

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 901 875**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2018** **PCT/US2018/028986**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2018** **WO18200425**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2018** **E 18723298 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.09.2021** **EP 3615545**

54 Título: **Derivados de la pirrolopirimidina útiles como inhibidores de la replicación del virus de la influenza**

30 Prioridad:

24.04.2017 US 201762489167 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.03.2022

73 Titular/es:

COCRYSTAL PHARMA, INC. (100.0%)
19805 North Creek Parkway
Bothell, WA 98011, US

72 Inventor/es:

JACOBSON, IRINA, C.;
FEESE, MICHAEL, DAVID y
LEE, SAM, SK

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 901 875 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 la pirrolopirimidina útiles como inhibidores de la replicación del virus de la influenza

5 Campo de la descripción

Esta descripción se refiere en general a los inhibidores de la replicación del virus de la influenza y los métodos para tratar o prevenir una infección por influenza mediante la administración de los inhibidores a un paciente que necesita su tratamiento.

10

Antecedentes

La propagación de la influenza por todo el mundo en forma de epidemias estacionales, resulta en la muerte de cientos de miles de millones anuales en años de pandemia. Por ejemplo, tres pandemias de influenza ocurrieron en el siglo 20 y mataron a decenas de millones de personas, y cada una de estas pandemias fue causada por la aparición de una nueva cepa del virus en seres humanos. A menudo, estas nuevas cepas son el resultado de la propagación de un virus de la influenza existente a los seres humanos de otras especies animales.

15

La influenza se transmite principalmente de persona a persona a través de gotas grandes cargadas de virus que se generan cuando las personas infectadas tosen o estornudan; estas gotas grandes pueden depositarse en las superficies mucosas de las vías respiratorias superiores de individuos susceptibles que están cerca (por ejemplo, a unos 6 pies) de las personas infectadas. La transmisión también puede ocurrir a través del contacto directo o indirecto con las secreciones respiratorias, tales como tocar superficies contaminadas con el virus de la influenza y luego tocarse los ojos, la nariz o la boca. Los adultos pueden propagar la influenza a otras personas desde 1 día antes de que aparezcan los síntomas hasta aproximadamente 5 días después de que comiencen los síntomas. Los niños pequeños y las personas con sistemas inmunitarios debilitados pueden ser infecciosos durante 10 o más días después de la aparición de los síntomas.

20

25

Los virus de la influenza son virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae, que comprende cinco géneros: virus de la influenza A, virus de la influenza B, virus de la influenza C, virus Isavirus y virus Thogoto.

30

El género A del virus de la influenza es responsable de la gripe estacional y las epidemias de gripe pandémica. Tiene una especie, el virus de la influenza A, y las aves acuáticas silvestres son los huéspedes naturales de una gran variedad de influenza A. Ocasionalmente, los virus se transmiten a otras especies y luego pueden causar brotes devastadores en las aves de corral domésticas o dar lugar a pandemias de influenza humana. Los virus de tipo A son los patógenos humanos más virulentos entre los tres tipos de influenza y causan la enfermedad más grave. El virus de la influenza A puede subdividirse en diferentes serotipos según la respuesta de anticuerpos a estos virus. Los serotipos que se han confirmado en seres humanos, ordenados por el número de muertes pandémicas humanas conocidas, son: H1N1 (que causó la influenza española en 1918), H2N2 (que causó la influenza asiática en 1957), H3N2 (que causó la gripe en Hong Kong en 1968), H5N1 (una amenaza pandémica en la temporada de influenza 2007-08), H7N7 (que tiene un potencial zoonótico inusual), H1N2 (endémico en seres humanos y cerdos), H9N2, H7N2, H7N3 y H10N7.

35

40

El género B del virus de la influenza es responsable de la influenza de temporada y tiene una especie, el virus de la influenza B. La influenza B infecta casi exclusivamente a los seres humanos y es menos común que la influenza A. El único otro animal que se sabe que es susceptible a la infección por influenza B es la foca. Este tipo de influenza muta a una tasa de 2-3 veces más lento que el tipo A y, en consecuencia, es menos diverso genéticamente, con un solo serotipo de influenza B. Como resultado de esta falta de diversidad antigénica, generalmente se adquiere cierto grado de inmunidad a la influenza B a una edad temprana. Sin embargo, la influenza B muta lo suficiente como para que no sea posible una inmunidad duradera. Esta tasa reducida de cambio antigénico, combinada con su intervalo limitado de huéspedes (que inhiben el cambio antigénico entre especies), asegura que no ocurran pandemias de influenza B.

45

50

El género C del virus de la influenza tiene una especie, el virus de la influenza C, que infecta a seres humanos y cerdos y puede causar enfermedades graves y epidemias locales. Sin embargo, la influenza C es menos común que los otros tipos y generalmente parece causar una enfermedad leve en los niños.

55

Los virus de la influenza tienen una estructura muy similar. El genoma del virus de la influenza consta de ocho ARN monocatenarios empaquetados en estructuras en forma de varillas de tamaño variable, conocidas como complejo de ribonucleoproteína (RNP). Cada RNP contiene un ARN viral único, múltiples copias de la nucleoproteína estructural y una polimerasa viral heterotrimérica que consiste en las subunidades PA, PB1 y PB2, que cataliza la transcripción y replicación del genoma viral. Los estudios bioquímicos y estructurales recientes del complejo de la polimerasa de la influenza brindan información sobre la comprensión mecanicista de la síntesis de ARN y la captura de la caperuza por la polimerasa de la influenza. Brevemente, el dominio de unión a la caperuza de PB2 primero secuestra los pre-ARNm del huésped uniéndose a su caperuza 5'. A continuación, PA, la subunidad de endonucleasa, escinde los 10-13 nucleótidos de pre-ARNm capturados aguas abajo de la caperuza. Subsecuentemente, la subunidad PB2 gira

60

65

alrededor de 700 para dirigir el cebador protegido al sitio activo de la polimerasa PB1. La subunidad PB1 interactúa directamente con las subunidades PB2 y PA. Estas subunidades contienen dominios altamente conservados entre las diferentes cepas de influenza y han atraído como una atractiva diana de fármacos antiinfluenza. Además del complejo de la polimerasa, el genoma de la influenza codifica su propia neuraminidasa (NA), hemaglutinina (HA), nucleoproteína (NP), proteínas de la matriz, M1 y M2, y proteínas no estructurales, NS1 y NS2. NA es la diana de los fármacos antivirales oseltamivir (Tamiflu) y zanamivir (Relenza). Estos fármacos son análogos del ácido siálico que inhiben la actividad enzimática de NA, lo que ralentiza la liberación del virus de la progenie de las células infectadas.

La influenza produce costos directos por pérdida de productividad y tratamiento médico asociado, así como también costos indirectos de las medidas preventivas. En los Estados Unidos, la influenza es responsable de un costo total de más de \$10 mil millones por año, mientras que se ha estimado que una futura pandemia podría causar cientos de miles de millones de dólares en costos directos e indirectos. Los costos preventivos también son altos. Los gobiernos de todo el mundo han gastado miles de millones de dólares estadounidenses en la preparación y planificación de una posible pandemia de influenza aviar H5N1, con costos asociados con la compra de fármacos y vacunas, así como también en el desarrollo de simulacros de desastres y estrategias para mejorar los controles fronterizos.

Las opciones de tratamiento actuales para la influenza incluyen vacunación y quimioprofilaxis con medicamentos antivirales. La vacunación contra la influenza con una vacuna contra la influenza a menudo se recomienda para grupos de alto riesgo, tales como niños y ancianos, o en personas que tienen asma, diabetes o enfermedades cardíacas. Sin embargo, es posible vacunarse y aun así contraer influenza. La vacuna se reformula cada temporada para algunas cepas de influenza específicas, pero no es posible que incluya todas las cepas que infectan activamente a las personas en el mundo durante esa temporada. Los fabricantes tardan unos seis meses en formular y producir los millones de dosis necesarias para hacer frente a las epidemias estacionales; ocasionalmente, una cepa nueva o pasada por alto se vuelve prominente durante ese tiempo e infecta a las personas, aunque hayan sido vacunadas (como por la gripe H3N2 de Fujian en la temporada de influenza de 2003-2004). También es posible infectarse justo antes de la vacunación y enfermarse con la misma cepa que se supone que la vacuna debe prevenir, ya que la vacuna tarda aproximadamente dos semanas en ser efectiva.

Además, la efectividad de estas vacunas contra la influenza es variable. Debido a la alta tasa de mutación del virus, una vacuna contra la influenza en particular generalmente confiere protección por no más de unos pocos años. Una vacuna formulada para un año puede resultar ineficaz al año siguiente, ya que el virus de la influenza cambia rápidamente con el tiempo y las diferentes cepas se vuelven dominantes.

Además, debido a la ausencia de enzimas de corrección de pruebas de ARN, la ARN polimerasa dependiente de ARN del ARNV de la influenza comete un error de inserción de un solo nucleótido aproximadamente cada 10 mil nucleótidos, que es la longitud aproximada del ARNV de la influenza. Por lo tanto, casi todos los virus de la influenza recién fabricados son una deriva antigénica mutante. La separación del genoma en ocho segmentos separados de ARNV permite mezclar o reagrupar los ARNV si más de una línea viral ha infectado una sola célula. El rápido cambio resultante en la genética viral produce cambios antigénicos y permite que el virus infecte nuevas especies de huéspedes y supere rápidamente la inmunidad protectora.

Los medicamentos antivirales también pueden usarse para tratar la influenza, siendo los inhibidores de NA particularmente efectivos, pero los virus pueden desarrollar resistencia a los fármacos antivirales de NA aprobados. Además, la aparición de un virus de la influenza A pandémica resistente a múltiples fármacos ha sido bien documentada. La influenza A pandémica resistente a los fármacos se convierte en una amenaza importante para la salud pública. Además de los virus de la influenza A resistentes a los fármacos, los inhibidores de NA están aprobados para el tratamiento de la infección temprana por influenza (dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas de la influenza).

Por tanto, todavía existe la necesidad de fármacos para el tratamiento de infecciones por influenza, tales como fármacos con ventana de tratamiento ampliada y/o sensibilidad reducida al título viral.

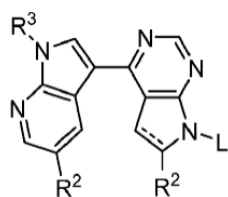
Los documentos WO2015/073481 y WO2010/148197 describen los compuestos antivirales que poseen un anillo de pirimidina que está sustituido por un derivado de amino.

