43 (7,5 mg, 0,017 mmol) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 49 y se obtuvo en forma de una solución 7,7 mmol.

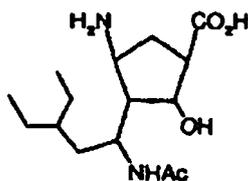
20

MS (ES+): 315,5 (100%, M+1).

### Ejemplo 53

Ácido ( $\pm$ )-*t*-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico (53, Isómero A en C-1', Esquema 2)

25



30

35

Se preparó a partir de 44 (10,6 mg, 0,0225 mmol) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 49 y se obtuvo en forma de una solución 21,5 mmolar.

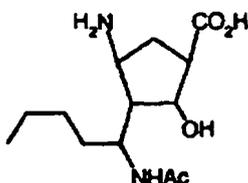
40

MS (ES+): 301,4 (100%, M+1).

### Ejemplo 54

Ácido ( $\pm$ )-*t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico (54, Isómero A en C-1', Esquema 2)

50



55

Se preparó a partir de 45 (5,0 mg, 0,011 mmol) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 49 y se obtuvo en forma de una solución 11,0 mmolar.

60

MS (ES+): 273,0 (100%, M+1).

65

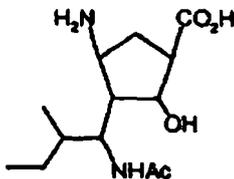
## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 55

Ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico (55, Isómero A en C-1', mezcla en C-2', Esquema 2)

5

10



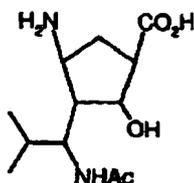
15

### Ejemplo 56

Ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)propil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico (56, Isómero A en C-1', Esquema 2)

20

25



30

Se preparó a partir de 48 (9,5 mg, 0,0237 mmol) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 49 y se obtuvo en forma de una solución 12,9 mmolar.

35

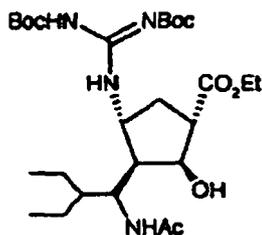
MS (ES+): 259,4 (100%, M+1).

### Ejemplo 57

3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-[(*tert*-butoxicarbonilamino-*tert*-butoxicarbonilimino)metil] amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etilo (57, Esquema 3)

45

50



55

A una mezcla de compuesto 40 (1 mmol) en DMF seco (4 mL) se le adicionaron Et<sub>3</sub>N (3,5 mmol), 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (1,5 mmol) y HgCl<sub>2</sub> (1,5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con agua, salmuera, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Después de la filtración, el filtrado se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, 60-70% EtOAc en hexano) para producir el compuesto deseado.

60

65



## ES 2 324 746 T3

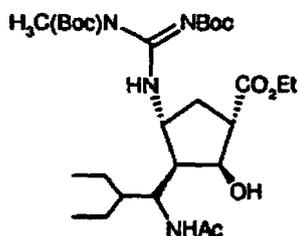
### Ejemplo 61

3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-[(N-*tert*-butoxicarbonil-N-metilamino-N'-*tert*-butoxicarbonilimino)metil]amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-etilo (61, Esquema 3)

5

10

15



Se preparó a partir de 40 (0,46 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 57. El reactivo usado fue 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-N-metil-2-(2,4-dinitrofenil)-2-tioseudourea en lugar de 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-2-tioseudourea, y no se requirió HgCl<sub>2</sub>.

20

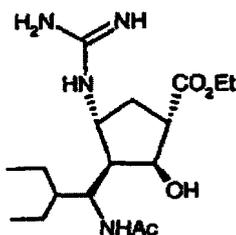
### Ejemplo 62

3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-[(amino-imino)metil]-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1S,2S,3R,4R,1'S)-(-)-etilo (62, Esquema 3)

25

30

35



40

Se preparó a partir de 57 (0,1 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

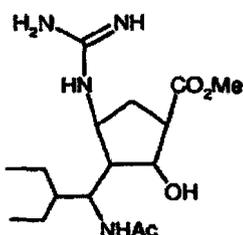
### Ejemplo 63

*t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-[(amino-imino)metil]amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato (±)-metilo (63, Isómero A en C-1, Esquema 3)

