

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 814**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/14** (2006.01)

**A61P 31/16** (2006.01)

**A61K 31/5383** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2016** **E 23150186 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** **EP 4219508**

54 Título: **Derivados de piridona policíclicos sustituidos y profármacos de los mismos**

30 Prioridad:

**28.04.2015 JP 2015090909**

**03.12.2015 JP 2015236844**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**12.11.2024**

73 Titular/es:

**SHIONOGI & CO., LTD (100.0%)**  
**1-8, Doshomachi 3-chomeChuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KAWAI, MAKOTO;**  
**TOMITA, KENJI;**  
**AKIYAMA, TOSHIYUKI;**  
**OKANO, AZUSA y**  
**MIYAGAWA, MASAYOSHI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones:

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

ES 2 986 814 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

Derivados de piridona policíclicos sustituidos y profármacos de los mismos

5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a derivados de piridona policíclicos sustituidos que tienen actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de caperuza, a profármacos de los mismos y a composiciones farmacéuticas que incluyen a los mismos.

10

**[Antecedentes de la técnica]**

La gripe es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda provocada por la infección por un virus de la gripe. En el Japón, todos los inviernos se notifican millones de pacientes con cuadros gripales, y la gripe va acompañada de una elevada morbilidad y mortalidad. La gripe es una enfermedad particularmente importante en una población de alto riesgo, tal como los lactantes y los ancianos, la tasa de complicación con neumonía es elevada en los ancianos y la muerte con gripe tiene lugar en ancianos en muchos casos.

15

Como agentes antigripales, se conocen Symmetrel (marca comercial: Amantadine) y Flumadina (marca comercial: Rimantadine), que inhiben el proceso de desnucleación de un virus, y Oseltamivir (marca comercial: Tamiflu) y Zanamivir (marca comercial: Relenza), que son inhibidores de la neuraminidasa que suprimen la gemación del virus y su liberación de la célula. Sin embargo, ya que se temen problemas de aparición de cepas resistentes y efectos secundarios, y una epidemia mundial de un nuevo tipo de virus de la gripe con alta patogenicidad y mortalidad, se ha deseado el desarrollo de un nuevo fármaco antigripal que tenga un mecanismo novedoso.

20

25

Dado que una endonucleasa dependiente de caperuza, que es una enzima procedente del virus de la gripe, es esencial para la proliferación del virus y tiene una actividad enzimática específica del virus que no posee el hospedador, se cree que la endonucleasa es adecuada como diana de un fármaco antigripal. La endonucleasa dependiente de caperuza de un virus de la gripe tiene como sustrato un precursor de ARNm del hospedador, y tiene la actividad endonucleasa consistente en producir un fragmento de 9 a 13 bases que incluye una estructura de caperuza (sin incluir el número de bases de la estructura de caperuza). Este fragmento actúa como cebador de una ARN polimerasa del virus, y se usa en la síntesis del ARNm que codifica una proteína vírica. Es decir, se cree que una sustancia que inhiba la endonucleasa dependiente de la cápsula inhibe la síntesis de una proteína del virus mediante la inhibición de la síntesis del ARNm del virus y, como resultado, inhibirá la proliferación del virus.

30

35

Como sustancia que inhibe la endonucleasa dependiente de caperuza, se han notificado la flutimida (Documento de patente 1 y Documentos no de patente 1 y 2), el ácido 2,4-dioxobutanoico sustituido en 4 (Documento de patente 2 y Documentos no de patente 3 y 4), los compuestos descritos en los Documentos de patente 3 a 12 y similares, pero aún no han dado lugar a uso clínico como fármacos antigripales. Los Documentos de patente 9 y 12 describen compuestos que tienen una estructura similar a la de la presente invención, pero no describen los compuestos relacionados con la presente invención. Además, los Documentos de patente 13 a 15 describen compuestos que tienen una estructura similar a la de la presente invención como un compuesto que tiene actividad inhibidora de la integrasa, sin embargo, los documentos no describen una endonucleasa dependiente de caperuza. Además, los Documentos de patente 16 y 17, presentados por los solicitantes, describen una invención relacionada con compuestos que tienen una estructura similar a la de la presente invención como un compuesto que tiene actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de la caperuza, pero no describen los compuestos relacionados con la presente invención.

40

45

**[Documentos de la técnica anterior]**

50

**[Documentos de patente]**

Documento de patente 1: GB2280435  
 Documento de patente 2: US5475109  
 Documento de patente 3: US20130090300  
 Documento de patente 4: WO2013/057251  
 Documento de patente 5: WO2013/174930  
 Documento de patente 6: WO2014/023691  
 Documento de patente 7: WO2014/043252  
 Documento de patente 8: WO2014/074926  
 Documento de patente 9: WO2014/108406  
 Documento de patente 10: WO2014/108407  
 Documento de patente 11: WO2014/108408  
 Documento de patente 12: WO2015/038655  
 Documento de patente 13: WO2005/016927  
 Documento de patente 14: WO2006/066414

55

60

65

Documento de patente 15: WO2007/049675  
Documento de patente 16: WO2010/147068  
Documento de patente 17: WO2012/039414

## 5 [Documentos no de patentes]

Documento no de patentes 1: Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2005  
Documento no de patentes 2: Tetrahedron Lett 1995, 36(12), 2009  
Documento no de patentes 3: Antimicrobial Agents And Chemotherapy, dic. de 1994, pág. 2827-2837  
10 Documento no de patentes 4: Antimicrobial Agents And Chemotherapy, mayo de 1996, pág. 1304-1307

## [Sumario de la invención]

### [Problemas a resolver mediante la invención]

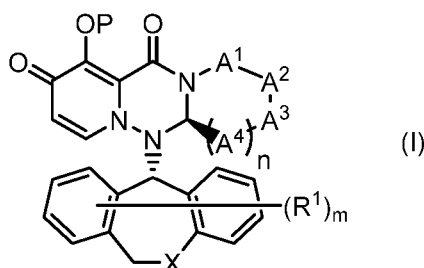
15 Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan actividades antivíricas, especialmente inhibiendo la actividad de crecimiento del virus de la gripe. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un profármaco preparado a partir de compuestos utilizados para administración *in vivo* (por ejemplo, administración oral), que se absorba eficazmente en el organismo tras su administración y que muestre un elevado efecto farmacológico.

### [Medios para resolver los problemas]

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1. La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y dichas composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de un virus de la gripe. La invención proporciona además un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades provocadas por un virus que tiene endonucleasa dependiente de caperuza de acuerdo con la reivindicación 8.

30 También se describen en el presente documento los siguientes, que no ilustran la invención reivindicada:

(1) Un compuesto representado por la fórmula (I):



o su sal farmacéuticamente aceptable:

en donde

P es hidrógeno o un grupo P<sup>R</sup> para formar un profármaco;

A<sup>1</sup> es CR<sup>1A</sup>R<sup>1B</sup>, S u O;

A<sup>2</sup> es CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, S u O;

A<sup>3</sup> es CR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>, S u O;

A<sup>4</sup> es cada uno independientemente CR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>, S u O;

el número de heteroátomos entre los átomos que constituyen el anillo que consta de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, un átomo de nitrógeno adyacente a A<sup>1</sup> y un átomo de carbono adyacente a A<sup>4</sup>, es 1 o 2;

R<sup>1A</sup> y R<sup>1B</sup> cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiloxi o fenilo;

R<sup>2A</sup> y R<sup>2B</sup> cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiloxi o fenilo;

R<sup>3A</sup> y R<sup>3B</sup> cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiloxi o fenilo;

R<sup>4A</sup> y R<sup>4B</sup> cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiloxi o fenilo;

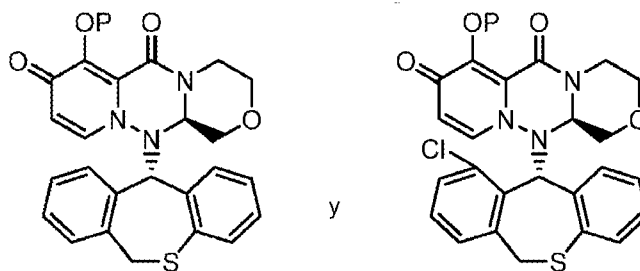
R<sup>3A</sup> y R<sup>3B</sup> pueden tomarse junto con un átomo de carbono adyacente para formar un carbociclo no aromático o un heterociclo no aromático;

X es CH<sub>2</sub>, S u O;

R<sup>1</sup> es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo o alquiloxi; m es cualquier número entero de 0 a 2; y

n es cualquier número entero de 1 a 2;

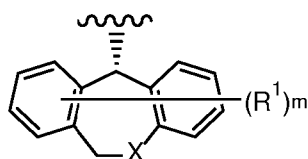
siempre que se excluyan los siguientes compuestos:



en donde cada definición tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

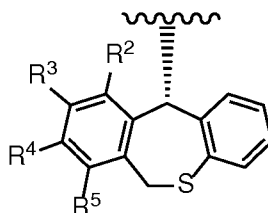
5

(2) El compuesto de acuerdo con (1), en donde el grupo representado por fórmula:



10

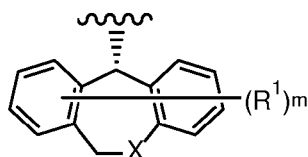
en donde cada definición tiene el mismo significado que se describe (1) es un grupo representado por la fórmula:



15

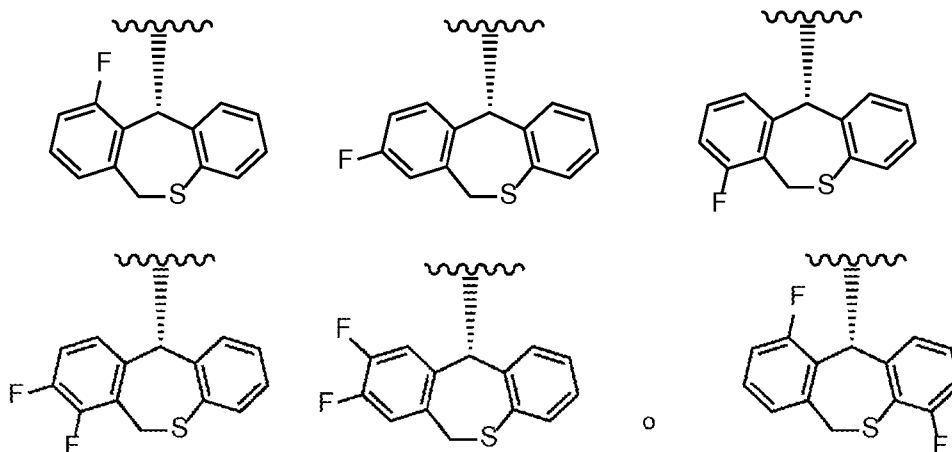
en donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  cada uno es independientemente hidrógeno o flúor; el número de átomos de flúor de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  es 1 o 2 o su sal farmacéuticamente aceptable.

(3) El compuesto de acuerdo con (1), en donde el grupo representado por fórmula:



20

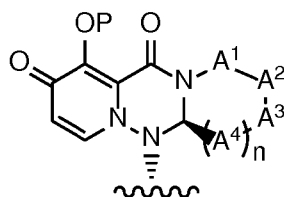
en donde cada definición tiene el mismo significado que se describe (1) es un grupo representado por la fórmula:



25

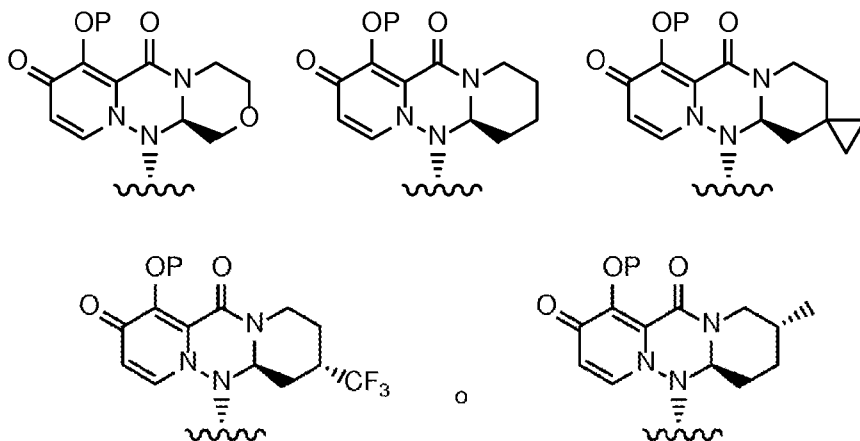
o su sal farmacéuticamente aceptable.

(4) El compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (3), en donde el grupo representado por fórmula:



5

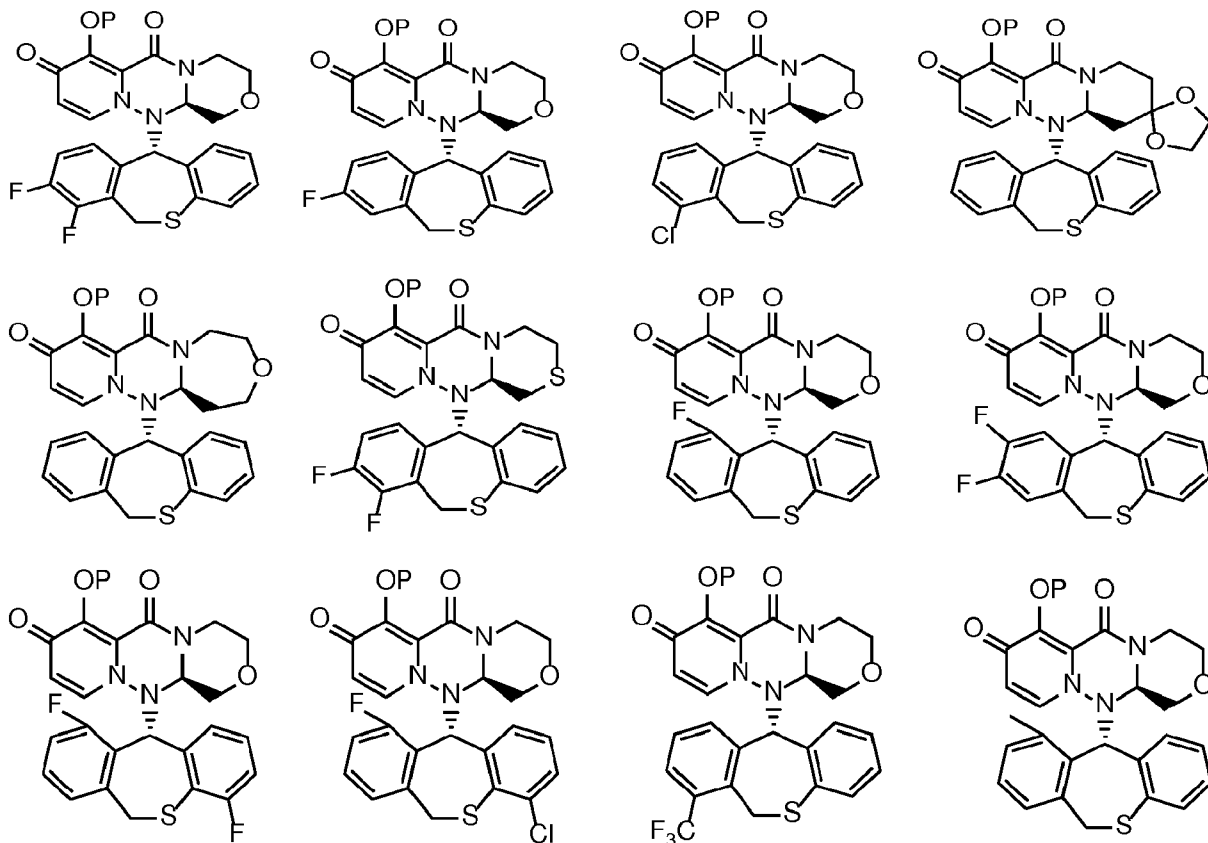
en donde cada definición tiene el mismo significado que el descrito (1) se representa por la fórmula:



10

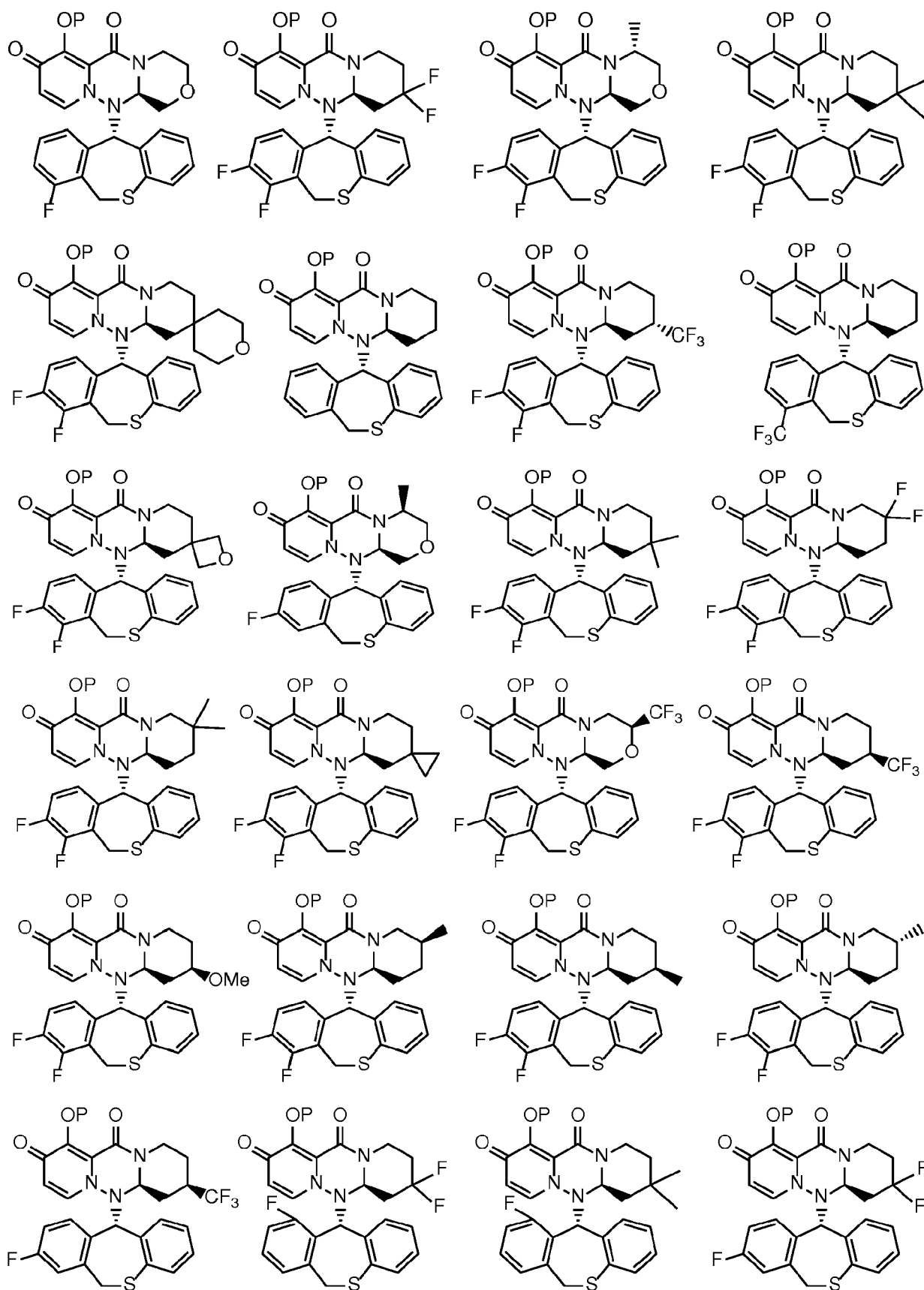
en donde cada definición tiene el mismo significado que el descrito (1) o su sal farmacéuticamente aceptable.

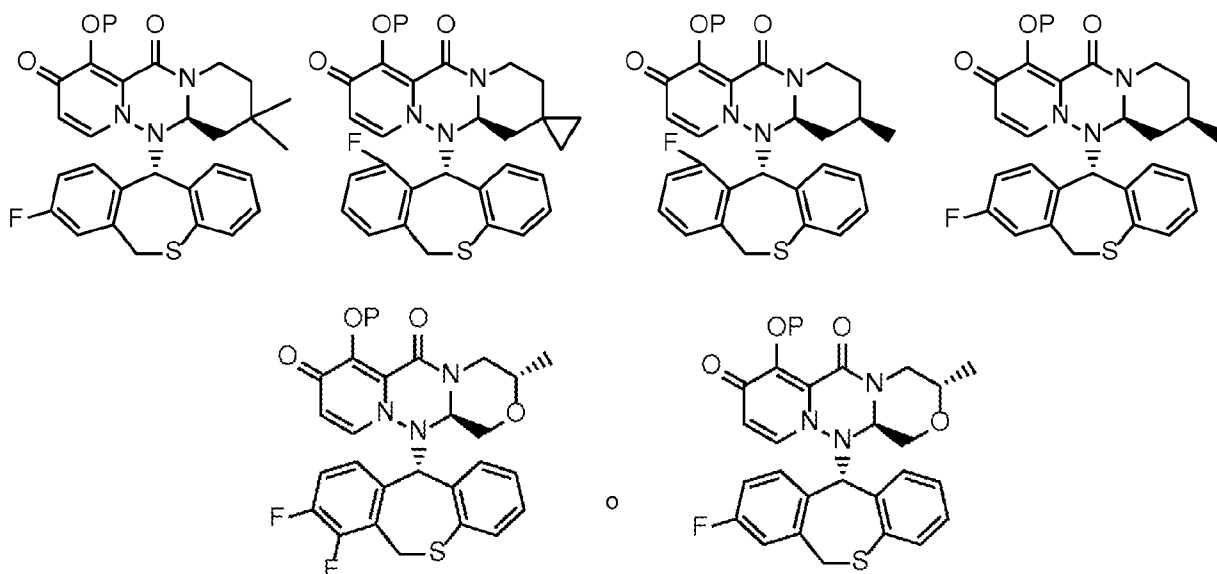
(5) El compuesto de acuerdo con (1) representado por la siguiente fórmula:



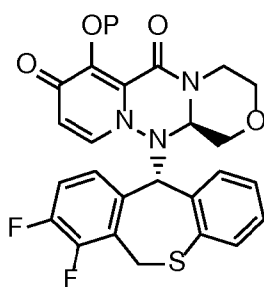
15

20

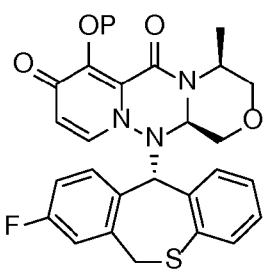




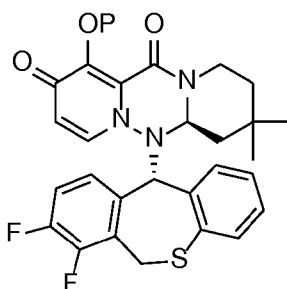
- 5 en donde cada definición tiene el mismo significado que el descrito (1) o su sal farmacéuticamente aceptable.  
 (6) El compuesto de acuerdo con (1) representado por la siguiente fórmula:



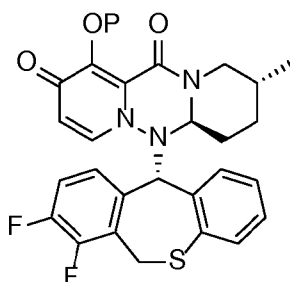
- 10 en donde cada definición tiene el mismo significado que el descrito (1) o su sal farmacéuticamente aceptable.  
 (7) El compuesto de acuerdo con (1), representado por la siguiente fórmula:



- 15 en donde cada definición tiene el mismo significado que el descrito (1) o su sal farmacéuticamente aceptable.  
 (8) El compuesto de acuerdo con (1), representado por la siguiente fórmula:

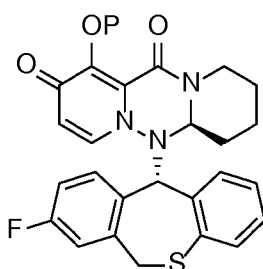


en donde cada definición tiene el mismo significado que el descrito (1) o su sal farmacéuticamente aceptable.  
(9) El compuesto de acuerdo con (1), representado por la siguiente fórmula:



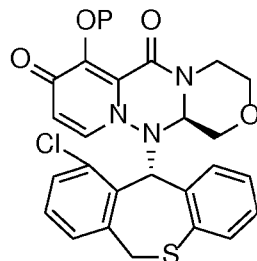
5

en donde cada definición tiene el mismo significado que el descrito (1) o su sal farmacéuticamente aceptable.  
(10) El compuesto de acuerdo con (1), representado por la siguiente fórmula:



10

en donde cada definición tiene el mismo significado que se describe en la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable.  
(11) El compuesto representado por la siguiente fórmula:



15

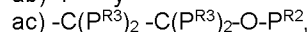
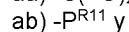
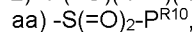
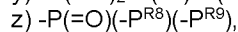
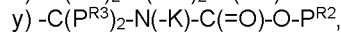
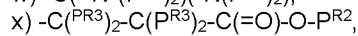
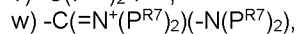
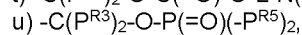
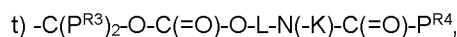
en donde P es hidrógeno o un grupo  $P^R$  para formar un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable.  
(12) El compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (11) o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde  $P^R$  es un grupo seleccionado entre la siguiente fórmula a) a ac):

20

- a)  $-C(=O)-P^{R0}$ ,
- b)  $-C(=O)-P^{R1}$ ,
- c)  $-C(=O)-L-P^{R1}$ ,
- d)  $-C(=O)-L-O-P^{R1}$ ,
- e)  $-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$ ,
- f)  $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$ ,
- g)  $-C(=O)-O-P^{R2}$ ,
- h)  $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ ,
- i)  $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ ,
- j)  $-C(P^{R3})_2-O-P^{R4}$ ,
- k)  $-C(P^{R3})_2-O-L-O-P^{R4}$ ,
- l)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ ,
- m)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ ,
- n)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R4}$ ,
- o)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ ,
- p)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R4})_2$ ,
- q)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R4}$ ,
- r)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R4})_2$ ,
- s)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R4}$ ,

35





en donde L es alquileo lineal o ramificado, o alquilenilo lineal o ramificado; K es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^0$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o alquenilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  $PR^1$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o alquilsulfanilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^2$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o alquilsililo;

$PR^3$  es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

$PR^4$  es cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o alquilsililo;

$PR^5$  es cada uno independientemente hidróxi u OBn;

$PR^6$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^7$  es cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  $PR^8$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^9$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

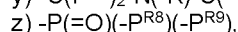
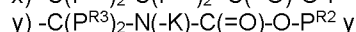
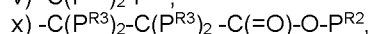
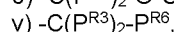
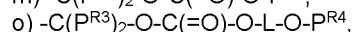
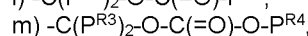
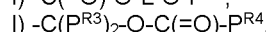
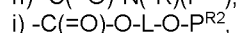
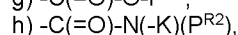
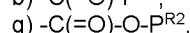
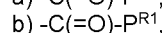
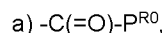
$PR^8$  y  $PR^9$  se pueden tomar junto con un átomo de fósforo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^{10}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^{11}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alqueno opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

Grupo sustituyente A; oxo, alquilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, grupo carbociclilo, grupo heterociclilo, carbocicilalquilo, alquilcarbonilo, halógeno, hidróxi, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, alquilcarboniloxi, alquiloicarbonilo, alquiloicarbonilalquilo, alquiloicarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, alquilaminoalquilo, alquilo, ciano, nitro, azido, alquilsulfonilo, alquilsililo y fosfo.

(13) El compuesto de acuerdo con (12) o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde  $PR$  es un grupo seleccionado entre la siguiente fórmula:



en donde L es alquileo lineal o ramificado;

K es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R0}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R1}$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R2}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicililalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicililalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R3}$  es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

$P^{R4}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

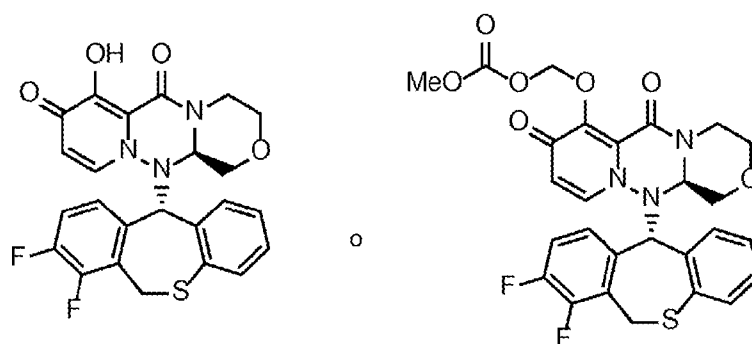
$P^{R6}$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R8}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R9}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A; y  $P^{R8}$  y  $P^{R9}$  se pueden tomar junto con un átomo de fósforo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A,

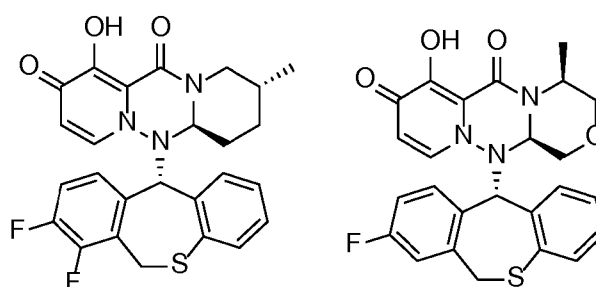
Grupo sustituyente A; oxo, alquilo, alquilamino, grupo carbociclilo, grupo heterociclilo, alquilcarbonilo, halógeno, hidroxi, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquilo, alquilaminocarboniloxi, alquiloxi, ciano, nitro, azido, alquilsulfonilo y trialquilsililo.

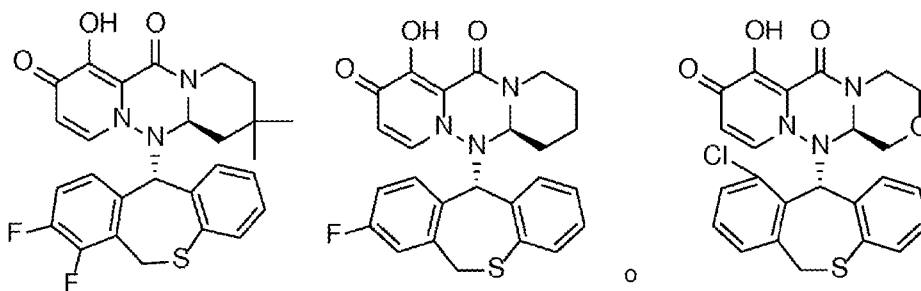
(14) Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable.

(15) Un compuesto representado por la siguiente fórmula:





o su sal farmacéuticamente aceptable.

(16) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de (1) a (15) o su sal farmacéuticamente aceptable.

(17) La composición farmacéutica de acuerdo con (16), que presenta actividad antigripal.

(18) La composición farmacéutica de acuerdo con (16), que presenta actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de caperuza.

(19) Un método para tratar y/o prevenir enfermedades provocadas por un virus que tiene una endonucleasa dependiente de caperuza caracterizado por la administración del compuesto de uno cualquiera de (1) a (15), o su sal farmacéuticamente aceptable.

(20) Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (15) o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad provocada por un virus que tiene endonucleasa dependiente de caperuza.

(21) Un uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (15) o su sal farmacéuticamente aceptable, para la producción de un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad provocada por un virus que tiene una endonucleasa dependiente de caperuza.

(22) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de (1) a (15), o su sal farmacéuticamente aceptable, para administración oral.

(23) La composición farmacéutica de acuerdo con (22), que es un comprimido, polvo, gránulo, cápsula, pastilla, película, suspensión, emulsión, elixir, jarabe, limonada, bebida espirituosa, aguas aromáticas, extracto, decocción o tintura.

(24) La composición farmacéutica de acuerdo con (16), que es un comprimido recubierto de azúcar, comprimido recubierto con película, comprimido gastrorresistente, comprimido de liberación sostenida, comprimido para chupar, comprimido sublingual, comprimido bucal, comprimido masticable, comprimido de disgregación por vía oral, jarabe seco, cápsula blanda, microcápsula o cápsula de liberación sostenida.

(25) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (15), o su sal farmacéuticamente aceptable, para administración parenteral.

(26) La composición farmacéutica de acuerdo con (25), para administración dérmica, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, transmucosa, por inhalación, transnasal, oftálmica, del oído interno o vaginal.

(27) La composición farmacéutica de acuerdo con (25) o (26), que es una inyección, infusión, colirio, gotas nasales, gotas óticas, aerosol, inhalación, loción, impregnación, linimento, colutorio, enema, pomada, apósito, gelatina, crema, parche, cataplasma, polvo externo o supositorio.

(28) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (15), o su sal farmacéuticamente aceptable, para un paciente pediátrico o geriátrico.

(29) Una composición farmacéutica que consiste en una combinación del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (15) o su sal farmacéuticamente aceptable e inhibidor de neuraminidasa, inhibidor de la polimerasa de ARN dependiente de ARN, inhibidor de la proteína M2, inhibidor de la unión de PB2 a la caperuza, un anticuerpo anti-HA o un agente inmunológico.

(30) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (15), o su sal farmacéuticamente aceptable, para una terapia de combinación con un inhibidor de la neuraminidasa, inhibidor de la polimerasa de ARN dependiente de ARN, inhibidor de la proteína M2, inhibidor de la unión de PB2 a la caperuza, un anticuerpo anti-HA o un agente inmunológico.

La presente invención proporciona además un compuesto precursor del compuesto profármaco. El compuesto precursor es eficaz como agente antigripal o como intermedio del compuesto profármaco.