Resumen

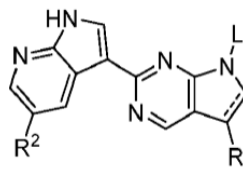
La presente descripción se refiere generalmente a los métodos para tratar la influenza, los métodos para inhibir la replicación de los virus de la influenza, los métodos para reducir la cantidad de virus de la influenza y los compuestos y las composiciones que pueden emplearse para tales métodos.

En un aspecto, la presente descripción está dirigida a un método para inhibir la replicación de los virus de la influenza en una muestra biológica o en un paciente. En una modalidad, el método comprende administrar a dicha muestra biológica o paciente una cantidad segura y eficaz de un compuesto descrito en la presente descripción.

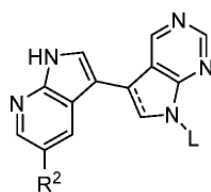
En la presente descripción se proporcionan los compuestos que tienen una estructura de cualquier una de las fórmulas I-III:



Fórmula I,



Fórmula II,



Fórmula III

en donde

una línea discontinua representa un enlace simple o doble, L es:

i) H,

ii) -alquilo C₁₋₆, -alquilo -C₁₋₆-OCONR₂, -alquilo C₁₋₆-CONR₂, -alquilo C₁₋₆-CO₂R, -alquilo C₁₋₆-COR, -alquilo C₁₋₆-NRC(O)NR₂, -alquilo C₁₋₆-NRC(O)OR, -alquilo C₁₋₆-NRC(O)R y -alquilo C₁₋₆-NR₂, en donde el -alquilo C₂₋₆ puede incluir opcionalmente un doble enlace;

iii) cicloalquilo C₅₋₆-OCONR₂, cicloalquilo C₅₋₆-CONR₂, cicloalquilo C₅₋₆-CO₂R, cicloalquilo C₅₋₆-COR, cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)NR₂, cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)OR, cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)R y cicloalquilo C₅₋₆-NR₂, en donde el anillo cicloalquilo puede sustituirse con uno o mas de tres grupos alquilo C₁₋₆, y donde el anillo cicloalquilo C₅₋₆ puede incluir opcionalmente un doble enlace, un oxígeno o un grupo NR;

iv) -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-OCONR₂, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-CONR₂, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-CO₂R, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-COR, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)NR₂, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)OR, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)R y -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-NR₂, donde el anillo cicloalquilo puede estar sustituido con de uno a tres grupos -alquilo C₁₋₆, y donde el anillo cicloalquilo C₅₋₆ puede incluir opcionalmente un doble enlace, un oxígeno o un nitrógeno;

v) 2.2.2 biciclooctil-OCONR₂, 2.2.2 biciclooctil-CONR₂, 2.2.2 biciclooctil-CO₂R, 2.2.2 biciclooctil-COR, 2.2.2 biciclooctil-NRC(O)NR₂, 2.2.2 biciclooctil-NRC(O)OR, 2.2.2 biciclooctil-NRC(O)R y 2.2.2 biciclooctil-NR₂, en donde el anillo de 2.2.2 biciclooctilo puede incluir opcionalmente un doble enlace;

R es H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-CO₂R¹, -CO₂R¹, CON(R¹)₂ o -alquilo C₁₋₆-CON(R¹)₂ y R¹ es H o -alquilo C₁₋₆;

cada R² es independientemente H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CO₂R, CONR₂, fenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo o imidazolilo, en el que el fenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo o imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcóxialquilo C₂₋₈, alcóxicarbonilo, alquilo C₁₋₈, arilalcóxicarbonilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carboxi, halógeno, haloalquilo (por ejemplo, CF₃), N₃, CN, N(R')₂, SR', OCOR', N(COR')R', N(COR')COR', SCOR', S(O)₂NR'₂, S(O)₂R' y cada R' es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

R³ es H o -SO₂-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno o dos) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcóxialquilo C₂₋₈, alcóxicarbonilo, alquilo C₁₋₈, arilalcóxicarbonilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carboxi, halógeno, haloalquilo (por ejemplo, CF₃), N₃, CN, N(R')₂, SR', OCOR', N(COR')R', N(COR')COR', SCOR', S(O)₂NR'₂, S(O)₂R' y cada R' es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

en donde un resto alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, dondequiera que ocurra, puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que no están más sustituidos y que se seleccionan

independientemente del grupo que consiste en-CN, tio, aril-alquilo C₁₋₆, piridinilo, etoximetilpiridinilo, indolinilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆ -alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, CO₂H, CO₂ alquilo C₁₋₆, CONH₂, CONH alquilo C₁₋₆ y CON(alquilo C₁₋₆)₂; y

en donde si dos grupos alquilo residen en un resto amida, opcionalmente pueden formar juntos un anillo de 5-7 miembros con el nitrógeno del resto amida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, el método comprende administrar a una muestra biológica o paciente una cantidad segura y eficaz de un compuesto representado por las fórmulas I-III.

En otra modalidad, la presente descripción está dirigida a un método para reducir la cantidad de virus de la influenza en una muestra biológica o en un paciente. El método comprende administrar a dicha muestra biológica o paciente una cantidad segura y eficaz de un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas I-III, cada una independientemente como se describió anteriormente.

En otra modalidad más, la presente descripción está dirigida a un método para tratar o prevenir la influenza en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad segura y eficaz de un compuesto representado por las fórmulas I-III, cada uno e independientemente como se describió anteriormente.

En otra modalidad más, la presente descripción está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por cualquiera de las fórmulas I-III, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde los valores de las variables en las fórmulas son cada una e independientemente como se describió anteriormente para los compuestos de la descripción.

La presente descripción también proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente descripción para inhibir la replicación de los virus de la influenza en una muestra biológica o paciente, para reducir la cantidad de virus de la influenza en una muestra biológica o paciente, o para tratar la influenza en un paciente.

También se proporciona en la presente descripción el uso de un compuesto descrito en la presente descripción para la fabricación de un medicamento para tratar la influenza en un paciente, para reducir la cantidad de virus de la influenza en una muestra biológica o en un paciente, o para inhibir la replicación de los virus de la influenza en una muestra biológica. muestra o paciente.

Descripción detallada

En la presente descripción se proporcionan los compuestos y su uso en el tratamiento o la prevención de una infección por influenza. También se proporcionan los usos de los compuestos descritos en la presente descripción, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, o las composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden tal compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para inhibir la replicación de los virus de la influenza en una muestra biológica o en un paciente, para reducir la cantidad de virus de la influenza (reducción del título viral) en una muestra biológica o en un paciente, y para el tratamiento de la influenza en un paciente.

La presente descripción se entenderá mejor con referencia a las siguientes definiciones.

Definiciones y terminología general

Para los propósitos de esta descripción, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75a Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ta Ed., Ed.: Smith, MB y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia.

Como se describe en la presente descripción, los compuestos de la descripción pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, como se ilustra generalmente más abajo, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la descripción. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique de cualquier otra manera, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando puede sustituirse más de una posición en una estructura dada con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Cuando el término "opcionalmente sustituido" precede a una lista, dicho término se refiere a todos los grupos sustituibles posteriores en esa lista. Si un radical o estructura sustituyente no se identifica o define como "opcionalmente sustituido", el radical o estructura

sustituyente no está sustituido. Por ejemplo, si X está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₃ o fenilo; X puede ser opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃ o fenilo opcionalmente sustituido. Asimismo, si el término "opcionalmente sustituido" sigue a una lista, dicho término también se refiere a todos los grupos sustituibles en la lista anterior a menos que se indique de cualquier otra manera. Por ejemplo: si X es alquilo C₁-C₃ o fenilo en donde X está opcional e independientemente sustituido con J^X, entonces tanto alquilo C₁-C₃ como fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con J^X. Como es evidente para un experto en la técnica, grupos tales como H, halógeno, NO₂, CN, NH₂, OH u OCF₃ no serían grupos sustituibles.

La frase "hasta", como se usa en la presente descripción, se refiere a cero o cualquier número entero que sea igual o menor que el número que sigue a la frase. Por ejemplo, "hasta 3" significa cualquier uno de 0, 1, 2 y 3. Como se describe en la presente descripción, un intervalo de números especificado de átomos incluye cualquier número entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1-4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 4 átomos.

La selección de sustituyentes y combinaciones de sustituyentes contempladas por esta descripción son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en la presente descripción, se refiere a los compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, específicamente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana. Solo se contemplan aquellas elecciones y combinaciones de sustituyentes que dan como resultado una estructura estable. Tales elecciones y combinaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica y pueden determinarse sin una experimentación indebida.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en la presente descripción, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, pero no aromática. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos alifáticos contienen de 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades más, los grupos alifáticos contienen de 1-6 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras modalidades más, los grupos alifáticos contienen de 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos pueden ser grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y terc-butilo y acetileno.

El término "alquilo", como se usa en la presente descripción, significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. El término "alquenilo", como se usa en la presente descripción, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más dobles enlaces. El término "alquinilo", como se usa en la presente descripción, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende uno o más triples enlaces. Cada uno de "alquilo", "alquenilo" o "alquinilo" como se usa en la presente descripción puede estar opcionalmente sustituido como se establece más abajo. En algunas modalidades, el "alquilo" es alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₄. En algunas modalidades, el "alquenilo" es alquenilo C₂-C₆ o alquenilo C₂-C₄. En algunas modalidades, el "alquinilo" es alquinilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₄.