45

50

55



60

Se preparó a partir de 58 (0,38 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

65

## ES 2 324 746 T3

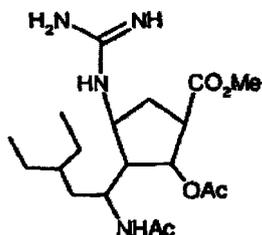
### Ejemplo 64

*t*-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-*c*-4-[(amino-imino)metil]amino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo (64, Isómero A en C-1', Esquema 3)

5

10

15



Se preparó a partir de 59 (0,1 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

20

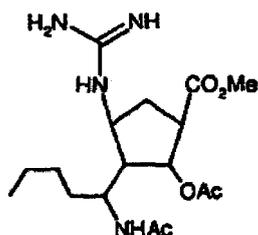
### Ejemplo 65

*t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-[(amino-imino)metil]amino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo (65, Isómero A en C-1', Esquema 3)

25

30

35



Se preparó a partir de 60 (0,08 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

40

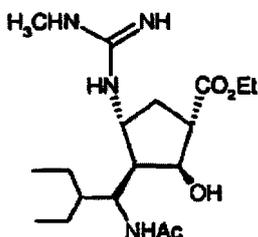
### Ejemplo 66

(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etil-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-[(*N*-metilaminoimino)metil]amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato (66, Esquema 3)

45

50

55



Se preparó a partir de 61 (0,3 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 40.

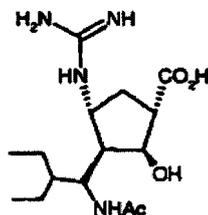
60

65

## ES 2 324 746 T3

### Ejemplo 67

Ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-[(aminoimino)metil]amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxílico (67, Esquema 3)



Método A: se preparó a partir de 62 (7,8 mg, 0,0166 mmol) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 49 y se obtuvo en forma de solución 7,2 mmolar.

MS (ES+): 329,5 (M+1).

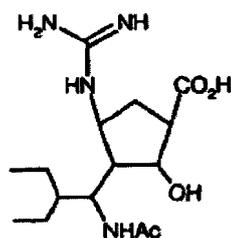
Método B: a una mezcla de 38 (3,0 g, 8,9 mmol) en DMF (20 mL) se le adicionaron clorhidrato de pirazol carboxamidina (1,56 g, 10,6 mmol) y di-isopropiletilamina (3,9 mL, 22,4 mmol) y la misma se calentó a 60°C durante 36 h. Se adicionaron una cantidad adicional de clorhidrato de pirazol carboxamidina (0,65 g) y di-isopropil etilamina (1 mL) y se calentó a 60°C durante otras 12 h. El disolvente se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se le adicionó NaOH IN (22 mL, 22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de la reacción se extrajo con acetato de etilo (3x25 mL) y la capa acuosa se concentró. Se obtuvo el sólido, el cual se recogió por filtración y se secó para proporcionar 1,22 g (39%) del compuesto 67.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δppm 0,90 (m, 3 H), 0,95 (m, 3 H), 1,05 (m, 2 H), 1,5 (m, 3 H), 1,8 (m, 1 H), 2,0 (s, 3H), 2,3 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 3,9 (m, 1 H), 4,4 (m, 2H).

Análisis: Calcd para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 52,01; H, 8,73; N, 16,17  
Hallado: C, 51,64; H, 8,57; N, 16,14

### Ejemplo 68

Ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-[(amino-imino)metil]amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico (68, Isómero A en C-1', Esquema 3)



Se preparó a partir de 63 (12,0 mg, 0,0263 mmol) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 49 y se obtuvo en forma de solución 26,3 mmolar.

MS (ES+): 329,5 (M+1).

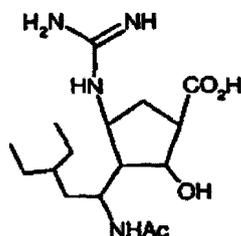
## Ejemplo 69

Ácido  $(\pm)$ -*t*-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-*c*-4-[(amino-imino)metil]amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico (69, Isómero A en C-1', Esquema 3)

5

10

15



Se preparó a partir de 64 (9,0 mg, 0,0176 mmol) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 49 y se obtuvo en forma de solución 17,6 mmolar.