#### [Efecto de la invención]

Los compuestos de acuerdo con la presente invención y como se describe en el presente documento tienen una actividad inhibidora sobre la endonucleasa dependiente de caperuza. El compuesto más preferido es un profármaco, y el profármaco se convierte en un compuesto precursor que tiene una actividad inhibidora sobre la endonucleasa dependiente de caperuza *in vivo* después de la administración, así, es eficaz como agente terapéutico y/o agente preventivos para la enfermedad infecciosa de la gripe.

**[Breve descripción de los dibujos]**

[Figura 1] La Figura 1 es el resultado de la medición de la concentración plasmática del compuesto III-2, después de la administración oral del Compuesto II-6 profármaco, cuyo compuesto precursor es el Compuesto III-2, a una tasa en condiciones de no ayuno.

[Figura 2] La Figura 2 es el resultado de la medición de la concentración plasmática del compuesto II-6, después de la administración oral del Compuesto II-6 profármaco, cuyo compuesto precursor es el Compuesto III-2, a una tasa en condiciones de no ayuno.

**[Mejor modo de llevar a cabo la invención]**

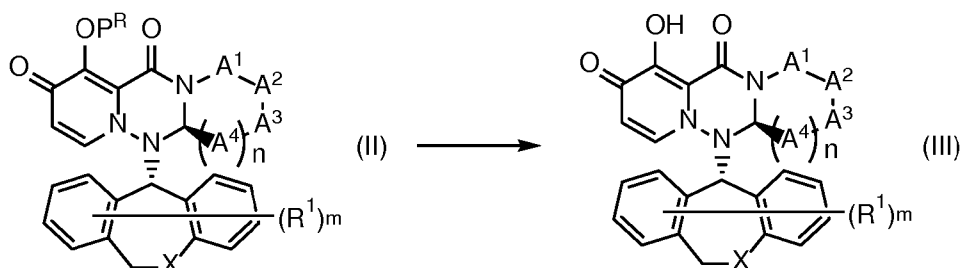
El significado de cada término usado en la presente descripción se explica a continuación. Cada término se usa en un sentido unificado, y se usa en el mismo sentido cuando se usa solo o cuando se usa en combinación con otro término.

La expresión "que consiste en" significa que sólo tiene unos componentes.

La expresión "que comprende" significa no restringirse a los componentes y no excluir factores no descritos.

"Opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente A" significa que una posición arbitraria puede estar sustituida con uno, dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo sustituyente A.

"Profármaco" en la presente descripción se refiere a un compuesto representado por la fórmula (II) en la siguiente fórmula de reacción:



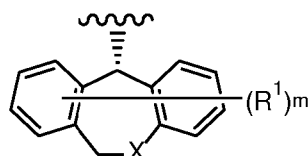
en donde cada símbolo es igual que anteriormente,

o su sal farmacéuticamente aceptable, y significa un compuesto que muestra actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de caperuza (CEN, del inglés *cap-dependant endonuclease*) y/o efecto inhibidor del ECP al convertirse en un compuesto representado por la fórmula (III) mediante una reacción de descomposición provocada por enzimas metabolizantes de fármacos, hidrolasas, ácidos gástricos, enterobacterias, etc. en condiciones fisiológicas *in vivo*.

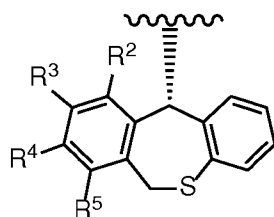
El profármaco se refiere más preferentemente a un compuesto en el que la biodisponibilidad y/o el ABC (área bajo la curva de concentración en sangre) en la administración *in vivo* se mejoran más que las del compuesto representado por la fórmula (III).

Por lo tanto, el profármaco se absorbe eficazmente en el organismo en el estómago y/o los intestinos después de la administración *in vivo* (por ejemplo, administración oral), luego se convierte en el compuesto representado por la fórmula (III). Por tanto, el profármaco muestra preferentemente un efecto de tratamiento y/o prevención de la gripe mayor que el compuesto representado por la fórmula (III).

Una realización del "grupo representado por

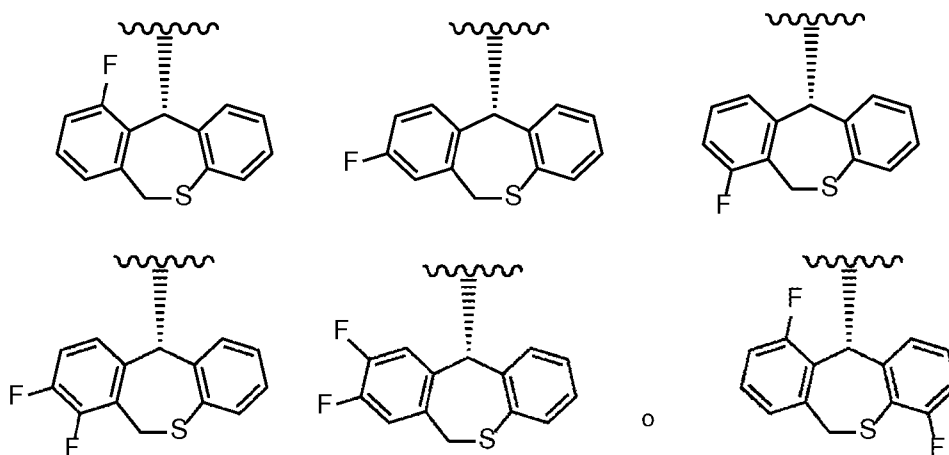


" en donde cada definición tiene el mismo significado que el descrito (1), es un grupo representado por formula:

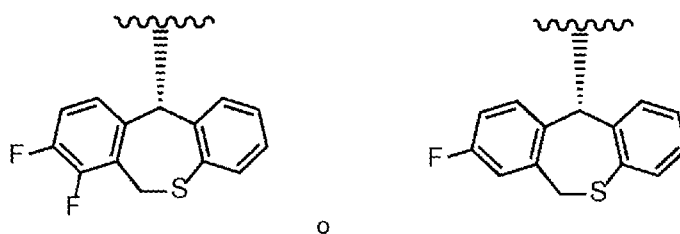


en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> cada uno es independientemente hidrógeno o flúor; el número de átomos de flúor de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es 1 o 2.

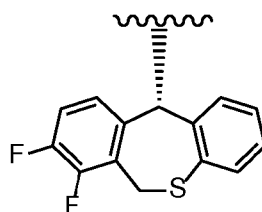
Otra realización es un grupo representado por la fórmula:



y un grupo representado por formula:

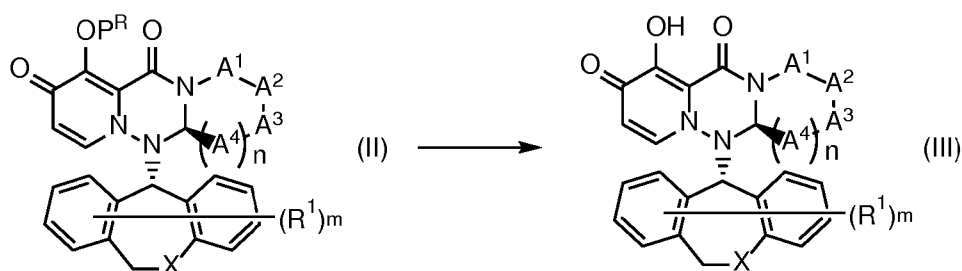


se prefiere, y un grupo representado por la fórmula:



se prefiere especialmente.

"Grupo P<sup>R</sup> para formar un profármaco" en la presente descripción se refiere a un grupo "P<sup>R</sup>" en la fórmula (II), en la siguiente fórmula de la reacción:



en donde cada símbolo es el mismo que el anterior,

y el grupo  $-OP^R$  se convierte en el grupo  $-OH$  en la fórmula (III) mediante una reacción de descomposición provocada por enzimas metabolizadoras de fármacos, hidrolasas, ácidos gástricos, enterobacteria, etc. en condiciones fisiológicas *in vivo*.

El "grupo  $P^R$  para formar un profármaco" significa más preferentemente un grupo que mejora la biodisponibilidad y/o el AUC (área bajo la curva de concentración en sangre) del compuesto representado por la fórmula (III) al ser añadido al compuesto representado por la fórmula (III).

Los ejemplos del grupo  $P^R$  para formar un profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985) y suministrado por The British Library- "The world's Knowledge".

El grupo " $P^{R1}$ " en el grupo  $-OP^R$  en la fórmula (I) o (II) puede ser un grupo convertido en un grupo  $-OH$  *in vivo*, y los ejemplos incluyen preferentemente un grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas a) ac).

- a)  $-C(=O)-P^{R0}$ ,
- b)  $-C(=O)-P^{R1}$ ,
- c)  $-C(=O)-L-P^{R1}$ ,
- d)  $-C(=O)-L-O-P^{R1}$ ,
- e)  $-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$ ,
- f)  $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$ ,
- g)  $-C(=O)-O-P^{R2}$ ,
- h)  $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ ,
- i)  $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ ,
- j)  $-C(P^{R3})_2-O-P^{R4}$ ,
- k)  $-C(P^{R3})_2-O-L-O-P^{R4}$ ,
- l)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ ,
- m)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ ,
- n)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R4}$ ,
- o)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ ,
- p)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R4})_2$ ,
- q)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R4}$ ,
- r)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R4})_2$ ,
- s)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R4}$ ,
- t)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R4}$ ,
- u)  $-C(P^{R3})_2-O-P(=O)(-P^{R5})_2$ ,
- v)  $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$  (excepto para un grupo bencilo),
- w)  $-C(=N^+(P^{R7})_2)(-N(P^{R7})_2)$ ,
- x)  $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ ,
- y)  $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$ ,
- z)  $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ ,

aa)  $-S(=O)_2-P^{R10}$ ,

ab)  $-P^{R11}$  y

ac)  $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-O-P^{R2}$ ,

en donde L es alquileo lineal o ramificado, o alquilenilo lineal o ramificado; K es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R0}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o alqueno opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  $P^{R1}$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o alquilsulfanilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R2}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo

sustituyente A o trialkilsililo;

PR<sup>3</sup> es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

PR<sup>4</sup> es cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o trialkilsililo;

PR<sup>5</sup> es cada uno independientemente hidrógeno u OBn;

PR<sup>6</sup> es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

PR<sup>7</sup> es cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A; PR<sup>8</sup> es alquiloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

PR<sup>9</sup> es alquiloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A; PR<sup>8</sup> y PR<sup>9</sup> se pueden tomar junto con un átomo de fósforo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

PR<sup>10</sup> es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

PR<sup>11</sup> es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alqueno opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A.

Grupo sustituyente A; oxo, alquilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, alquilcarbonilo, halógeno, hidrógeno, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, alquilcarboniloxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquilo, alquiloxicarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, alquilaminoalquilo, alquiloxi, ciano, nitró, azido, alquilsulfonilo, trialkilsililo y fosfo.

El grupo PR para formar un profármaco es preferentemente un grupo seleccionado entre los siguientes.

- a) -C(=O)-PR<sup>0</sup>,
- b) -C(=O)-PR<sup>1</sup>,
- g) -C(=O)-O-PR<sup>2</sup>,
- h) -C(=O)-N(-K)(PR<sup>2</sup>),
- i) -C(=O)-O-L-O-PR<sup>2</sup>,
- l) -C(PR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)-PR<sup>4</sup>,
- m) -C(PR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)-O-PR<sup>4</sup>,
- o) -C(PR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-O-C(=O)-O-L-O-PR<sup>4</sup>,
- v) -C(PR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-PR<sup>6</sup> (excepto para un grupo bencilo),
- x) -C(PR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-C(PR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-C(=O)-O-PR<sup>2</sup>,
- y) -C(PR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-N(-K)-C(=O)-O-PR<sup>2</sup> y
- z) -P(=O)(-PR<sup>8</sup>)(-PR<sup>9</sup>),

en donde L es alquileo lineal o ramificado;

K es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

PR<sup>0</sup> es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

PR<sup>1</sup> es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

PR<sup>2</sup> es cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

PR<sup>3</sup> es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

PR<sup>4</sup> es cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

PR<sup>6</sup> es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

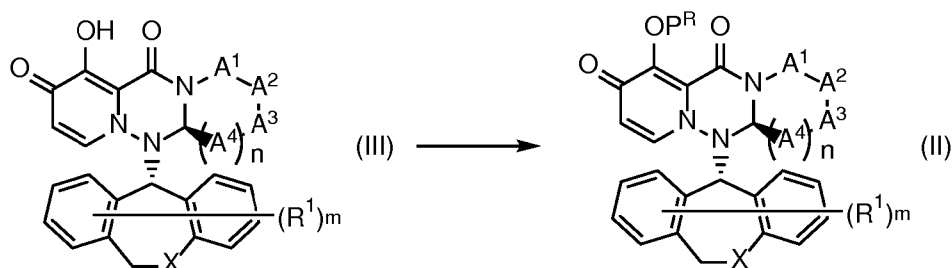
PR<sup>8</sup> es alquiloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

PR<sup>9</sup> es alquiloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A; y PR<sup>8</sup> y PR<sup>9</sup> se pueden

tomar junto con un átomo de fósforo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A.

Grupo sustituyente A; oxo, alquilo, alquilamino, carbociclilo, heterociclilo, alquilcarbonilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquilo, alquilaminocarboniloxi, alquiloxi, nitro, azido, alquilsulfonilo y trialquilsililo.

"Convertido en un profármaco" en la presente descripción significa que, como se muestra en la siguiente fórmula de reacción: en la que cada símbolo es el mismo que el anterior, un grupo hidroxilo en la fórmula (III) o su sal farmacéuticamente aceptable se convierte en un grupo  $-OP^R$ .



"Compuesto precursor" en la presente descripción significa un compuesto que será una fuente antes de sintetizar el "profármaco" y/o un compuesto liberado del "profármaco" por la reacción de enzimas, un ácido gástrico y similares en condiciones fisiológicas *in vivo*, y específicamente significa un compuesto mostrado por la fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

El término "halógeno" incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Son especialmente preferibles un átomo de flúor y un átomo de cloro.

El término "alquilo" incluye un grupo hidrocarburo lineal o ramificado de C1 a C15, preferentemente de C1 a C10, más preferentemente de C1 a C6 y aún más preferentemente de C1 a C4. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

Una realización preferida de "alquilo" es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo o n-pentilo. Una realización más preferida es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o *terc*-butilo.

El término "alquenilo" incluye un grupo hidrocarburo lineal o ramificado de C2 a C15, preferentemente de C2 a C10, más preferentemente de C2 a C6 y aún más preferentemente de C2 a C4 que tiene uno o más enlaces dobles en cualquier posición. Los ejemplos incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo y similares.

Una realización preferida de "alquenilo" es vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo o butenilo.

El término "alquilenilo" incluye un grupo hidrocarburo bivalente lineal o ramificado de C1 a C15, preferentemente de C1 a C10, más preferentemente de C1 a C6 y aún más preferentemente de C1 a C4. Los ejemplos incluyen metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno y similares.

El término "alquenilenilo" incluye un grupo hidrocarburo bivalente lineal o ramificado de C2 a C15, preferentemente C2 a C10, más preferentemente C2 a C6 y aún más preferentemente C2 a C4 que tiene uno o más enlaces dobles en cualquier posición. Los ejemplos incluyen vinileno, prenileno, butenileno, pentenileno y similares.

El término "hidroxialquilo" significa un grupo en donde uno o más grupos hidroxilo se reemplazan con átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono del "alquilo" anterior. Los ejemplos incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1,2-hidroxietilo y similares.

Una realización preferida de "hidroxialquilo" es hidroximetilo.

El término "alquilo" significa un grupo en donde el "alquilo" anterior está unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metiloxi, etiloxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, *terc*-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi y similares.

Una realización preferida de "alquilo" es metiloxi, etiloxi, n-propiloxi, isopropiloxi o *terc*-butiloxi.



El término "haloalquilo" significa un grupo en donde uno o más "halógenos" descritos anteriormente están unidos al "alquilo" anterior. Los ejemplos incluyen monofluorometilo, monofluoroetilo, monofluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, monoclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,2-dibromoetilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo y similares.

Una realización preferida de "haloalquilo" es trifluorometilo o triclorometilo.

El término "alquilcarbonilo" significa un grupo en donde el "alquilo" anterior está unido a un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, hexilcarbonilo y similares.

Una realización preferida de "alquilcarbonilo" es metilcarbonilo, etilcarbonilo o n-propilcarbonilo.

El término "alquilamino" significa un grupo en donde uno o dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno de un grupo amino se reemplazan con el "alquilo" anterior. Dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen metilamino, etilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, N,N-diisopropilamino, N-metil-N-etilamino, N-isopropil-N-etilamino y similares.

Una realización preferida de "alquilamino" es metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino.

El término "alquilaminoalquilo" significa un grupo en donde el "alquilamino" anterior está unido al "alquilo" anterior.

El término "alquilaminocarbonilo" significa un grupo en donde el "alquilamino" anterior está unido a un grupo carbonilo.

El término "alquilaminocarbonilo" significa un grupo en donde el "alquilaminocarbonilo" anterior está unido a un átomo de oxígeno.

El término "alquilcarbonilamino" significa un grupo en donde el "alquilcarbonilo" anterior se reemplaza con un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo amino. Los ejemplos incluyen metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, *terc*-butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino y similares.

Una realización preferida de "alquilcarbonilamino" es metilcarbonilamino o etilcarbonilamino.

El término "alquilcarboniloxi" significa un grupo en donde el "alquilcarbonilo" anterior está unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, *terc*-butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, sec-butilcarboniloxi y similares.

Una realización preferida de "alquilcarboniloxi" es metilcarboniloxi o etilcarboniloxi.

El término "alquilcarbonilaminoalquilo" significa un grupo en donde el "alquilcarbonilamino" anterior está unido al "alquilo" anterior.

El término "alquiloxicarbonilo" significa un grupo en donde el "alquilo" anterior está unido a un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, *terc*-butiloxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, sec-butiloxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares.

Una realización preferida de "alquiloxicarbonilo" es metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo o propiloxicarbonilo.

El término "alquiloxicarbonilalquilo" significa un grupo en donde el "alquilo" anterior está unido al "alquilo" anterior.

El término "alquiloxicarboniloxi" significa un grupo en donde el "alquilo" anterior está unido a un átomo de oxígeno.

El término "alquilsulfanilo" significa un grupo en donde el "alquilo" anterior se reemplaza con un átomo de hidrógeno unido a un átomo de azufre de un grupo sulfanilo. Los ejemplos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, isopropilsulfanilo y similares.

El término "alquilsulfonilo" significa un grupo en donde el "alquilo" anterior está unido a un grupo sulfonilo. Los ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *terc*-butil sulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonil y similares.

Una realización preferida de "alquilsulfonilo" es metilsulfonilo o etilsulfonilo.

El término "trialquilsililo" significa un grupo en donde tres de los "alquilo" anteriores están unidos a un átomo de silicio. Tres grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen trimetilsililo, trietilsililo, *tert*-butildimetilsililo y similares.

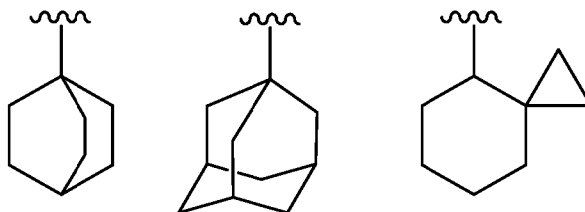
- 5 La expresión "grupo carbociclilo" significa un grupo hidrocarburo cíclico de C3 a C20, preferentemente de C3 a C16, más preferentemente de C4 a C12 e incluye carbociclilo aromático y carbociclilo no aromático.

La expresión "carbociclilo aromático" significa un grupo hidrocarburo aromático cíclico que es monocíclico o policíclico que tiene dos o más anillos. Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y similares.

- 10 Una realización preferida de "carbociclilo aromático" es fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo. Otra realización de "carbociclilo aromático" es fenilo,

- 15 La expresión "carbociclilo no aromático" significa un grupo hidrocarburo saturado cíclico o un grupo hidrocarburo no aromático insaturado cíclico, que es monocíclico o policíclico que tiene dos o más anillos. Los ejemplos del "carbociclilo no aromático", que es policíclico y tiene dos o más anillos, incluyen un grupo de anillo condensado en donde un carbociclilo no aromático, que es monocíclico o policíclico y tiene dos o más anillos, está condensado con un anillo del "carbociclilo aromático" anterior.

- 20 De manera adicional, ejemplos del "carbociclilo no aromático" también incluyen un grupo que tiene un puente o un grupo para formar un anillo espiro de la siguiente manera:



- 25 El carbociclilo no aromático que es monocíclico es preferentemente carbociclilo de C3 a C16, más preferentemente de C3 a C12 y más preferentemente de C3 a C8. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclohexadienilo y similares.

- 30 Ejemplos de carbocíclico no aromático, que es policíclico que tiene dos o más anillos, incluyen indanilo, indenilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y similares.

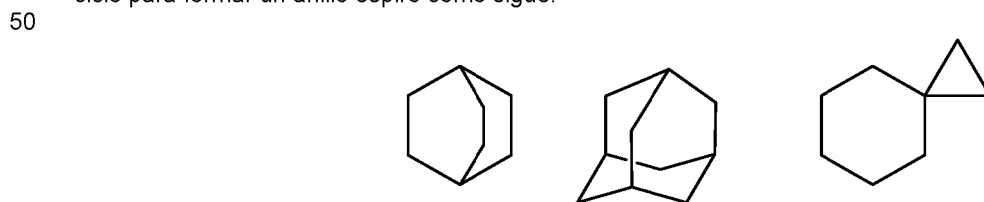
El término "carbociclo" significa C3 a C20, preferentemente C3 a C16, más preferentemente C4 a C12, hidrocarburo cíclico e incluye carbociclo aromático y carbociclo no aromático.

- 35 La expresión "carbociclo aromático" significa un hidrocarburo aromático cíclico que es monocíclico o policíclico que tiene dos o más anillos. Los ejemplos incluyen anillo de benceno, anillo de naftaleno, anillo de antraceno, anillo de fenantreno y similares.

- 40 Una realización preferida de "carbociclo aromático" es el anillo de benceno y el anillo de naftaleno. Otra realización del "carbociclo aromático" es el anillo de benceno.

La expresión "carbociclo no aromático" significa un carbociclo saturado o un carbociclo no aromático insaturado que es monocíclico o policíclico que tiene dos o más anillos. Los ejemplos del "carbociclo no aromático" que es policíclico con dos o más anillos incluyen un anillo condensado en donde un carbociclo no aromático, que es monocíclico o policíclico con dos o más anillos, está condensado con un anillo del "carbociclo aromático" anterior.

De manera adicional, los ejemplos del "carbociclo no aromático" también incluyen un ciclo que tiene un puente o un ciclo para formar un anillo espiro como sigue:



El carbociclo no aromático que es monocíclico es preferentemente un carbociclo de C3 a C16, más preferentemente de C3 a C12 y aún más preferentemente de C3 a C8. Los ejemplos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano,

ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclohexadieno y similares.

Se ejemplifican Ejemplos de carbociclo no aromático, que es policíclico que tiene dos o más anillos, incluyen indano, indeno, acenaftaleno, tetrahidronaftaleno, flúor y similares.

La expresión "grupo heterociclilo" incluye un ciclilo aromático y un heterociclilo no aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N.

La expresión "heterociclilo aromático" significa un ciclilo aromático, que es monocíclico o policíclico que tiene dos o más anillos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. Ejemplos de "heterociclilo aromático", que es policíclico que tiene dos o más anillos, incluye un grupo de anillo condensado en donde un heterociclilo aromático, que es monocíclico o policíclico que tiene dos o más anillos, está condensado con un anillo del "carbociclilo aromático" anterior.

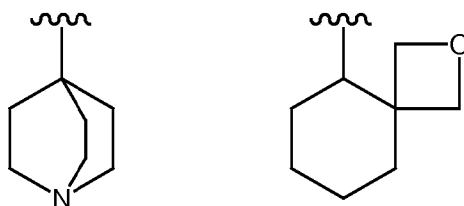
El heterociclilo aromático, que es monocíclico, es preferentemente un anillo de 5 a 8 miembros y más preferentemente de 5 a 6 miembros. Los ejemplos incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y similares.

Los ejemplos de heterociclilo aromático, que es bicíclico, incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purínilo, pteridinilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo y similares.

Los ejemplos de heterociclilo aromático, que es policíclico con tres o más anillos, incluyen carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo y similares.

La expresión "heterociclilo no aromático" significa un ciclilo no aromático, que es monocíclico o policíclico que tiene dos o más anillos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. Los ejemplos de "heterociclilo no aromático", que es policíclico que tiene dos o más anillos, incluye un grupo de anillo condensado en donde un heterociclo no aromático, que es monocíclico o policíclico que tiene dos o más anillos, está condensado con un anillo del "carbociclilo aromático" anterior, "carbociclilo no aromático" y/o "heterociclilo aromático".

De manera adicional, los ejemplos del "heterociclilo no aromático" también incluyen un grupo que tiene un puente o un grupo para formar un anillo espiro como sigue a continuación:



El heterociclilo no aromático, que es monocíclico, es preferentemente un anillo de 3 a 8 miembros y más preferentemente de 5 a 6 miembros. Los ejemplos incluyen dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxetanilo, oxatolanilo, azetidínilo, tianilo, tiazolidínilo, pirrolidínilo, pirrolinilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, pirazolidínilo, pirazolinilo, piperidínilo, piperazinilo, morfolínilo, morfolino, tiomorfolínilo, tiomorfolino, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiazolinilo, tetrahidrotiazolinilo, tetrahidroisotiazolinilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepínilo, tetrahidrodiazepínilo, tetrahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, dioxolanilo, dioxazinilo, aziridinilo, dioxolinilo, oxepanilo, tiolanilo, tiinilo, tiazinilo y similares.

Los ejemplos de heterociclilo no aromático, que es policíclico y tiene dos o más anillos, incluyen indolinilo, isoindolinilo, cromanilo, isocromanilo y similares.

El término "heterociclo" incluye un ciclo aromático y un heterociclo no aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N.

La expresión de "heterociclo aromático" significa un ciclo aromático que es monocíclico o policíclico que tiene dos o más anillos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. Los ejemplos de "heterociclo aromático", que es policíclico que tiene dos o más anillos, incluye un anillo condensado en donde un heterociclo aromático, que es monocíclico o policíclico que tiene dos o más anillos, está condensado con un anillo del "carbociclo aromático" anterior.

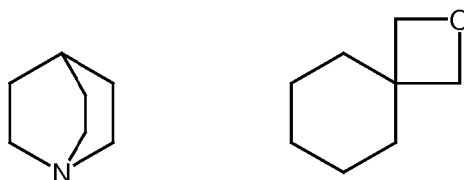
El heterociclo aromático, que es monocíclico, es preferentemente un anillo de 5 a 8 miembros y más preferentemente de 5 a 6 miembros. Los ejemplos incluyen pirrol, imidazol, pirazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazol, triazina, tetrazol, furano, tiofeno, isoxazol, oxazol, oxadiazol, isotiazol, tiazol, tiadiazol y similares.

Los ejemplos de heterociclo aromático, que es bicíclico, incluyen indolina, isoindolina, indazorin, indolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, naftiridina, quinoxalina, purina, pteridina, benzoimidazol, benzoisoxazol, benzoxazol, benzoxadiazol, benzoisotiazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzotriazol, imidazopiridina, triazolopiridina, imidazotiazol, pirazinopiridazina, oxazolopiridina, tiazolopiridina y similares.

Los ejemplos de heterociclo aromático, que es policíclico con tres o más anillos, incluyen carbazol, acridina, xanteno, fenotiazina, fenoxatiína, fenoxazina, dibenzofurano y similares.

La expresión "heterociclo no aromático" significa un ciclo no aromático, que es monocíclico o policíclico que tiene dos o más anillos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. Los ejemplos de "heterociclo no aromático", que es policíclico que tiene dos o más anillos, incluyen una fusión en donde un heterociclo no aromático, que es monocíclico o policíclico y tiene dos o más anillos, se condensa con un anillo del "carbociclo aromático", "carbociclo no aromático" y/o "heterociclo aromático" anteriores.

De manera adicional, los ejemplos de "heterociclo no aromático" también incluyen un ciclo que tiene un puente o un ciclo para formar un anillo espiro de la siguiente manera:



El heterociclo no aromático, que es monocíclico, es preferentemente un anillo de 3 a 8 miembros y más preferentemente de 5 a 6 miembros. Los ejemplos incluyen dioxano, tiirano, oxirano, oxetano, oxatolano, azetidina, tiano, tiazolidina, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dihidrotiazolina, tetrahidrotiazolina, tetrahidroisotiazolina, dihidrooxazina, hexahidroazepina, tetrahidrodiazepina, tetrahidropiridazina, hexahidropirimidina, dioxolano, dioxazina, aziridina, dioxolina, oxepano, tiolano, tiazina y similares.

Los ejemplos de heterociclo no aromático, que es policíclico y tiene dos o más anillos, incluyen indolina, isoindolina, cromano, isocromano y similares.

La parte de "carbociclo" de "carbocicilalquilo", "carbocicililoxi" o "carbocicililamino" es igual que el "carbociclo" anterior.

La parte "heterociclo" de "heterocicilalquilo", "heterocicililoxi" o "heterocicililamino" es igual que el "heterociclo" anterior.

La presente invención se caracteriza porque el compuesto aislado por resolución óptica de compuestos tricíclicos sustituidos por el otro grupo tricíclico mejora la actividad inhibidora de la endonucleasa cap-dependiente.

La presente invención también se caracteriza porque el presente compuesto se absorbe eficazmente en el cuerpo después de la administración (por ejemplo, administración oral) y muestra una alta eficacia al introducir un grupo  $P^R$  para formar un fármaco.

Uno o más átomos de hidrógeno, carbono y/u otros en los compuestos de la presente invención y descritos en el presente documento pueden reemplazarse con isótopos de hidrógeno, carbono y/u otros átomos, respectivamente. Los ejemplos de isótopos incluyen hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$ ,  $^{123}I$  y  $^{36}Cl$  respectivamente. Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos reemplazados por estos isótopos. Los compuestos reemplazados por los isótopos anteriores son útiles como medicamentos e incluyen todos los compuestos radiomarcados del compuesto de la presente invención. La presente invención abarca un "método de radiomarcado" en la fabricación de los "compuestos radiomarcados" y los "compuestos radiomarcados" son útiles para estudios sobre farmacocinética de fármacos metabolizados, estudios sobre ensayos de unión y/o herramientas de diagnóstico.

Un compuesto radiomarcado de la presente invención y descrito en el presente documento se puede preparar usando métodos bien conocidos en este campo de la invención. Por ejemplo, un compuesto marcado con tritio de la presente invención se puede preparar introduciendo un tritio en un determinado compuesto de la presente invención, a través de una reacción de deshalogenación catalítica utilizando un tritio. Este método comprende hacer reaccionar un

precursor apropiadamente halogenado del compuesto de la presente invención con gas tritio en presencia de un catalizador apropiado, tal como Pd/C, y en presencia o ausencia de una base. El otro método apropiado para preparar un compuesto marcado con tritio se puede consultar en "Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987)". Se puede preparar un compuesto marcado con  $^{14}\text{C}$  usando una materia prima que tenga  $^{14}\text{C}$ .

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención y descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, sales con un metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio o similares), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, bario o similares), magnesio, metal de transición (por ejemplo, cinc, hierro o similares), amoníaco, bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, piridina, picolina, quinolina o similares) o aminoácidos, o sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico o similar) o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares). Especialmente, se incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico y similares. Estas sales pueden formarse por los métodos habituales.

Los compuestos de la presente invención y descritos en el presente documento o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos o similares) y/o polimorfos cristalinos. La presente invención y divulgación abarca esos diversos solvatos y polimorfos cristalinos. Los "solvatos" pueden ser aquellos en los que cualquier número de moléculas de disolvente (por ejemplo, moléculas de agua o similares) están coordinadas con los compuestos de la presente invención. Cuando los compuestos de la presente invención o descritos en el presente documento o sus sales farmacéuticamente aceptables se dejan reposar en la atmósfera, los compuestos pueden absorber agua, dando como resultado la unión del agua adsorbida o la formación de hidratos. La recristalización de los compuestos de la presente invención o descritos en el presente documento o sus sales farmacéuticamente aceptables puede producir polimorfos cristalinos.

El grupo  $\text{P}^{\text{R}}$  es preferentemente un grupo convertido en grupo OH por acción de enzimas metabolizadoras de fármacos, hidrolasas, ácidos gástricos y/o enterobacterias, después de la administración *in vivo* (por ejemplo, administración oral).

Los ejemplos de realizaciones más preferidas de  $\text{P}^{\text{R}}$  incluyen un grupo seleccionado de las siguientes fórmulas a) a ac).