El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbocícilo" o "carbocíclico") se refiere a un sistema de anillo que contiene solo carbono no aromático que puede estar saturado o contiene una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos de carbono en el anillo. En algunas modalidades, el número de átomos de carbono es de 3 a 10. En otras modalidades, el número de átomos de carbono es de 4 a 7. En otras modalidades más, el número de átomos de carbono es 5 o 6. El término incluye los sistemas de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos, condensados, espiro o con puente. El término también incluye los sistemas de anillos policíclicos en los que el anillo carbocíclico puede estar "fusionado" con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o una de sus combinaciones, en donde el radical o punto de unión está en el anillo carbocíclico. Los sistemas de anillos bicíclicos "fusionados" comprenden dos anillos que comparten dos átomos de anillo contiguos. El grupo bicíclico con puente comprende dos anillos que comparten tres o cuatro átomos de anillo adyacentes. Los sistemas de anillos bicíclicos espiro comparten un átomo del anillo. Los ejemplos de grupos cicloalifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo y cicloalquenilo. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

El término "heterociclo" (o "heterocícilo", o "heterocíclico" o "heterociclo no aromático") como se usa en la presente descripción se refiere a un sistema de anillo no aromático que puede estar saturado o contener una o más unidades de insaturación, que tiene de tres a catorce átomos del anillo en los que uno o más carbonos del anillo están reemplazados por un heteroátomo tal como N, S u O y cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta tres heteroátomos seleccionados de N, S y O dentro del anillo. En otras modalidades, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados de N, S y O dentro del sistema de anillos. En otras modalidades más, los anillos heterocíclicos no aromáticos comprenden hasta dos heteroátomos seleccionados de N y O dentro del sistema de

- anillos. El término incluye los sistemas de anillos heterocíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos condensados, espiro o con puentes. El término también incluye los sistemas de anillos policíclicos en los que el anillo heterocíclico puede fusionarse con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos o uno o más anillos aromáticos o una de sus combinaciones, en donde el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperizinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, azepanilo, diazepanilo, triazepanilo, azocanilo, diazocanilo, triazocanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiaotiazidinilo, tiaotiazepanilo, tiaotiazepanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, incluyendo, por ejemplo, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinil, 2-pirrolidin-pirrolino, 1-pirrolidinil, 2-pirrolidin-pirrolino tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, b enzotiolanilo, benzoditiano, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-onilo y 1,3-dihidro-imidazol-2-onilo.
- El término "arilo" (o "anillo arilo" o "grupo arilo") usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi", "ariloxialquilo" o "heteroarilo" se refiere tanto a sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos como heterocíclicos.
- Los grupos "anillo aromático carbocíclico" o "anillo arilo carbocíclico" tienen solo átomos de carbono en el anillo (típicamente de seis a catorce o de seis a diez) e incluyen anillos aromáticos monocíclicos tales como fenilo y sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados en los que dos o más anillos aromáticos carbocíclicos son fusionados entre sí. Los ejemplos incluyen 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluye dentro del alcance del término "anillo aromático carbocíclico" o "aromático carbocíclico", como se usa en la presente descripción, un grupo en el que un anillo aromático está "fusionado" con uno o más anillos no aromáticos (carbocíclicos o heterocíclicos), tal como en un indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático.
- Los términos "heteroarilo", "heteroaromático", "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo", "heterociclo aromático" o "grupo heteroaromático", usados solos o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refieren a los grupos de anillos heteroaromáticos que tienen de cinco a catorce miembros, incluidos anillos heteroaromáticos monocíclicos y anillos aromáticos policíclicos en los que un anillo aromático monocíclico está condensado con uno o más de otros anillos aromáticos. Los grupos heteroarilo tienen uno o más heteroátomos en el anillo. También se incluye dentro del alcance del término "heteroarilo", como se usa en la presente descripción, un grupo en el que un anillo aromático está "fusionado" con uno o más anillos no aromáticos (carbocíclicos o heterocíclicos), donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. El anillo heteroaromático bicíclico 6.5, como se usa en la presente descripción, por ejemplo, es un anillo heteroaromático de seis miembros condensado con un segundo anillo de cinco miembros, en donde el radical o punto de unión está en el anillo de seis miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo, que incluyen, por ejemplo, 2-fidazolilo, N-furanilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, tetrazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinil, indolilo, indolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2, 5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).
- Como se usa en la presente descripción, "ciclo", "cíclico", "grupo cíclico" o "resto cíclico", incluyen sistemas de anillos mono, bi y tricíclicos que incluyen arilo cicloalifático, heterocicloalifático, carbocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales ha sido previamente definido.
- Como se usa en la presente descripción, un "sistema de anillo bicíclico" incluye estructuras de 8-12 (por ejemplo, 9, 10 u 11) miembros que forman dos anillos, en donde los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas de anillos bicíclicos incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo), bicicloheteroalifáticos, arilos carbocíclicos bicíclicos y heteroarilos bicíclicos.
- Como se usa en la presente descripción, un "sistema de anillo bicíclico con puente" se refiere a un sistema de anillo heterocicloalifático bicíclico o un sistema de anillo cicloalifático bicíclico en el que los anillos están puenteados. Los ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos con puentes incluyen, pero no se limitan a, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.03,7]nonilo. Un sistema de anillo bicíclico con puente puede incluir opcionalmente un doble enlace en el sistema de anillo bicíclico con puente. Un sistema de anillo bicíclico con puente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (que incluye carboxialquilo, hidroxialquilo y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,

(cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo carbocíclico, heteroarilo, alcoxi, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (aril carbocíclico)oxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, aroilo, heteroarilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil) carbonilamino, (aril carbocíclico) carbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil) carbonilamino, (heterocicloalquilalquil) carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo o carbamoilo.

Como se usa en la presente descripción, "puente" se refiere a un enlace o un átomo o una cadena de átomos no ramificada que conecta dos partes diferentes de una molécula. Los dos átomos que están conectados a través del puente (por lo general, pero no siempre, dos átomos de carbono terciarios) se denominan "cabezas de puente".

Como se usa en la presente descripción, el término "espiro" se refiere a los sistemas de anillos que tienen un átomo (normalmente un carbono cuaternario) como el único átomo común entre dos anillos.

El término "átomo del anillo" es un átomo tal como C, N, O o S que está en el anillo de un grupo aromático, grupo cicloalquilo o anillo heterocíclico no aromático.

Un "átomo del anillo sustituible" en un grupo aromático es un átomo de carbono o nitrógeno del anillo unido a un átomo de hidrógeno. El hidrógeno puede reemplazarse opcionalmente con un grupo sustituyente adecuado. Por tanto, el término "átomo del anillo sustituible" no incluye los átomos de carbono o nitrógeno del anillo que se comparten cuando se fusionan dos anillos. Además, "átomo del anillo sustituible" no incluye los átomos de carbono o nitrógeno del anillo cuando la estructura muestra que ya están unidos a un resto distinto del hidrógeno.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (que incluyen, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

Como se usa en la presente descripción, un aralquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido tanto en la porción alquilo como en la arilo. A menos que se indique de cualquier otra manera como se usa en la presente descripción, el aralquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido en la porción arilo.

En algunas modalidades, un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de los enumerados anteriormente, por ejemplo, en las definiciones de estructuras de compuestos discutidas a lo largo. Algunos sustituyentes adecuados incluyen los enumerados como adecuados para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo carbocíclico y además incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR⁺, =NN(R⁺)₂, =NNHC(O)R⁺, =NNHCO₂ (alquilo), =NNHSO₂ (alquilo) o =NR⁺, en donde cada R⁺ se selecciona independientemente de hidrógeno o un C₁₋₆ alifático opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R⁺ se seleccionan de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(halo alifático C₁₋₄) o halo(alifático C₁₋₄), en donde cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R⁺ no están sustituidos.

En algunas modalidades, los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático incluyen -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, or -NR⁺SO₂R⁺; en donde R⁺ es hidrógeno, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH₂)₁₋₂(Ph)opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre o dos apariciones independientes de R⁺, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo al que está unido cada grupo R⁺, forman un anillo heterocíclico, arilo carbocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros, en donde dicho anillo heteroarilo o heterocíclico tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de R⁺ se seleccionan de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(halo alifático C₁₋₄) o halo(alifático C₁₋₄), en donde cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R⁺ no está sustituido.

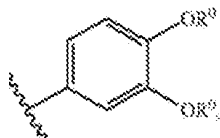
En algunas modalidades, un grupo arilo carbocíclico (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo carbocíclico se seleccionan de los enumerados anteriormente. Otros sustituyentes adecuados incluyen: halógeno; -R⁺; -OR⁺; -SR⁺; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R⁺; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R⁺; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R⁺; -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R⁺; -NO₂; -CN; -N(R⁺)₂; -NR⁺C(O)R-NR⁺C(S)R⁺; -NR⁺C(O)N(R⁺)₂; -NR⁺C(S)N(R⁺)₂; -NR⁺CO₂R⁺; -NR⁺NR⁺C(O)R⁺; -NR⁺NR⁺C(O)N(R⁺)₂; -NR⁺NR⁺CO₂R⁺; -C(O)C(O)R⁺; -C(O)CH₂C(O)R⁺; -CO₂R⁺; -C(O)R⁺; -C(S)R⁺; -C(O)N(R⁺)₂; -C(S)N(R⁺)₂; -OC(O)N(R⁺)₂; -OC(O)R⁺; -C(O)N(OR⁺)R⁺; -C(NOR⁺)R⁺; -S(O)₂R⁺; -S(O)₃R⁺; -SO₂N(R⁺)₂; -S(O)R⁺; -NR⁺SO₂N(R⁺)₂; -

NR^oSO₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C(=NH)-N(R^o)₂; or -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o; en donde cada aparición independiente de R^o se selecciona de hidrógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-6 miembros no sustituido o un anillo heterocíclico, fenilo, -O(Ph), o -CH₂(Ph), o, dos apariciones independientes de R^o, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo a los que está unido cada grupo R^o, forman un anillo heterociclilo, arilo carbocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros, en donde dicho anillo heteroarilo o heterociclilo tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^o se seleccionan de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(halo alifático C₁₋₄) o halo alifático C₁₋₄, CHO, N(CO)(alifático C₁₋₄), C(O)N(alifático C₁₋₄), en donde cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R^o no está sustituido.

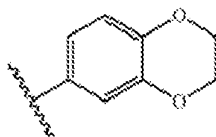
Se dice que los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático que están sustituidos en un nitrógeno del anillo y unidos al resto de la molécula en un átomo de carbono del anillo están N sustituidos. Por ejemplo, un grupo N alquil piperidinilo se une al resto de la molécula en la posición dos, tres o cuatro del anillo piperidinilo y se sustituye en el nitrógeno del anillo con un grupo alquilo. Se dice que los anillos heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático tales como pirazinilo que están sustituidos en un nitrógeno del anillo y unidos al resto de la molécula en un segundo átomo de nitrógeno del anillo son N-heterociclos N' sustituidos. Por ejemplo, un grupo N' acil N-pirazinilo se une al resto de la molécula en un átomo de nitrógeno del anillo y se sustituye en el segundo átomo de nitrógeno del anillo con un grupo acilo.

El término "insaturado", como se usa en la presente descripción, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación (por ejemplo, enlaces dobles y/o triples).