20

MS (ES+): 343,5 (M+1).

## Ejemplo 70

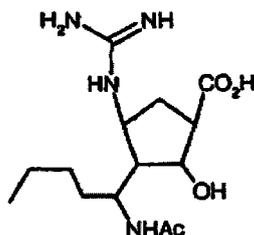
25

Ácido  $(\pm)$ -*t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-[(amino-imino)metil]amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico (70, Isómero A en C-1', Esquema 3)

30

35

40



Se preparó a partir de 65 (4,9 mg, 0,010 mmol) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 49 y se obtuvo en forma de solución 10,0 mmolar.

45

MS (ES+): 315,0 (M+1).

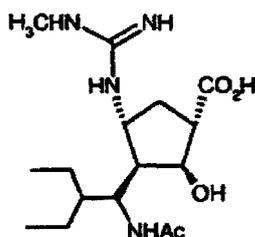
## Ejemplo 71

50

Ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-[(*N*-metilaminoimino)metil]amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxílico (71, Esquema 3)

55

60



65

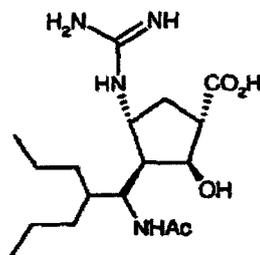
Se preparó a partir de 66 (10,4 mg, 0,0203 mmol) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 49 y se obtuvo en forma de solución 20,3 mmolar.

## ES 2 324 746 T3

MS (ES+): 343,6 (M+1).

Ejemplo 72

Ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-[(aminoimino)metil]amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxílico (72, Esquema 3)



Se preparó a partir de 39 (8,7 g) usando el mismo procedimiento que para el compuesto 67 (Método B).

### Bioquímica

El ensayo *in vitro* se basa en el método dado a conocer por von Itzstein *et al.* (Solicitud EP 92309634.6). Se obtuvo la neuraminidasa de la cepa H1N9 de influenza con el método descrito por Laver *et al.* Virology 1984, 137, págs. 314 a 323. Se midieron los valores correspondientes a la IC<sub>50</sub> a través de una técnica espectrofluorométrica que hace uso del sustrato fluorogénico, ácido 2'-(4-metilumbelliferil)- $\alpha$ -D-acetilneurámico. Este sustrato se escinde por medio de neuraminidasa para dar como resultado un producto fluorescente el cual puede ser cuantificado. La mezcla del ensayo contiene inhibidores en varias concentraciones (de cuatro a seis niveles) y enzima en el tampón MES [ácido 2-(N-morfolino) etanosulfónico] 32,5 mM, CaCl<sub>2</sub> 4 mM a un pH = 6,5 (volumen total = 80  $\mu$ L). La reacción se inicia mediante la adición de 20  $\mu$ L del sustrato hasta una concentración final de 75  $\mu$ M. Después de 10 minutos a 37°C, se adicionan 150  $\mu$ L de glicina/NaOH 0,2 M (pH = 10,2) a 0,1 mL de la mezcla de la reacción para terminar la reacción. Se ejecuta un blanco con la misma disolución del sustrato sin ningún enzima. Se lee la fluorescencia usando un fluorímetro *spectrafluor* (excitación: 360 nm y emisión: 450 nm) y lecturas de blancos del sustrato se restaron de las lecturas de las muestras. Se calcula la IC<sub>50</sub> representando el porcentaje de inhibición de actividad de la NA con respecto a la concentración de inhibidores, y se realiza la determinación de cada punto por duplicado.

### Datos biológicos

La siguiente tabla proporciona los datos de inhibición de la enzima neuraminidasa (valores IC<sub>50</sub>).

Compuesto n.º	Gripe A	Gripe B
49	+++	+++
51	+++	+++
52	+++	+++
54	++	++
55	+++	++
67	+++	+++
68	+++	+++
69	+++	+++
70	+++	+++
71	+++	+++
72	+++	+++

++ 1-100  $\mu$ M; +++ <1  $\mu$ M.