- a)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{P}^{\text{R}0}$ ,
  - b)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{P}^{\text{R}1}$ ,
  - c)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-\text{P}^{\text{R}1}$ ,
  - d)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-\text{O}-\text{P}^{\text{R}1}$ ,
  - e)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{P}^{\text{R}1}$ ,
  - f)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{L}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{P}^{\text{R}1}$ ,
  - g)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{P}^{\text{R}2}$ ,
  - h)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(-\text{K})(\text{P}^{\text{R}2})$ ,
  - i)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{P}^{\text{R}2}$ ,
  - j)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{P}^{\text{R}4}$ ,
  - k)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{P}^{\text{R}4}$ ,
  - l)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{P}^{\text{R}4}$ ,
  - m)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{P}^{\text{R}4}$ ,
  - n)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(-\text{K})-\text{P}^{\text{R}4}$ ,
  - o)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{P}^{\text{R}4}$ ,
  - p)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{L}-\text{N}(\text{P}^{\text{R}4})_2$ ,
  - q)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(-\text{K})-\text{L}-\text{O}-\text{P}^{\text{R}4}$ ,
  - r)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(-\text{K})-\text{L}-\text{N}(\text{P}^{\text{R}4})_2$ ,
  - s)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{L}-\text{O}-\text{P}^{\text{R}4}$ ,
  - t)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{L}-\text{N}(-\text{K})-\text{C}(=\text{O})-\text{P}^{\text{R}4}$ ,
  - u)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(-\text{P}^{\text{R}5})_2$ ,
  - v)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{P}^{\text{R}6}$  (excepto para un grupo bencilo),
  - w)  $-\text{C}(=\text{N}^+(\text{P}^{\text{R}7})_2)(-\text{N}(\text{P}^{\text{R}7})_2)$ ,
  - x)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{P}^{\text{R}2}$ ,
  - y)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{N}(-\text{K})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{P}^{\text{R}2}$ ,
  - z)  $-\text{P}(=\text{O})(-\text{P}^{\text{R}8})(-\text{P}^{\text{R}9})$ ,
  - aa)  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{P}^{\text{R}10}$ ,
  - ab)  $-\text{P}^{\text{R}11}$  y
  - ac)  $-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{C}(\text{P}^{\text{R}3})_2-\text{O}-\text{P}^{\text{R}2}$ ,
- en donde L es alquileo lineal o ramificado, o alquilenilo lineal o ramificado; K es hidrógeno o alquilo

- opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  
 $PR^0$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o alquenilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  $PR^1$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o alquilsulfanilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  
 $PR^2$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o trialquilsililo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  
 $PR^3$  es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;  
 $PR^4$  es cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o trialquilsililo;  
 $PR^5$  es cada uno independientemente hidrógeno u OBn;  
 $PR^6$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  
 $PR^7$  es cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  $PR^8$  es alquiloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  
 $PR^9$  es alquiloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  $PR^8$  y  $PR^9$  se pueden tomar junto con un átomo de fósforo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  
 $PR^{10}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  
 $PR^{11}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquenilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A.
- Grupo sustituyente A; oxo, alquilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, alquilcarbonilo, halógeno, hidrógeno, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, alquilcarboniloxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquilo, alquiloxicarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, alquilaminoalquilo, alquiloxi, ciano, nitro, azido, alquilsulfonilo, trialquilsililo y fosfo.
- Los ejemplos de realización preferida adicional de  $PR$  incluyen los siguientes grupos.
- a)  $-C(=O)-PR^0$ ,  
b)  $-C(=O)-PR^1$ ,  
g)  $-C(=O)-O-PR^2$ ,  
h)  $-C(=O)-N(-K)(PR^2)$ ,  
i)  $-C(=O)-O-L-O-PR^2$ ,  
l)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-PR^4$ ,  
m)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-PR^4$ ,  
o)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-O-PR^4$ ,  
v)  $-C(PR^3)_2-PR^6$  (excepto para un grupo bencilo),  
x)  $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-C(=O)-O-PR^2$ ,  
y)  $-C(PR^3)_2-N(-K)-C(=O)-O-PR^2$  y  
z)  $-P(=O)(-PR^8)(-PR^9)$ ,
- en donde L es alquileo lineal o ramificado;  
K es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  
 $PR^0$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  
 $PR^1$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  
 $PR^2$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  
 $PR^3$  es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;  
 $PR^4$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

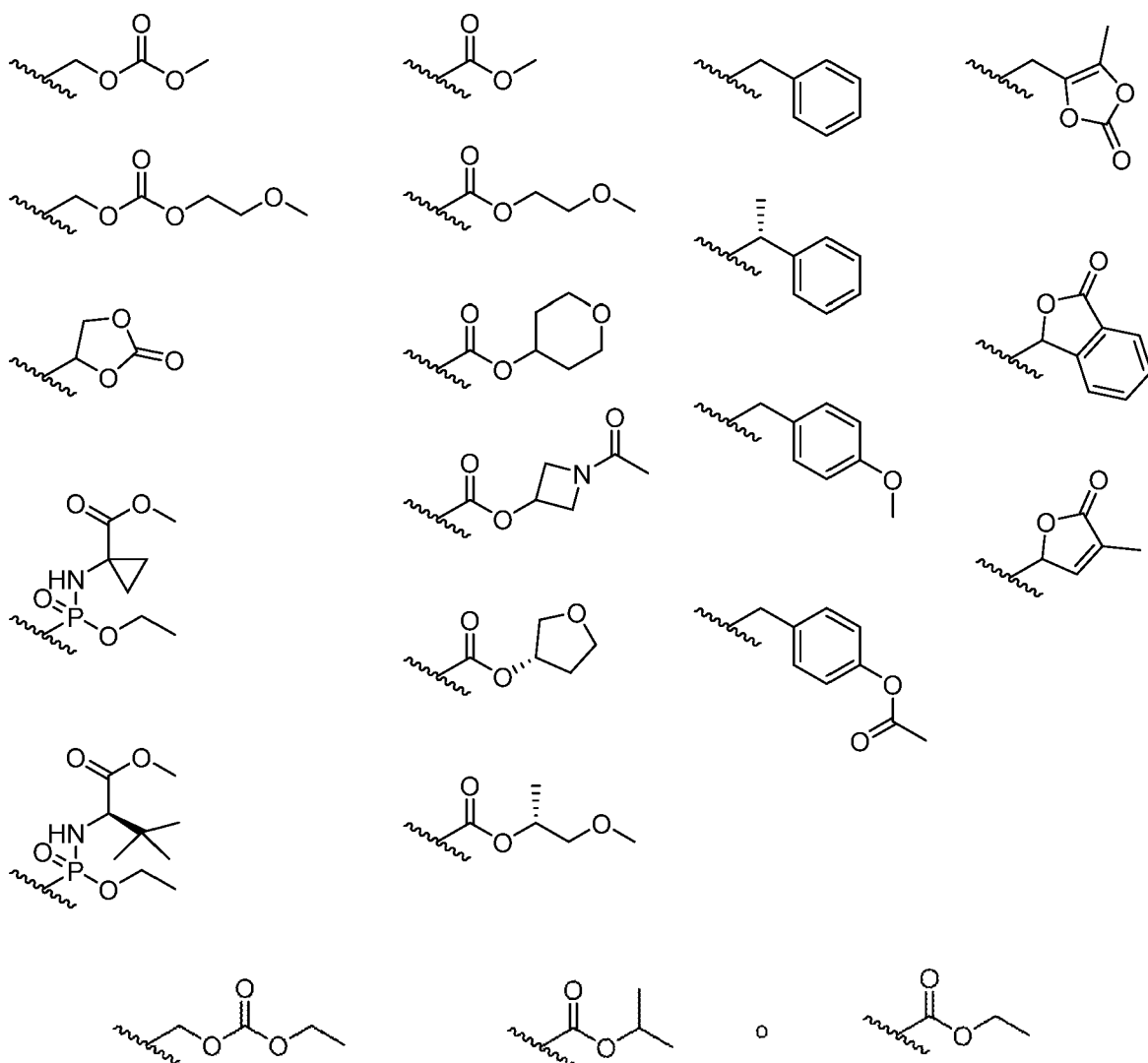
$P^{R6}$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R8}$  es alquiloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R9}$  es alquiloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicliloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterocicliloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicililamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicililamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A; y  $P^{R8}$  y  $P^{R9}$  se pueden tomar junto con un átomo de fósforo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A.

Grupo sustituyente A; oxo, alquilo, alquilamino, carbociclilo, heterociclilo, alquilcarbonilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilalquilo, alquilaminocarbonilo, alquilo, nitro, azido, alquilsulfonilo y trialquilsililo.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferible de  $P^R$  incluyen los siguientes grupos.



(Método para producir un compuesto de la presente invención)

A continuación, se ejemplificará un método general para producir compuestos de la presente invención y compuestos como se describe en el presente documento. En cuanto a la extracción y purificación, puede llevarse a cabo un tratamiento que se realiza en un experimento normal de química orgánica.

La síntesis del compuesto puede llevarse a cabo con referencia a los procedimientos conocidos en la técnica.

Como compuesto de materia prima, pueden utilizarse compuestos comercialmente disponibles, compuestos descritos en la presente descripción, compuestos descritos en las referencias citadas en la presente descripción y otros compuestos conocidos.

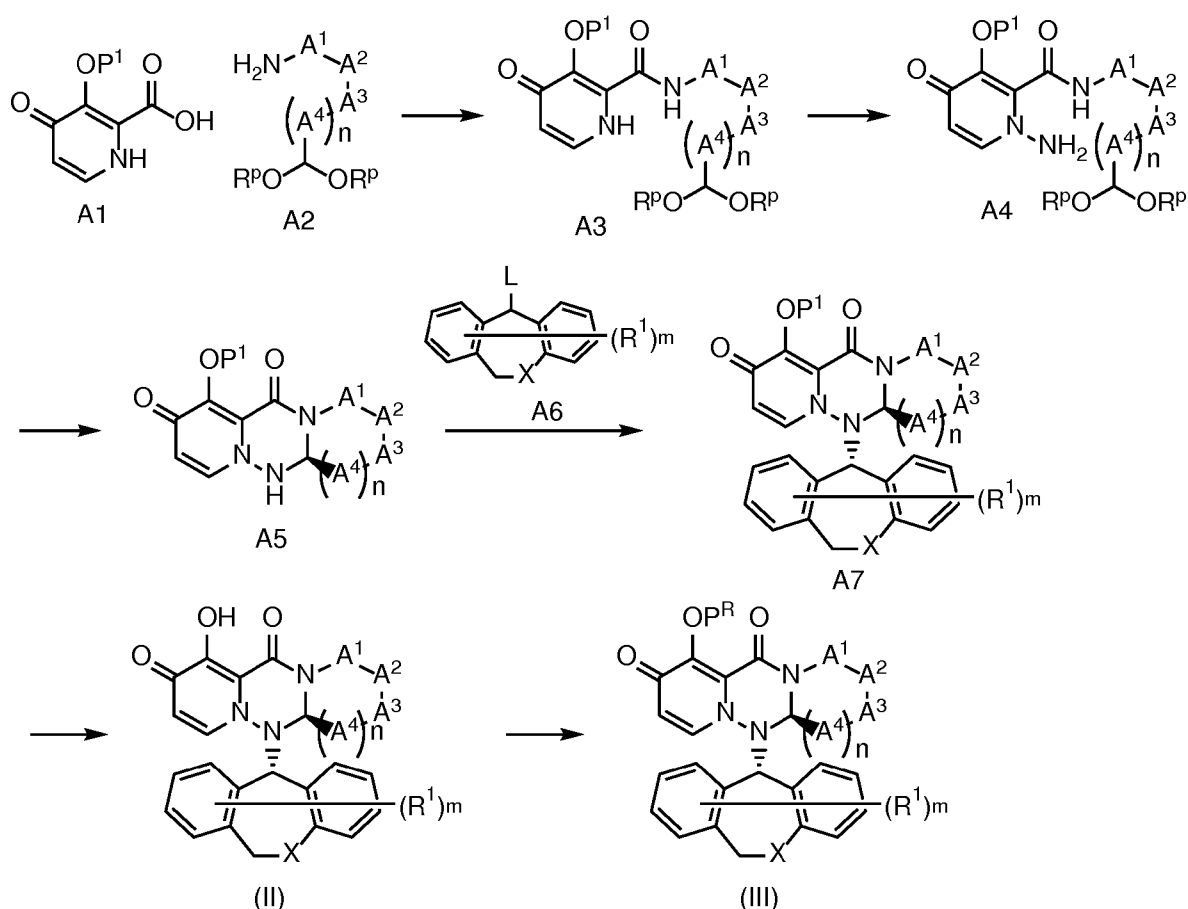
- 5 Cuando se quiere obtener una sal del compuesto, en el caso de que el compuesto, por ejemplo, un compuesto de la presente invención, se obtenga en forma de sal, se puede purificar tal cual y, en el caso de que el compuesto de la presente invención se obtiene en forma libre, se puede formar una sal por un método normal disolviendo o suspendiendo el compuesto en un disolvente orgánico adecuado y añadiendo un ácido o una base.
- 10 De manera adicional, los compuestos descritos en el presente documento y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden estar presentes en forma de aductos con agua o varios disolventes (hidrato o solvato) en algunos casos, y estos aductos están incluidos en la presente invención.

- 15 En un método de síntesis general, así como Ejemplos de referencia, Ejemplos y Ejemplos de síntesis intermedia, el significado de cada abreviatura es como se indica a continuación.

Boc:	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
DBU:	diazabicycloundeceno
DMA:	N,N-dimetilacetamida
DMF:	N,N-dimetilformamida
HATU:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
NMP:	N-metilpirrolidona
OBn:	benciloxi
THF:	tetrahidrofurano
T3P:	propil fosfónico anhídrido
WSC-HCl:	clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

La parte superior e inferior de la "cuña" y la "cuña de línea discontinua" indican la configuración absoluta.

- 20 (Preparación 1)



en donde  $P^1$  es un grupo protector de hidroxilo;  $R^P$  es un grupo protector de acetal;  $L$  es un grupo saliente; Cada



símbolo es el mismo que el anterior.

#### Primera etapa

- 5 El compuesto A3 se puede obtener añadiendo el compuesto A2 al Compuesto A1 en presencia de un agente de condensación por deshidratación, tal como la dicitlohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitlohexilcarbodiimido-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, ácido hexafluorofosfórico 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, WSC·HCl, HATU, etc. en un disolvente, tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de -20 °C a 60 °C, preferentemente de -10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 horas a 12 horas.

15 Como alternativa, El compuesto A3 se puede obtener añadiendo un reactivo acilante, tal como el difenilclorofosfato, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo etc. al Compuesto A1 en presencia o ausencia de una base, tal como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1-metilimidazol, etc. en presencia de un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, DMF, etc., de este modo, generando cloruro de ácido, y añadiendo el compuesto A2 que tiene un sustituyente correspondiente a un compuesto objetivo y realizando una reacción de -20 °C a 60 °C, preferentemente de -10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas.

#### Segunda etapa

20 El compuesto A4 se puede obtener añadiendo carbonato potásico, carbonato sódico y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina al compuesto A3 en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc., y realizando una reacción de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 horas a 24 horas.

#### Tercera etapa

25 Una reacción de desprotección de un grupo protector de acetal del compuesto A4 puede realizarse mediante el método general descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc. Después de esto, un grupo aldehído generado se somete a una reacción intramolecular, de este modo, Se puede obtener el compuesto A5.

30 Por ejemplo, el racemato del compuesto A5 se puede obtener añadiendo ácido acético y/o ácido paratoluenosulfónico, ácido metanosulfónico etc., al compuesto A4 en presencia de un disolvente, tal como DMF, tolueno, THF, etc., y realizando una reacción de 10 °C a 80 °C, preferentemente de 30 °C a 60 °C durante 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 1 horas a 6 horas. El compuesto A5 se puede obtener por resolución óptica del racemato del compuesto A5 por SFC o HPLC (columna quiral).

#### Cuarta etapa

40 El compuesto A7 se puede obtener añadiendo el compuesto A6 y una base, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc. al compuesto A5 en presencia de un disolvente, tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 horas a 24 horas.

45 Como alternativa, El compuesto A7 se puede obtener añadiendo el compuesto A6 y T3P, ácido metanosulfónico o ácido para-toluenosulfónico al Compuesto A5 en presencia de un disolvente, tal como DMF, acetato de etilo, acetato de butilo, 1,4- dioxano, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 40 °C a 150 °C, preferentemente de 60 °C a 120 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 horas a 24 horas.

#### Quinta etapa

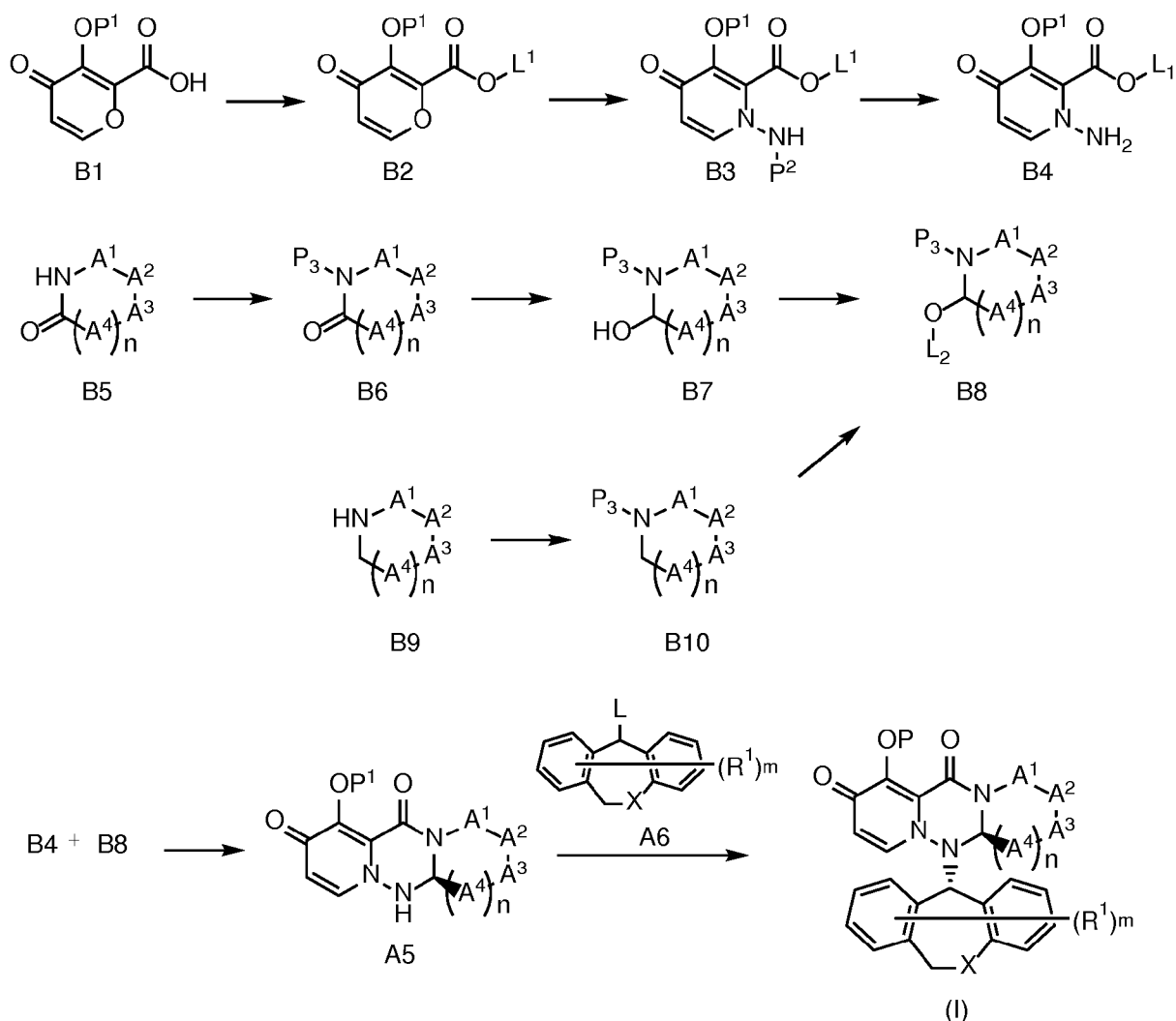
50 Una reacción de desprotección de un grupo protector de hidroxilo del compuesto A7 puede realizarse mediante el método general descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc.

#### Sexta etapa

55 El compuesto (III) se puede obtener por el método general que incluye convertir un grupo hidroxilo del compuesto (II) en un grupo éster o un grupo éter.

60 Por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985) y suministrado por The British Library- "The world's Knowledge", etc. se puede utilizar.

#### (Preparación 2)



en donde  $P^2$  es un grupo protector de  $NH$ ;  $L^1$  y  $L^2$  es un grupo saliente; Cada símbolo es el mismo que el anterior.

#### 5 Primera etapa

El compuesto B2 se puede obtener añadiendo el compuesto A2 y alquilo halogenado, tal como yoduro de metilo al compuesto B1 en presencia de una base, tal como diazabicycloundeceno en un disolvente, tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de -20 °C a 60 °C, preferentemente de -10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 horas a 24 horas.

Como alternativa, El compuesto B2 se puede obtener añadiendo un reactivo acilante, tal como el difenilclorofosfato, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc. al compuesto B1 en un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, DMF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y añadiendo alcohol en presencia de una base como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1-metilimidazol, etc., y realizando una reacción de -20 °C a 60 °C, preferentemente de -10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas.

#### Segunda etapa

El Compuesto B3 se puede obtener añadiendo piridinio de ácido para-toluenosulfónico e hidracina protegida por Boc, etc. al compuesto B2 en un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, DMF etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de 10 °C a 150 °C, preferentemente de 40 °C a 100 °C durante 1 hora a 48 horas, preferentemente de 1 horas a 24 horas.

#### 25 Tercera etapa

Se puede realizar una reacción de desprotección del grupo protector amino Compuesto B3 mediante el método general descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc.

Cuarta etapa

- 5 El compuesto B6 se puede obtener añadiendo una base, tal como n-butilitio, etc. al compuesto B5 en un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, DMF, etc., o en un disolvente mixto de los mismos, y después añadiendo alquil ácido halofórmico y se lleva a cabo una reacción de 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 horas a 24 horas.

Quinta etapa

- 10 El compuesto B7 se puede obtener añadiendo un agente reductor, tal como hidruro de diisobutilaluminio de litio, etc. al compuesto B6 en un disolvente, tal como THF, dioxano, diclorometano, DMF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción durante 0,1 hora a 48 horas, preferentemente de 1 horas a 24 horas.

Sexta etapa

- 15 El Compuesto B8 se puede obtener añadiendo ácido para-tolueno sulfónico o ácido metano sulfónico al compuesto B7 en alcohol y realizando una reacción de 0 °C a 100 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 horas a 24 horas.

20 Séptima etapa

- 25 El Compuesto B10 se puede obtener añadiendo alquilo de ácido halofórmico al compuesto B9 en presencia o ausencia de una base, tal como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1-metilimidazol, etc., en un disolvente tal como THF, dioxano, diclorometano, DMF, etc. o en un disolvente mixto de los mismos, y realizando una reacción de -40 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 horas a 24 horas.

Octava etapa

- 30 El compuesto B8 se puede obtener sumergiendo el electrodo de carbón (ánodo) y el electrodo de platino (cátodo) en el compuesto B10 en un disolvente, tal como el alcohol en presencia de una base como el carbonato potásico y el perclorato de tetraetilaminio y lavando con una corriente constante de 0,1- 1,0 A con agitación durante 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 horas a 24 horas.

Novena a décima etapa

- 35 El Compuesto (I) se puede obtener a partir del Compuesto B4 y B8 de la misma manera que en las etapas tercera a sexta en la preparación 1.

- 40 El compuesto de la presente invención tiene actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de caperuza y es útil como agente terapéutico o preventivo para la gripe.

El compuesto de la presente invención no solo tiene actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de caperuza, sino que también es útil como medicamento y tiene cualquiera o todas las siguientes excelentes características:

- 45 a) El compuesto es un inhibidor débil de las enzimas CYP (por ejemplo, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y similares).  
 b) El compuesto demuestra una buena farmacocinética, tal como una alta biodisponibilidad, eliminación moderada y similares.  
 c) El compuesto tiene una alta estabilidad metabólica.  
 50 d) El compuesto no tiene una acción inhibidora irreversible contra las enzimas CYP (por ejemplo, CYP3A4) cuando la concentración está dentro del intervalo descrito en la presente descripción como condiciones de medición.  
 e) El compuesto no tiene mutagenicidad.  
 f) El compuesto está asociado con un bajo riesgo cardiovascular.  
 g) El compuesto tiene una alta solubilidad.  
 55 h) El compuesto no tiene fototoxicidad.

- 60 Con el fin de tratar las enfermedades mencionadas anteriormente en seres humanos, los compuestos de la presente invención o como se describe en el presente documento pueden administrarse por vía oral en forma de un polvo, un gránulo, comprimidos, cápsulas, pastillas, un líquido y similares, o por vía parenteral como una inyección, supositorios, un fármaco percutáneo, un inhalante, y similares. Las dosis eficaces de los presentes compuestos pueden mezclarse con excipientes adecuados para la forma farmacéutica, tales como materiales de relleno, aglutinantes, humectantes, disgregantes y lubricantes, según sea apropiado, para formar preparaciones farmacéuticas. Para preparar una inyección, la esterilización se realiza con un transportador adecuado.

- 65 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención o de un compuesto como se describe en el presente documento pueden administrarse por vía oral o parenteral. Para la administración oral, se pueden preparar

formas farmacéuticas comúnmente utilizadas, tales como comprimidos, gránulos, polvo y cápsulas, de acuerdo con los métodos convencionales. Para la administración parenteral, se puede utilizar cualquier forma farmacéutica comúnmente utilizada, tal como una inyección. Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar adecuadamente como preparaciones orales debido a su alta capacidad de absorción oral.

Las dosis eficaces de los compuestos de la presente invención o de un compuesto como se describe en el presente documento se pueden mezclar con diversos excipientes farmacéuticos adecuados para la forma farmacéutica, tales como materiales de relleno, aglutinantes, disgregantes y lubricantes, según sea apropiado, para formar composiciones farmacéuticas.

La dosis depende del estado de la enfermedad, la vía de administración o la edad o el peso del paciente. La dosis oral habitual para adultos es de 0,1 a 100 mg/kg por día, preferentemente de 1 a 20 mg/kg por día.

La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención o de un compuesto como se describe en el presente documento se determina preferiblemente en función de la edad y el peso del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad, la vía de administración y similares. La dosis oral habitual para adultos está en el intervalo de 0,05 a 100 mg/kg por día, preferentemente 0,1 a 10 mg/kg por día. La dosis parenteral para adultos varía significativamente dependiendo de la vía de administración, pero está habitualmente en el intervalo de 0,005 a 10 mg/kg por día, preferentemente 0,01 a 1 mg/kg por día. La dosis se puede administrar una vez al día o se puede dividir en múltiples dosis diarias.

Un compuesto de la presente invención o como se describe en el presente documento se puede usar en combinación con otros fármacos o similares (en lo sucesivo en el presente documento denominados fármacos de combinación) para aumentar la actividad del compuesto, reducir la dosis del compuesto, o similar. En caso de tratamiento de la gripe, el compuesto se puede usar combinado con o en una formulación acoplada con inhibidor de la neuraminidasa (por ejemplo, Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir, Inabiru y similares); inhibidor de la polimerasa de ARN dependiente de ARN (por ejemplo, Favipiravir); inhibidor de la proteína M2 (por ejemplo, Amantadina); inhibidor de unión de PB2 a la caperuza (por ejemplo, VX-787); anticuerpo anti-HA (por ejemplo, MHAA4549A); También son posibles los agonistas inmunitarios (por ejemplo, Nitazoxanida). En este caso, el momento de la administración del compuesto y el fármaco combinado no está limitado. Se pueden administrar a los sujetos a tratar, en un momento o en diferentes momentos. Adicionalmente, un compuesto de la presente invención o como se describe en el presente documento y el fármaco de combinación se pueden administrar como dos o más formulaciones que comprenden independientemente cada principio activo o una sola formulación que comprende cada principio activo.

La dosis para los fármacos de combinación puede seleccionarse apropiadamente en referencia a la dosis clínica. La relación de composición de los compuestos de la presente invención o como se describe en el presente documento y los fármacos coadministrados se puede seleccionar apropiadamente dependiendo del sujeto a tratar, la vía de administración, la enfermedad a tratar, los síntomas, la combinación de los fármacos y similares. Para la administración en seres humanos, por ejemplo, se puede usar 1 parte en peso de los compuestos de la presente invención en combinación con 0,01 a 100 partes en peso de los fármacos coadministrados.

La presente invención se explicará en más detalle a continuación por medio de Ejemplos, Ejemplos de referencia, Ejemplos de síntesis de intermedios, así como Ejemplos de prueba de la presente invención.

El análisis de RMN obtenido en cada ejemplo de referencia y ejemplo se realizó en 300 MHz, y se midió usando DMSO-d<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub>.

El término TR representa un tiempo de retención en CL/EM: cromatografía líquida/espectrometría de masas, y se midió en las siguientes condiciones.

(Condiciones de medición)

(1) Columna: ACQUITY UPLC (marca registrada) BEH C18 (1,7 µm d.i. 2,1x50 mm) (Waters)

Caudal: 0,8 ml/min  
longitud de onda de detección UV: 254nm  
Fase móvil: [A]: una solución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1 %, [B]: una solución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1 %  
Gradiente: se llevó a cabo un gradiente lineal de 5 % a 100 % de disolvente [B] en 3,5 minutos, y se mantuvo 100 % de disolvente [B] durante 0,5 minutos.

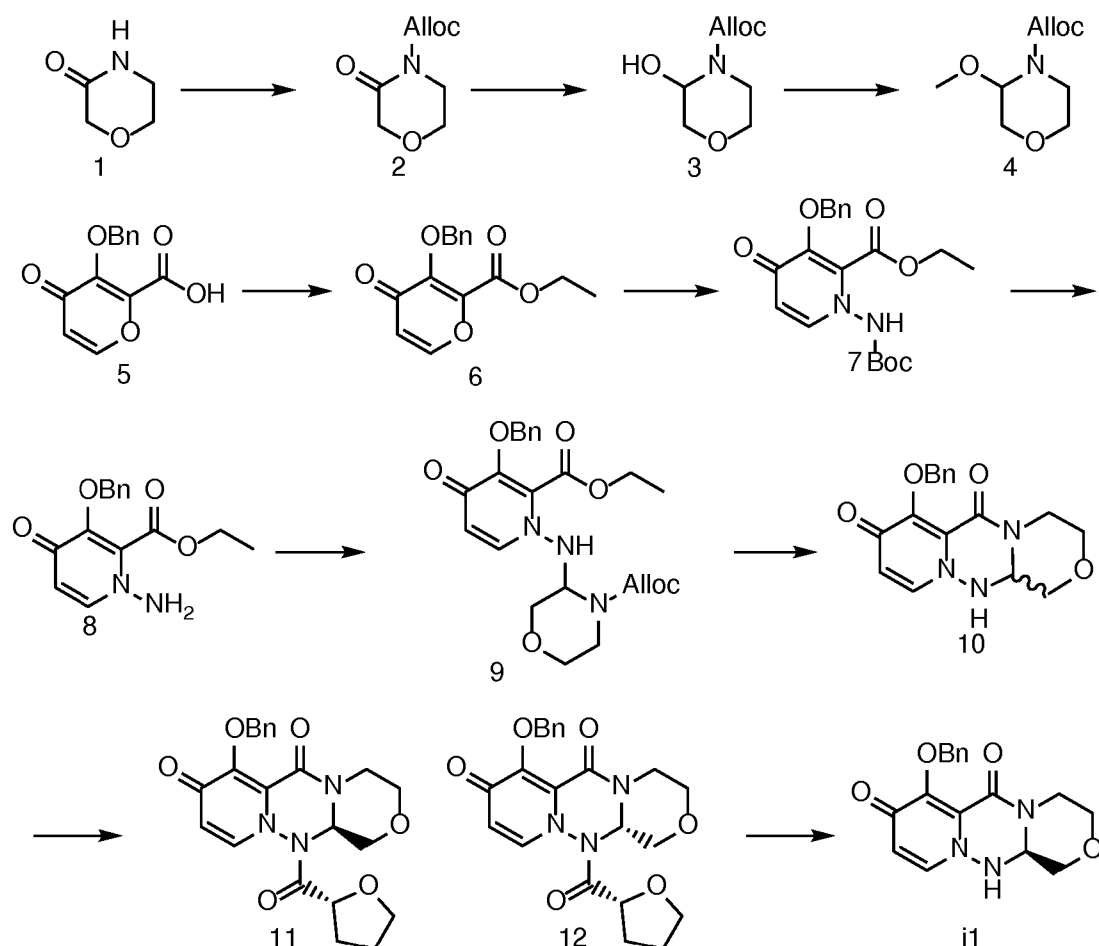
(2) Columna: Shim-pack XR-ODS (2,2 µm, d.i. 50x3,0 mm) (Shimadzu)

Caudal: 1,6 ml/min  
longitud de onda de detección UV: 254nm  
Fase móvil: [A]: una solución acuosa que contiene ácido fórmico al 0,1 %, [B]: una solución de acetonitrilo que

contiene ácido fórmico al 0,1 %

Gradiente: se llevó a cabo un gradiente lineal de 10 % a 100 % de disolvente [B] en 3 minutos, y se mantuvo 100 % de disolvente [B] durante 0,5 minutos.

#### 5 Ejemplo de referencia 1



#### Primera etapa

10 A una solución del compuesto 1 (5,0 g, 49,5 mmol) en THF (100 ml), se le añadió gota a gota n-butil litio 1,62 mol/l en hexano (30,5 ml, 49,5 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Una solución de cloroformiato de alilo (5,96 g, 49,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota a la misma y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 2 (5,66 g, 62 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,83 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 2H), 4,26 (s, 2H), 4,78 (d, J = 2H), 5,30 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,93-6,03 (m, 1H),

#### Segunda etapa

25 A una solución del compuesto 2 (6,6 g, 35,6 mmol) en THF (66 ml), se le añadió gota a gota DIBAL-H 1,03 mol/l en hexano (45,0 ml, 46,3 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con acetona, se añadió a la misma una solución acuosa de sal de Rochelle. La mezcla se agitó y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 3 (6,21 g, 93 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,44 (a, 1H), 3,50-3,64 (m, 2H), 3,71 (a, 1H), 3,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,87-6,00 (m, 1H)

#### Tercera etapa

A una solución del compuesto 3 (6,2 g, 33,1 mmol) en metanol (65 ml), se le añadió monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,63 g, 3,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La

capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 4 (5,77 g, 87 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,34 (s, 3H), 3,55 (a, 2H), 3,73-3,99 (m, 3H), 4,64 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,10-5,20 (m, 1H), 5,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,88-6,05 (m, 1H)

#### Cuarta etapa

A una solución del compuesto 5 (20,0 g, 81 mmol) en DMF (100 ml), se le añadieron yoduro de etilo (22,8 g, 146 mmol) y diazabicycloundeceno (18,4 ml, 122 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en una solución acuosa al 10 % de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 6 (22,3 g, 100 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 4,28 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 5,16 (s, 2 H), 6,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,28-7,48 (m, 5H), 8,21 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

#### Quinta etapa

A una solución del compuesto 6 (500 mg, 1,82 mmol) en DMA (5,0 ml), se le añadieron p-toluenosulfonato de piridinio (1,37 g, 5,47 mmol) y Boc-hidrazina (361 mg, 2,74 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 14 horas. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformometanol) para obtener el compuesto 7 (519 mg, 73 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 4,26 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 4H), 7,40-7,45 (m, 2H).