Como se detalla anteriormente, en algunas modalidades, dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de manera similar en la presente descripción), pueden tomarse junto con el átomo al que está unida cada variable para formar un anillo heterociclilo, arilo carbocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros. Los anillos ilustrativos que se forman cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de manera similar en la presente descripción) se toman junto con el átomo al que está unida cada variable incluyen, pero no se limitan a lo siguiente: a) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de manera similar en la presente descripción) que están unidas al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, N(R^o)₂, donde ambas apariciones de R^o se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de manera similar en la presente descripción) que están unidas a diferentes átomos y se toman junto con ambos átomos para formar un anillo, por ejemplo, cuando un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR^o



estas dos apariciones de R^o se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un anillo que contiene oxígeno de 6 miembros fusionados:



Se apreciará que puede formarse una variedad de otros anillos cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de manera similar en la presente descripción) se toman junto con el átomo al que está unida cada variable y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitantes.

Como se usa en la presente descripción, un grupo "amino" se refiere a -NR^xR^y en donde cada uno de R^x y R^y es independientemente -H, alifático C₁₋₆, un carbociclo no aromático C₃₋₇, un arilo o heteroarilo carbocíclico de 5-6 miembros, o un heterociclo no aromático de 4-7 miembros, cada uno de los cuales se define independientemente en la presente descripción y está opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para el carbociclo, arilo carbocíclico, heteroarilo y heterociclo incluyen cada uno independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, -O(alquilo C₁₋₆), -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆) y -C(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, en donde cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂, -OCO(alquilo C₁₋₄), -CO(alquilo C₁₋₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄) y alcoxi C₁₋₄. Los

sustituyentes adecuados para el alifático C₁-C₆ (que incluye alquilo C₁-C₆) incluyen halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -O(alquilo C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -NHC(O)O(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros, un heterociclo no aromático de 5-6 miembros, y un carbociclo C₃-C₇, en donde cada uno de dichos grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄, y en donde cada uno de dichos fenilo, heteroarilo, heterociclo y carbociclo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos anteriormente para el carbociclo, arilo carbocíclico, heteroarilo y heterociclo representado por R^X y R^Y. En algunas modalidades, cada uno de R^X y R^Y es independientemente -H, un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o un carbociclo no aromático C₃₋₈ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada uno de R^X y R^Y es independientemente -H o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada uno de R^X y R^Y es independientemente -H o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. Los ejemplos de grupos amino incluyen -NH₂, amino alifático, alquilamino, dialquilamino o arilamino.

Tal como se usa en la presente descripción, un grupo "amino alifático" se refiere a -NR^XR^Y en donde R^X es un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido como se describió anteriormente; y R^Y es -H o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido como se describió anteriormente. Como se usa en la presente descripción, un grupo "alquilamino" se refiere a -NHR^X en donde R^X es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido como se describió anteriormente. Como se usa en la presente descripción, un grupo "dialquilamino" se refiere a -NR^XR^Y en donde cada uno de R^X y R^Y es independientemente un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido como se describió anteriormente. Como se usa en la presente descripción, un grupo "arilamino" se refiere a -NR^XR^Y en donde R^X es arilo o heteroarilo carbocíclico de 5-6 miembros, y R^Y es -H o arilo o heteroarilo carbocíclico de 5-6 miembros, en donde cada uno de los dichos grupos arilo y heteroarilo carbocíclicos están independientemente y opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente. Cuando el término "amino" no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), está representado por -NR^X-. R^X tiene el mismo significado que el definido anteriormente. En una modalidad, el grupo amino es -NH₂ o un amino alifático. En otra grupo, el grupo amino es -NH₂, alquilamino o dialquilamino. En otra modalidad más, el grupo amino es -NH₂ o un arilamino. En otra modalidad más, el grupo amino es -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆) o -N(alquilo C₁-C₆)₂, en donde cada uno de los grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Como se usa en la presente descripción, un "amido" abarca tanto "aminocarbonilo" como "carbonilamino". Estos términos cuando se usan solos o en conexión con otro grupo se refieren a un grupo amido tal como N(R^XR^Y)-C(O)- or R^YC(O)-N(R^X)- cuando se usan de manera terminal y -C(O)-N(R^X)- or -N(R^X)-C(O)- cuando se usa internamente, en donde R^X y R^Y se definieron anteriormente. Los ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tal como alquilcarbonilamino o alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), (heterocicloalifático)amido, (heteroarilalquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido,

(cicloalquil)alquilamido o cicloalquilamido. En algunas modalidades, el grupo amido es -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆) o -C(O)NH(alquilo C₁-C₆)₂, en donde cada uno de dichos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₆), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄. En algunas modalidades, el grupo amido es -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₆) o -C(O)NH(alquilo C₁-C₆)₂, en donde cada uno de los grupos alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

Como se usa en la presente descripción, un grupo "urea" se refiere a la estructura -NR^X-CO-NR^YR^Z y un grupo "tiourea" se refiere a la estructura -NR^X-CS-NR^YR^Z cuando se usa terminalmente y -NR^X-CO-NR^Y- o -NR^X-CS-NR^Y- cuando se usa internamente, en donde R^X, R^Y y R^Z son cada uno independientemente como se definió anteriormente.

Como se usa en la presente descripción, un grupo "acilo" se refiere a un grupo formilo o R^X-C(O)- (tal como -alquil-C(O)-, también denominado "alquilcarbonilo") donde R^X y "alquilo" han sido definidos previamente. Acetilo y pivaloilo son ejemplos de grupos acilo.

Como se usa en la presente descripción, un grupo "carboxi" se refiere a -COOH, -COOR^X, -OC(O)H, -OC(O)R^X cuando se usa como grupo terminal; o -OC(O)- o -C(O)O- cuando se usa como un grupo interno, en donde R^X es como se definió anteriormente.

El término "hidroxilo" o "hidroxilo" o "resto de alcohol" se refiere a -OH.

Como se usa en la presente descripción, un "alcoxicarbonilo", que está abarcado por el término carboxi, usado solo o en conexión con otro grupo se refiere a un grupo tal como (alquil-O)-C(O)-.

5 Como se usa en la presente descripción, un "carbonilo" se refiere a -C(O)-.

Como se usa en la presente descripción, un "oxo" se refiere a =O.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "alcoxi" o "alquiltio", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo alquilo, como se definió previamente, unido a la molécula a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi", por ejemplo, -O-alquilo) o azufre ("alquiltio", por ejemplo, -S-alquilo).

Como se usa en la presente descripción, los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o I.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "ciano" o "nitrilo" se refiere a -CN o -C=N.

Los términos "alcoxialquilo", "alcoxialqueno", "alcoxialifático" y "alcoxialcoxi" significan alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos alcoxi.

20 Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Este término incluye los grupos alquilo perfluorados, tales como -CF₃ y -CF₂CF₃.

25 Los términos "cianoalquilo", "cianoalqueno", "cianoalifático" y "cianoalcoxi" significan alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos ciano. En algunas modalidades, el cianoalquilo es (NC)-alquilo-.

30 Los términos "aminoalquilo", "aminoalqueno", "aminoalifático" y "aminoalcoxi" significan alquilo, alqueno, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos amino, en donde el grupo amino es como se definió anteriormente. En algunas modalidades, el aminoalifático es un grupo alifático C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos -NH₂. En algunas modalidades, el aminoalquilo se refiere a la estructura (R^xR^y)N-alquilo-, en donde cada uno de R^x y R^y es independientemente como se definió anteriormente. En algunas modalidades específicas, el aminoalquilo es C₁-C₆ alquilo sustituido con uno o más grupos -NH₂. En algunas modalidades específicas, el aminoalqueno es alqueno C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos -NH₂. En algunas modalidades, el aminoalcoxi es -O(alquilo C₁-C₆) en donde el grupo alquilo está sustituido con uno o más grupos -NH₂.

35 Los términos "hidroxialquilo", "hidroxialifático" e "hidroxialcoxi" significan alquilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos -OH.

40 Los términos "alcoxialquilo", "alcoxialifático" y "alcoxialcoxi" significan alquilo, alifático o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más grupos alcoxi. Por ejemplo, un "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo tal como (alquil-O)-alquilo-, en donde alquilo es como se definió anteriormente.

45 El término "carboxialquilo" significa alquilo sustituido con uno o más grupos carboxi, en donde alquilo y carboxi son como se definieron anteriormente.

50 En algunas modalidades, cada uno de los grupos amino mencionados en las descripciones de las variables de las fórmulas I-III anteriores es independientemente -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -NH(carbociclo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, o -N(alquilo C₁-C₆)(carbociclo C₃-C₆), en donde dichos grupos alquilo y carbociclo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄; cada uno de los grupos carboxi a los que se hace referencia en las descripciones de las variables de las fórmulas I-III puede ser independientemente -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)O(carbociclo C₃-C₆), -OC(O)(carbociclo C₃-C₆), o -CO₂H, en donde dichos grupos alquilo y carbociclo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

60 Cada uno de los grupos amido mencionados en las descripciones de las variables de las fórmulas I-III anteriores es independientemente -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -NHC(O)(carbociclo C₃-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(carbociclo C₃-C₆), -C(O)NH(carbociclo C₃-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)(carbociclo C₃-C₆), o -C(O)NH₂, en la que dichos grupos alquilo y carbociclo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

65

Cada uno de los grupos aminoalquilo mencionados en las descripciones de las variables de las fórmulas I, II o III anteriores es independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos amino seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂.

5 Cada uno de los grupos aminoalcoxi a los que se hace referencia en las descripciones de las variables de las fórmulas I, II o III anteriores es independientemente un grupo -O(alquilo C₁-C₆) en donde el grupo alquilo está sustituido con uno o más de uno o más grupos amino seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂.

10 En algunas modalidades, cada uno de los grupos amino referidos en las descripciones de las variables de las fórmulas I-III anteriores es independientemente -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆) o -N(alquilo C₁-C₆)₂, en donde dichos grupos alquilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

15 Cada uno de los grupos carboxi a los que se hace referencia en las descripciones de las variables de las fórmulas I-III anteriores es independientemente -C(O)O(alquilo C₁-C₆), -OC(O)(alquilo C₁-C₆) o -CO₂H, en donde dichos grupos alquilo están cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

20 Cada uno de los grupos amido mencionados en las descripciones de las variables de las fórmulas I-III anteriores es independientemente -NHC(O)(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)NH(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂ o -C(O)NH₂, en donde dicho grupo alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, oxo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂, -OCO(alquilo C₁-C₄), -CO(alquilo C₁-C₄), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₄) y alcoxi C₁-C₄.