## ES 2 324 746 T3

### *Cristalografía*

Se prepararon complejos entre neuraminidasa y moléculas de inhibición transfiriendo cristales de neuraminidasa H1N9 a 2 mL de la solución del tampón fosfato en la que se ha disuelto el inhibidor. La concentración del compuesto  
5 inhibidor se ajustó de manera que era 2 mM. Se dejó que el cristal entrara en equilibrio en la solución del tampón durante aproximadamente un día y a continuación se retiró de la solución y se montó en un capilar de vidrio para realizar una recogida de datos por difracción de rayos X. Todas las mediciones de las intensidades de rayos X se registraron con un detector de área multiconexión (*multiwire*) Siemens X-100 en un generador de ánodo rotatorio Rigaku RU-300 que funcionaba a 100 mA y 50 KV y un ánodo de cobre. La distancia del cristal al detector era de 160  
10 mm y el detector se derivó para recoger datos a 2,2 Å. Los datos de la intensidad se midieron sobre imágenes con una oscilación de 0,1 a 240 s de exposición por imagen. Cada cristal produjo entre 600 y 700 imágenes de datos antes de que los daños por radiación sobre los cristales evitaran una recogida adicional de datos.

Los datos de la intensidad se procesaron usando el paquete de programas XENGEN. Las intensidades integradas se  
15 escalaron y se fusionaron para producir un conjunto final de datos que contenía solamente reflexiones exclusivas. Todo el refinamiento se llevó a cabo usando el programa XPLOR. El modelo de partida para el refinamiento fue la estructura N9 nativa refinada a 2,0 Å. Se calcularon mapas de Fourier de diferencia a 2,5 Å usando las fases calculadas a partir del modelo refinado. Se realizó un análisis de los mapas de densidad electrónica en una estación de trabajo gráfica informática Silicon Graphics Indigo Extreme 2 usando el programa de gráficos QUANTA. Los modelos idealizados  
20 para las moléculas del inhibidor se ajustaron manualmente a la densidad electrónica de diferencia. Estos modelos del inhibidor se incluyeron posteriormente en el refinamiento del XPLOR.

### *Dosificación y Formulación*

Los compuestos antivirales de la presente invención se pueden administrar como tratamiento para infecciones  
25 víricas a través de cualquier medio que produzca contacto del sitio de acción del agente activo con la neuraminidasa vírica en el cuerpo de un humano, un mamífero, un ave, u otro animal. Los mismos se pueden administrar a través de cualquier medio convencional disponible para ser usado conjuntamente con productos farmacéuticos, bien como agentes terapéuticos individuales o bien en una combinación de agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos,  
30 aunque en general se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración seleccionada y de la práctica farmacéutica normalizada.

Evidentemente, la dosificación administrada variará dependiendo de factores conocidos, tales como las caracte-  
35 rísticas farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la edad, el estado de salud y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas, el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; y el efecto deseado. Se puede esperar que una dosificación diaria de ingrediente activo esté aproximadamente entre 0,001 y 1000 miligramos (mg) por kilogramo (kg) de peso corporal, estando la dosis preferida entre 0,1 y aproximadamente 30 mg/kg.

Las formas de dosificación (composiciones adecuadas para la administración) contienen entre aproximadamente 1  
40 mg y aproximadamente 100 mg de ingrediente activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo estará presente comúnmente en una cantidad de aproximadamente entre 0,5 y 95% en peso basándose en el peso total de la composición.

El ingrediente activo se puede administrar oralmente en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, com-  
45 primidos, y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes, y suspensiones. También se puede administrar parenteralmente, en formas de dosificación líquidas estériles. El ingrediente activo también se puede administrar intranasalmente (gotas nasales) o por inhalación de un vapor de polvo farmacológico. Son potencialmente  
50 posibles otras formas de dosificación tales como la administración transdérmica, a través de un mecanismo de parche o pomada.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, deri-  
vados de la celulosa, polímeros biocompatibles, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Se pueden usar  
55 diluyentes similares para realizar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos se pueden recubrir con azúcar o con alguna película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido contra la atmósfera, o pueden tener un recubrimiento entérico para su desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener colorantes y aromatizantes para in-  
crementar la aceptación por parte del paciente. También pueden contener agentes tampón, surfactantes y conservantes. Se pueden desarrollar productos orales líquidos para que presenten propiedades de liberación sostenida. También pue-  
den contener derivados de ciclodextrina para potenciar la solubilidad del ingrediente activo y promover su consumo  
60 oral.