#### Sexta etapa

El compuesto 7 (500 mg, 1,29 mmol) se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 mol/l en acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 8 (369 mg, 99 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 (t, J = 3H), 4,31 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 5,24 (s, 2 H), 6,47 (d, J = 8,0, 1H), 7,28-7,44 (m, 5H), 7,64 (d, J = 8,0, 1H).

#### Séptima etapa

A una solución del compuesto 8 (365 mg, 1,27 mmol) y el compuesto 4 (306 mg, 1,52 mmol) en acetonitrilo (8 ml), se le añadió gota a gota cloruro de estaño (0,223 ml, 1,90 mmol) a -25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a -25 °C durante 45 minutos. La mezcla se inactivó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se añadió a la misma diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 9 en bruto. El compuesto 9 obtenido se disolvió en THF (8 ml), se añadieron a la misma morfolina (1,10 ml, 12,7 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (146 mg, 0,127 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le añadió éter dietílico (16 ml) y el sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto 10 (418 mg, 100 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,90-2,99 (m, 1H), 3,13 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,40-3,46 (m, 1 H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,22 (d, J = 8. 0 Hz, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,56 (d, J = 2H), 7,71 (d, J = 1H )

#### Octava etapa

A una suspensión de ácido (R)-2-tetrahidrofurfúico (855 mg, 7,36 mmol) y compuesto 10 (2,00 g, 6,11 mmol) en acetato de etilo (9 ml), se le añadieron piridina (4,00 ml, 49,6 mmol) y T3P (50 % en acetato de etilo, 11,0 ml, 18,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El sólido precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo (4 ml) y etanol (4 ml). El sólido obtenido se suspendió en etanol (6 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. La suspensión se filtró y el residuo obtenido se lavó con etanol (2 ml) dos

veces para obtener el compuesto 11 (1,18 g, 45,4 %).

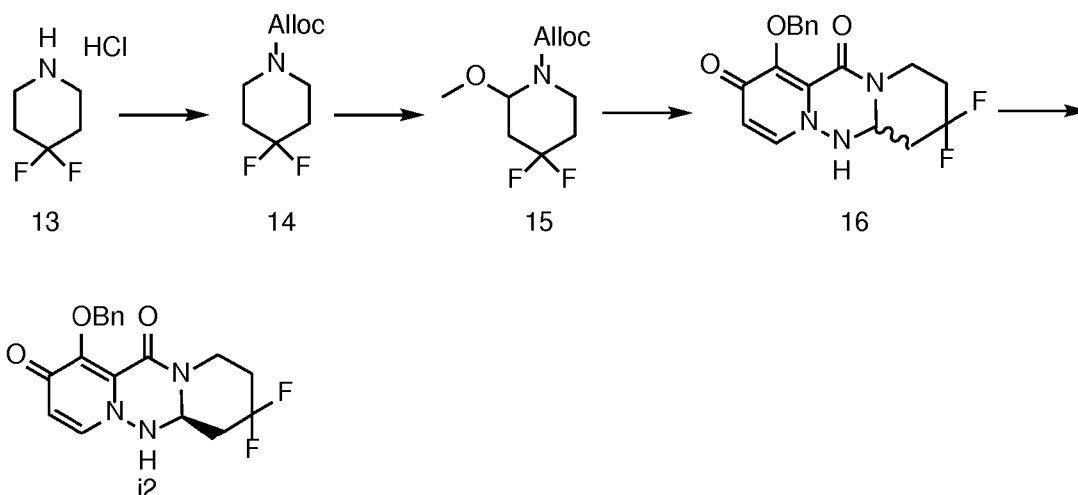
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ : 1,80-1,94 (m, 2H), 1,95-2,14 (m, 2H), 3,21-3,35 (m, 2H), 3,5 0-3,60 (m, 1H), 3,70-3,82 (m, 3H), 4,00-4,05 (m, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 5,14 (dd,  $J = 10,8$  Hz, 21,6 Hz, 2H), 5,76-5,81 (m, 1H), 6,29 (d;  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,64-7,75 (m, 1H)

Novena etapa

A una suspensión del compuesto 11 (500 mg, 1,18 mmol) en etanol (3,5 ml), se le añadió DBU (0,0035 ml, 0,023 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la suspensión obtenida se le añadió diisopropiléter (6,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo (1,5 ml) dos veces para obtener el compuesto i1 (346 mg, 89,9 %).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)  $\delta$ : 2,80-3,00 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,38-3,50 (m, 1H), 3,98 -4,08 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 4,76-4,84 (m, 1H), 5,04-5,14 (m, 2H), 6,22 (m,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,27-7,40 (m, 4H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,70 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H)

Ejemplo de referencia 2



Primera etapa

A una suspensión del compuesto 13 (8,0 g, 50,8 mmol) en diclorometano (120 ml), se le añadió trietilamina (17,6 ml, 127 mmol) en un baño de hielo-agua, y se añadió gota a gota a la misma cloroformiato de alilo (6,44 ml, 60,9 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 14 (10,1 g, 97 %). RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,96 (a, 4H), 3,62 (s, 4H), 4,60 (s, 2H), 5,22 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 5,30 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 5,86-5,99 (m, 1H)

Segunda etapa

A una solución del compuesto 14 (0,9 g, 4,39 mmol), carbonato potásico (60 mg, 0,44 mmol) y perclorato de tetraetilaminio (50 mg, 0,22 mmol) en metanol (30 ml), se sumergieron un electrodo de carbono (ánodo) y un electrodo de platino (cátodo) y la mezcla se lavó con una corriente constante de 0,1 A con agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla se le añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 15 (992 mg, 96 %). RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,81-2,15 (m, 3H), 2,39 (t,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,61 (s, 1H), 4,11 (a, 1H), 4,61 (a, 2H), 5,20-5,36 (m, 2H), 5,57 (a, 1H), 5,88-5,99 (m, 1H)

Tercera etapa

El compuesto 16 se obtuvo de la misma manera que en la séptima y octava etapas en el ejemplo de referencia 1.

Cuarta etapa

La resolución óptica del Compuesto 16 (870 mg, 2,41 mmol) por el Sistema SFC30 de Waters (Daicel CHIRALPAK IB, dióxido de carbono licuado-metanol) dio el compuesto i2 (270 mg, 31 %).

## Condiciones del análisis

&lt;Waters SFC30 System (SPRC4-5N406)&gt;

5

Columna: CHIRALPAK IB/SFC (5  $\mu$ m, d.i. 250x4,6 mm) (DAICEL)

Caudal: 8,0 ml/min; longitud de onda de detección UV: 254nm

Contrapresión: 1 MPa (100 bar)

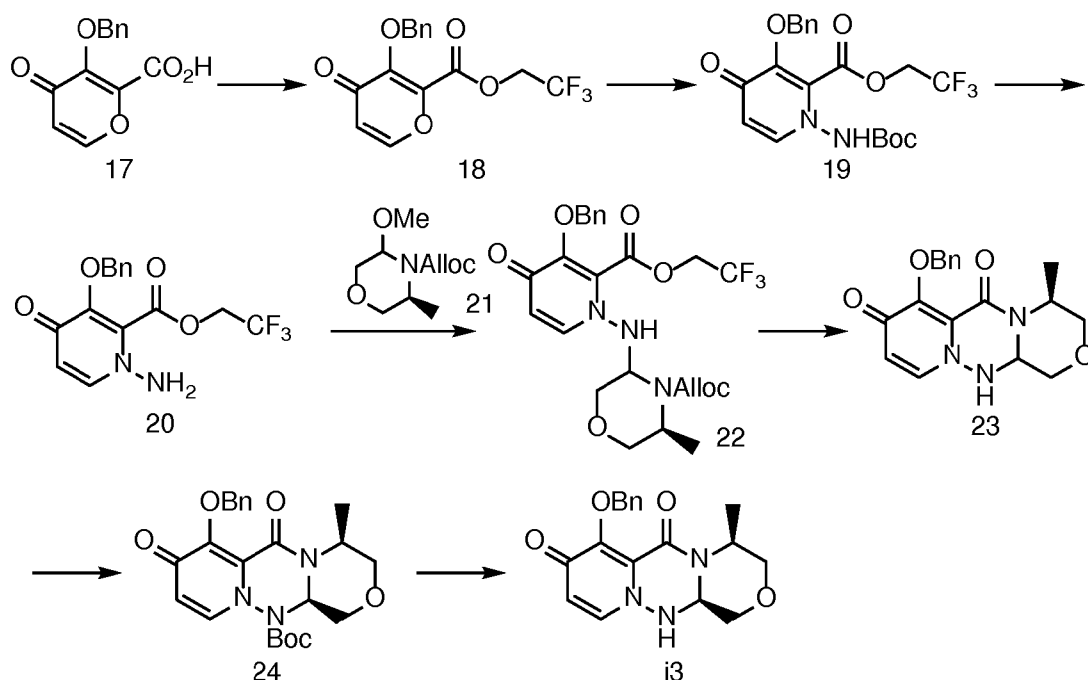
Fase móvil: [A]: dióxido de carbono licuado, [B]: metanol

10

Gradiente: el disolvente [B] al 5 % se mantuvo durante 1 minuto, se realizó un gradiente lineal del 5 % al 40 % de solvente [B] en 6 minutos, el disolvente [B] al 40 % se mantuvo durante 2 minutos y el disolvente [B] al 5 % se mantuvo durante 1 minuto.

Tiempo de elución: 7,3 minutos

15 Ejemplo de referencia 3



## Primera etapa

20

A una solución del compuesto 17 (4,00 g, 16,3 mmol) en diclorometano (40 ml), se le añadieron dicloruro de oxalilo (1,56 ml, 17,9 mmol) y DMF (0,013 ml, 0,162 mmol) en un baño de hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (40 ml), se añadieron a la misma 2,2,2-trifluoroetanol (2,44 g, 24,4 mmol), trietilamina (4,50 ml, 32,5 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (99,0 mg, 0,812 mmol) en un baño de hielo, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y al residuo obtenido se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa 1 mol/l de ácido clorhídrico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para obtener el compuesto 18 (5,33 g, 100 %).

30

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4,64 (c, J = 8,2 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H).

## Segunda y tercera etapas

35

El compuesto 20 se obtuvo de la misma manera que en la quinta y sexta etapas en el ejemplo de referencia 1.

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4,55 (c, J = 8,3 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,42 (m, 6H).

40 Cuarta y quinta etapas

El compuesto 23 se obtuvo de la misma manera que en la séptima etapa en el ejemplo de referencia 1.



CL/EM (IEN):m/z = 342,1 [M+H]<sup>+</sup>, Tr = 1,00, 1,09 min, método (1)

#### Sexta etapa

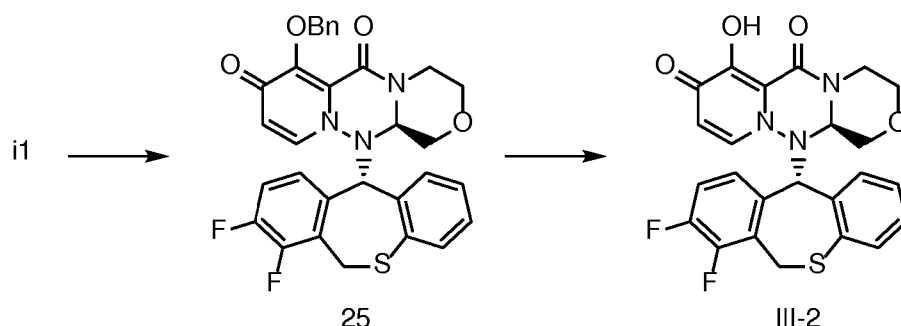
A una solución del compuesto 23 (820 mg, 2,40 mmol) en diclorometano (16,5 ml), se le añadieron Boc<sub>2</sub>O (0,837 ml, 3,60 mmol), trietilamina (0,499 ml, 3,60 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (44,0 mg, 0,360 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa 1 mol/l de ácido clorhídrico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto 24 (593 mg, 56 %) y el compuesto i3 (170 mg, 16 %). Compuesto 24: CL/EM (IEN):m/z = 441,9 [M+H]<sup>+</sup>, Tr = 1,67 min, método (1)

#### Séptima etapa

El compuesto 24 (547 mg, 1,24 mmol) se disolvió en ácido acético (5,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto i3 (454 mg, 100 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,45 (dd, J = 10,5, 10,5 Hz, 1 H), 3,55 (dd, J = 11,7, 4,3 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 11,7, 3,6 Hz, 1H), 3,95-4,01 (m, 2H), 4,76 (dc, J = 13,9, 4,3 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,56-7,61 (m, 2H).

#### Ejemplo 1



#### Primera etapa

El compuesto i1 (1100 g, 3360 mmol) y 7,8-difluoro-6,11-dihidrodibenzotiepin-11-ol (977 g, 3697 mmol) se suspendieron en T3P al 50 % en peso en acetato de etilo (3208 g, 5041 mmol) y acetato de etilo (1,1 l). A la mezcla se le añadió ácido metanosulfónico (436 ml, 6721 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5,5 horas. A la mezcla se le añadió agua en un baño de hielo-agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la misma THF y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa al 8 % de hidrogenocarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (5,5 l) y se añadió a la misma carbonato potásico (790 g, 5713 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C, se añadió gota a gota a la misma bromuro de bencilo (240 ml, 2016 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8,5 horas. A la mezcla se le añadió gota a gota, una solución acuosa 2 mol/l de ácido clorhídrico en un baño de hielo-agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa al 8 % de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se le añadió a la misma carbón activado (Norit SX-2, 240 g), la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió acetato de etilo y hexano y el sólido precipitado se filtró para obtener el Compuesto 25 (1019 g, 1776 mmol, 53 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,88 (1H, t, J = 11,2 Hz), 3,28-3,39 (2H, m), 3,72 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,86 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,03 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,67 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,19-5,26 (2H, m), 5,45 (1H, d, J = 10,9 Hz), 5,63 (1H, d, J = 10,9 Hz), 5,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,68 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,94-7,01 (2H, m), 7,03-7,12 (3H, m), 7,29-7,38 (3H, m), 7,61 (2H, d, J = 7,1 Hz).

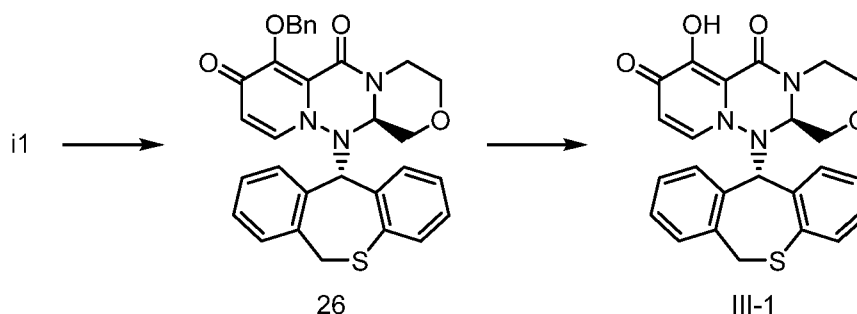
#### Segunda etapa

A una solución del compuesto 25 (1200 g, 2092 mmol) en DMA (3,6 l), se le añadió cloruro de litio (443 g, 10,5 mol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. A la mezcla se le añadieron acetona (1,2 l), una solución acuosa 0,5 mol/l de ácido clorhídrico (6,0 l) y agua (2,4 l) en un baño de hielo-agua y la mezcla se agitó

durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró. El sólido obtenido se disolvió en cloroformo, se añadió a la misma éter isopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto III-2 (950 g, 1965 mmol, 94 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,99 (1H, dt,  $J = 17,5, 6,8$  Hz), 3,47 (1H, td,  $J = 11,9, 2,5$  Hz), 3,60 (1H, t,  $J = 10,6$  Hz), 3,81 (1H, dd,  $J = 11,9, 3,3$  Hz), 3,96 (1H, dd,  $J = 11,0, 2,9$  Hz), 4,07 (1H, d,  $J = 13,8$  Hz), 4,58 (1H, dd,  $J = 10,0, 2,9$  Hz), 4,67 (1H, dd,  $J = 13,5, 1,9$  Hz), 5,26-5,30 (2H, m), 5,75 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 6,69 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 6,83-6,87 (1H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,07-7,15 (3H, m).

Ejemplo 2 (referencia)



Primera etapa

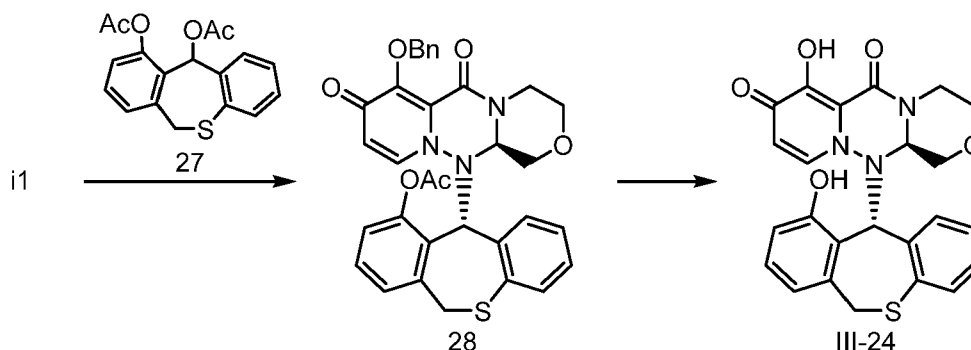
Se disolvieron el compuesto i1 (400 mg, 1,22 mmol) y 6,11-dihidrodibenzotiepin-11-ol (418 mg, 1,83 mmol) en T3P al 50 % en acetato de etilo (7,27 ml, 12,2 mmol) y la mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 1,5 horas. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol y acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto 26 (316 mg, 47 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,86 (dd,  $J = 11,4, 11,4$  Hz, 1H), 3,26-3,40 (m, 2H), 3,55 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H), 3,70 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 3,86 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 4,48 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 4,66 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,43-5,50 (m, 2H), 5,63 (d,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 5,79 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,40 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,62-6,69 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 3H), 7,18 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,27-7,44 (m, 6H), 7,60-7,66 (m, 2H).

Segunda etapa

El compuesto III-1 se obtuvo de la misma manera que en la segunda etapa en el ejemplo 1.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,98 (dd,  $J = 13,0, 12,3$  Hz, 1H), 3,46 (dd,  $J = 13,1, 10,0$  Hz, 1H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,79 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 3,96 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 4,62-4,66 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 5,52 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H), 5,75 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 3H), 7,23 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,44 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H). Ejemplo 3 (referencia)



Primera etapa

Se disolvieron el compuesto 27 (290 mg, 0,880 mmol) y el compuesto i1 (240 mg, 0,733 mmol) en T3P al 50 % en acetato de etilo (2,4 ml) y la mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 1,5 horas. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto 28

(106 mg, 24 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,37 (s, 3H), 2,94-3,03 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,28 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 3,2 Hz, 11,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 2,8 Hz, 10,8 Hz, 1H), 4,40-4,52 (m, 2H), 5,49 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 5,60 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 5,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,66-6,71 (m, 1H), 6,98-7,12 (m, 4H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30-7,42 (m, 4H), 7,56-7,61 (m, 2H).

#### Segunda etapa

- 10 A una solución del compuesto 28 (100 mg, 0,168 mmol) en metanol (1 ml), se le añadió una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (252 µl, 0,504 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le añadió una solución acuosa 2 mol/l de ácido clorhídrico (0,3 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DMA (1,0 ml), se añadió a la misma cloruro de litio (35,6 mg, 0,839 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. La mezcla se purificó por
- 15 cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice (acetronitrilo-agua) para obtener el compuesto III-24 (20 mg, 26 %).

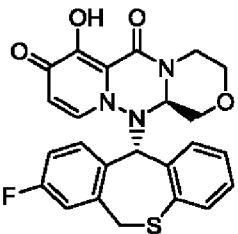
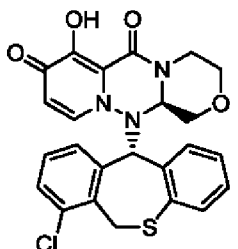
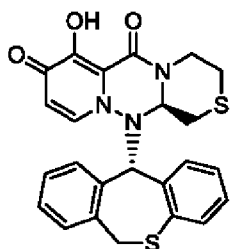
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,09 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,40-3,58 (m, 3H), 3,76 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,61-6,70 (m, 2H), 6,79 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,93-7,08 (m, 3H), 7,10-7,19 (m, 2H).

20

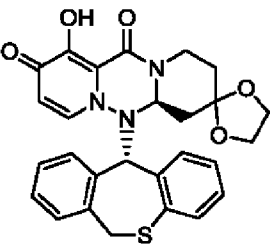
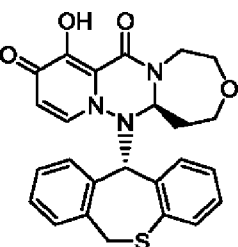
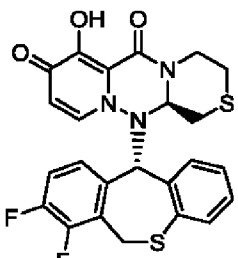
Los siguientes compuestos de ejemplo se sintetizaron a partir de compuestos comercialmente disponibles o intermedios descritos en el ejemplo de referencia de acuerdo con los ejemplos anteriores.

25

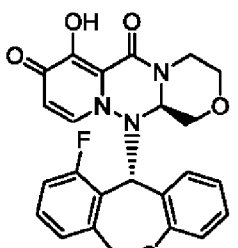
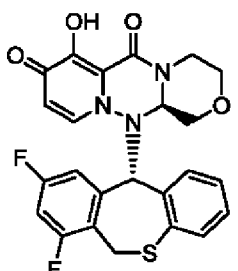
[Tabla 1]

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-3		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,99 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,43-3,61 (m, 3H), 3,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,54 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 3H), 7,22 (t, J = 7,0 Hz, 1H).
III-4		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,09 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 7,07-7,16 (m, 3H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H).
III-5		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,34 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 2,4 Hz, 10,8 Hz, 1H), 5,03-5,08 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,53 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78-6,84 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H).

(continuación)

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-7		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,64-1,69 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,58 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,80-3,96 (m, 4H), 4,52-4,67 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 5,53 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H).
III-8		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,90-1,99 (m, 1H), 2,26-2,32 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 2H), 3,90 (dd, J = 3,6 Hz, 12,8 Hz, 1H), 4,00-4,06 (m, 1H), 4,63 (dd, J = 2,4 Hz, 14,2 Hz, 1H), 4,70-4,75 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,52 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H).
III-9		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,37 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 2H), 4,08 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 5,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90-7,20 (m, 5H).

[Tabla 2]

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-10		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,06 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,50-3,63 (m, 2H), 3,80 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04-7,17 (m, 5H), 7,35-7,42 (m, 1H).
III-11		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,04 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04-7,16 (m, 3H).

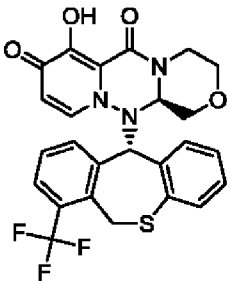
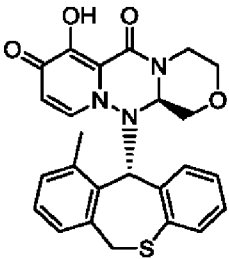
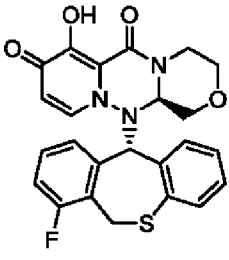
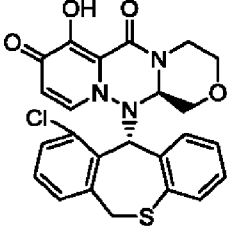
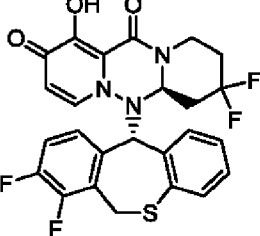
(continuación)

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-12		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,04 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,40-3,62 (m, 3H), 3,82 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,49 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06-7,16 (m, 3H), 7,21 (t, J = 8,8 Hz, 1H).
III-13		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,04 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81-6,88 (m, 1H), 6,96 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H).
III-14		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,00-3,07 (m, 1H), 3,47 (td, J = 12,0, 2,6 Hz, 1H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,1, 2,9 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,47 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,07-7,16 (m, 4H), 7,35 (dd, J = 8,3, 5,5 Hz, 1H).
III-15		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,02-3,09 (m, 1H), 3,47 (td, J = 11,9, 2,6 Hz, 1H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 11,9, 3,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 10,0, 3,1 Hz, 2H), 4,69 (dd, J = 13,6, 2,3 Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 5,47 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 3H), 7,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H).

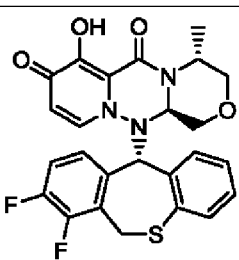
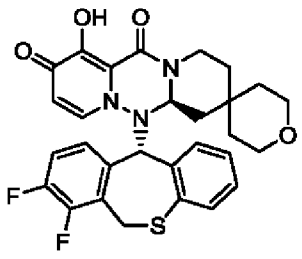
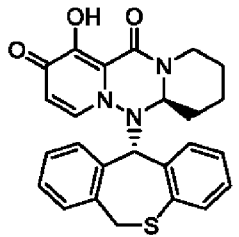
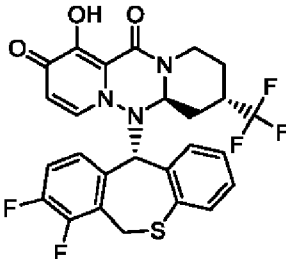
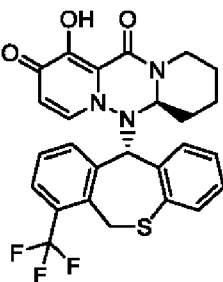
[Tabla 3]

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-16		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,01-3,09 (m, 1H), 3,47 (td, J = 11,9, 2,6 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 13,6, 0,9 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,0, 3,0 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 13,6, 2,3 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (td, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H).

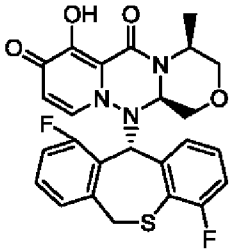
(continuación)

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-17		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,97-3,04 (m, 1H), 3,47 (td, J = 11,9, 2,7 Hz, 1H), 3,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 12,0, 3,1 Hz, 1H), 3,94-4,00 (m, 2H), 4,58 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 13,7, 2,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,73 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,80-7,83 (m, 1H).
III-18		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,39 (s, 3H), 3,00 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 3,50-3,61 (m, 2H), 3,80 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,07-7,20 (m, 6H).
III-19		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,95-3,03 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,59 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,2, 3,0 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 13,6, 2,3 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 13,7, 2,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 7,02-7,14 (m, 4H), 7,20-7,30 (m, 1H).
III-20		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,09 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,48 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,55-3,62 (m, 2H), 3,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H).
III-21		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,85-1,98 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 2H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,69 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,20-5,30 (m, 1H), 5,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81-6,88 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,05-7,17 (m, 4H).

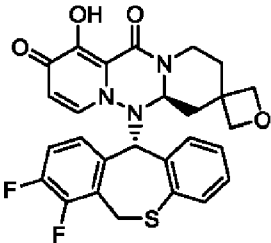
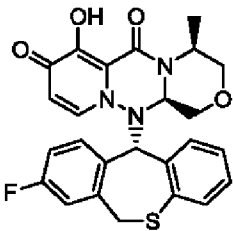
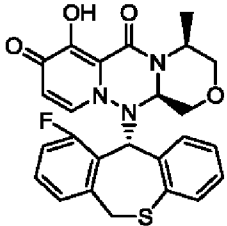
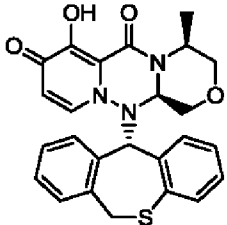
[Tabla 4]

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-22		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,49-3,58 (m, 4H), 3,95 (dd, J = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,30 (dd, J = 13,8, 2,3 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 3H).
III-23		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,29-1,87 (m, 8H), 2,67 (td, J = 13,5, 2,6 Hz, 1H), 3,54-3,66 (m, 5H), 4,08 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 12,0, 2,3 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 13,8, 3,1 Hz, 1H), 5,24-5,33 (m, 2H), 5,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83-6,87 (m, 1H), 6,98-7,15 (m, 5H).
III-25		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,47-1,75 (4H, m), 1,80-2,02 (2H, m), 2,53 (1H, t, J = 12,1 Hz), 3,57 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,30 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,70 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,21 (1H, s), 5,59 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,81 (1H, s), 7,08-7,11 (3H, m), 7,20-7,44 (4H, m)
III-26		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,82-2,17 (5H, m), 2,59-2,76 (1H, m), 2,84 (1H, t, J = 11,5 Hz), 4,09 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,63-4,69 (2H, m), 5,22 (1H, s), 5,27 (1H, dd, J = 13,9, 2,4 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,83-6,87 (1H, m), 7,15-6,96 (5H, m).
III-27		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,49-1,79 (m, 4H), 1,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,54 (td, J = 12,7, 2,4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,78-5,82 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,78-7,81 (m, 1H).

(continuación)

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-28		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,79 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,46-3,75 (m, 5H), 3,94 (dd, J = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,11 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H).

[Tabla 5]

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-29		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,62-1,69 (m, 1H), 1,90 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,38-2,46 (m, 2H), 4,09-4,20 (m, 3H), 4,32 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,37-4,41 (m, 2H), 4,71 (dd, J = 13,7, 3,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,36 (dd, J = 13,7, 2,6 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H).
III-30		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,78 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,44-3,60 (m, 3H), 3,72 (dd, J = 11,7, 2,6 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,9, 2,8 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,54 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 3H), 7,23-7,25 (m, 1H).
III-31		CL/EM (IEN): m/z = 480 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,81 min, método (1)
III-32		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,78 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,54-3,59 (m, 2H), 3,71 (dd, J = 11,5, 2,6 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 11,2, 2,8 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,51 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,26-7,45 (m, 3H).



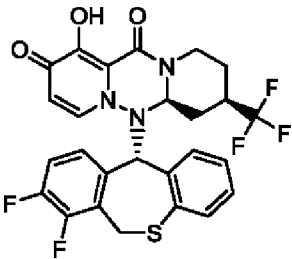
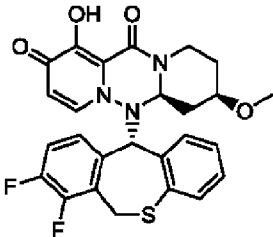
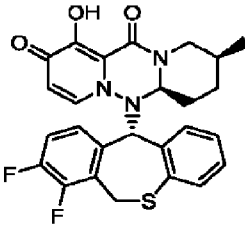
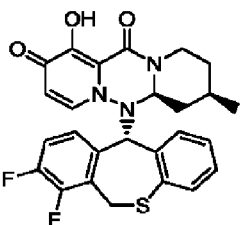
(continuación)

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-33		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,85 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,34-2,00 (m, 4H), 2,62-2,66 (m, 1H), 4,05 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,56-4,63 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,30-5,35 (s, 1H), 5,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78-6,90 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 4H), 7,16-7,22 (m, 1H)
III-34		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,86-2,18 (4H, m), 2,30-2,46 (1H, m), 2,90 (1H, dd, J = 30,0, 13,9 Hz), 4,07 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,41-4,48 (1H, m), 4,99-5,06 (1H, m), 5,20 (1H, s), 5,30 (1H, dd, J = 13,7, 2,4 Hz), 5,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,83-6,87 (1H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,3, 4,1 Hz), 7,06-7,17 (4H, m).
III-35		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,89 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,25-2,20 (m, 4H), 2,39 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 4,39-4,44 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,33-5,38 (m, 1H), 5,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,88-7,18 (m, 5H)

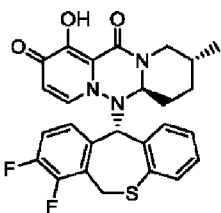
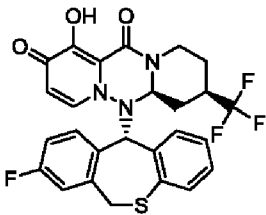
[Tabla 6]

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-36		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,18-0,25 (m, 1H), 0,26-0,35 (m, 1H), 0,36-0,50 (m, 2H), 0,76-0,83 (m, 1H), 0,98-1,40 (m, 1H), 1,60-2,24 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 4,04 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,32-4,48 (m, 1H), 4,69-4,75 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 1H), 7,00-7,18 (m, 5H)
III-37		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 3,26 (dd, J = 14,6, 5,7 Hz, 1H), 3,85-4,11 (m, 4H), 4,68 (dd, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,22-5,27 (m, 2H), 5,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,97-7,15 (m, 5H).