25 Cada uno de los grupos aminoalquilo mencionados en las descripciones de las variables de las fórmulas I-III anteriores es independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos amino seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂; y cada uno de los grupos aminoalcoxi mencionados en las descripciones de las variables de las fórmulas I-III anteriores es independientemente un grupo -O(alquilo C₁-C₆) en donde el grupo alquilo está sustituido con uno o más uno o más grupos amino seleccionado independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂.

30 Los términos "grupo protector" y "grupo que protege" como se usa en la presente descripción, son intercambiables y se refieren a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto con múltiples sitios reactivos. En ciertas modalidades, un grupo protector tiene una o más, o específicamente todas, de las siguientes características: a) se adiciona selectivamente a un grupo funcional con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es b) estable a las reacciones que ocurren en uno o más de los otros sitios reactivos; y c) puede eliminarse selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos que no atacan al grupo funcional desprotegido, regenerado. Como comprenderá un experto en la técnica, en algunos casos, los reactivos no atacan a otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, los reactivos también pueden reaccionar con otros grupos reactivos del compuesto. Los ejemplos de grupos protectores se detallan en Greene, TW, Wuts, P. G. en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro), cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia. El término "grupo protector de nitrógeno", como se usa en la presente descripción, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características ejemplificadas para un grupo protector anteriormente, y ciertos grupos protectores de nitrógeno ejemplares también se detallan en Capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G. en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

35 Como se usa en la presente descripción, el término "resto desplazable" o "grupo saliente" se refiere a un grupo que está asociado con un grupo alifático o aromático como se definió en la presente descripción y está sujeto a ser desplazado por ataque nucleófilo por un nucleófilo.

40 A menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, cis-trans, conformacionales y rotacionales) de la estructura. Por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E) se incluyen en esta descripción, a menos que solo se indique específicamente uno de los isómeros. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como también las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, cis/trans, conformacionales y rotacionales de los presentes compuestos están dentro del alcance de la descripción.

60

65

A menos que se indique de cualquier otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la descripción están dentro del alcance de la descripción.

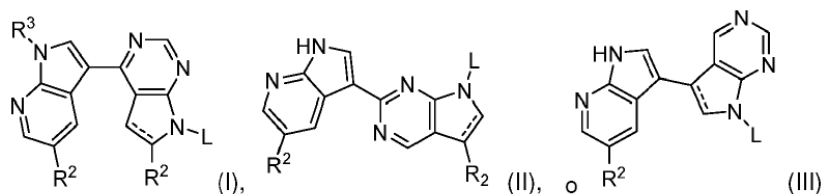
Además, a menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir los compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta descripción. Por ejemplo, los compuestos de las fórmulas I-III que tienen -D en la posición correspondiente a R^2 también están dentro del alcance de esta descripción. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos. Tales compuestos, especialmente los análogos del deuterio, también pueden ser terapéuticamente útiles.

Los términos "un enlace" y "ausente" se usan indistintamente para indicar que un grupo está ausente.

Los compuestos de la descripción se definen en la presente descripción por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando se hace referencia a un compuesto tanto por una estructura química como por un nombre químico, y la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química determina la identidad del compuesto.

I. Compuestos

En la presente descripción se proporcionan los compuestos de las fórmulas I-III, o las sales farmacéuticamente aceptables de estos:



donde la línea discontinua representa un enlace simple o doble, y donde L es:

i) H,

ii) -alquilo C_{1-6} , -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-CO}_2\text{NR}_2$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-CO}_2\text{R}$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-NRC(O)NR}_2$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-NRC(O)OR}$, -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-NRC(O)R}$ y -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-NR}_2$, en donde el alquilo C_{1-6} puede incluir opcionalmente un doble enlace,

iii) cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-CO}_2\text{NR}_2$, cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-CO}_2\text{R}$, cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-NRC(O)NR}_2$, cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-NRC(O)OR}$, cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-NRC(O)R}$ y cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-NR}_2$, en donde el anillo cicloalquilo puede estar sustituido con de uno a tres grupos alquilo C_{1-6} , y donde el anillo cicloalquilo C_{5-6} puede opcionalmente incluir un doble enlace,

iv) -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-CO}_2\text{NR}_2$, -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-CO}_2\text{R}$, -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-NRC(O)NR}_2$, -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-NRC(O)OR}$, -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-NRC(O)R}$ y -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $\text{C}_{5-6}\text{-NR}_2$, donde el anillo cicloalquilo puede estar sustituido con de uno a tres grupos alquilo C_{1-6} , y donde el anillo cicloalquilo C_{5-6} puede incluir opcionalmente un doble enlace, un oxígeno, o un grupo NR,

v) 2.2.2 biciclooctil- CO_2NR_2 , 2.2.2 biciclooctil- CO_2R , 2.2.2 biciclooctil- NRC(O)NR_2 , 2.2.2 biciclooctil- NRC(O)OR , 2.2.2 biciclooctil- NRC(O)R , y 2.2.2 biciclooctil- NR_2 , donde el anillo 2.2.2 biciclooctilo puede incluir opcionalmente un doble enlace,

donde el nitrógeno del anillo con una valencia abierta está unido a un resto seleccionado del grupo que consiste en H, -C(O)R, -C(O)NR₂, alquil- CO_2R y alquenil- CO_2R , en donde

$\text{R}=\text{H}$, alquilo, alquil- CO_2H , alquil- CO_2 alquilo, alquil- CONR_1 ,

R_1 es H o alquilo C_{1-6} ,

R_2 es H, halo, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquilo C_{2-6} , CO_2R , CO_2NR_2 , fenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo, imidazolilo, (donde el fenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo o imidazolilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alcoxialquilo C_{2-8} , alcoxycarbonilo, alquilo C_{1-8} , arilalcoxycarbonilo, alquenilo C_{2-6} , alquilo C_{2-6} , carboxi, halógeno (F, Cl, Br, I), haloalquilo, CF_3 , N_3 , CN,

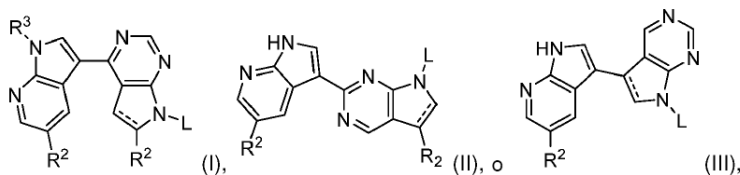
$N(R')_2$, SR' , $OCOR'$, $N(COR')R'$, $N(COR')COR'$, $SCOR'$, $S(O)_2NR'_2$, $S(O)_2R'$. Cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, o si dos R' residen en el mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse para formar un anillo de alquilo (C_{3-6}) que no contiene ninguno o un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O y S; en donde los grupos R' pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente, por ejemplo, hidroxialquilo, aminoalquilo y alcoxialquilo;

R^3 es H o $-SO_2$ -fenilo (donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alcoxialquilo C_{2-8} , alcoxycarbonilo, alquilo C_{1-8} , arilalcoxycarbonilo, alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carboxi, halógeno (F, Cl, Br, I), haloalquilo, CF_3 , N_3 , CN, $N(R')_2$, SR' , $OCOR'$, $N(COR')R'$, $N(COR')COR'$, $SCOR'$, $S(O)_2NR'_2$, $S(O)_2R'$. Cada R' es independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo, alquilarilo, arilalquilo, o si dos R' residen en el mismo átomo de nitrógeno, pueden unirse para formar un anillo de alquilo (C_{3-6}) que no contiene ninguno o un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O y S; en donde los grupos R' pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes como se definió anteriormente, por ejemplo, hidroxialquilo, aminoalquilo y alcoxialquilo,

en donde un resto alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} (incluidos los presentes en un resto éster o amida) puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres restos de $-CN$, tio, aril-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , tioalquilo- C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , -hidroxialquilo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , tioalquilo- C_{1-6} , CO_2R^1 y $-CO_2NR^1_2$ y

los dos grupos R en un resto amida pueden unirse opcionalmente para formar un anillo azacíclico de 5-7 miembros.

En varios casos, el compuesto descrito en la presente descripción tiene una estructura de cualquiera de:



en donde

una línea discontinua representa un enlace simple o doble, L es:

i) H,

ii) -alquilo C_{1-6} , alquilo $-C_{1-6}-OCONR_2$, -alquilo $C_{1-6}-CONR_2$, -alquilo $C_{1-6}-CO_2R$, -alquilo $C_{1-6}-COR$, -alquilo $C_{1-6}-NRC(O)NR_2$, -alquilo $C_{1-6}-NRC(O)OR$, -alquilo $C_{1-6}-NRC(O)R$ y -alquilo $C_{1-6}-NR_2$, en donde el -alquilo C_{2-6} puede incluir opcionalmente un doble enlace;

iii) cicloalquilo $C_{5-6}-OCONR_2$, cicloalquilo $C_{5-6}-CONR_2$, cicloalquilo $C_{5-6}-CO_2R$, cicloalquilo $C_{5-6}-COR$, cicloalquilo $C_{5-6}-NRC(O)NR_2$, cicloalquilo $C_{5-6}-NRC(O)OR$, cicloalquilo $C_{5-6}-NRC(O)R$ y cicloalquilo $C_{5-6}-NR_2$, en donde el anillo cicloalquilo puede sustituirse con uno o mas de tres grupos alquilo C_{1-6} , y donde el anillo cicloalquilo C_{5-6} puede incluir opcionalmente un doble enlace, un oxígeno o un grupo NR;

iv) -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{5-6} , -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $C_{5-6}-OCONR_2$, -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $C_{5-6}-CONR_2$, -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $C_{5-6}-CO_2R$, -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $C_{5-6}-COR$, -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $C_{5-6}-NRC(O)NR_2$, -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $C_{5-6}-NRC(O)OR$, -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $C_{5-6}-NRC(O)R$ y -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo $C_{5-6}-NR_2$, donde el anillo cicloalquilo puede estar sustituido con de uno a tres grupos -alquilo C_{1-6} , y donde el anillo cicloalquilo C_{5-6} puede incluir opcionalmente un doble enlace, un oxígeno o nitrógeno;

v) 2.2.2 biciclooctil- $OCONR_2$, 2.2.2 biciclooctil- $CONR_2$, 2.2.2 biciclooctil- CO_2R , 2.2.2 biciclooctil- COR , 2.2.2 biciclooctil- $NRC(O)NR_2$, 2.2.2 biciclooctil- $NRC(O)OR$, 2.2.2 biciclooctil- $NRC(O)R$ y 2.2.2 biciclooctil- NR_2 , em donde el anillo de 2.2.2 biciclooctilo puede incluir opcionalmente um doble enlace;