En general, vehículos adecuados para disoluciones parenterales son agua, un aceite adecuado, suero fisiológico, dextrosa acuosa (glucosa), y soluciones de azúcar relacionadas, y glicol tal como propilén glicol o polietilén glicol. Las soluciones para la administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del ingrediente  
65

## ES 2 324 746 T3

activo, agentes estabilizantes adecuados, y, si fuera necesario, agentes tampón. Son agentes estabilizantes adecuados los agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico, o ácido ascórbico, bien de forma individual o combinados. También se usan el ácido cítrico y sus sales y el EDTA sódico. Adicionalmente, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilparabeno, y clorobutanol.

5

En *Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company* y en *Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association*, ambos textos de referencia estándar en este campo, se describen vehículos farmacéuticos adecuados.

10 Las formas de dosificación farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos según la presente invención se pueden ilustrar de la manera siguiente:

### *Cápsulas de cubierta dura*

15 Se prepara un gran número de unidades de cápsulas llenando cápsulas normalizadas de gelatina dura de dos elementos cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa, y 6 mg de estearato de magnesio.

### *Cápsulas de gelatina blanda*

20

Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón, o aceite de oliva, y la misma se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El ingrediente activo se puede disolver en una mezcla de polietilén glicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de la medicina miscible con agua.

25

### *Comprimidos*

30 Se prepara un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación era 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos adecuados acuosos y no acuosos para aumentar la palatabilidad, mejorar la estética y la estabilidad o la absorción con retardo.

### *Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata*

35

Los mismos son formas sólidas de dosificación oral realizadas por procesos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman oralmente sin agua para una disolución y administración inmediatas de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en líquido que contiene un ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina, y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o caplets sólidos mediante técnicas de leofilización y extracción en estado sólido. Los compuestos de los fármacos se pueden comprimir con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoeásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a una liberación inmediata, sin necesidad de agua.

40

45 Por otra parte, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de gotas nasales, o inhaladores nasales o bucales con dosis medidas. El fármaco se administra a partir de una solución nasal en forma de un vapor fino o a partir de un polvo en forma de un aerosol.

50

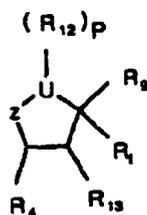
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula:



5

10

15 en la que

U es CH, y p es 1;

20 Z es  $-C(R_2)(R_3)$ ,  $-CH-N(R_2)(R_3)$ ,  $C(R_3)[(CH_2)_nR_2]$ ,  $CH-C(R_3)(R_8)(CH_2)_nR_2$ ,  $C[(CH_2)_nR_2]-[CH(R_3)(R_8)]$ , ó  $C[(R_3)][CH[(CH_2)_nR_2](R_8)]$ ;

R<sub>1</sub> es H,  $(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nNH_2$ ,  $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ ,  $(CH_2)_nOR_{11}$ ,  $(CH_2)_nSR_{11}$ , ó  $(CH_2)_n$  halógeno

25 R<sub>9</sub> es  $(CH_2)_n-CO_2H$ ,  $(CH_2)_nSO_3H$ , ó  $(CH_2)_nPO_3H_2$ , ésteres de los mismos, o sales de los mismos;

R<sub>2</sub> es  $NHC(O)R_5$ ,  $NHC(S)R_5$ ,  $NHSO_2R_5$ ,  $C(O)NHR_5$ ,  $SO_2NHR_5$ ,  $CH_2S(O)R_5$ , ó  $CH_2SO_2R_5$ ;

30 R<sub>3</sub> y R<sub>8</sub> individualmente es H,  $(CH_2)_nC(O)R_{10}$ ,  $(CH_2)_nCO_2R_{10}$ ,  $(CH_2)_nOR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH(R_{10})_m$ ,  $C(O)N(R_{10})_m$ ,  $C(O)N(OR_{10})R_{10}$ ,  $(CH_2)_nN(R_{10})_m$ ,  $CH(R_{10})_m$  cuando m es 2,  $(CH_2)_n(R_{10})_m$ ,  $CH_2CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$ ,  $CH_2OR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ ,  $CH_2CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ ,  $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$ ,  $C(=NR_{10})N(R_{10})_m$ ,  $NHR_{10}$ , ó  $NHC(=NR_{10})N(R_{10})_m$ ,