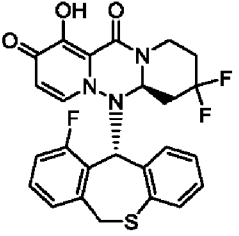
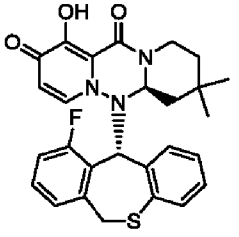
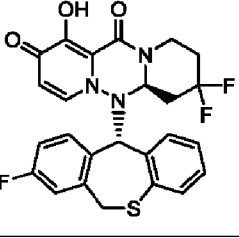
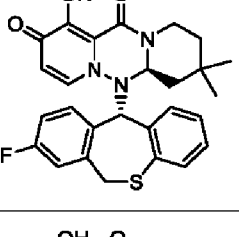
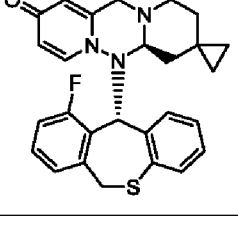
(continuación)

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-38		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,49-1,79 (m, 2H), 1,91 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,08-2,13 (m, 1H), 2,47-2,62 (m, 2H), 4,07-4,10 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 11,9, 2,3 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,31 (dd, J = 13,9, 2,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,83-6,87 (m, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 4H).
III-39		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,31-1,44 (m, 1H), 1,58 (c, J = 11,6 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,47 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,40-3,48 (m, 1H), 4,06 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,34 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,03-7,15 (m, 4H).
III-40		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,94 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,45-1,86 (5H, m), 1,86-2,12 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J = 13,3, 3,5 Hz), 4,05 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,27 (1H, dd, J = 11,6, 2,4 Hz), 4,56 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,36 (1H, dd, J = 13,6, 2,4 Hz), 5,20 (1H, s), 5,79 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,81-6,87 (1H, m), 6,95-7,01 (1H, m), 7,05-7,14 (4H, m).
III-41		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,16-1,20 (1H, m), 1,34-1,40 (1H, m), 1,64-1,79 (3H, m), 1,85-1,89 (1H, m), 2,52 (1H, td, J = 13,1, 2,6 Hz), 4,05 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 11,5, 2,2 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 13,3, 3,6 Hz), 5,23 (1H, s), 5,36 (1H, dd, J = 13,7, 2,4 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,82-6,86 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J = 8,3, 5,3 Hz), 7,02-7,15 (4H, m).

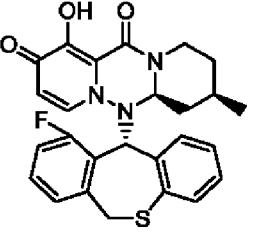
[Tabla 7]

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-42		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,91 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,22-1,29 (2H, m), 1,57-1,87 (5H, m), 1,96 (1H, d, J = 13,6 Hz), 2,18 (1H, t, J = 12,4 Hz), 4,05 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,25 (1H, dd, J = 11,4, 2,5 Hz), 4,57-4,65 (1H, m), 5,22 (1H, s), 5,35 (1H, dd, J = 13,8, 2,4 Hz), 5,78 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-6,86 (1H, m), 6,94-7,01 (1H, m), 7,03-7,15 (4H, m).
III-43		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,55 (1H, ddd, J = 26,3, 13,0, 4,6 Hz), 1,74 (1H, c, J = 12,3 Hz), 1,89 (1H, d, J = 13,1 Hz), 2,09 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,58 (1H, td, J = 13,2, 2,6 Hz), 2,40-2,52 (1H, m), 3,54 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 11,7, 2,3 Hz), 4,84 (1H, dd, J = 13,4, 3,8 Hz), 5,23 (1H, s), 5,57 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,82-6,86 (1H, m), 6,98 (1H, td, J = 8,2, 2,6 Hz), 7,07-7,14 (4H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,3, 5,5 Hz).

(continuación)

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-44		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,83-2,00 (m, 1H), 2,08-2,23 (m, 2H), 2,37 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,76-4,84 (m, 1H), 5,54 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,04-7,18 (m, 5H), 7,35-7,43 (m, 1H).
III-45		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,82 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,30-1,61 (m, 4H), 2,71 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 2,0 Hz, 11,2 Hz, 1H), 4,69-4,74 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 2,4 Hz, 13,6 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,03-7,14 (m, 4H).
III-46		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,83-2,00 (m, 1H), 2,07-2,27 (m, 2H), 2,37 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,67 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,75-4,82 (m, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,50 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 4H), 7,16-7,23 (m, 1H).
III-47		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,82 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,24-1,44 (m, 2H), 1,46-1,60 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 1H), 3,50 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 2,8 Hz, 11,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 2,8 Hz, 13,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 1H).
III-48		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,10-0,16 (m, 1H), 0,25-0,31 (m, 1H), 0,36-0,49 (m, 2H), 0,79 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,18 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,65-2,77 (m, 1H), 3,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 2,4 Hz, 11,6 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 3,6 Hz, 13,2 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81-6,88 (m, 1H), 7,05-7,16 (m, 5H), 7,34-7,43 (m, 1H).

[Tabla 8]

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-49		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,12-1,24 (m, 1H), 1,36 (dd, J = 24,1, 11,7 Hz, 1H), 1,48-1,75 (m, 2H), 1,86 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,59 (td, J = 13,1, 2,8 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 11,5, 2,4 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 13,6, 3,0 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,36 (td, J = 8,0, 5,5 Hz, 1H).

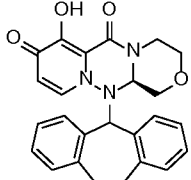
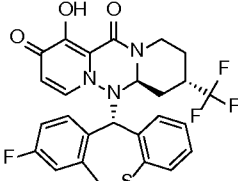
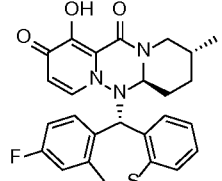
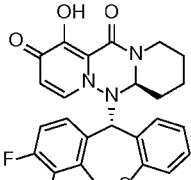
(continuación)

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-50		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,12-1,28 (m, 1H), 1,36 (c, J = 12,0 Hz, 1H), 1,63-1,78 (m, 3H), 1,86 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,52 (td, J = 13,1, 2,8 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 13,5, 3,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,62 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,97 (td, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 4H), 7,20 (dd, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H).
III-51		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 2,61 (dd, J = 13,3, 10,7 Hz, 1H), 3,54-3,59 (m, 1H), 3,64 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,1, 2,9 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 10,0, 2,9 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 13,4, 2,3 Hz, 1H), 5,26-5,30 (m, 2H), 5,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 3H).
III-52		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,48-3,60 (m, 2H), 3,64 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 2,8 Hz, 11,2 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 2,8 Hz, 10,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 2,0 Hz, 13,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,54 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,79-6,86 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,17-7,24 (m, 1H).

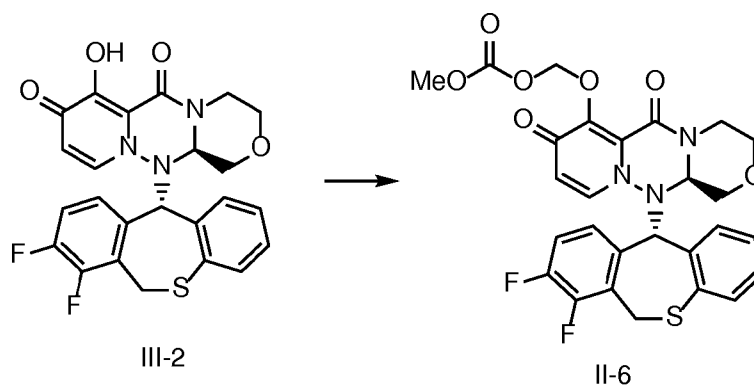
[Tabla 9]

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-53		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,45-1,74 (m, 4H), 1,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,95-2,02 (m, 1H), 2,61 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,75-6,88 (m, 2H), 7,02-7,15 (m, 5H), 7,34-7,40 (m, 1H).
III-54		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,47-2,05 (m, 6H), 2,50-2,58 (m, 1H), 3,51 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 4,68-4,74 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,62 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,88-7,02 (m, 1H), 7,03-7,15 (m, 5H).
III-55		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,12-0,18 (m, 1H), 0,25-0,31 (m, 1H), 0,36-0,49 (m, 2H), 0,78 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 0,99 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,18 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 3,48 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 2,0 Hz, 11,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 3,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,53 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,03-7,14 (m, 3H), 7,20-7,26 (m, 1H).

(continuación)

N.º	Estructura	RMN H o CL/EM
III-56		(CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,36 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,29-7,19 (4H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,95 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,69 (1H, d, J = 7,4 Hz), 5,15 (1H, s), 4,63 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,48 (1H, d, J = 9,7 Hz), 3,94-3,85 (2H, m), 3,79-3,69 (2H, m), 3,50-3,39 (2H, m), 3,02 (1H, t, J = 13,7 Hz), 2,92 (2H, t, J = 11,7 Hz).
III-57		<sup>1</sup> H-NMR: 7,20 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 3H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 3,54 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H)
III-58		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,90 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,23 (ddd, J = 25,6, 12,8, 4,1 Hz, 1H), 1,63-1,86 (m, 3H), 1,95 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,17 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,61 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 4H), 7,20 (dd, J = 8,1, 5,7 Hz, 1H).
III-59		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,45-1,79 (m, 4H), 1,87 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 2,0 Hz, 11,2 Hz, 1H), 4,69-4,74 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 2,4 Hz, 13,6 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,03-7,14 (m, 4H).

## Ejemplo 4



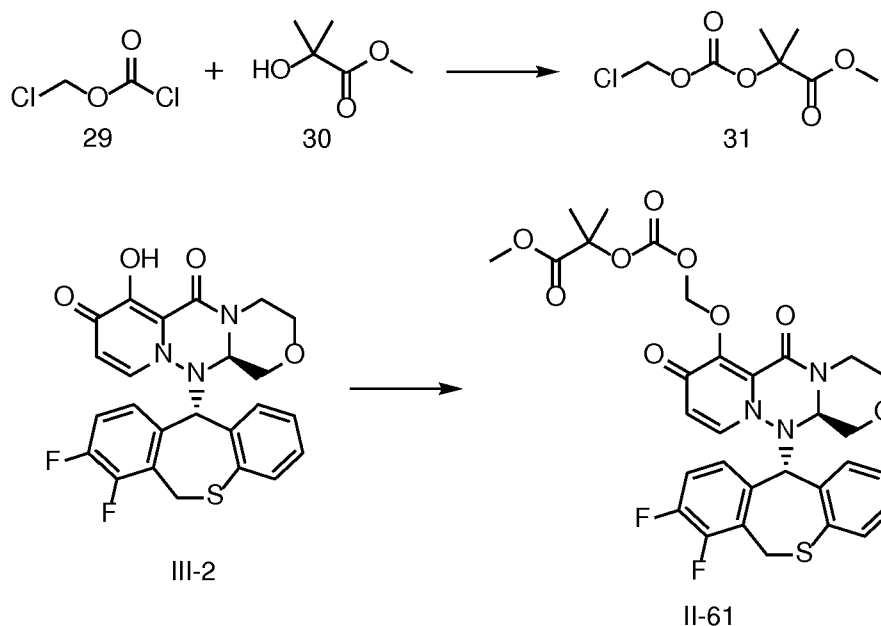
5

A una suspensión del compuesto III-2 (1,00 g, 2,07 mmol) en DMA (5 ml), se le añadieron clorometil metil carbonato (0,483 g, 3,10 mmol), carbonato potásico (0,572 g, 4,14 mmol) y yoduro potásico (0,343 g, 2,07 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 horas. A la mezcla se le añadió DMA (1 ml) y la mezcla se agitó durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió a la misma DMA (6 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 minutos. La mezcla se filtró. Al filtrado obtenido, se le añadieron una solución acuosa 1 mol/l de ácido clorhídrico (10 ml) y agua (4 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró y se secó a presión reducida a 60 °C durante 3 horas para obtener el compuesto II-6 (1,10 g, 1,93 mmol, 93 %).

10

15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 2,91-2,98 (1H, m), 3,24-3,31 (1H, m), 3,44 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,69 (1H, dd, J = 11,5, 2,8 Hz), 3,73 (3H, s), 4,00 (1H, dd, J = 10,8, 2,9 Hz), 4,06 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,40 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 9,9, 2,9 Hz), 5,42 (1H, dd, J = 14,4, 1,8 Hz), 5,67 (1H, d, J = 6,5 Hz), 5,72-5,75 (3H, m), 6,83-6,87 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz), 7,14-7,18 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37-7,44 (2H, m).

## Ejemplo 5



## 5 Primera etapa

A una solución de cloroformiato de clorometil (300 mg, 2,33 mmol) y el compuesto 30 (330 mg, 2,79 mmol) en diclorometano (6,0 ml), se le añadió piridina (207  $\mu$ l, 2,56 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la mezcla se le añadió una solución acuosa 2 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 31 (440 mg, 90 %).

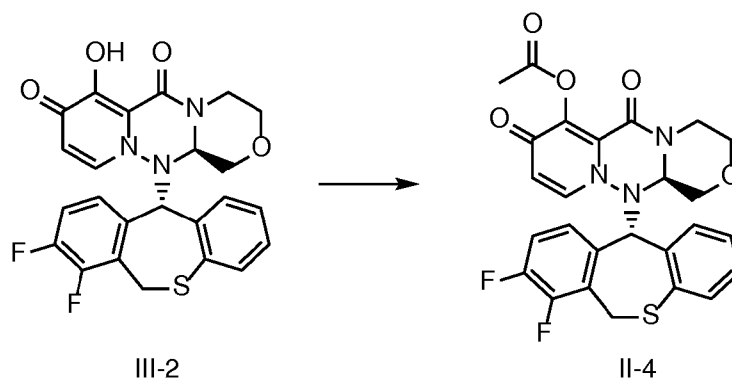
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,65 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 5,71 (s, 2H).

## Segunda etapa

Se disolvieron el compuesto III-2 (300 mg, 0,62 mmol), carbonato potásico (172 mg, 1,24 mmol), yoduro potásico (103 mg, 0,62 mmol) y el compuesto 31 (261 mg, 1,24 mmol) en DMA (3,0 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa 2 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformometanol) para obtener el compuesto II-61 (350 mg, 86 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,63 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,38-3,61 (m, 2H), 3,68-3,78 (m, 4H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,06 (d,  $J$  = 14,0 Hz, 1H), 4,51 (dd,  $J$  = 2,0 Hz, 9,6 Hz, 1H), 4,65 (d,  $J$  = 12,4 Hz, 1H), 5,21 (d,  $J$  = 14,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,80-5,95 (m, 3H), 6,85-6,92 (m, 2H), 7,03-7,22 (m, 5H).

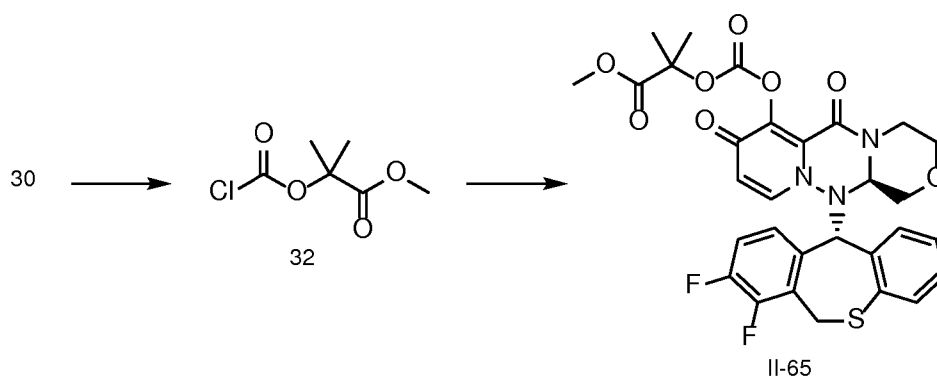
## Ejemplo 6



A una solución del compuesto III-2 (90 mg, 0,186 mmol) en diclorometano (2 ml), se le añadieron anhídrido acético (0,053 ml, 0,558 mmol), trietilamina (0,077 ml, 0,558 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol). A la solución obtenida, se le añadió éter y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto II-4 (71 mg, 73 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,46 (s, 3H), 2,88-2,99 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,05 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 4,52-4,57 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 5,24-5,34 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,88 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,06-7,20 (m, 4H) CL/EM (IEN):  $m/z = 526,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , Tr = 1,87 min, método (1)

#### Ejemplo 7



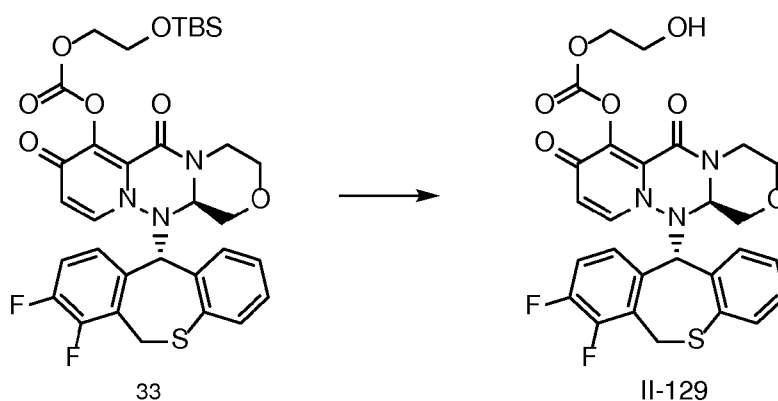
#### Primera etapa

A una solución de trifosgeno (300 mg, 2,54 mmol) en diclorometano (6,0 ml), se le añadió piridina (257  $\mu\text{l}$ , 3,17 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió una solución del compuesto 30 (377 mg, 1,27 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió a la misma acetato de etilo (4,0 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto 32 (380 mg).

#### Segunda etapa

A una solución del compuesto III-2 (350 mg, 0,724 mmol) en diclorometano (3,5 ml), se le añadieron el compuesto 32 (196 mg, 1,09 mmol) y trietilamina (301  $\mu\text{l}$ , 2,17 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió una solución acuosa 2 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto II-65 (380 mg, 84 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,73 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,90-2,99 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,57 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,76 (dd,  $J = 2,8$  Hz, 12,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,94 (dd,  $J = 2,8$  Hz, 10,8 Hz, 1H), 4,05 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 4,55 (dd,  $J = 2,8$  Hz, 9,6 Hz, 1H), 4,65 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 5,28 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,89 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,86-6,95 (m, 2H), 7,03-7,15 (m, 5H).

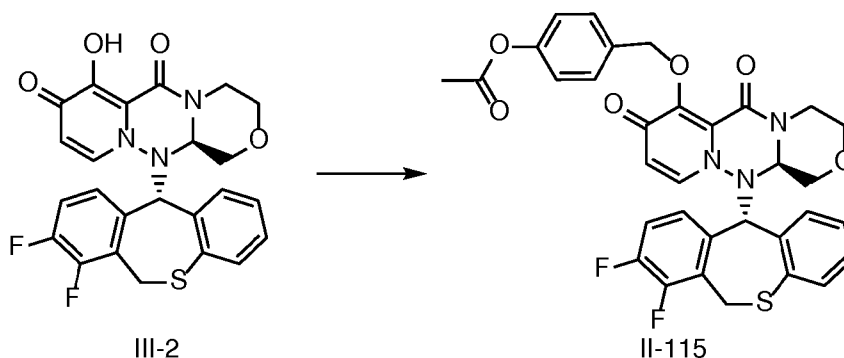
#### Ejemplo 8



A una solución del compuesto 33 (276 mg, 0,402 mmol) en THF (1 ml), se le añadieron ácido acético (121 mg, 2,01 mmol) y TBAF 1 mol/l en THF (1,21 ml, 1,21 mmol) en un baño de hielo-agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto II-129 (179 mg, 78 %).

CL/EM (IEN):  $m/z = 572,0$   $[M+H]^+$ , Tr = 1,74 min, método (2)

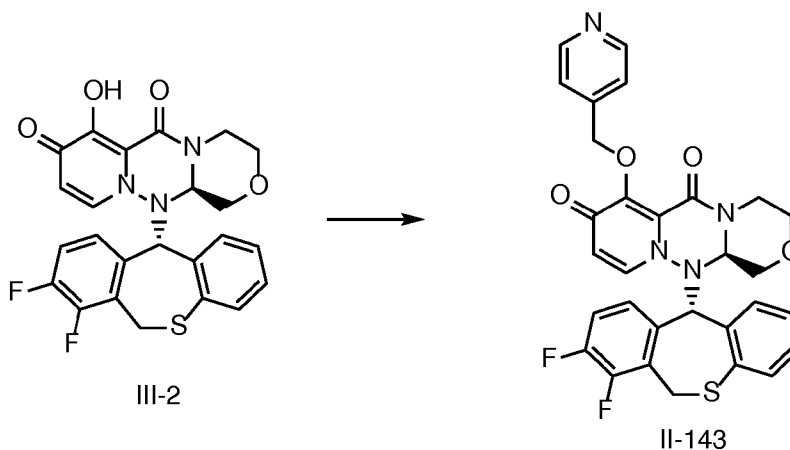
#### Ejemplo 9



A una solución del compuesto III-2 (300 mg, 0,62 mmol) en DMF (4 ml), se le añadieron carbonato potásico (258 mg, 1,87 mmol), acetato de 4-(clorometil)fenilo (344 mg, 1,87 mmol) y yoduro sódico (139 mg, 1,87 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilometanol) para obtener el compuesto II-115 (120 mg, 31 %).

CL/EM (IEN):  $m/z = 631,95$   $[M+H]^+$ , Tr = 2,07 min, método (2)

#### Ejemplo 10

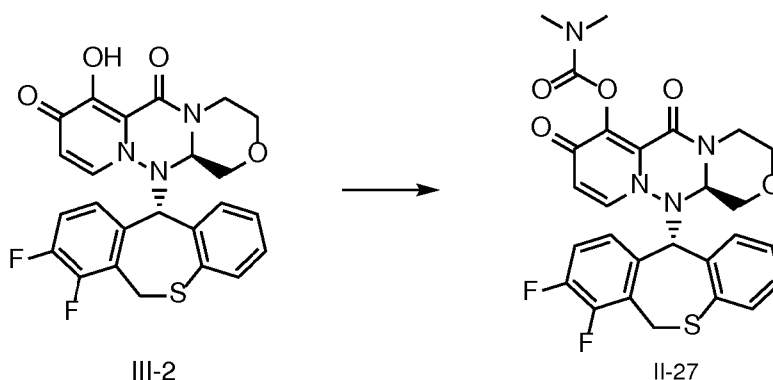


A una solución del compuesto III-2 (150 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (2 ml), trifenilfosfina 3 mmol/g soportada sobre polímero (310 mg, 0,93 mmol), piridin-4-ilmetanol (68 mg, 0,62 mmol) y DEAD al 40 % en tolueno (270 mg, 0,62 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se purificó por amino cromatografía en columna (acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto II-143 (63 mg, 35 %).

CL/EM (IEN):  $m/z = 575,00$   $[M+H]^+$ , Tr = 1,43 min, método (2)

#### Ejemplo 11

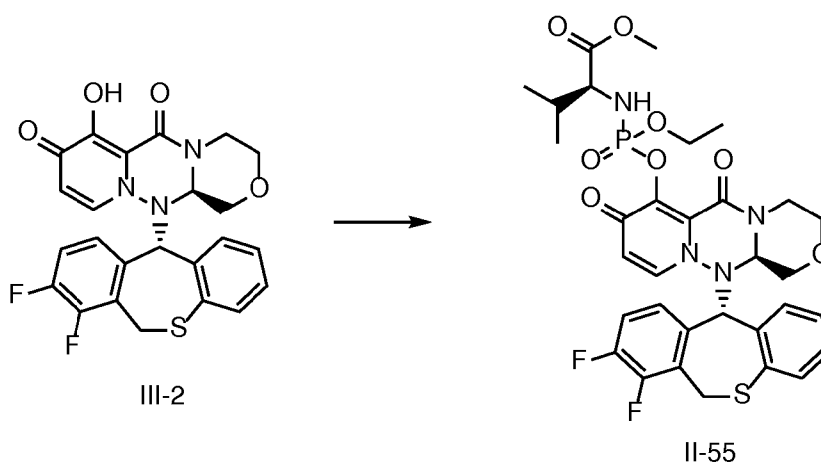




A una solución del compuesto III-2 (65 mg, 0,134 mmol) en piridina (0,8 ml), se le añadió cloruro de dimetilcarbamoilo (21,7 mg, 0,202 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. A la mezcla se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se solidificó con acetato de etilo-hexano para obtener el compuesto II-27 (65 mg, 87 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,89 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,99 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,18-3,26 (m, 4H), 3,45 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 1H), 4,03 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,50-4,70 (m, 2H), 5,21-5,35 (m, 2H), 5,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00-7,20 (m, 6H).

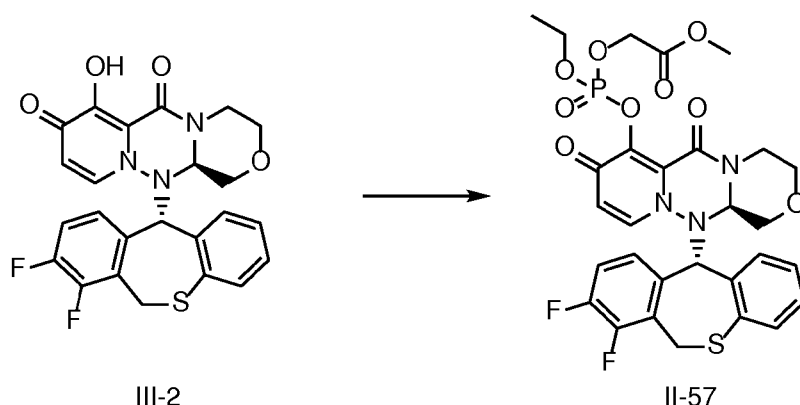
#### Ejemplo 12



A una solución de fosforodichloruro de etilo (135 mg, 0,829 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió clorhidrato del éster metílico de L-valina (139 mg, 0,829 mmol) y después se añadió gota a gota una solución de trietilamina (168 mg, 1,66 mmol) en diclorometano (2 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la misma el compuesto III-2 (200 mg, 0,414 mmol) y trietilamina (126 mg, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. La mezcla se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto II-55 (112 mg, 38 %).

CL/EM (IEN): m/z = 705,05 [M+H]<sup>+</sup>, Tr = 2,18 min, método (2)

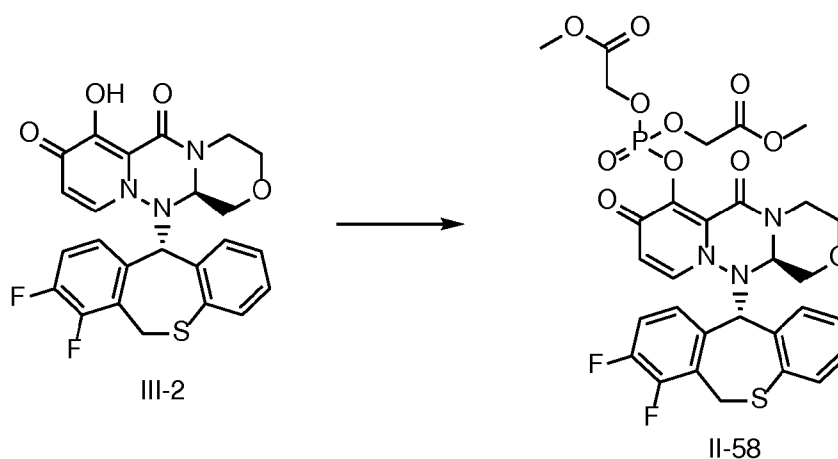
#### Ejemplo 13



A una solución de fosforodichlorhidrato de etilo (202 mg, 1,24 mmol) en diclorometano (3 ml), se le añadió gota a gota una mezcla de trietilamina (126 mg, 1,24 mmol) y glicolato de metilo (112 mg, 1,24 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron a la misma el compuesto III-2 (200 mg, 0,414 mmol) y trietilamina (126 mg, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto II-57 (143 mg, 52 %).

CL/EM (IEN):  $m/z = 664,00$   $[M+H]^+$ , Tr = 1,93 min, método (2)

Ejemplo 14

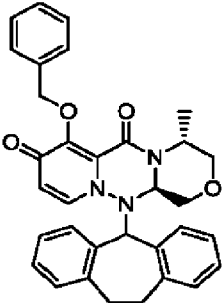
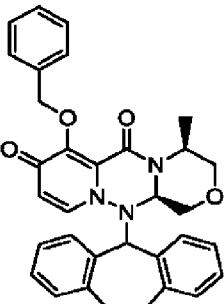
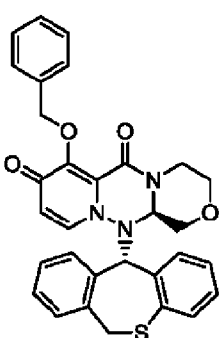
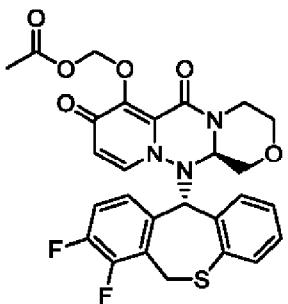
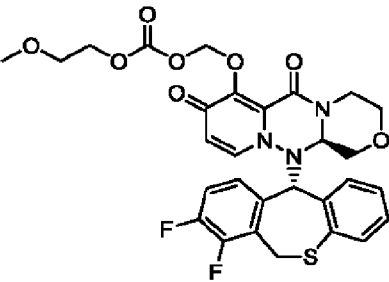


A una solución de cloruro de fosforilo (1,53 g, 10 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió gota a gota la mezcla de trietilamina (2,12 g, 20,95 mmol) y glicolato de metilo (1,89 mg, 21 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla (2 ml) se añadieron el compuesto III-2 (200 mg, 0,414 mmol) y trietilamina (126 mg, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo-metanol) para obtener el compuesto II-58 (166 mg, 57 %).

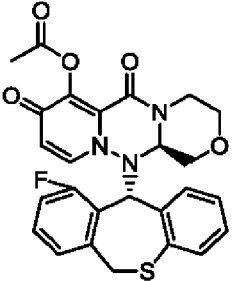
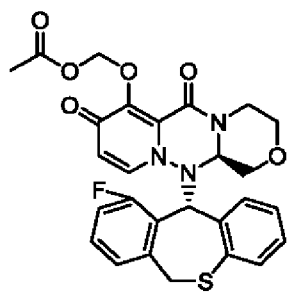
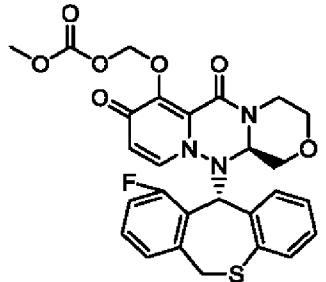
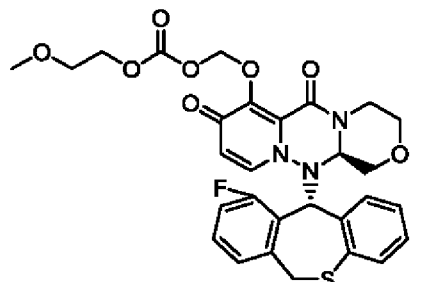
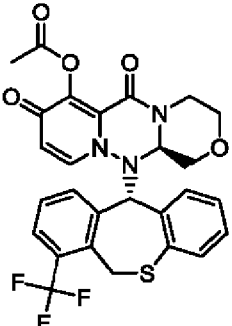
CL/EM (IEN):  $m/z = 707,90$   $[M+H]^+$ , Tr = 1,93 min, método (2)

Los siguientes compuestos de ejemplo se sintetizaron a partir de compuestos comercialmente disponibles de acuerdo con los ejemplos anteriores.

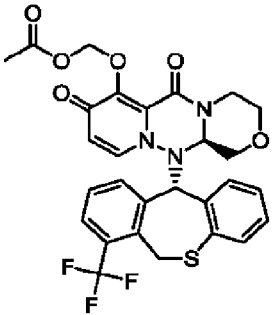
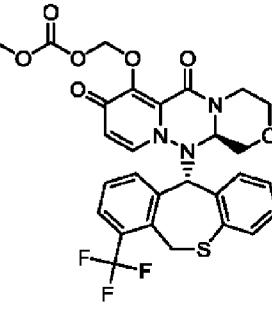
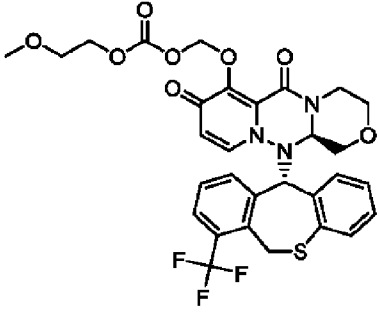
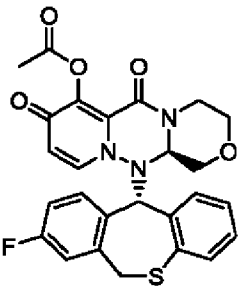
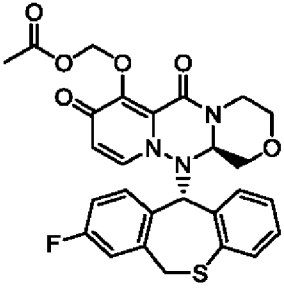
[Tabla 10]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-1		CL/EM (IEN): m/z = 534,2 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,22 min, método (1)
II-2		CL/EM (IEN): m/z = 534,2 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,24 min, método (2)
II-3		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,86 (dd, J = 11,4, 11,4 Hz, 1H), 3,26-3,40 (m, 2H), 3,55 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,43-5,50 (m, 2H), 5,63 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,62-6,69 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27-7,44 (m, 6H), 7,60-7,66 (m, 2H).
II-5		RMN <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2,04 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 1H), 4,11-4,10 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 5,40-5,546 (m, 1H), 6,62-5,75 (m, 4H), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,98-7,10 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H)
II-7		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,85-2,97 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,54 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 2,8 Hz, 12,0 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 2,8 Hz, 10,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 4,4 Hz, 2H), 4,51 (dd, J = 2,8 Hz, 9,6 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 2,0 Hz, 13,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,98-7,15 (m, 5H).