R es H, alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-CO_2R^1$, $-CO_2R^1$, $CON(R^1)_2$ o alquilo $C_{1-6}-CON(R^1)_2$ y R^1 es H o alquilo C_{1-6} ;

cada R^2 es independientemente H, halo, $-CN$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , CO_2R , $CONR_2$, fenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo o imidazolilo, en el que el fenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo o

imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxialquilo C₂₋₈, alcoxycarbonilo, alquilo C₁₋₈, arilalcoxycarbonilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carboxi, halógeno, haloalquilo (por ejemplo, CF₃), N₃, CN, N(R')₂, SR', OCOR', N(COR')R', N(COR')COR', SCOR', S(O)₂NR'₂, S(O)₂R' y cada R' es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

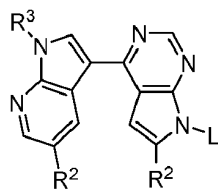
R³ es H o -SO₂-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno o dos) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxialquilo C₂₋₈, alcoxycarbonilo, alquilo C₁₋₈, arilalcoxycarbonilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carboxi, halógeno, haloalquilo (por ejemplo, CF₃), N₃, CN, N(R')₂, SR', OCOR', N(COR')R', N(COR')COR', SCOR', S(O)₂NR'₂, S(O)₂R' y cada R' es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

en donde un resto alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, dondequiera que ocurra, puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que no están más sustituidos y que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -CN, tio, aril-alquilo C₁₋₆, piridinilo, etoximetilpiridinilo, indolinilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, CO₂H, CO₂ alquilo C₁₋₆, CO₂NH₂, CO₂NHC-alquilo C₁₋₆ y -CO₂N (alquilo C₁₋₆)₂ y

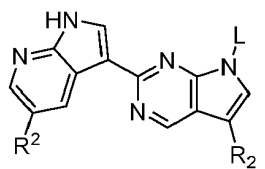
en donde si dos grupos alquilo residen en un resto amida, opcionalmente pueden formar juntos un anillo de 5-7 miembros con el nitrógeno del resto amida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

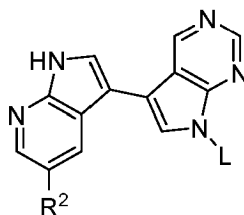
En algunos casos, la Fórmula I tiene una estructura de IA:



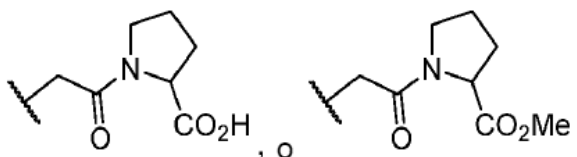
En algunos casos, la Fórmula II tiene una estructura de IIA:



En algunos casos, la Fórmula III tiene una estructura de IIIA:



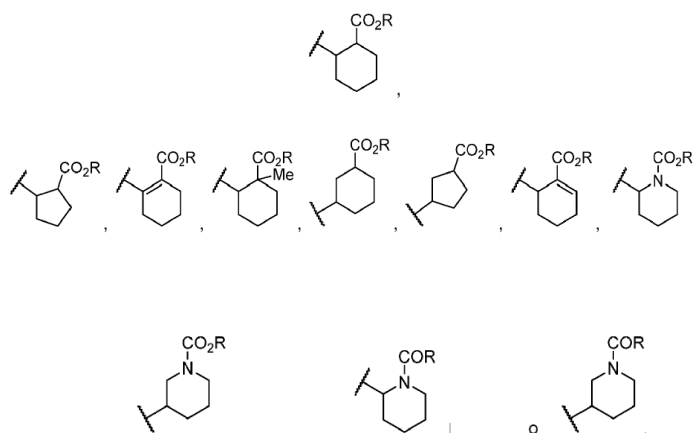
En diversas modalidades, L es alquilo C₁₋₆CONR₂. En algunos casos, L es CH₂CONHMe, CH₂CONMe₂, CH₂CH₂CONHMe, CH₂CH₂CONMe₂, CH₂CH(Me)CONHMe, CH₂CH(Me)CONMe₂, C(Me)(Et)CONHCH₂CF₃, CH₂CONHCH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH₂CO₂H, CH₂CONHCH(Me)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(Me)CO₂H, CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂H, CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CONH₂, CH₂CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CONH₂, CH₂CONHCH₂CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH₂CO₂Me, CH₂CONHCH(Me)CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(Me)CO₂Me, CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂Me, CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂Me, CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂Me, CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂Me,



En algunos casos, L es alquilo C_{1-6} -CO₂R. Por ejemplo, L puede ser CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH=CHCO₂H, CH₂CH=CHCO₂H, CH(CMe₃)CO₂H, CH₂CH(CMe₃)CO₂H, CH₂CH(Me)CO₂H, CH(Me)CO₂H, CH(Me)CH₂CO₂H, CH₂CO₂Me, CH₂CH₂CO₂Me, CH=CHCO₂Me, CH₂CH=CHCO₂Me, CH(CMe₃)CO₂Me, CH₂CH(CMe₃)CO₂Me, CH₂CH(Me)CO₂Me, CH(Me)CO₂Me, CH(Me)CH₂CO₂Me, CH₂CO₂Et, CH₂CH₂CO₂Et, CH=CHCO₂Et, CH₂CH=CHCO₂Et, CH(CMe₃)CO₂Et, CH₂CH(CMe₃)CO₂Et, CH₂CH(Me)CO₂Et, CH(Me)CO₂Et, CH(Me)CH₂CO₂Et, CH₂CO₂CMe₃, CH₂CH₂CO₂CMe₃, CH=CHCO₂CMe₃, CH₂CH=CHCO₂CMe₃, CH(CMe₃)CO₂CMe₃, CH₂CH(CMe₃)CO₂CMe₃, CH₂CH(Me)CO₂CMe₃, CH(Me)CO₂CMe₃ o CH(Me)CH₂CO₂CMe₃.

En algunos casos, L es alquilo C_{1-6} -NRC(O)R, alquilo C_{1-6} -NRC(O)OR o alquilo C_{1-6} -NRC(O)NR. Por ejemplo, L puede ser CH₂CH₂NHCOMe, CH₂CH₂NHCO₂CMe₃, CH₂CH₂NHCONHMe, CH₂CH₂NHCO₂Me o CH₂CH₂NHCONMe₂.

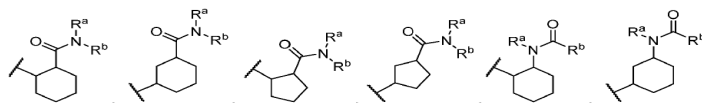
En algunos casos, L es X-A, donde X es un enlace, CH₂ o CH₂CH₂; y A es



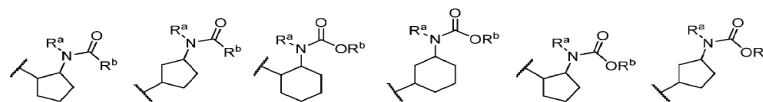
En algunas modalidades aquí, R es H, Me, Et o CMe₃.

En algunos casos, L es cicloalquilo C_{5-6} -CONR₂, cicloalquilo C_{5-6} -NRCONR₂, cicloalquilo C_{5-6} -NRCOR, cicloalquilo C_{5-6} -COR o cicloalquilo C_{5-6} -NR₂. Por ejemplo, L puede ser X-A; X es un enlace, CH₂ o CH₂CH₂; y A es

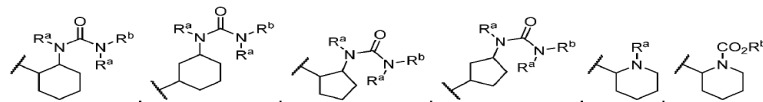
5



10



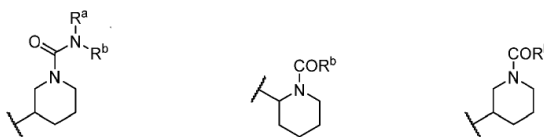
15



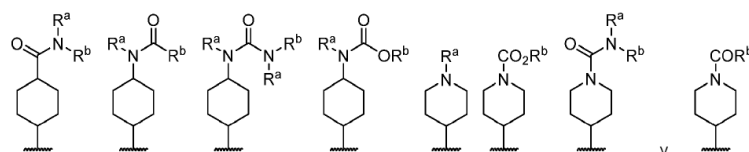
20



25



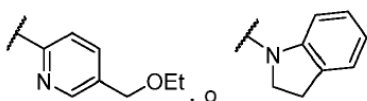
30



35

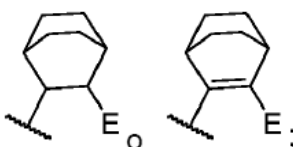
cada R^a es independientemente H o Me; y cada R^b es independientemente H, Me, CMe_3 , $(CH_2CH_2O)_3Et$, $CH_2O(CH_2CH_2O)_2Et$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_3Me$, $(CH_2)_5O(CH_2)_4Me$, $(CH_2)_4O(CH_2)_4Me$, $CH_2CH_2O(CH_2)_5OEt$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_4Me$, $(CH_2)_5OCH_2CH_2OEt$, $(CH_2)_4OCH_2CH_2OEt$, $CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_4Me$, piridinilo o

45



En algunos casos, L es

50

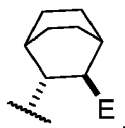


55

60

E es CO_2R^a , $CONR^aR^b$, NR^aR^b , $NR^aCONR^aR^b$, NR^aCOR^a ; o $NR^aCO_2R^a$; cada R^a es independientemente H, Me, Et o CMe_3 ; y cada R^b es independientemente H, Me, Et, $CH_2CONHMe$, CH_2CONMe_2 o CH_2CONH_2 . En algunos casos, L es