35 R<sub>4</sub> es  $(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nOR_{11}$ ,  $(CH_2)_nOC(O)R_{11}$ ,  $(CH_2)_nNHC(=NR_{11})NHR_{11}$ ,  $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ ,  $(CH_2)_nNH_2$ ,  $(CH_2)_n$   $C(=NH)(NH_2)$ ,  $(CH_2)_nNHC(=NR_{11})NH_2$ ,  $(CH_2)_nNHC(=NR_7)NH_2$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nN_3$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NR_7)NH_2$ , ó  $C(=NR_{11})NH_2$ ;

R<sub>5</sub> es H, alquilo inferior que tenga entre 1 y 8 átomos de carbono, cicloalquilo, alquilo sustituido con halógeno, arilo, arilo sustituido, ó  $CF_3$ ;

40 R<sub>7</sub> es H,  $(CH_2)_nOH$ ,  $(CH_2)_nCN$ ,  $(CH_2)_nNH_2$ , ó  $(CH_2)_nNO_2$ ;

45 R<sub>10</sub> es H, alquilo inferior que tenga entre 1 y 8 átomos de carbono, alqueno inferior que tenga entre 2 y 8 átomos de carbono, alquilo ramificado, alquilo cíclico,  $(CH_2)_n$  aromático, aromático sustituido con  $(CH_2)_n$ , o cuando m es 2 ambos grupos R<sub>10</sub> también se pueden interconectar para formar un anillo heterocíclico N sustituido, u otro anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros;

R<sub>11</sub> es alquilo inferior que tenga entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo ramificado,  $(CH_2)_m$  aromático,  $SO_2R_{10}$ ,  $C(O)R_{10}$ , ó  $C(O)OR_{10}$ ;

50 R<sub>12</sub> es  $(CH_2)_nOH$ , y R<sub>13</sub> es H;

m es 1 ó 2;

55 n está entre 0 y 4;

y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

60 2. Compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho grupo alquilo inferior contiene entre 1 y 3 átomos de carbono; y dicho grupo alqueno inferior contiene entre 2 y 3 átomos de carbono.

65 3. Compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho grupo alquilo R<sub>5</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se selecciona del grupo consistente en metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, el grupo aromático se selecciona del grupo consistente en grupos aromáticos fenil y alquil sustituidos; el grupo cicloalquilo sustituido contiene entre 3 y 8 átomos de carbono en el anillo y están sustituidos con 1 ó 2 grupos alquilo que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono, un grupo hidroxilo o ambos; y el grupo alqueno inferior se selecciona del grupo consistente en vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, 2-metil-2-propenilo y ciclopentenilo.

4. Compuesto de la reivindicación 1, en el que dicha sal es de un ácido seleccionado del grupo consistente en ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico, trifluoroacético y bencenosulfónico.

5

5. Compuesto de la reivindicación 1, en el que dicha sal es una sal de sodio o amonio cuando  $R_9$  es  $(CH_2)_nCO_2H$ ,  $(CH_2)_nSO_3H$  y  $(CH_2)_nPO_3H_2$ .