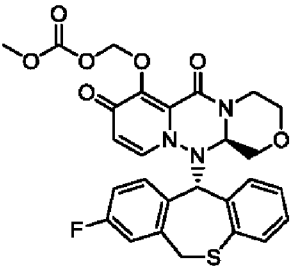
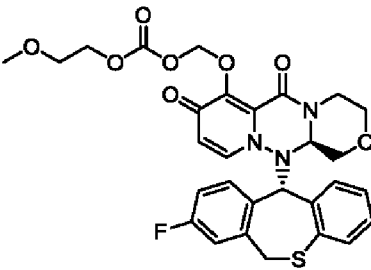
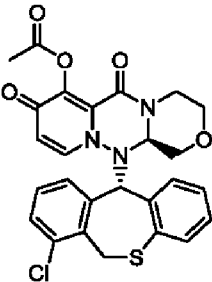
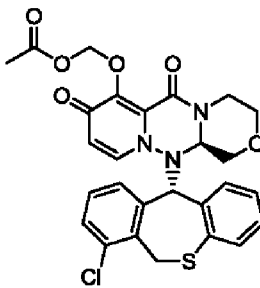
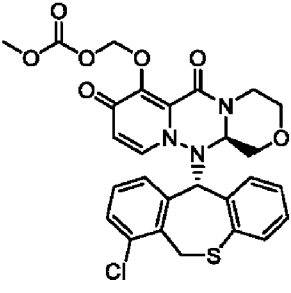
[Tabla 11]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-8		CL/EM (IEN): m/z = 508 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,76 min, método (2)
II-9		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,05(s, 3H), 2,92-3,02 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 2H), 3,72-3,80 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 1H), 4,50-4,56 (m, 1H), 4,64-4,72 (m, 1H), 5,55 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,78-5,82 (m, 1H), 5,84-5,88 (m, 1H), 5,90-5,98 (m, 2H), 6,82-7,00 (m, 2H), 7,00-7,20 (m, 5H), 7,35-7,42 (m, 1H)
II-10		CL/EM (IEN): m/z = 554 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,76 min, método (1)
II-11		CL/EM (IEN): m/z = 598 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,80 min, método (2)
II-12		CL/EM (IEN): m/z = 558 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,97 min, método (2)

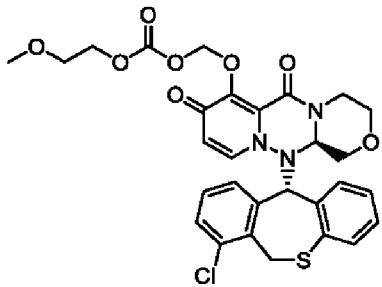
[Tabla 12]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-13		CL/EM (IEN): $m/z = 588$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,00 min, método (2)
II-14		CL/EM (IEN): $m/z = 604$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,02 min, método (2)
II-15		CL/EM (IEN): $m/z = 648$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,06 min, método (2)
II-16		CL/EM (IEN): $m/z = 508$ $[M+H]^+$ , Tr = 1,76 min, método (2)
II-17		CL/EM (IEN): $m/z = 538$ $[M+H]^+$ , Tr = 1,78 min, método (2)

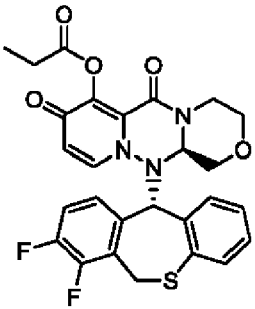
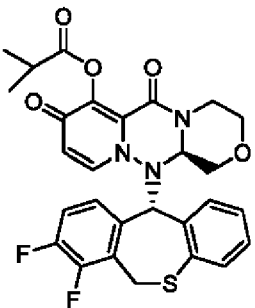
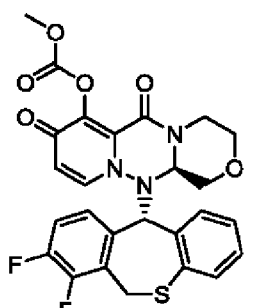
[Tabla 13]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-18		CL/EM (IEN): m/z = 554 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,81 min, método (2)
II-19		CL/EM (IEN): m/z = 598 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,85 min, método (2)
II-20		CL/EM (IEN): m/z = 524 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,91 min, método (2)
II-21		CL/EM (IEN): m/z = 554 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,94 min, método (2)
II-22		CL/EM (IEN): m/z = 570 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,97 min, método (2)

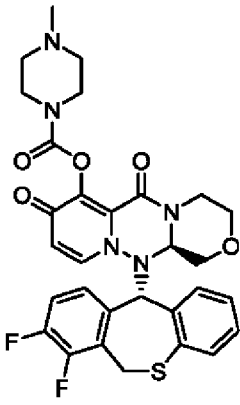
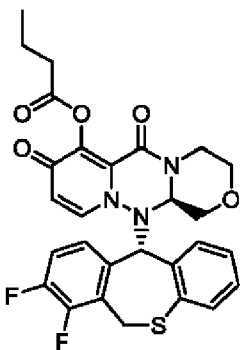
(continuación)

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-23		CL/EM (IEN): m/z = 614 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,00 min, método (2)

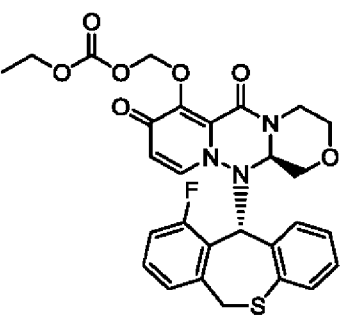
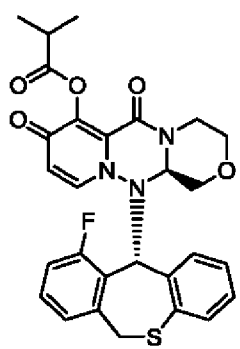
[Tabla 14]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-24		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,82 (2H, d, J = 6,1 Hz), 2,93 (1H, t, J = 11,2 Hz), 3,42 (1H, t, J = 11,4 Hz), 3,59 (1H, t, J = 10,2 Hz), 3,78 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,96 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,06 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,55 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,63 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,29 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,36 (1H, s), 5,88 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,90 (1H, s), 7,03-7,12 (6H, m).
II-25		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,85-3,05 (m, 2H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,59 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,51-4,57 (m, 1H), 4,59-4,70 (m, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 5,80-5,89 (m, 1H), 6,85-7,15 (m, 7H).
II-26		CL/EM (IEN): m/z = 542 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,92 min, método (1)

(continuación)

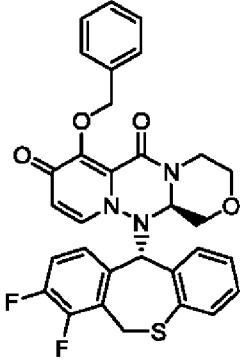
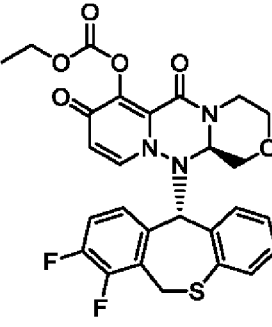
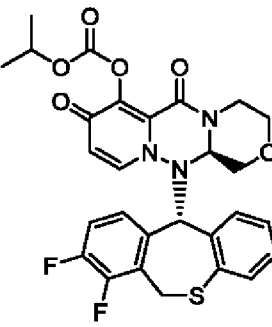
N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-28		CL/EM (IEN): m/z = 610 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,57 min, método (1)
II-29		CL/EM (IEN): m/z = 554 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,10 min, método (1)

[Tabla 15]

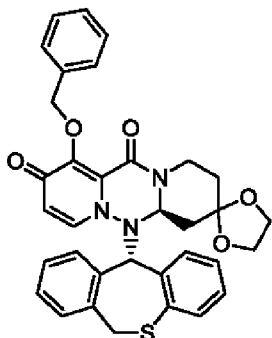
N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-30		CL/EM (IEN): m/z = 568 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,91 min, método (1)
II-31		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,90-3,07 (m, 2H), 3,44 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,91-7,21 (m, 7H), 7,38 (m, 1H).



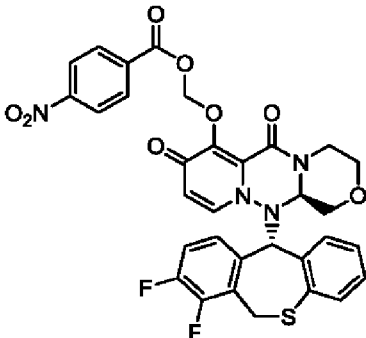
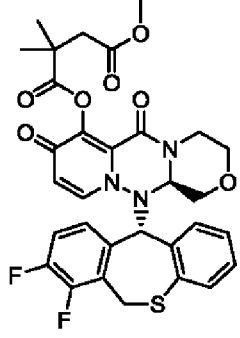
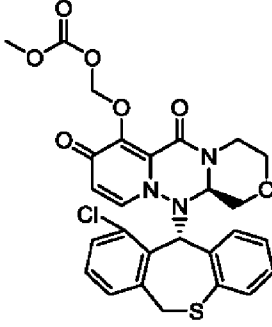
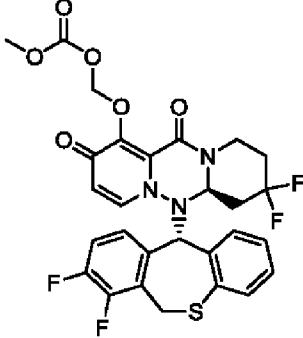
(continuación)

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-32		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,88 (1H, t, J = 11,2 Hz), 3,28-3,39 (2H, m), 3,72 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,86 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,03 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,67 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,19-5,26 (2H, m), 5,45 (1H, d, J = 10,9 Hz), 5,63 (1H, d, J = 10,9 Hz), 5,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,68 (1H, t, J = 6,9 Hz), 6,94-7,01 (2H, m), 7,03-7,12 (3H, m), 7,29-7,38 (3H, m), 7,61 (2H, d, J = 7,1 Hz).
II-33		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,42 (td, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 12,0, 2,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,2, 2,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,56 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88-7,15 (m, 7H).
II-34		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,46 (m, 6H), 2,95 (m, 1H), 3,41 (td, J = 12,0, 2,0 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 12,0, 3,2 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 5,29 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90-7,13 (m, 7H).

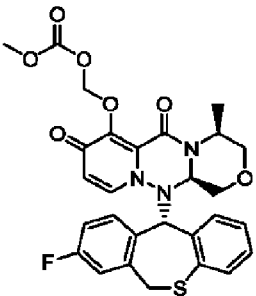
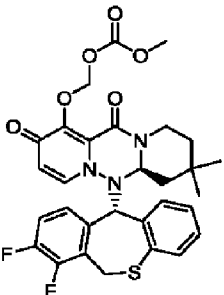
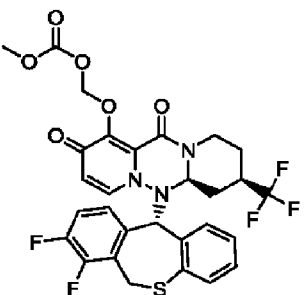
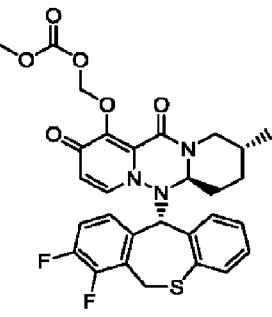
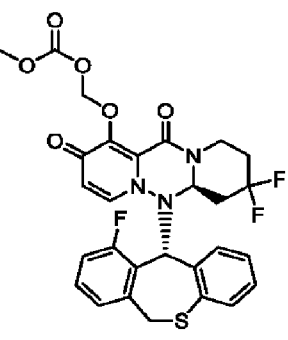
[Tabla 16]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-35		CL/EM (IEN): m/z = 594 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,13 min, método (1)

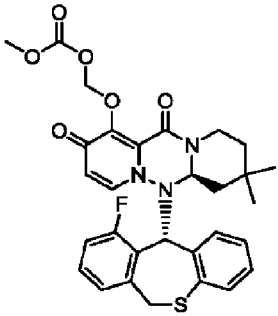
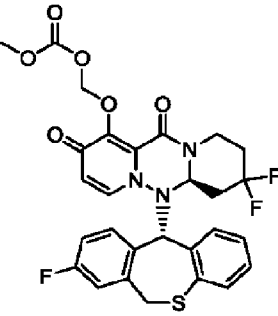
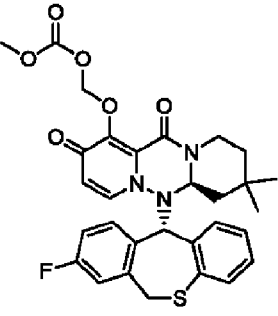
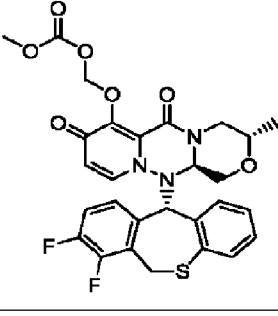
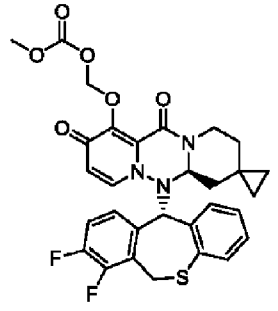
(continuación)

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-36		CL/EM (IEN): m/z = 663 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,29 min, método (1)
II-37		CL/EM (IEN): m/z = 626 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,18 min, método (1)
II-38		CL/EM (IEN): m/z = 570 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,85 min, método (2)
II-39		CL/EM (IEN): m/z = 606 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,12 min, método (2)

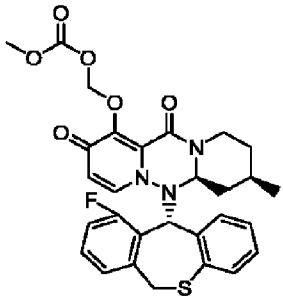
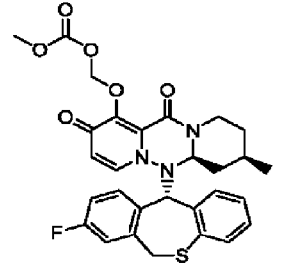
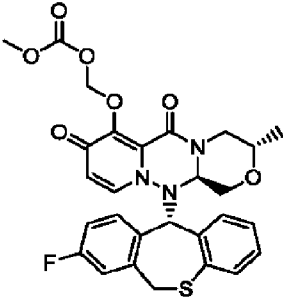
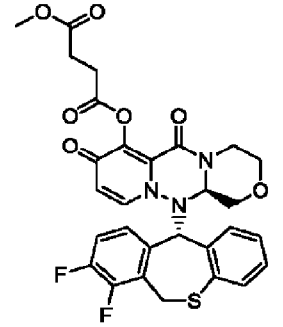
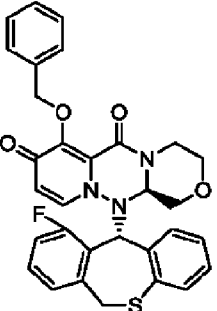
[Tabla 17]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-40		CL/EM (IEN): m/z = 568 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,92 min, método (2)
II-41		CL/EM (IEN): m/z = 598 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,27 min, método (2)
II-42		CL/EM (IEN): m/z = 638 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,17 min, método (2)
II-43		CL/EM (IEN): m/z = 584 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,18 min, método (2)
II-44		CL/EM (IEN): m/z = 588 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,00 min, método (2)

[Tabla 18]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-45		CL/EM (IEN): m/z = 580 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,14 min, método (2)
II-46		CL/EM (IEN): m/z = 588 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,04 min, método (2)
II-47		CL/EM (IEN): m/z = 580 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,17 min, método (2)
II-48		CL/EM (IEN): m/z = 586 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,03 min, método (2)
II-49		CL/EM (IEN): m/z = 596 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,18 min, método (2)

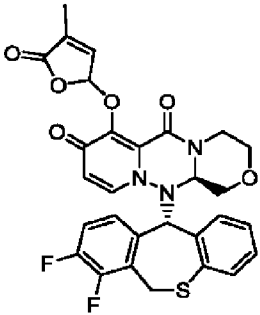
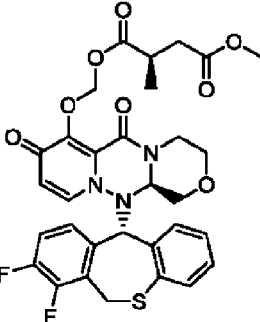
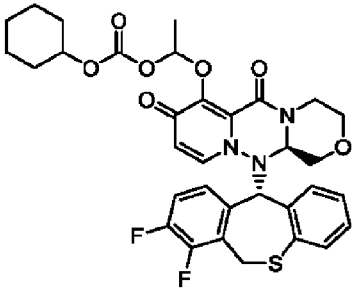
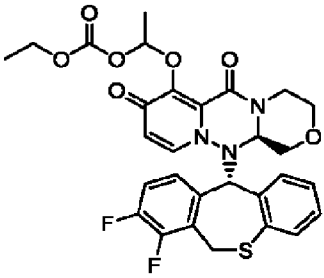
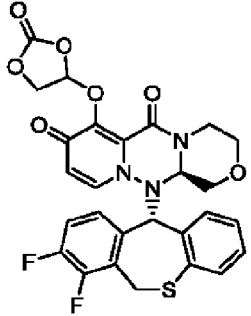
[Tabla 19]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-50		CL/EM (IEN): m/z = 566 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,02 min, método (2)
II-51		CL/EM (IEN): m/z = 566 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,08 min, método (2)
II-52		CL/EM (IEN): m/z = 568 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,93 min, método (2)
II-53		CL/EM (IEN): m/z = 598,1 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,96 min, método (2)
II-54		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,89-2,98 (m, 1H), 3,30-3,43 (m, 2H), 3,57 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 10,7, 2,4 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,02-7,13 (m, 5H), 7,29-7,40 (m, 4H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 2H).

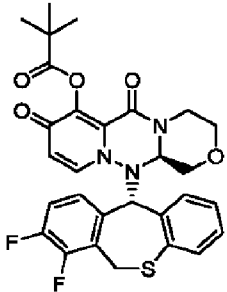
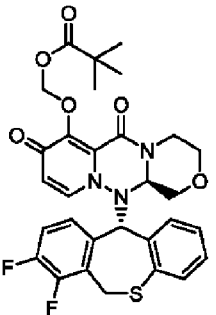
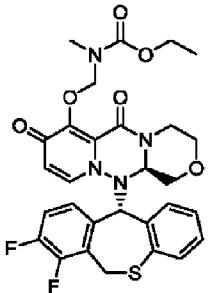
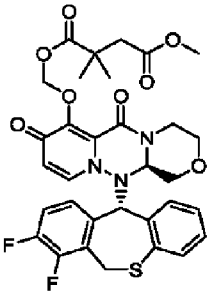
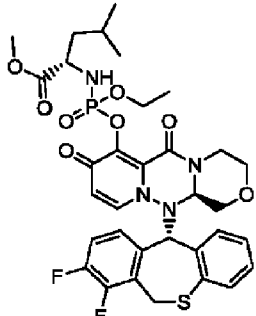
[Tabla 20]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-56		CL/EM (IEN): $m/z = 595,90$ $[M+H]^+$ , Tr = 1,93 min, método (2)
II-59		CL/EM (IEN): $m/z = 705,05$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,16 min, método (2)
II-60		CL/EM (IEN): $m/z = 691,00$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,08 min, método (2)
II-62		CL/EM (IEN): $m/z = 615,95$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,07 min, método (2)

[Tabla 21]

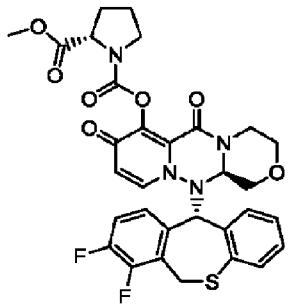
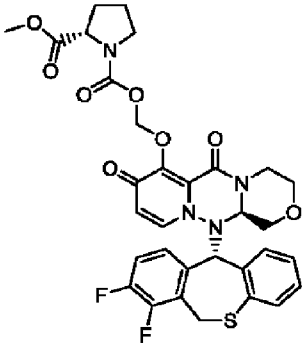
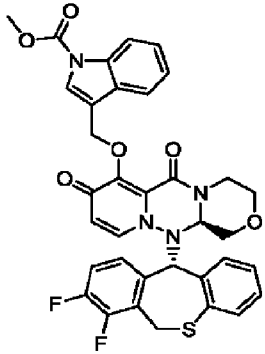
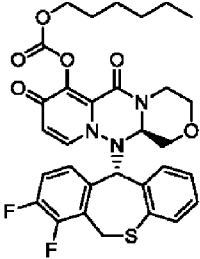
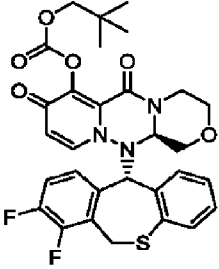
N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-63		CL/EM (IEN): m/z = 579,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,92 min, método (2)
II-64		CL/EM (IEN): m/z = 642,35 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,05 min, método (2)
II-66		CL/EM (IEN): m/z = 654,05 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,43, 2,51 min, método (2)
II-67		CL/EM (IEN): m/z = 600,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,05, 2,11 min, método (2)
II-68		CL/EM (IEN): m/z = 569,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,84 min, método (2)

[Tabla 22]

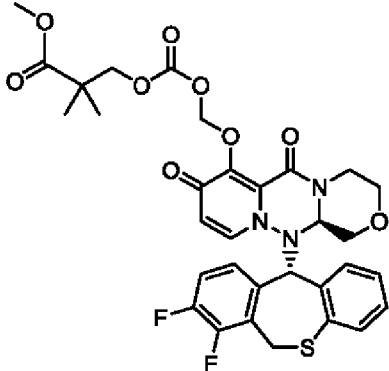
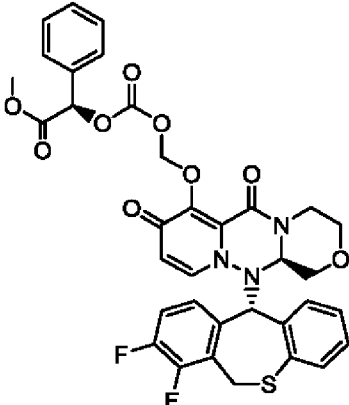
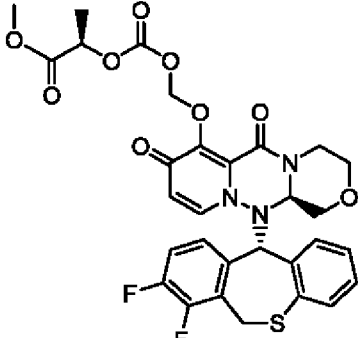
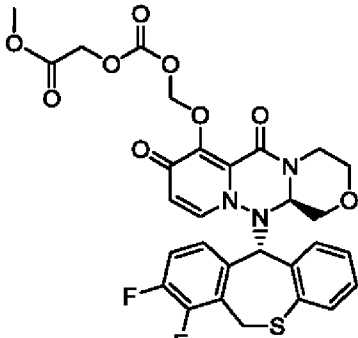
N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-69		CL/EM (IEN): m/z = 568,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,17 min, método (2)
II-70		CL/EM (IEN): m/z = 598,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,23 min, método (2)
II-71		CL/EM (IEN): m/z = 599,05 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,99 min, método (2)
II-72		CL/EM (IEN): m/z = 656,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,13 min, método (2)
II-73		CL/EM (IEN): m/z = 719,05 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,28 min, método (2)



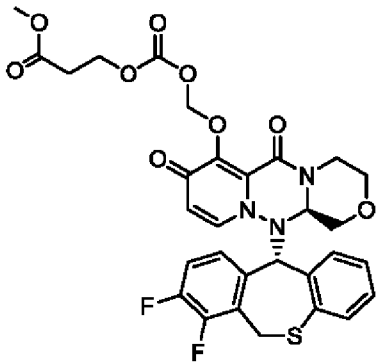
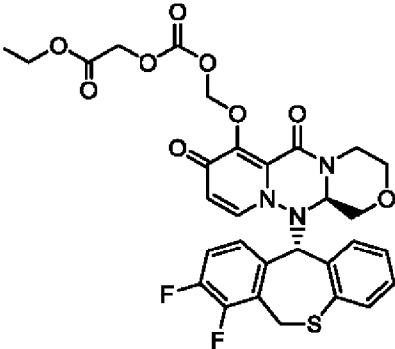
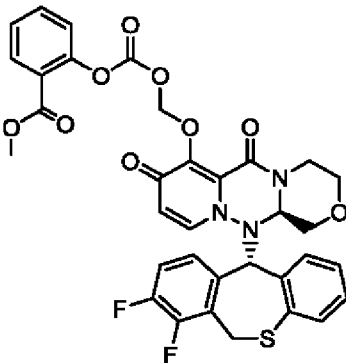
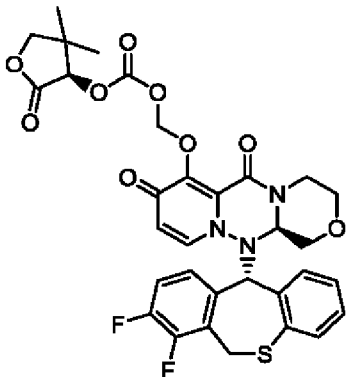
[Tabla 23]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-74		CL/EM (IEN): m/z = 638,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,89 min, método (2)
II-75		CL/EM (IEN): m/z = 668,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,97 min, método (2)
II-76		CL/EM (IEN): m/z = 671,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,24 min, método (2)
II-77		CL/EM (IEN): m/z = 612,10 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,45 min, método (2)
II-78		CL/EM (IEN): m/z = 598,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,29 min, método (2)

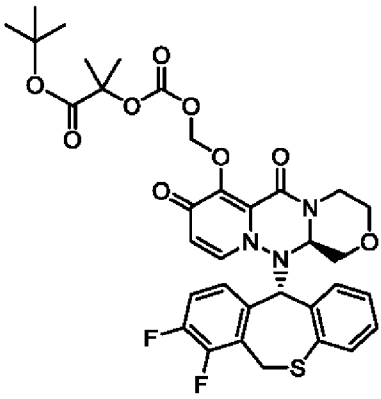
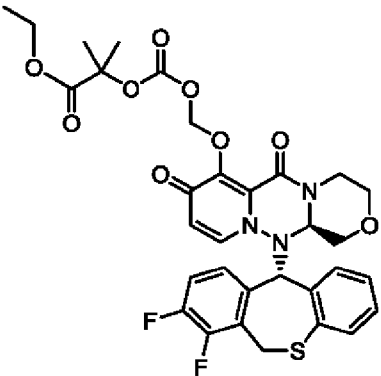
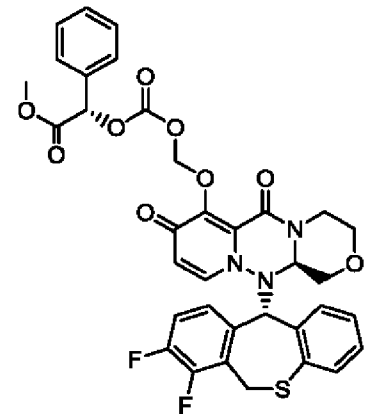
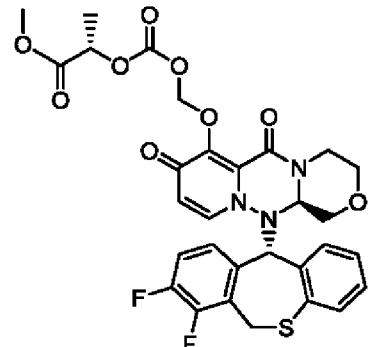
[Tabla 24]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-79		CL/EM (IEN): m/z = 672 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,27 min, método (1)
II-80		CL/EM (IEN): m/z = 706 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,39 min, método (1)
II-81		CL/EM (IEN): m/z = 644 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,13 min, método (1)
II-82		CL/EM (IEN): m/z = 630 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,03 min, método (1)

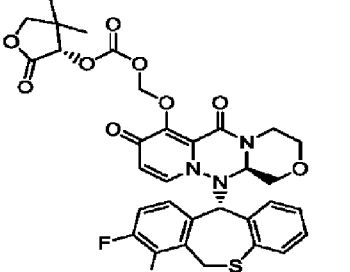
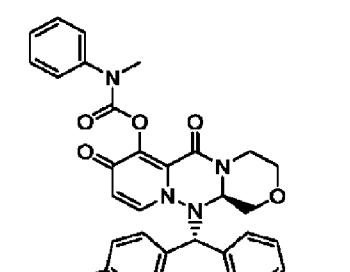
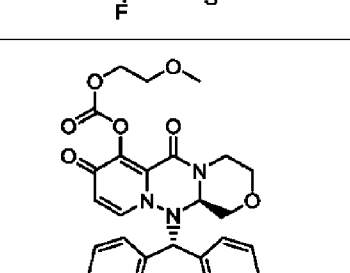
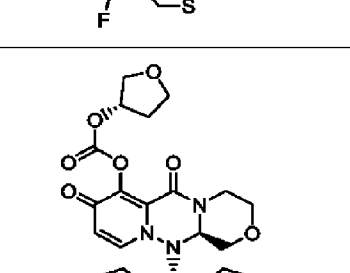
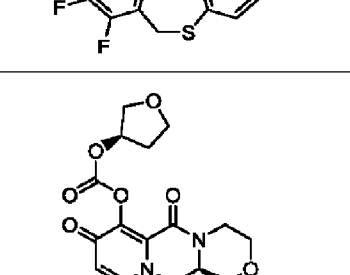
[Tabla 25]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-83		CL/EM (IEN): $m/z = 644$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,06 min, método (1)
II-84		CL/EM (IEN): $m/z = 644$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,15 min, método (1)
II-85		CL/EM (IEN): $m/z = 692$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,31 min, método (1)
II-86		CL/EM (IEN): $m/z = 670$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,20 min, método (1)

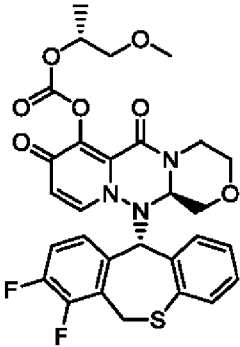
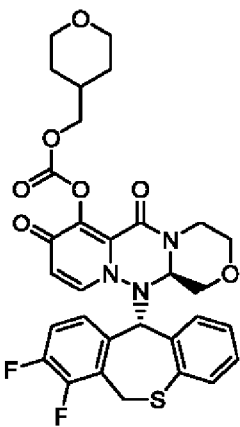
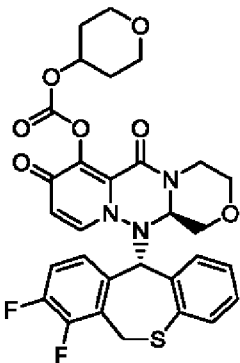
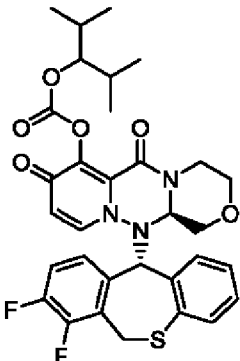
[Tabla 26]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-87		CL/EM (IEN): m/z = 700 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,45 min, método (1)
II-88		CL/EM (IEN): m/z = 672 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,31 min, método (1)
II-89		CL/EM (IEN): m/z = 706[M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,37 min, método (1)
II-90		CL/EM (IEN): m/z = 644 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,13 min, método (1)

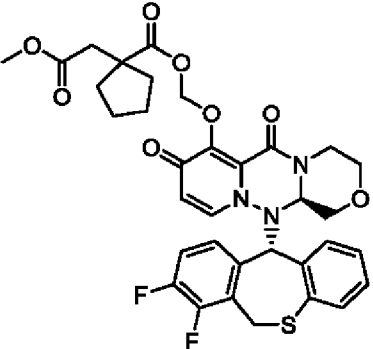
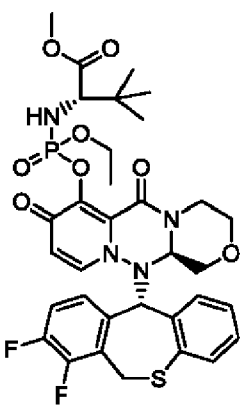
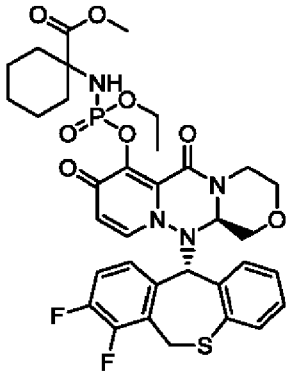
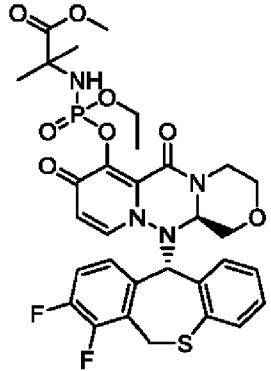
[Tabla 27]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-91		CL/EM (IEN): m/z = 670 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,16 min, método (1)
II-92		CL/EM (IEN): m/z = 617,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,09 min, método (2)
II-93		CL/EM (IEN): m/z = 586,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,91 min, método (2)
II-94		CL/EM (IEN): m/z = 598,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,89 min, método (2)
II-95		CL/EM (IEN): m/z = 598,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,89 min, método (2)

[Tabla 28]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-96		CL/EM (IEN): m/z = 600,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,01 min, método (2)
II-97		CL/EM (IEN): m/z = 626,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,98 min, método (2)
II-98		CL/EM (IEN): m/z = 611,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,93 min, método (2)
II-99		CL/EM (IEN): m/z = 626,05 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,46 min, método (2)

[Tabla 29]