65



5

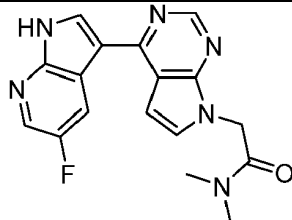
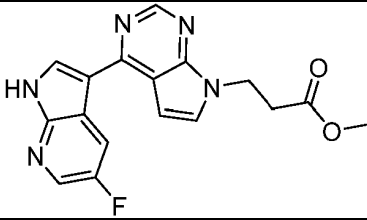
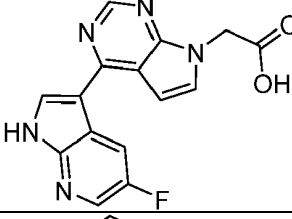
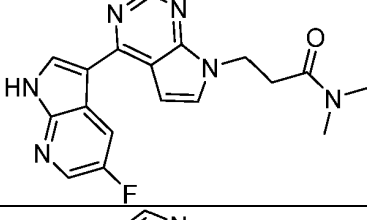
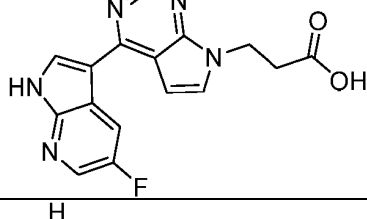
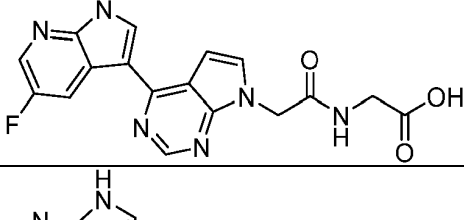
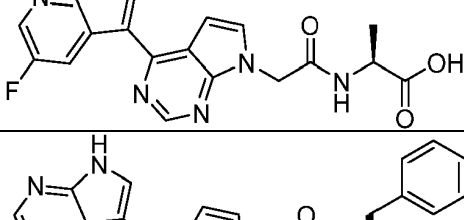
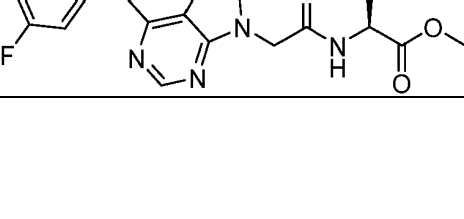
10 En algunos aspectos, por cualquiera de las fórmulas I-III, cada R^2 y R^3 son independientemente, H, F o Cl. En varios casos, al menos un R^2 es F. En algunos casos, al menos un R^2 es Cl. En algunos casos, un R^2 es F y el otro R^2 es F o Cl. En algunos casos, al menos un R^2 es H. En algunos casos, cada R^2 es H. En algunos casos, al menos un R^2 es fenilo, piridinilo, hidroxifenilo, CF_3 , $-C\equiv C-CH_2$ ciclopropilo, $-C=C$ -ciclopropilo, furanilo, tienilo, metilo, imidazolilo, $CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2$ pyridinyl, $-C\equiv C-(CH_2)_2SCH_3$, CN, $-(CH_2)_4SCH_3$, $-(CH_2)_4CN$, CO_2H , $CONHCH_3$, $-C\equiv C-(CH_2)_2CN$, $CON(CH_3)_2$, $CO_2CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, fluoropiridinilo, cloropiridinilo o cianopiridinilo. En algunos casos, R^3 es H.

15 Se entiende que las selecciones de valores de cada variable son aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

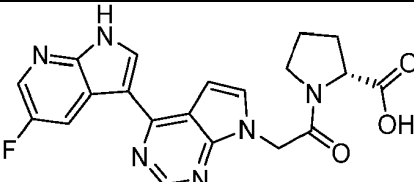
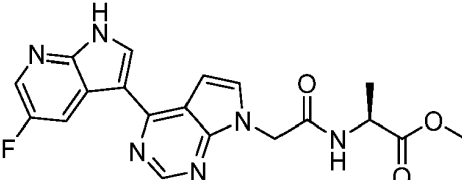
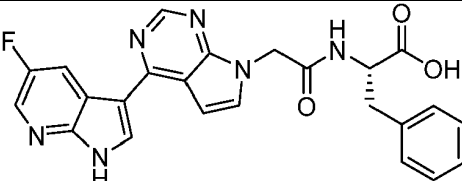
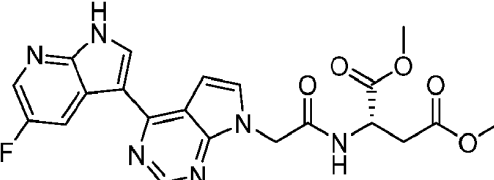
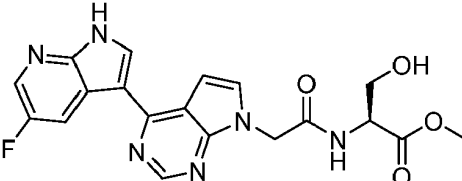
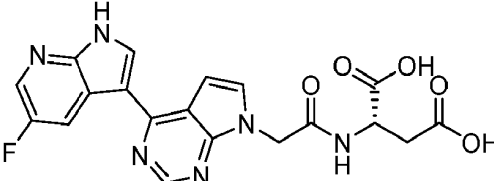
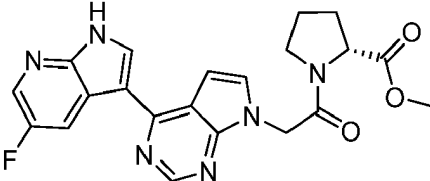
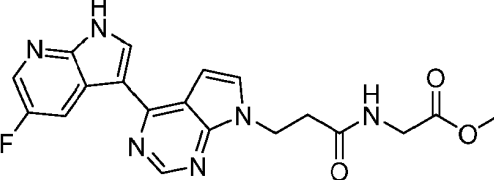
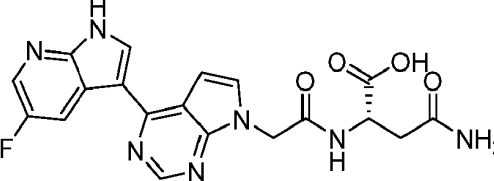
20 Los compuestos específicos contemplados incluyen los compuestos en las siguientes tablas. Los compuestos que muestran estereocentros particulares indican al menos una estereoisomería relativa. Los compuestos que tienen un centro quiral sin indicación de una estereoisomería particular indican una mezcla de estereocentros en ese centro quiral.

25 El compuesto puede ser un compuesto como se enumera en la Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

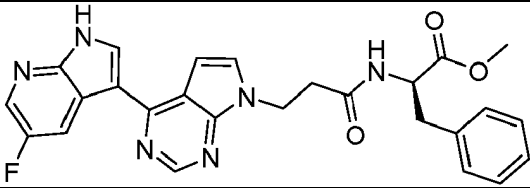
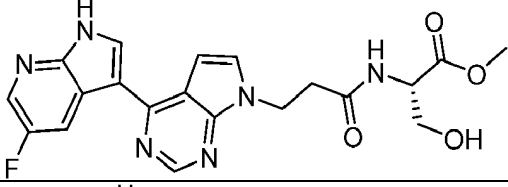
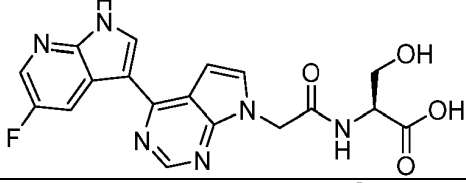
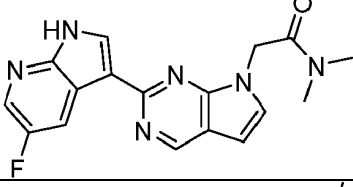
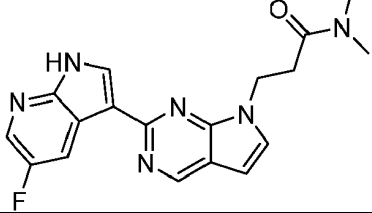
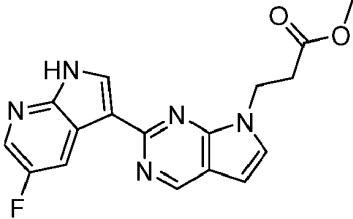
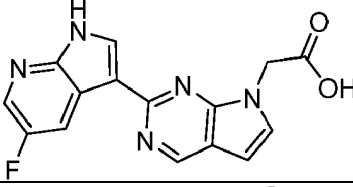
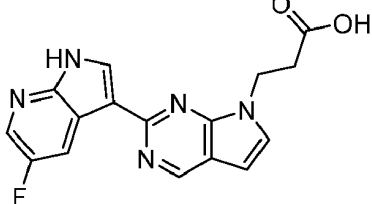
TABLA A

A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	

(Continuación)

A9	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	
A15	
A16	
A17	

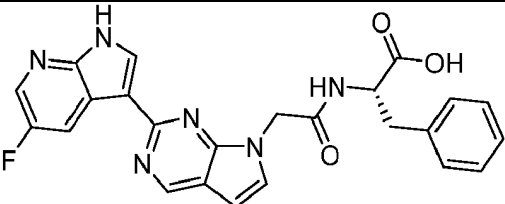
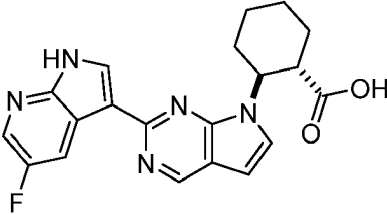
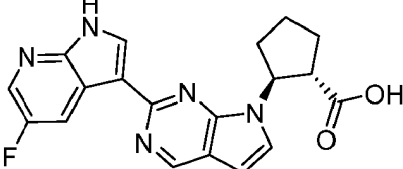
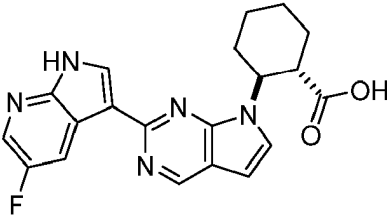
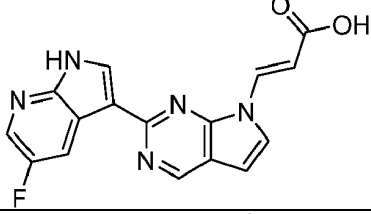
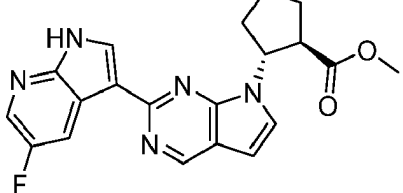
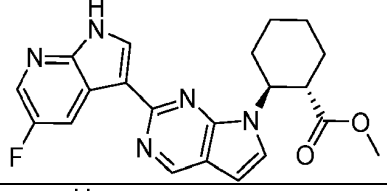
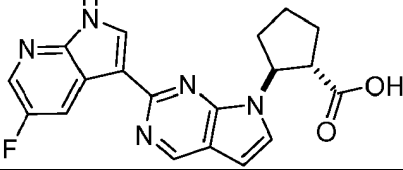
(Continuación)