6. Compuesto que se selecciona del grupo consistente en 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-metilo, 3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-metilo, 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etilo, 3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-metilo, 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,1'*R*)-(+)-etilo, *t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo, *t*-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-*c*-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo, *t*-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-*c*-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo, *t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo, *t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-etilo, *t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)butil-*c*-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-etilo, *t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)propil-*c*-4-*tert*-butoxicarbonil-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-etilo, clorhidrato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-metil 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidroxi-ciclopentan-1-carboxilato, clorhidrato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-metil 3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato, trifluoroacetato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etil 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidroxi-ciclopentan-1-carboxilato, trifluoroacetato de (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,1'*R*)-(+)-etil 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidroxi-ciclopentan-1-carboxilato, trifluoroacetato de (±)-metil *t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato, trifluoroacetato de (±)-metil *t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato, trifluoroacetato de (±)-metil *t*-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-*c*-4-amino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato, trifluoroacetato de (±)-metil *t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-amino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato, trifluoroacetato de (±)-etil *t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato, trifluoroacetato de (±)-etil *t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato, trifluoroacetato de (±)-etil *t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)propil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato, ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxílico, ácido (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,1'*R*)-(+)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)propil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*{(tert*-butoxicarbonil-amino-*tert*-butoxicarbonilimino)metil}amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etilo, *t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-*{(tert*-butoxicarbonil-amino-*tert*-butoxicarbonilimino)metil}amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo, *t*-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-3'-4-*{(tert*-butoxicarbonil-amino-*tert*-butoxicarbonilimino)metil}amino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo, *t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-*{(tert*-butoxicarbonil-amino-*tert*-butoxicarbonilimino)metil}amino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo, 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*{(N*-*tert*-butoxicarbonil-*N*-metilamino-*N*'-*tert*-butoxicarbonilimino)metil}amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etilo, 3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*{(amino*imino)metil}amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato de (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etilo, *t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-*{(amino*imino)metil}amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo, *t*-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-*c*-4-*{(amino*imino)metil}amino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo, *t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-*{(amino*imino)metil}amino-*t*-2-acetiloxiciclopentan-*r*-1-carboxilato de (±)-metilo, (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etil-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*{(N*-metilamino-imino)metil}amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxilato, ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*{(amino*imino)metil}amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-*{(amino*imino)metil}amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-*c*-4-*{(amino*imino)metil}amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-*{(amino*imino)metil}amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*{(N*-metilaminoimino)metil}amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxílico, ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-*{(amino*imino)metil}amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxílico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60

7. Compuesto de la reivindicación 6 que se selecciona del grupo consistente en ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-metil)butil-*c*-4-amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-*{(amino*imino)metil}amino-2-hidroxiciclopentan-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-*c*-4-*{(amino*imino)metil}amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-3'-etil)pentil-*c*-4-*{(amino*imino)metil}amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (±)-*t*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-*{(amino*imino)metil}amino-*t*-2-hidroxiciclopentan-*r*-1-carboxílico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65

## ES 2 324 746 T3

co, ácido ( $\pm$ )-*r*-3-(1'-acetilamino-*n*-butil)-*c*-4-[(aminoimino)metil]amino-*r*-2-hidrox ciclopentan-*r*-1-carboxílico, ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-[(N-metilamino-imino)metil]amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxílico, ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-[(amino-imino)metil]amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxílico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

8. Compuesto de la reivindicación 6 que es (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-metil-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxilato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

9. Compuesto de la reivindicación 6 que es (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-metil-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxilato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Compuesto de la reivindicación 6 que es (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etil-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxilato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

11. Compuesto de la reivindicación 6 que es (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,1'*R*)-(+)-etil-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxilato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Compuesto de la reivindicación 6 que es ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

13. Compuesto de la reivindicación 6 que es ácido (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,1'*R*)-(+)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Compuesto de la reivindicación 6 que es (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etil-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-[(aminoimino)-metil]amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxilato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

15. Compuesto de la reivindicación 6 que es (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-etil-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-[(N-metilaminoimino)metil]amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxilato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

16. Compuesto de la reivindicación 7 que es ácido (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-[(aminoimino)metil]amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Compuesto de la reivindicación 7 que es ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-etil)butil-4-[(N-metilamino-imino)metil]amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

18. Compuesto de la reivindicación 7 que es ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-[(aminoimino)-metil]amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

19. Compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (1*S*,2*S*,3*R*,4*R*,1'*S*)-(-)-3-(1'-acetilamino-2'-propil)pentil-4-amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxílico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Compuesto de la reivindicación 6 que es ácido (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,1'*R*)-(+)-3-(1'-Acetilamino-2'-propil)pentil-4-amino-2-hidrox ciclopentan-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

21. Composición para inhibir neuraminidasa de virus de influenza, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para inhibir neuraminidasa de virus de influenza de un compuesto según la reivindicación 1.

22. Composición para tratar infección de virus de influenza, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para inhibir neuraminidasa de virus de influenza de un compuesto según la reivindicación 1.

55

60

65