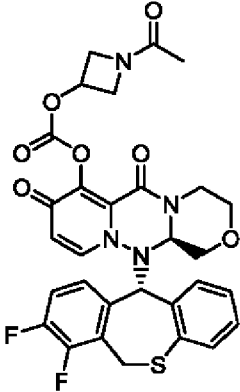
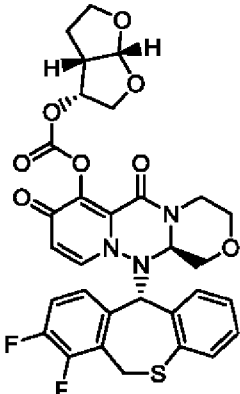
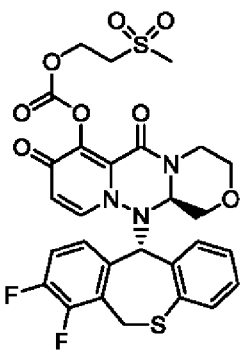
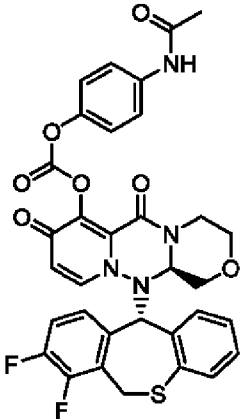
N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-100		CL/EM (IEN): $m/z = 682,05$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,27 min, método (2)
II-101		CL/EM (IEN): $m/z = 719,05$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,26 min, método (2)
II-102		CL/EM (IEN): $m/z = 731,15$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,29 min, método (2)
II-103		CL/EM (IEN): $m/z = 691,10$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,05 min, método (2)

[Tabla 30]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-104		CL/EM (IEN): m/z = 688,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,98 min, método (2)
II-105		CL/EM (IEN): m/z = 759,05 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,53 min, método (2)
II-106		CL/EM (IEN): m/z = 639,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,01 min, método (2)
II-107		CL/EM (IEN): m/z = 683,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,87 min, método (2)



[Tabla 31]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-108		CL/EM (IEN): m/z = 625,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,75 min, método (2)
II-109		CL/EM (IEN): m/z = 640,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,90 min, método (2)
II-110		CL/EM (IEN): m/z = 633,90 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,82 min, método (2)
II-111		CL/EM (IEN): m/z = 661,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,90 min, método (2)

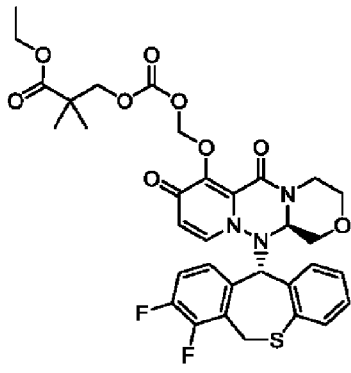
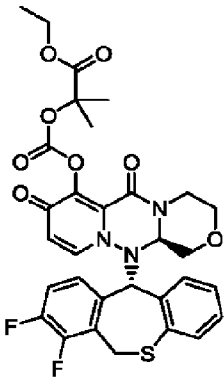
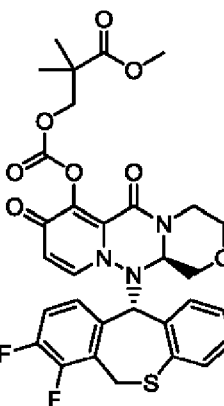
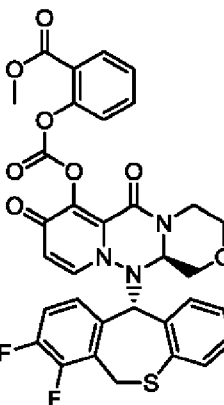
[Tabla 32]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-112		CL/EM (IEN): m/z = 624,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,38 min, método (2)
II-113		CL/EM (IEN): m/z = 691,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,00 min, método (2)
II-114		CL/EM (IEN): m/z = 604,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,09 min, método (2)
II-116		CL/EM (IEN): m/z = 631,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,18 min, método (2)

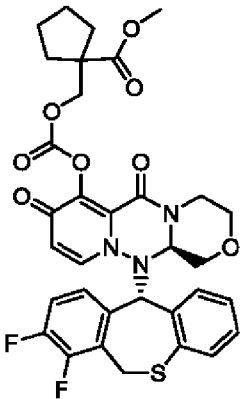
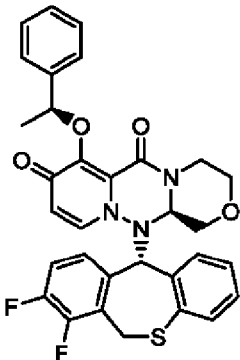
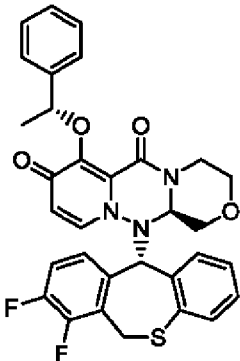
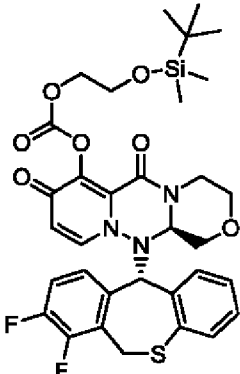
[Tabla 33]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-117		CL/EM (IEN): m/z = 620,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,93 min, método (2)
II-118		CL/EM (IEN): m/z = 620,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,93 min, método (2)
II-119		CL/EM (IEN): m/z = 614 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,31 min, método (1)
II-120		CL/EM (IEN): m/z = 614 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,24 min, método (1)

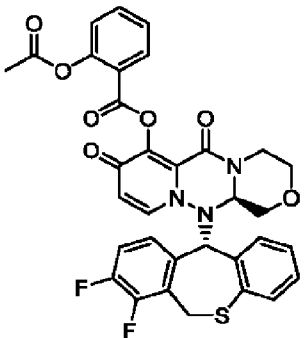
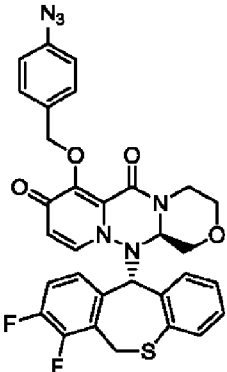
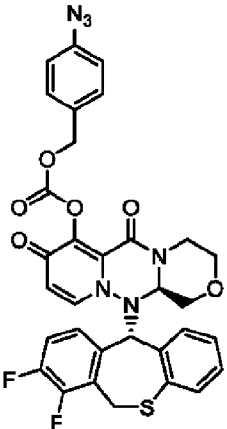
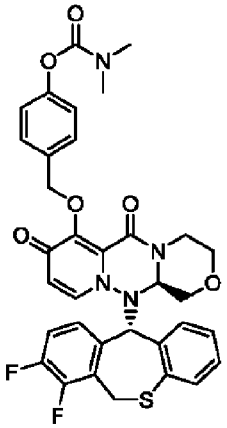
[Tabla 34]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-121		CL/EM (IEN): $m/z = 686$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,27 min, método (1)
II-122		CL/EM (IEN): $m/z = 642$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,19 min, método (1)
II-123		CL/EM (IEN): $m/z = 642$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,17 min, método (1)
II-124		CL/EM (IEN): $m/z = 662$ $[M+H]^+$ , Tr = 2,22 min, método (1)

[Tabla 35]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-125		CL/EM (IEN): m/z = 668 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,32 min, método (1)
II-126		CL/EM (IEN): m/z = 587,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,24 min, método (2)
II-127		CL/EM (IEN): m/z = 588,05 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,17 min, método (2)
II-128		CL/EM (IEN): m/z = 686,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,67 min, método (2)

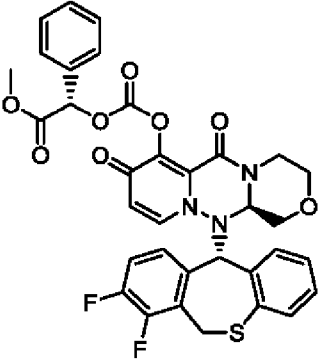
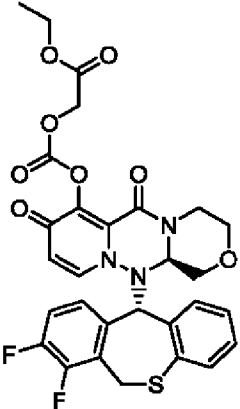
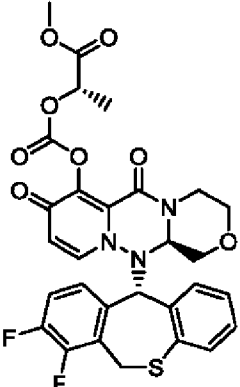
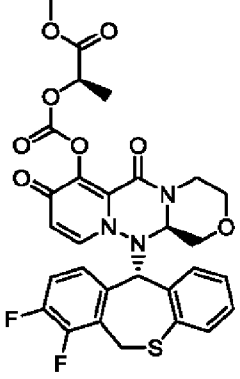
[Tabla 36]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-130		CL/EM (IEN): m/z = 645,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,12 min, método (2)
II-131		CL/EM (IEN): m/z = 615,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,24 min, método (2)
II-132		CL/EM (IEN): m/z = 658,95 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,31 min, método (2)
II-133		CL/EM (IEN): m/z = 661,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,06 min, método (2)

[Tabla 37]

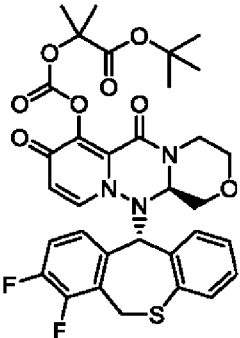
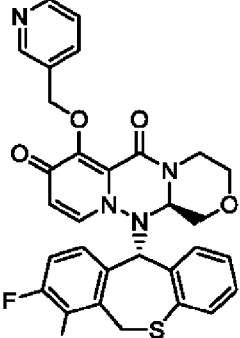
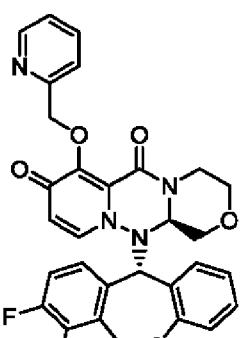
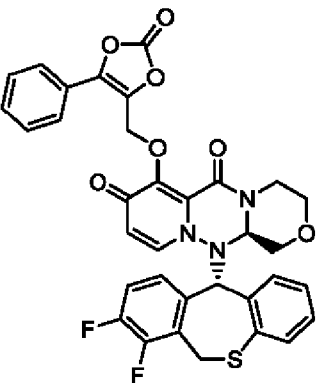
N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-134		CL/EM (IEN): m/z = 656 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,24 min, método (1)
II-135		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,24 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,94 (td, J = 11,8, 3,5 Hz, 1H), 3,44 (dd, J = 12,0, 10,9 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 4,05-4,12 (m, 3H), 4,58 (dd, J = 10,0, 2,9 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 2H), 7,06-7,20 (m, 5H).
II-136		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,26 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 2,96 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 11,9, 2,9 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 4,04-4,13 (m, 3H), 4,56 (dd, J = 10,0, 2,9 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,27-5,31 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 4H).
II-137		RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2,92 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,38 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04-7,13 (m, 5H), 7,39-7,43 (m, 3H), 7,56-7,59 (m, 2H).

[Tabla 38]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-138		<p>RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,94 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,41 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,94 (dd, J = 10,5, 2,7 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 7,00-7,15 (m, 5H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,56-7,60 (m, 2H).</p>
II-139		<p>CL/EM (IEN): m/z = 614 [M+H]<sup>+</sup>, Tr = 2,10 min, método (1)</p>
II-140		<p>CL/EM (IEN): m/z = 614 [M+H]<sup>+</sup>, Tr = 2,04 min, método (1)</p>
II-141		<p>CL/EM (IEN): m/z = 614 [M+H]<sup>+</sup>, Tr = 2,02 min, método (1)</p>



[Tabla 39]

N.º	Estructura	RMN o CL/EM
II-142		CL/EM (IEN): m/z = 670 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,41 min, método (1)
II-144		CL/EM (IEN): m/z = 575,20 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,49 min, método (2)
II-145		CL/EM (IEN): m/z = 575,00 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 1,52 min, método (2)
II-146		CL/EM (IEN): m/z = 657,90 [M+H] <sup>+</sup> , Tr = 2,23 min, método (2)

Los compuestos en relación con la presente invención y/o los compuestos precursores de los compuestos en relación con la presente invención son útiles para los síntomas y/o enfermedades inducidas por el virus de la gripe. Por ejemplo, son útiles para tratar y/o prevenir, o mejorar síntomas de, síntomas parecidos al resfriado que acompañan a la fiebre, algidez, cefalea, mialgia, malestar general, etc., síntomas de inflamación de las vías respiratorias tales como faringalgia, secreción nasal, congestión nasal, tos, expectoración, etc., síntomas gastrointestinales tales como dolor

abdominal, vómitos, diarrea, etc. y, además, complicaciones que acompañan a la infección secundaria, tales como encefalopatía aguda y neumonía.

5 Dado que los compuestos en relación con la presente invención son un profármaco y, por tanto, tienen la ventaja de que la capacidad de absorción oral es alta, se presenta una buena biodisponibilidad, se presenta una buena depuración y la transitividad pulmonar es alta, pueden ser excelentes medicamentos.

10 Dado que los compuestos precursores de los compuestos en relación con la presente invención tienen efectos tales como una elevada actividad inhibidora sobre la endonucleasa dependiente de la estructura de caperuza y una elevada selectividad debido a una enzima específica de virus, pueden ser medicamentos que tienen efectos secundarios reducidos.

15 Además, dado que los compuestos en relación con la presente invención y/o los compuestos precursores de los compuestos en relación con la presente invención también tienen la ventaja de que la estabilidad metabólica es alta, la solubilidad es elevada, la capacidad de absorción oral es elevada, se presenta una buena biodisponibilidad, se presenta una buena depuración, la transitabilidad pulmonar es elevada, la una semivida es larga, la tasa de unión a elementos que no son proteínas es elevada, la inhibición del canal hERG es baja, la inhibición de CYP es baja, el efecto inhibidor del ECP (efecto citopático) está reconocido y/o se presenta negatividad en un ensayo de fototoxicidad, una prueba de Ames y una prueba de toxicidad génica, no se provoca toxicidad tal como daño hepático. Por lo tanto, 20 los compuestos relacionados con la presente invención pueden ser excelentes medicamentos.

25 Los compuestos relacionados con la presente invención y/o los compuestos precursores de los compuestos relacionados con la presente invención pueden administrarse por vía oral o parenteral. En el caso de administración oral, los presentes compuestos también pueden usarse como una preparación normal, por ejemplo, como cualquier forma farmacéutica de preparaciones sólidas tales como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, etc.; soluciones; suspensiones oleosas; o preparados líquidos tales como jarabes o elixires, etc. En el caso de administración parenteral, los compuestos en relación con la presente invención pueden usarse como suspensiones inyectables acuosas u oleosas, o gotas para la nariz. Tras su preparación, se pueden usar de forma arbitraria excipientes convencionales, aglutinantes, lubricantes, disolventes acuosos, disolventes oleaginosos, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, estabilizantes, etc. La composición farmacéutica de la presente invención puede producirse combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto con transportadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. 30

35 Una dosis de los compuestos en relación con la presente invención es distinta dependiendo del método de administración, la edad, el peso y el estado del paciente, y el tipo de enfermedad y, habitualmente, en el caso de administración oral, se pueden administrar aproximadamente 0,05 mg a 3000 mg, preferentemente, aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg para adultos por día, si fuera necesario, por división. Además, en el caso de administración parenteral, se administran aproximadamente 0,01 mg a 1000 mg, preferentemente, aproximadamente 0,05 mg a 500 mg para adultos por día. 40

Ejemplo de prueba 1: Medición de la actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de caperuza (CEN)

#### 1) Preparación de sustrato

45 Un 30mero de ARN (5'-pp-[m2'-O]GAA UAU(-Cy3) GCA UCA CUA GUAAGC UUU GCU CUA-BHQ2-3': fabricado por Japan Bio Services Co., LTD.) en el que G en un extremo 5' está modificada con difosfato, un grupo hidroxilo en la posición 2' está modificado con metoxilación, la sexta U desde el extremo 5' está marcada con Cy3 y el extremo 3' está marcado con BHQ2, se adquirió, y se añadió una estructura de caperuza usando el sistema ScriptCap fabricado por EPICENTRE (un producto fue m7G [5']-ppp-[5'] [m2'-O]GAA UAU(-Cy3) GCA UCA CUA GUAAGC UUU GCU 50 CUA(-BHQ2)-3'). Esto se separó y purificó por electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturalizante, y se usó como sustrato.

#### 2) Preparación de enzima

55 se preparó RNP a partir de una partícula vírica usando un método convencional (documento de referencia: VIROLOGY (1976) 73, pág. 327-338 OLGA M. ROCHOVANSKY). Específicamente, se inoculó el virus A/WSN/33 (1 x 10<sup>3</sup> UFP/ml, 200 µl) en un huevo de gallina embrionado de 10 días. Después de la incubación a 37 °C durante 2 días, se recuperó el líquido alantoideo del huevo de gallina. Se purificó una partícula vírica por ultracentrifugación usando sacarosa al 20 %, se solubilizó usando TritonX-100 y lisolecitina, y se recolectó una fracción de RNP (fracción de glicerol al 50- 60 70 %) por ultracentrifugación usando un gradiente de densidad de glicerol del 30-70 %, y se usó como solución enzimática (que contenía complejo PB1-PB2-PA aproximadamente 1 nM).

#### 3) Reacción enzimática

65 Una solución de reacción enzimática (2,5 µl) (composición: Tris-clorhidrato 53 mM (pH 7,8), MgCl<sub>2</sub> 1 mM, ditiotretitol 1,25 mM, NaCl 80 mM, glicerol al 12,5 %, solución enzimática 0,15 µl) se distribuyó en una placa de 384 pocillos hecha

de polipropileno. Después, se añadieron a la placa 0,5 µl de una solución de compuesto de prueba que se había diluido en serie con dimetil sulfoxido (DMSO). Como control positivo (CP) o control negativo (CN), se añadieron 0,5 µl de DMSO a la placa, respectivamente. Cada placa se mezcló bien. Después, se añadieron 2 µl de una solución de sustrato (ARN de sustrato 1,4 nM, Tween20 al 0,05 %) para iniciar la reacción. Después de incubación a temperatura ambiente durante 60 minutos, se recolectó 1 µl de la solución de reacción y se añadió a 10 µl de una solución de formamida Hi-Di (que contenía GeneScan 120 Liz Size Standard como marcador de tamaño: fabricado por Applied Biosystems (ABI)) para detener la reacción. Para el CN, la reacción se detuvo por anticipado añadiendo EDTA (4,5 mM) antes del inicio de la reacción (todas las concentraciones descritas anteriormente son concentraciones finales).

### 3) Medición de la relación de inhibición (valor de $CI_{50}$ )

La solución para la que se detuvo la reacción se calentó a 85 °C durante 5 minutos, se enfrió rápidamente en hielo durante 2 minutos y se analizó con un analizador genético ABI PRISM 3730. Se cuantificó un pico del producto de endonucleasa dependiente de caperuza por el programa informático de análisis ABI Genemapper, se obtuvo una relación de la inhibición de la reacción de CEN (%) de un compuesto de prueba estableciendo las intensidades de fluorescencia del CP y CN a un 0 % de inhibición y un 100 % de inhibición, respectivamente, se obtuvo un valor de  $CI_{50}$  utilizando el programa informático de ajuste de curvas (XLfit2.0: Modelo 205 (fabricado por IDBS), etc.). Los valores de  $CI_{50}$  de las sustancias de prueba que eran un compuesto precursor, se muestran en la Tabla 39.

### Ejemplo de prueba 2: Ensayo de confirmación del efecto inhibidor del ECP

#### <Material>

- E-MEM con SFT al 2 % (preparado añadiendo kanamicina y SFT a MEM (Medio Esencial Mínimo) (Invitrogen))
- E-MEM con BSA al 0,5 % (preparado añadiendo kanamicina y BSA a MEM (Medio Esencial Mínimo) (Invitrogen))
- HBSS (solución salina equilibrada de Hanks)
- célula MDBK

Las células se ajustaron a la cantidad apropiada de células ( $3 \times 10^5$ /ml) con E-MEM con SFT al 2 %.

- célula MDCK

Después de lavar con HBSS dos veces, las células se ajustaron a la cantidad apropiada de células ( $5 \times 10^5$ /ml) con E-MEM con SFT al 0,5 %.

- Solución de tripsina

Se disolvió tripsina de páncreas porcino (SIGMA) en PBS(-), y se filtró con un filtro de 0,45 µm.

- EnVision (PerkinElmer)
- kit WST-8 (Kishida Chemical Co., Ltd.)
- solución de SDS al 10 %

#### <Procedimiento de operación>

- Dilución y distribución de la muestra de prueba

Como medio de cultivo, se usó E-MEM con SFT al 2 % en el uso de células MDBK, y se usó E-MEM con BSA al 0,5 % en el uso de células MDCK. En lo sucesivo en el presente documento, para diluir virus, células y una muestra de prueba, se usó el mismo medio de cultivo.

Se diluyó una muestra de prueba con un medio de cultivo hasta una concentración apropiada por anticipado, y después se preparó una dilución en serie de factor 2 a 5 veces en una placa de 96 pocillos (50 µl/pocillo). Se prepararon dos placas, una para medir la actividad antigripal y la otra para medir la citotoxicidad. Cada ensayo se realizó por triplicado para cada fármaco.

En el uso de células MDCK, se añadió tripsina a las células para que fuera una concentración final de 3 µg/ml únicamente para medir la actividad antigripal.

- Dilución y distribución de virus de la gripe

Se diluyó un virus de la gripe con un medio de cultivo hasta una concentración apropiada por anticipado y se distribuyeron 50 µl/pocillo en una placa de 96 pocillos que contenía una sustancia de prueba. Se distribuyeron 50 µl/pocillo de un medio de cultivo en una placa que contenía una sustancia de prueba para medir la citotoxicidad.

• Dilución y distribución de células

Se distribuyeron 100 µl/pocillo de células que se habían ajustado a la cantidad apropiada de células en una placa de 96 pocillos que contenía una muestra de prueba.

Esto se mezcló con una mezcladora de placas y se incubó en una incubadora de CO<sub>2</sub> durante 3 días para medir la actividad antigripal y medir la citotoxicidad.

• Distribución de WST-8

Las células de la placa de 96 pocillos que se había incubado durante 3 días se observaron visualmente al microscopio y se comprobó el aspecto de las células, la presencia o ausencia de un cristal de la sustancia de prueba. Se retiró el sobrenadante de modo que las células no se absorbieran de la placa.

Se diluyó el kit WST-8 en factor 10 con un medio de cultivo y se distribuyeron 100 µl en cada pocillo. Después de mezclar con una mezcladora de placas, las células se incubaron en una incubadora de CO<sub>2</sub> durante 1 a 3 horas.

Después de la incubación, respecto a la placa para medir la actividad antigripal, se distribuyeron 10 µl/pocillo de una solución de SDS al 10 % para inactivar el virus.

• Medición de la absorbancia

Después de mezclar la placa de 96 pocillos, se midió la absorbancia con EnVision a dos longitudes de onda de 450 nm/620 nm.

<Cálculo del valor de cada punto de medición>

El valor se calculó usando Microsoft Excel o un programa que tuviera la capacidad equivalente de cálculo y procesamiento, basándose en la siguiente ecuación de cálculo.

- Cálculo de la concentración de inhibición eficaz para alcanzar el 50 % de muerte de células infectadas con gripe (CE50)

$$CE50 = 10^Z$$

$$Z = (50 \% - \text{alto } \%) / (\text{alto } \% - \text{bajo } \%) \times \{\log(\text{conc. alta}) - \log(\text{conc. baja})\} + \log(\text{conc. alta})$$

Para las sustancias de prueba (compuestos de los Ejemplos de referencia) que eran un compuesto precursor, los resultados de medición del Ejemplo de prueba 1 y el Ejemplo de prueba 2 se muestran en la Tabla 39.

[Tabla 40]

N.º	CEN_CI50 nM	CPE_CE50 nM	N.º	CEN_CI50 nM	CPE_CE50 nM	N.º	CEN_CI50 nM	CPE_CE50 nM
III-1	10,90	2,10	III-19	2,37	1,43	III-36	2,37	2,45
III-2	1,93	1,13	III-20	3,24	4,00	III-37	4,24	3,43
III-3	2,22	3,39	III-21	4,06	2,70	III-38	8,26	4,04
III-4	2,81	2,08	III-22	3,46	3,07	III-39	2,75	2,81
III-5	10,80	4,28	III-23	1,48	0,86	III-40	2,99	2,95
III-7	8,09	11,50	III-24	13,30	24,10	III-41	2,10	2,17
III-8	2,81	7,18	III-25	2,96	2,35	III-42	3,93	2,64
III-9	2,17	10,90	III-26	1,63	3,00	III-43	3,90	3,18
III-10	4,05	3,46	III-27	4,19	3,61	III-44	3,81	3,68

(continuación)

N.º	CEN_CI50 nM	CPE_CE50 nM	N.º	CEN_CI50 nM	CPE_CE50 nM	N.º	CEN_CI50 nM	CPE_CE50 nM
III-11	13,10	9,98	III-28	10,70	5,67	III-45	1,63	3,07
III-12	2,18	3,38	III-29	0,87	0,66	III-46	2,91	3,18
III-13	3,94	4,00	III-30	5,68	3,01	III-47	2,25	2,53
III-14	15,00	15,70	III-31	18,50	3,17	III-48	3,49	3,57
III-15	37,30	16,90	III-32	27,60	7,23	III-49	6,79	4,17
III-16	4,33	10,20	III-33	2,08	2,36	III-50	2,55	4,36
III-17	3,89	8,14	III-34	4,69	2,85	III-51	2,22	2,58
III-18	2,37	3,28	III-35	3,86	3,00	III-52	3,62	3,28

[Tabla 41]

N.º	CEN_CI50 nM	CPE_CE50 nM
III-53	2,46	3
III-54	1,27	1,18
III-55	2,13	3,45
III-56	6,64	4,99
III-57	4,27	3,47
III-58	2,65	3,13
III-59	0,57	3,11

- 5 Basándose en los resultados anteriores, los compuestos precursores presentan una elevada actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de caperuza (CEN) y/o un elevado efecto inhibidor del ECP y, por tanto, pueden ser un agente útil para el tratamiento y/o la prevención de un síntoma y/o enfermedad inducidos por la infección con el virus de la gripe.
- 10 A continuación, se describen ejemplos de prueba biológicos para los compuestos de la presente invención.

#### Ejemplo de prueba 3: Ensayo de inhibición de CYP

- 15 Usando microsoma hepático humano agrupado disponible en el mercado y empleando, como marcadores, O-desetilación de 7-etoxiresorufina (CYP1A2), metil-hidroxilación de tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxilación de mefenitoína (CYP2C19), O-desmetilación de dextrometorfano (CYP2D6) e hidroxilación de terfenadina (CYP3A4) como reacciones de metabolismo de sustrato típicas de las cinco formas humanas principales de la enzima CYP (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se evaluó el grado de inhibición de cada cantidad de producción de metabolitos por un compuesto de la presente invención.

- 20 Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, etoxirresorufina (CYP1A2) 0,5 µmol/l, tolbutamida 100 µmol/l (CYP2C9), S-mefenitoínmefenitoína 50 µmol/l (CYP2C19), dextrometorfano 5 µmol/l (CYP2D6), terfenadina 1 µmol/l (CYP3A4); tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 37 °C; enzima, 0,2 mg de proteína/ml de microsoma hepático humano agrupado; concentración del compuesto de la presente invención, 1, 5, 10, 20 µmol/l (cuatro puntos).

- 30 Cada uno de los cinco tipos de sustratos, microsoma hepático humano, o un compuesto de la presente invención en tampón Hepes 50 mmol/l como solución de reacción se añadió a una placa de 96 pocillos en la composición descrita anteriormente, se añadió NADPH, como cofactor para iniciar las reacciones de metabolismo como marcadores y, después de la incubación a 37 °C durante 15 minutos, se añadió una solución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) para detener la reacción. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos, se cuantificó por CL/EM/EM la resorufina (metabolito de CYP1A2) en el sobrenadante mediante un contador de fluorescencia de múltiples marcadores y el hidróxido de toltributamida (metabolito de CYP2C9P), el 4'-hidróxido de mefenitoína (metabolito de CYP2C19), el dextrometorfano (metabolito de CYP2D6) y el alcohol de terfenadina (metabolito de CYP3A4).

35

Se adoptó como control (100 %) la adición a un sistema de reacción únicamente de DMSO, que es un disolvente que disuelve un compuesto de la presente invención, se calculó la actividad restante (%) a cada concentración de un compuesto de la presente invención añadido como solución y se calculó la CI50 por presunción inversa mediante un modelo logístico utilizando una concentración y una tasa de inhibición.

5

(Resultado)

Compuesto III-2: cinco tipos >20 µmol/l

10 Ejemplo de prueba 4: Prueba BD

Materiales y métodos para experimentos para evaluar la absorción oral

15 (1) Animales experimentales: se usaron ratones o ratas SD.

(2) Condición de crianza: a ratones o ratas SD se les permitió el libre acceso a alimentos sólidos y agua del grifo esterilizada.

(3) Ajuste de la dosificación y agrupación: La administración oral y la administración intravenosa se realizaron con la dosificación predeterminada. La agrupación se estableció como se indica a continuación. (Se cambió la dosificación según el compuesto)

20

Administración oral 1 a 30 mg/kg (n= 2 a 3)

Administración intravenosa 0,5 a 10 mg/kg (n= 2 a 3)

25 (4) Preparación de soluciones de administración: La administración oral se realizó como solución o suspensión. La administración intravenosa se realizó después de la solubilización.

(5) Vías de administración: La administración oral se realizó obligatoriamente en el estómago mediante sonda oral. La administración intravenosa se realizó desde la vena caudal mediante jeringuillas con aguja.

(6) Puntos de evaluación: Se recogió sangre de forma seriada y se midió la concentración de un compuesto de la presente invención en plasma mediante CL/EM/EM.

30

(7) Análisis estadístico: Acerca de la transición de la concentración de un compuesto de la presente invención en plasma, el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática frente al tiempo se calculó mediante el programa del método de mínimos cuadrados no lineal, WinNonlin (una marca registrada), y la biodisponibilidad (BD) de un compuesto de la presente invención se calculó a partir de las ABC del grupo de administración oral y el grupo de administración intravenosa.

35

(Resultado)

Compuesto II-6: 14,9 %

40 Compuesto III-2: 4,2 %

Basándose en los resultados anteriores, el profármaco tenía una biodisponibilidad mejorada distinta del compuesto precursor.

45 Por lo tanto, el compuesto de la presente invención tiene una excelente capacidad de absorción y puede ser un agente útil para el tratamiento y/o la prevención de un síntoma y/o enfermedad inducidos por la infección con el virus de la gripe.

Ejemplo de prueba 5: Prueba de estabilidad del metabolismo

50

Usando microsomas hepáticos humanos agrupados disponibles en el mercado, se hizo reaccionar un compuesto de la presente invención durante un tiempo constante, y se calculó una tasa de permanencia comparando una muestra que había reaccionado y una muestra que no había reaccionado, de este modo, se evaluó un grado de metabolismo en el hígado.

55

Se realizó una reacción (reacción oxidativa) a 37 °C durante 0 minutos o 30 minutos en presencia de NADPH 1 mmol/l en 0,2 ml de un tampón (Tris-HCl 50 mmol/l pH 7,4, cloruro de potasio 150 mmol/l, cloruro de magnesio 10 mmol/l) que contenía 0,5 mg de proteína/ml de microsomas hepáticos humanos. Después de la reacción, se añadieron 50 µl de la solución de reacción a 100 µl de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v), se mezcló y se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos. El compuesto de la presente invención en el sobrenadante se cuantificó mediante CL/EM/EM o extracción en fase sólida (EFS)/EM, y se calculó la cantidad restante del compuesto de la presente invención después de la reacción, dejando una cantidad de compuesto a 0 minutos de tiempo de reacción como el 100 %. La reacción de hidrólisis se realizó en ausencia de NADPH y la reacción de glucuronidación fue en presencia de UDP-ácido glucurónico 5 mM en lugar de NADPH, seguida de operaciones similares.

65

(Resultado) El % de inhibición se mostró a 2 µmol/l del compuesto de prueba.

Compuesto III-2: 90,1 %

Ejemplo de prueba 6: Prueba MBI fluorescente de CYP3A4

5 La prueba MBI fluorescente de CYP3A4 es una prueba para investigar la potenciación de la inhibición de CYP3A4 de un compuesto de la presente invención mediante una reacción de metabolismo, y la prueba se realizó usando, como enzima, CYP3A4 expresada en *Escherichia coli* y empleando, como referencia, una reacción en la que se desbencila 7-benciloxitri fluorometilcumarina (7-BFC) mediante la enzima CYP3A4 para producir un metabolito, 7-hidroxitri fluorometilcumarina (HFC) que emite luz fluorescente.

10 Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 7-BFC 5,6  $\mu\text{mol/l}$ ; tiempo de prereacción, 0 o 30 minutos; tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 25 °C (temperatura ambiente); contenido de CYP3A4 (expresada en *Escherichia coli*), en prereacción 62,5 pmol/ml, en la reacción 6,25 pmol/ml (en una dilución de 10 veces); concentración de fármaco de prueba de un compuesto de la presente invención, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20  $\mu\text{mol/l}$  (seis puntos).

20 Se añadieron enzima en un tampón K-Pi (pH 7,4) y una solución de un compuesto de la presente invención como solución de prereacción a una placa de 96 pocillos con la composición anterior de la prereacción, una parte se transfirió a otra placa de 96 pocillos para que se diluyera 1/10 con un sustrato y un tampón K-Pi, se añadió NADPH como cofactor para iniciar una reacción como referencia (sin preincubación) y, después de un tiempo predeterminado de reacción, se añadió acetonitrilo/Tris (trishidroxiaminometano) 0,5 mol/l = 4/1 (v/v) para detener la reacción. Además, se añadió NADPH a una solución de preincubación restante para iniciar una preincubación (con preincubación) y, después de un tiempo predeterminado de preincubación, una parte se transfirió a otra placa para que se diluyera 1/10 con un sustrato y un tampón K-Pi para iniciar una reacción como referencia. Después de un tiempo predeterminado de reacción, se añadió acetonitrilo/Tris (trishidroxiaminometano) 0,5 mol/l = 4/1 (v/v) para detener la reacción. Para la placa en la que se había realizado cada reacción de referencia, se midió un valor de fluorescencia de 7-HFC, que es un metabolito, con un lector de placas de fluorescencia. (Ex = 420 nm, Em = 535 nm).

30 Se adoptó como control (100 %) la adición a un sistema de reacción únicamente de DMSO que es un disolvente que disuelve un compuesto de la presente invención, se calculó la actividad restante (%) a cada concentración de un compuesto de la presente invención añadido como solución, y se calculó la  $\text{CI}_{50}$  por presunción inversa mediante un modelo logístico utilizando una concentración y una tasa de inhibición. Cuando una diferencia entre los valores de  $\text{CI}_{50}$  es de 5  $\mu\text{mol/l}$  o más, esto se definió como (+) y, cuando la diferencia es de 3  $\mu\text{mol/l}$  o menos, esto se definió como (-).

35 (Resultado)

Compuesto III-2: (-)

40 Ejemplo de prueba 7: Prueba de Ames de fluctuación

Se evaluó la mutagenicidad de los compuestos de la presente invención.

45 Se inocularon 20  $\mu\text{l}$  de bacilo de la fiebre tifoidea de rata (*Salmonella typhimurium* cepa TA98, cepa TA100) almacenado en congelación en 10 ml de medio nutritivo líquido (caldo nutritivo n.º 2 de Oxoid al 2,5 %), y se cultivó antes de agitar a 37 °C durante 10 horas. Se centrifugaron 9 ml de una solución bacteriana de la cepa TA98 (2000 x g, 10 minutos) para retirar la solución de cultivo. La bacteria se suspendió en 9 ml de un tampón Micro F ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ : 3,5 g/l,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ : 1 g/l,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ : 1 g/l, citrato trisódico anhidro: 0,25 g/l,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ : 0,1 g/l), la suspensión se añadió a 110 ml de Medio de exposición (tampón Micro F que contiene biotina: 8  $\mu\text{g/ml}$ , histidina: 0,2  $\mu\text{g/ml}$ , glucosa: 8 mg/ml). La cepa TA100 se añadió a 120 ml del Medio de exposición en relación con 3,16 ml de la solución bacteriana para preparar una solución bacteriana de prueba. Se mezclaron 12  $\mu\text{l}$  de cada uno de solución de DMSO de un compuesto de la presente invención (dilución en varias fases desde la dosis máxima de 50 mg/ml en una relación de 2 a 3 veces), DMSO como control negativo y 50  $\mu\text{g/ml}$  de solución de DMSO de 4-nitroquinolina-1-óxido para la cepa TA98, 0,25  $\mu\text{g/ml}$  de solución de DMSO de 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida para la cepa TA100 en condiciones de no activación del metabolismo, 40  $\mu\text{g/ml}$  de solución de DMSO de 2-aminoantraceno para la cepa TA98, 20  $\mu\text{g/ml}$  de solución de DMSO de 2-aminoantraceno para la cepa TA100 en la condición de activación del metabolismo como control positivo y 588  $\mu\text{l}$  de la solución bacteriana de prueba (una solución mixta de 498  $\mu\text{l}$  de la solución bacteriana de prueba y 90  $\mu\text{l}$  de mezcla S9 en la condición de activación del metabolismo) se mezclaron, y esto se cultivó con agitación a 37 °C durante 90 minutos. Se mezclaron 460  $\mu\text{l}$  de la solución bacteriana expuesta a un compuesto de la presente invención con 2300  $\mu\text{l}$  de un Medio indicador (tampón Micro F que contiene biotina: 8  $\mu\text{g/ml}$ , histidina: 0,2  $\mu\text{g/ml}$ , glucosa: 8 mg/ml, Púrpura de bromocresol: 37,5  $\mu\text{g/ml}$ ), se dispensaron 50  $\mu\text{l}$  en una microplaca de 48 pocillos/dosis y se sometió a un cultivo estacionario a 37 °C durante 3 días. Dado que un pocillo que contiene una bacteria que ha obtenido la capacidad de proliferación mediante la mutación de un gen de una enzima sintetizadora de un aminoácido (histidina) cambia de púrpura a amarillo debido a un cambio de pH, se recuenta el pocillo de proliferación bacteriana que se ha vuelto amarillo en 48 pocillos por dosis, y se evalúa comparándolo con un grupo de control negativo. (-) significa que la mutagenicidad es negativa y (+) es positiva.

(Resultado)

Compuesto III-2: (-)

5

Ejemplo de prueba 8: prueba de hERG

Con el fin de evaluar el riesgo de una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma del compuesto de la presente invención, se estudiaron los efectos del compuesto de la presente invención sobre la corriente de K<sup>+</sup> rectificadora retardada ( $I_{Kr}$ ), que desempeña un papel importante en el proceso de repolarización ventricular, utilizando células HEK293 que expresan el canal del gen relacionado con éter-a-gogo (hERG) humano.

10

Después de que una célula quedara retenida a un potencial de membrana de -80 mV por el método de pinzamiento zonal de células completas usando un sistema automatizado de pinzamiento zonal (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), se registró la  $I_{Kr}$  inducida por estimulación de impulsos de despolarización a +40 mV durante 2 segundos y, además, estimulación de impulsos de repolarización a -50 mV durante 2 segundos. Después de estabilizarse la corriente generada, una solución extracelular (NaCl: 135 mmol/l, KCl: 5,4 mmol/l, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 0,3 mmol/l, CaCl<sub>2</sub> • 2H<sub>2</sub>O: 1,8 mmol/l, MgCl<sub>2</sub> • 6H<sub>2</sub>O: 1 mmol/l, glucosa: 10 mmol/l, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico): 10 mmol/l, pH=7,4), en la que se había disuelto el compuesto de la presente invención a una concentración objetivo, se aplicó a la celda a temperatura ambiente durante 10 minutos. A partir del registro de  $I_{Kr}$ , se midió un valor absoluto de la corriente máxima de cola basándose en el valor de corriente al potencial de membrana en reposo usando un programa informático de análisis (DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation). Además, se calculó el % de inhibición con respecto a la corriente máxima de cola antes de la aplicación del compuesto de la presente invención y se comparó con el grupo al que se le aplicó vehículo (solución de sulfóxido de dimetilo al 0,1 %) para evaluar la influencia del compuesto de la presente invención sobre  $I_{Kr}$ .

15

20

25

(Resultado) Se mostró el % de inhibición a 0,3 a 10 µM del compuesto de prueba.

Compuesto III-2: 7,9 %

30

Ejemplo de prueba 9: Ensayo de solubilidad

La solubilidad del compuesto de la presente invención se determinó en condiciones de adición de DMSO al 1 %. Se preparó una solución de 10 mmol/l del compuesto con DMSO y se añadieron 2 µl de la solución del compuesto de la presente invención, respectivamente, a 198 µl de solución de JP-1 (se añadieron agua a 2,0 g de cloruro de sodio y 7,0 ml de ácido clorhídrico para llegar a 1000 ml) y solución de JP-2 (se añadió 1 volumen de agua a 1 volumen de la solución con 3,40 g de dihidrogenofosfato de potasio y 3,55 g de hidrogenofosfato disódico anhidro hasta llegar a 1000 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y la mezcla se filtró. El filtrado se diluyó diez veces con metanol/agua = 1/1 (v/v) y la concentración del compuesto en el filtrado se midió usando CL/EM o EFS/EM mediante el método de calibración absoluta.

35

40

(Resultado)

Compuesto III-2: 42,2 µmol/l

45

Ejemplo de prueba 10: Prueba de solubilidad del polvo

Se pusieron cantidades apropiadas del compuesto de la presente invención en viales y se añadieron a cada vial 200 µl del 1<sup>er</sup> líquido de JP (se añadió agua a 2,0 g de cloruro de sodio en 7,0 ml de ácido clorhídrico para llegar a 1000 ml), 2<sup>o</sup> líquido de JP (se añadió agua a 500 ml de solución de tampón de fosfato con un pH de 6,8) y taurocolato de sodio (TCA) 20 mmol/l / 2<sup>o</sup> líquido de JP (el 2<sup>o</sup> líquido de JP se añadió a 1,08 g de TCA en 2<sup>o</sup> líquido de JP hasta llegar a 100 ml). Cuando el compuesto se disolvió por completo, se añadió la cantidad apropiada de compuesto. Después de agitar durante 1 hora a 37 °C, la mezcla se filtró y se añadieron 100 µl de metanol a 100 µl de cada filtrado (dilución al doble). La amplificación de la dilución se modificó en caso necesario. Después de confirmar si había burbujas de aire y precipitados en los viales, los viales se agitaron con tapón hermético. La concentración del compuesto se determinó con HPLC por el método de calibración absoluta.

50

55

(Resultado)

Compuesto III-2: Solución de JP-1; 7,1 µg/ml, Solución de JP-2; 4,4 µg/ml, solución de TCA/JP-2 20 mmol/l; 16,1 µg/ml

60

Ejemplo de prueba 11: Prueba de Ames

Se realizó la prueba de Ames usando las salmonellas (*Salmonella typhimurium*) TA 98, TA100, TA1535 y TA1537 y *Escherichia coli* WP2uvrA como cepas de prueba con o sin activación metabólica en el método de preincubación para comprobar la presencia o ausencia de mutagenicidad génica de los compuestos de la presente invención.

65



(Resultado)

Compuesto III-2: (-)

#### 5 Ejemplo de prueba 12: Prueba de hemólisis lumínica

El compuesto de la presente invención se disolvió a las concentraciones diana y se mezcló con una suspensión al 2,5 % v/v de glóbulos rojos preparada a partir de sangre desfibrinada de oveja en una microplaca a concentraciones del 0,0008 al 0,1 % p/v. Las mezclas se expusieron a 10 J/cm<sup>2</sup> de radiación UV dentro de un intervalo de longitud de onda de 290 a 400 nm, de UVA y UVB mediante lámparas fluorescentes ultravioleta, lámparas GL20SE y FL20S-BLB fabricadas por Sankyo Denki Co., Ltd. y Panasonic Corporation, respectivamente. Tras la finalización de la irradiación, las mezclas se centrifugaron y se recolectó un sobrenadante de la mezcla y se colocó en una microplaca. La fototoxicidad se evaluó midiendo una absorbancia a una longitud de onda de 540 nm y 630 nm en el sobrenadante. Los datos de absorbancia a una longitud de onda de 540 nm y 630 nm se utilizaron como indicadores del daño de biomembrana (% de fotohemólisis) y la hiperoxidación de la membrana lipídica (formación de metahemoglobina), respectivamente. El criterio de fototoxicidad fue el siguiente; Se consideró no fototóxico (-) cuando se observó un % de fotohemólisis < 10 y el cambio máximo en la absorbancia a 630 nm ( $\Delta DO$ ) < 0,05. Se consideró que no era fototóxico (+) cuando la fotohemólisis era superior al 10 % y el cambio máximo en la absorbancia a 630 nm ( $\Delta DO$ ) era superior a 0,05.

(Resultado)

Compuesto III-2: (-)

25 Las Figuras 1 y 2 muestran un resultado de medir la concentración plasmática del Compuesto III-2 y el Compuesto II-6 después de la administración oral del Compuesto II-6 profármaco, cuyo compuesto precursor, es el Compuesto III-2, en ratas en condiciones de no ayuno.

30 Además, la concentración del Compuesto II-6 en todas las muestras de plasma era igual o inferior al límite de determinación. Por lo tanto, se descubrió que el Compuesto II-6 profármaco, cuyo compuesto precursor es el Compuesto III-2, se transformó rápidamente en el Compuesto III-2 *in vivo* tras su administración (véase la Figura 2).

35 Basándose en los resultados de la prueba anteriores, se reveló que el compuesto convertido en un profármaco se absorbía en el organismo después de la administración oral y se convertía rápidamente en un compuesto precursor en la sangre. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede ser un agente útil para el tratamiento y/o la prevención de un síntoma y/o enfermedad inducidos por la infección con el virus de la gripe.

Ejemplo de prueba 13: Prueba de administración intravenosa

#### 40 Materiales experimentales examinados y método de prueba de administración intravenosa

(1) Animales utilizados: Se usaron ratas SD.

(2) Condiciones de crianza: Las ratas SD se alimentaron a libre demanda con pienso y agua del grifo esterilizada.

45 (3) Posología y agrupación: Se administró por vía intravenosa una dosificación predeterminada. Los grupos se establecieron de la siguiente manera. (Dosificación variada para cada compuesto) Administración intravenosa 0,5-1 mg/kg (n = 2-3)

(4) Preparación de una solución de administración: La administración intravenosa se realizó después de la solubilización.

50 (5) Método de administración: La administración intravenosa se realizó con una jeringuilla equipada con aguja en la vena caudal.

(6) Criterio de valoración: Se recogió sangre a lo largo del tiempo y se midió la concentración en plasma del compuesto de la presente invención usando CL/EM/EM.

55 (7) Análisis estadístico: En cuanto a la transición de la concentración plasmática del compuesto de la presente invención, la depuración corporal total (CL<sub>tot</sub>) y la vida semivida de eliminación (t<sub>1/2</sub>, z) se calcularon utilizando el programa de mínimos cuadrados no lineal WinNonlin (R).

(Resultados)

Compuesto N.º III-2:

60 CL<sub>tot</sub>: 16,4 ml/min/kg  
t<sub>1/2</sub>, z: 3,4 horas

65 A partir de los resultados anteriores, se descubrió que el Compuesto III-2 es un compuesto que tiene una depuración corporal total baja y una semivida prolongada.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención tiene una excelente persistencia y puede ser un agente útil para el tratamiento y/o la prevención de un síntoma y/o enfermedad inducidos por la infección con el virus de la gripe.

Ejemplo de formulación

- 5 Los siguientes Ejemplos de formulación son sólo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo de formulación 1: Comprimidos

- 10 Los compuestos de la presente invención, lactosa y estearato de calcio se mezclan. La mezcla se tritura, se granula y se secado para obtener un tamaño adecuado de gránulos. A continuación, se añade estearato de calcio a los gránulos y la mezcla se comprime y moldea para proporcionar comprimidos.

Ejemplo de formulación 2: Cápsulas

- 15 Los compuestos de la presente invención, la lactosa y el estearato de calcio se mezclan uniformemente para obtener medicamentos en polvo en forma de polvos o gránulos finos. Los medicamentos en polvo se llenan en recipientes de cápsula para proporcionar cápsulas.

- 20 Ejemplo de formulación 3: Gránulos

Los compuestos de la presente invención, la lactosa y el estearato de calcio se mezclan uniformemente y la mezcla se comprime y moldea. Después, se tritura, granula y tamiza para proporcionar tamaños adecuados de gránulos.

- 25 Ejemplo de formulación 4: Comprimidos disgregados por vía oral

Los compuestos de la presente invención y la celulosa cristalina se mezclan, granulan y se fabrican comprimidos para proporcionar comprimidos disgregados por vía oral.

- 30 Ejemplo de formulación 5: Jarabes secos

Los compuestos de la presente invención y la lactosa se mezclan, trituran, granulan y tamizan para proporcionar tamaños adecuados de jarabes secos.

- 35 Ejemplo de formulación 6: Inyecciones

Los compuestos de la presente invención y el tampón de fosfato se mezclan proporcionar una inyección.

Ejemplo de formulación 7: Infusiones

- 40 Los compuestos de la presente invención y el tampón de fosfato se mezclan proporcionar una inyección.

Ejemplo de formulación 8: Inhalaciones

- 45 El compuesto de la presente invención y la lactosa se mezclan y trituran finamente para proporcionar inhalaciones.

Ejemplo de formulación 9: Pomadas

Se mezclan los compuestos de la presente invención y vaselina para proporcionar pomadas.

- 50 Ejemplo de formulación 10: Parches

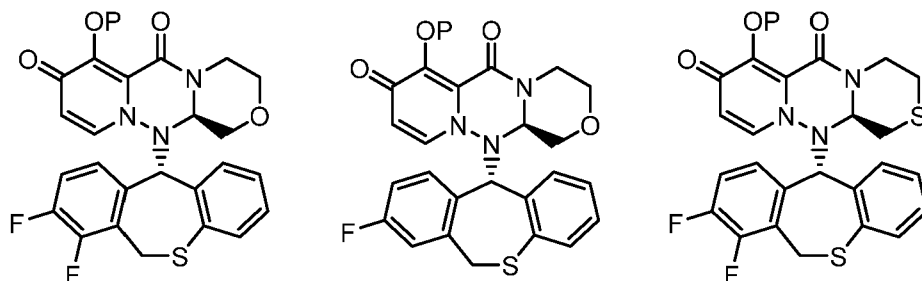
Los compuestos de la presente invención y una base tal como una tela adhesivo o similar se mezclan para proporcionar parches.

- 55 **[Aplicabilidad industrial]**

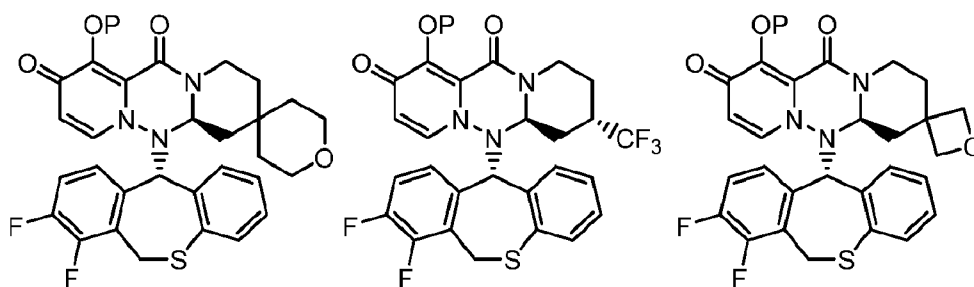
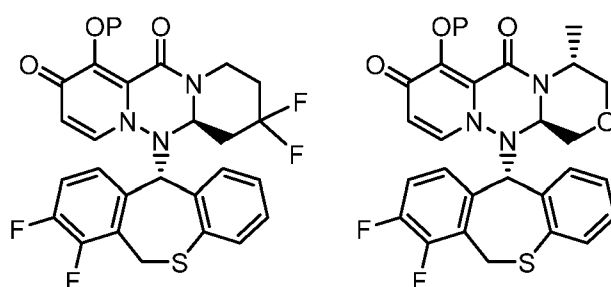
- 60 Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de caperuza (CEN) después de la absorción en el cuerpo. Los compuestos de la presente invención pueden ser agentes útiles para el tratamiento y/o la prevención de un síntoma y/o enfermedad inducidos por infección con el virus de la gripe.

## REIVINDICACIONES

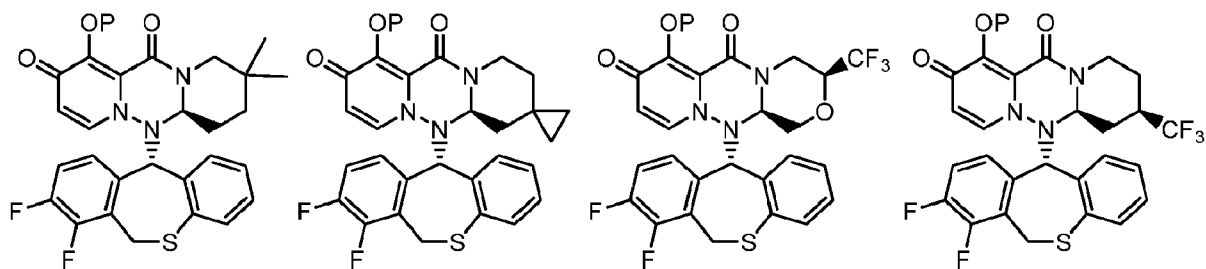
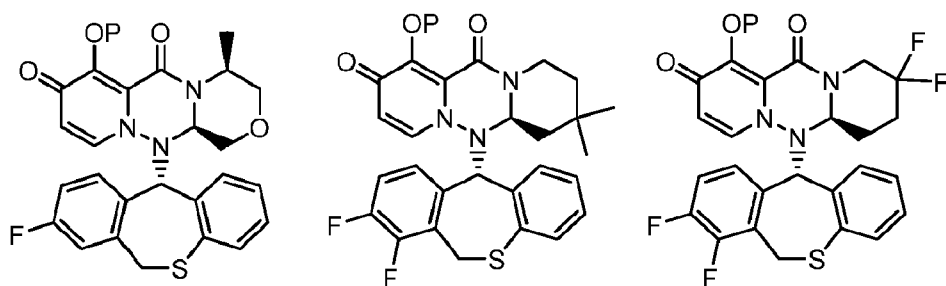
1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:

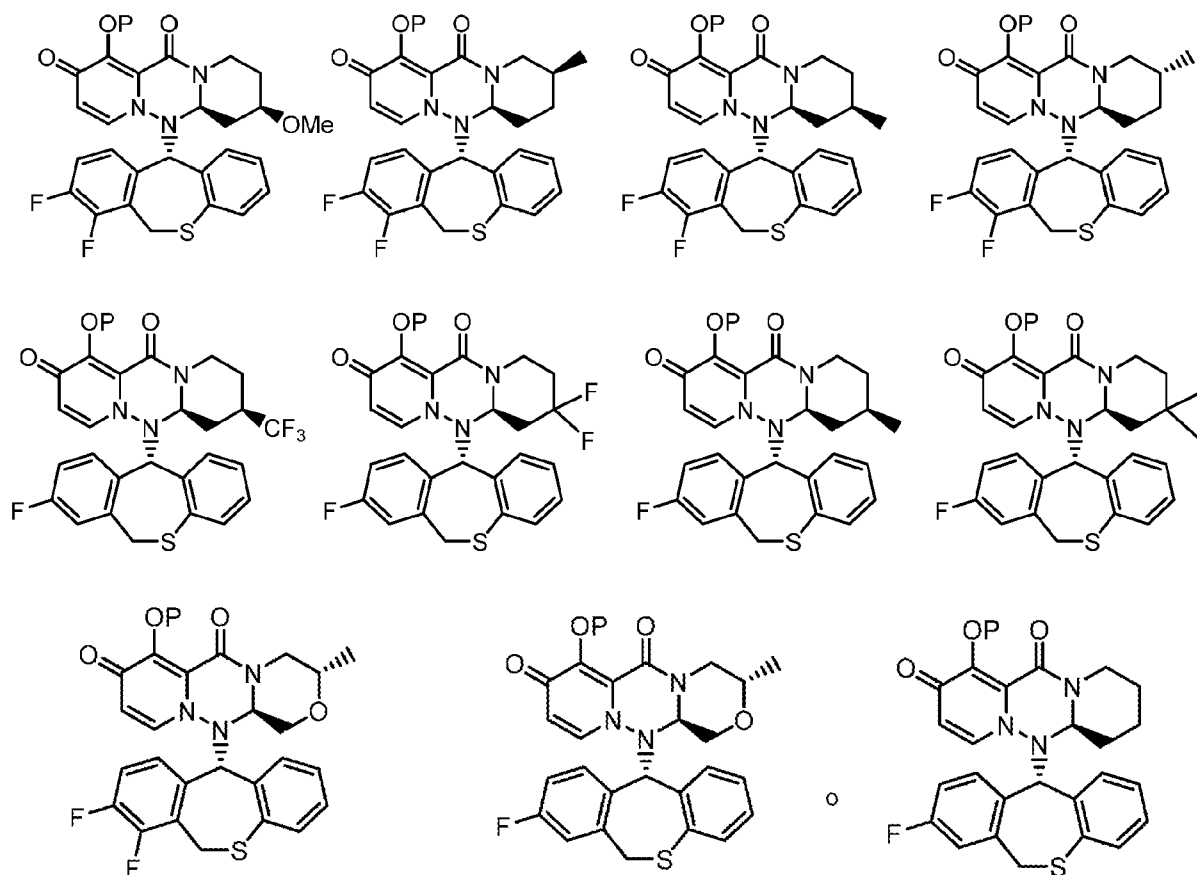


5



10





o su sal farmacéuticamente aceptable:  
en donde

P es hidrógeno o un grupo P<sup>R</sup> seleccionado entre la siguiente fórmula:

- a)  $-C(=O)-PR^0$
- b)  $-CC(=O)-PR^1$
- c)  $-C(=O)-L-PR^1$
- d)  $-C(=O)-L-O-PR^1$
- e)  $-C(=O)-L-O-L-O-PR^1$
- f)  $-C(=O)-L-O-C(=O)-PR^1$
- g)  $-C(=O)-O-PR^2$
- h)  $-C(=O)-N(-K)(PR^2)$
- i)  $-C(=O)-O-L-O-PR^2$
- j)  $-C(PR^3)_2-O-PR^4$
- k)  $-C(PR^3)_2-O-L-O-PR^4$
- l)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-PR^4$
- m)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-PR^4$
- n)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-N(-K)-PR^4$
- o)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-O-PR^4$
- p)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-N(PR^4)_2$
- q)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-PR^4$
- r)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(PR^4)_2$
- s)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-PR^4$
- t)  $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-PR^4$
- u)  $-C(PR^3)_2-O-P(=O)(-PR^5)_2$
- v)  $-C(PR^3)_2-PR^6$
- w)  $-C(=N^+(PR^7)_2)(-N(PR^7)_2)$
- x)  $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-C(=O)-O-PR^2$
- y)  $-C(PR^3)_2-N(-K)-C(=O)-O-PR^2$
- z)  $-P(=O)(-PR^8)(-PR^9)$
- aa)  $-S(=O)_2-PR^{10}$
- ab)  $-PR^{11}$  y

ac)  $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-O-PR^2$ ,

en donde L es alquilenilo lineal o ramificado, o alquenileno lineal o ramificado;

K es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^0$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o alquenilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;  $PR^1$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o alquilsulfanilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^2$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o trialquilsililo;

$PR^3$  es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

$PR^4$  es cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o trialquilsililo;

$PR^5$  es cada uno independientemente hidróxi u OBn;

$PR^6$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^7$  es cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^8$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^9$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalmino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilalmino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

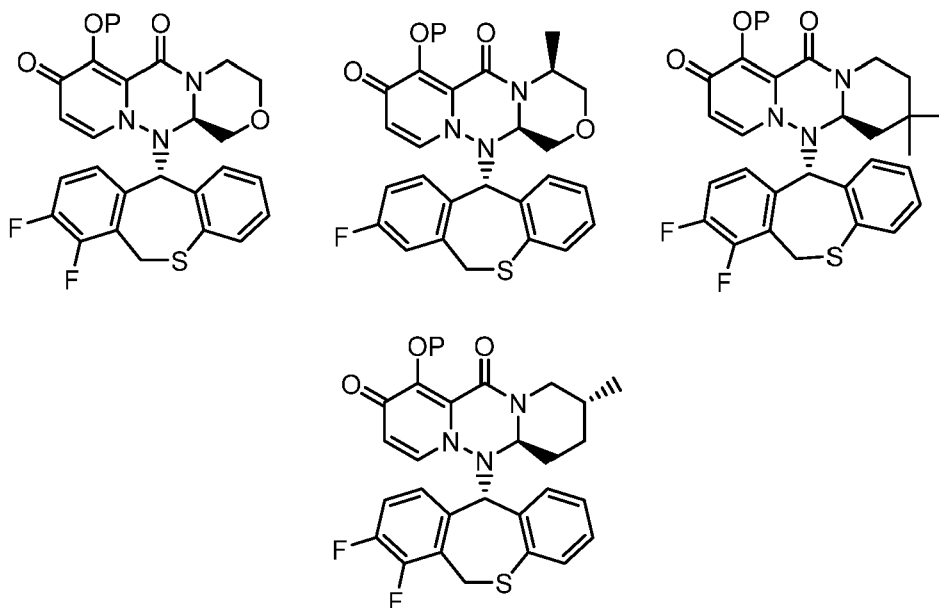
$PR^8$  y  $PR^9$  se pueden tomar junto con un átomo de fósforo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^{10}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$PR^{11}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquenilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

Grupo sustituyente A; oxo, alquilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, grupo carbociclilo, grupo heterociclilo, carbocicilalquilo, alquilcarbonilo, halógeno, hidróxi, carboxi, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilaminoalquilo, alquilcarboniloxi, alquiloicarbonilo, alquiloicarbonilalquilo, alquiloicarboniloxi, alquilaminocarboniloxi, alquilaminoalquilo, alquilo, ciano, nitro, azido, alquilsulfonilo, trialquilsililo y fosfo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por una de las siguientes fórmulas:



en donde P tiene el mismo significado que se describe en la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o su sal farmacéuticamente aceptable,  
 5 en donde  $P^R$  es un grupo seleccionado entre la siguiente fórmula:

- a)  $-C(=O)-P^{R0}$ ,  
 b)  $-C(=O)-P^{R1}$ ,  
 g)  $-C(=O)-O-P^{R2}$ ,  
 10 h)  $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$ ,  
 i)  $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$ ,  
 l)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$ ,  
 m)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$ ,  
 o)  $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$ ,  
 15 v)  $-C(P^{R3})_2-P^{R6}$  (excepto para un grupo bencilo)  
 x)  $-C(P^{R3})_2-C(P^{R3})_2-C(=O)-O-P^{R2}$ ,  
 y)  $-C(P^{R3})_2-N(-K)-C(=O)-O-P^{R2}$  y  
 z)  $-P(=O)(-P^{R8})(-P^{R9})$ ,

en donde L es alquileo inferior lineal o ramificado;

K es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R0}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R1}$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R2}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilalquilo  
 25 opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R3}$  es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

$P^{R4}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R6}$  es un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

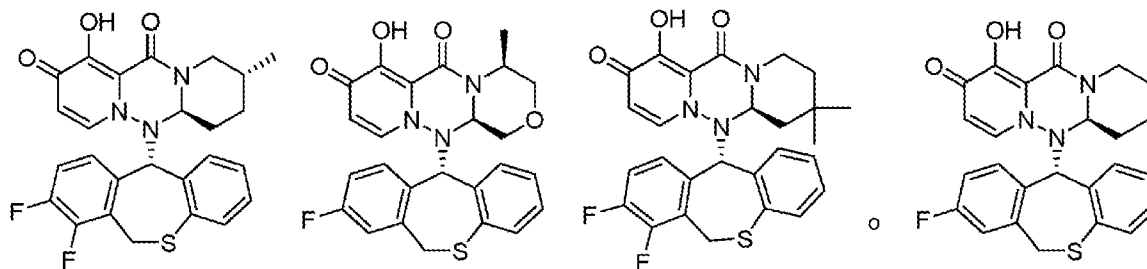
$P^{R8}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A;

$P^{R9}$  es alquilo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, alquilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbociciloxi opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, heterociciloxi  
 35 opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A, carbocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A o heterocicilamino opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A; y

$P^{R8}$  y  $P^{R9}$  pueden tomarse junto con un átomo de fósforo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido por el grupo sustituyente A,

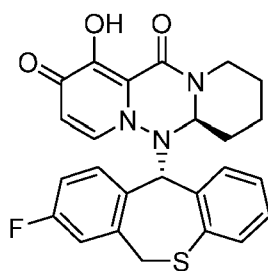
40 Grupo sustituyente A; oxo, alquilo, alquilamino, grupo carbociclilo, grupo heterociclilo, alquilcarbonilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquiloicarbonilo, alquiloicarbonilalquilo, alquilaminocarboniloxi, alquilo, nitro, azido, alquilsulfonilo y trialquilsililo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable.

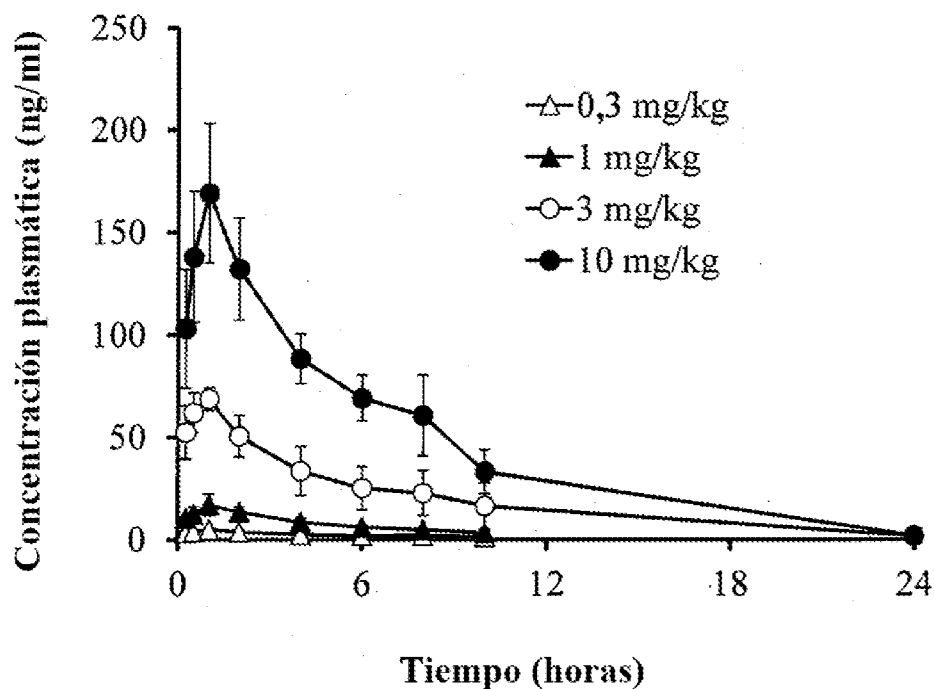
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, representado por la siguiente fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o su sal farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por el virus de la gripe.
- 10 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades provocadas por un virus que tiene una endonucleasa dependiente de caperuza.

[Figura 1]



[Figura 2]

Tiempo (horas)	Concentración plasmática (ng/ml)			
	0,3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
0,25	DLIC	DLIC	DLIC	DLIC
0,5	DLIC	DLIC	DLIC	DLIC
1	DLIC	DLIC	DLIC	DLIC
2	DLIC	DLIC	DLIC	DLIC
4	DLIC	DLIC	DLIC	DLIC
6	DLIC	DLIC	DLIC	DLIC
8	DLIC	DLIC	DLIC	DLIC
10	DLIC	DLIC	DLIC	DLIC
24	DLIC	DLIC	DLIC	DLIC

DLIC: debajo del límite inferior de cuantificación (&lt; 0,500 ng/ml)