A18	
A19	
A20	
B1	
B2	
B3	
B4	
B5	

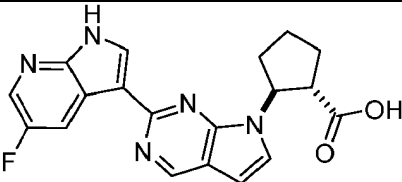
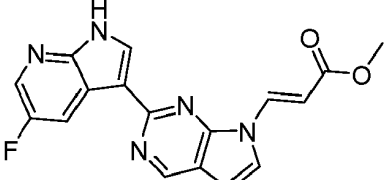
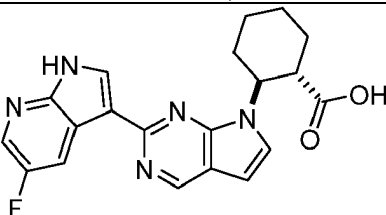
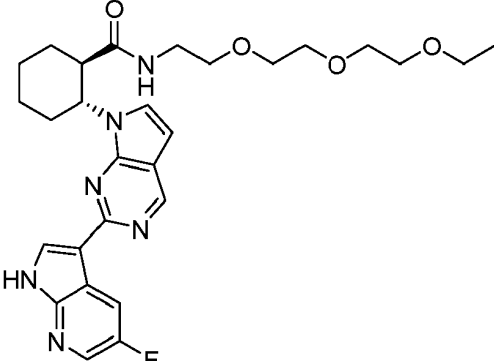
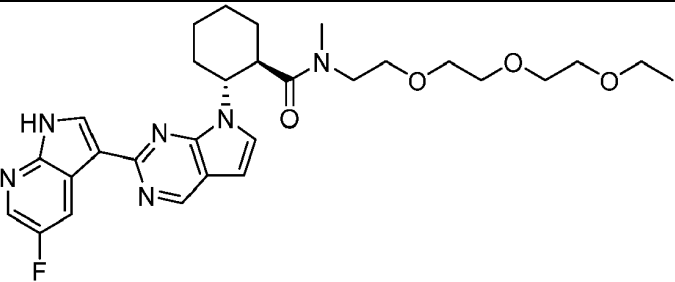
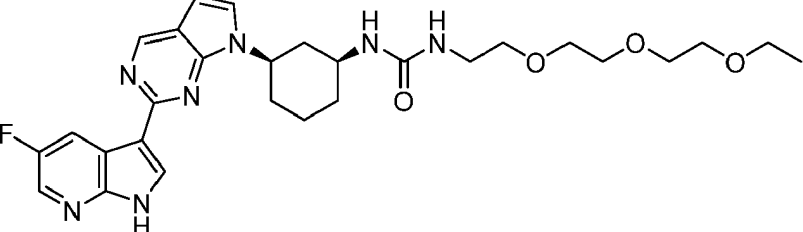
(Continuación)

B6	
B7	
B8	
B9	
B10	
B11	
B12	
B13	

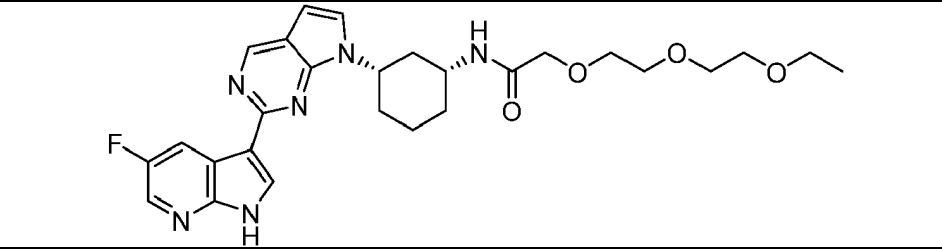
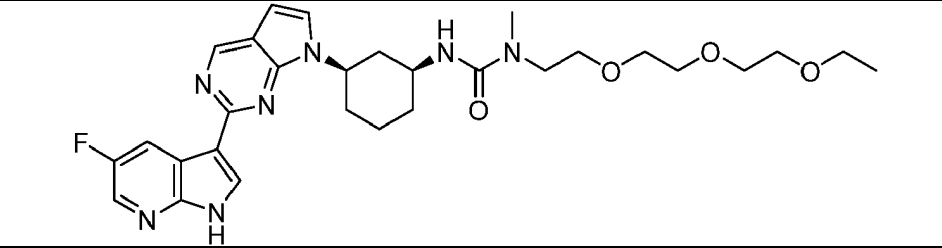
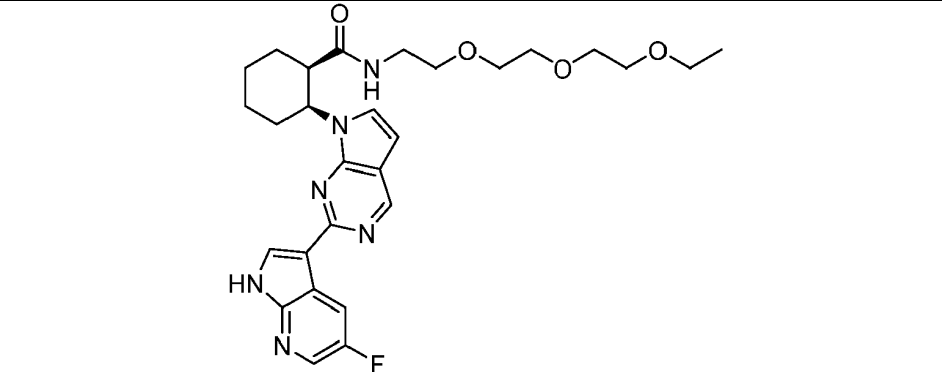
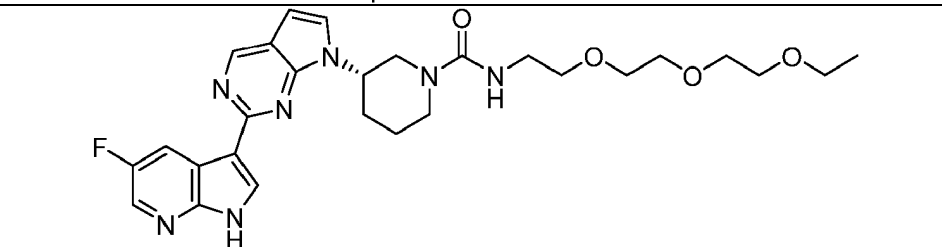
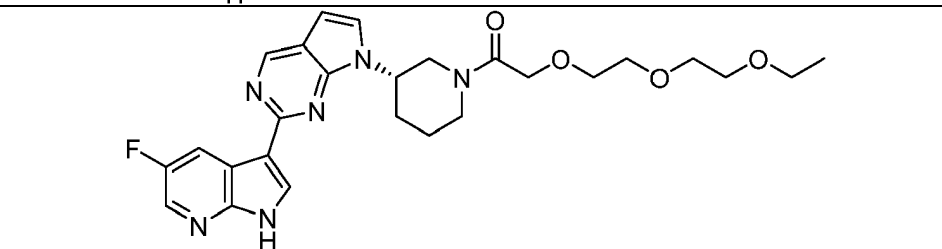
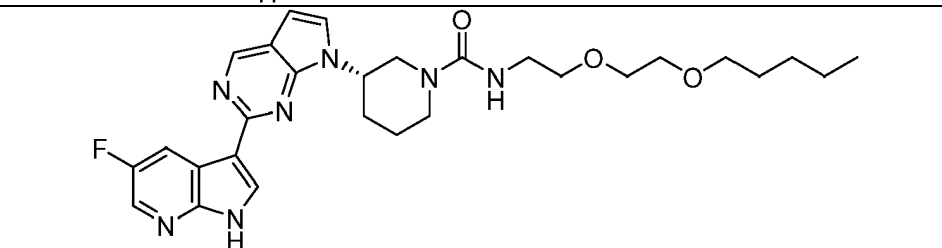
(Continuación)

B14	
B15	
B16	
B17	
B18	
B19	
B20	
B21	

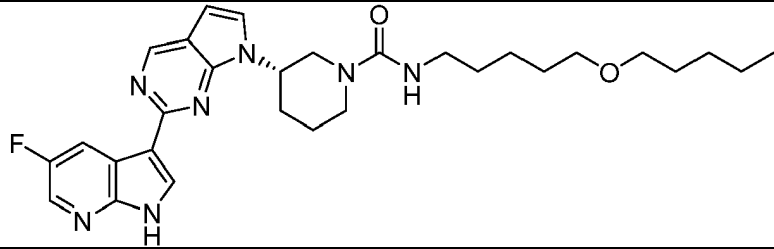
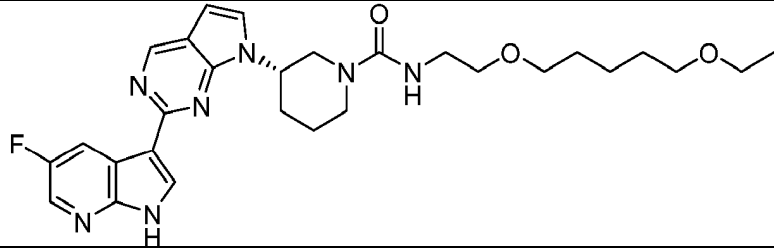
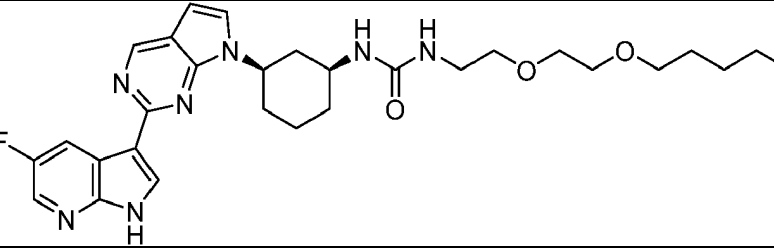
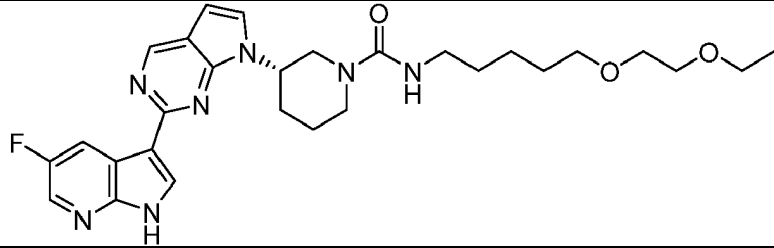
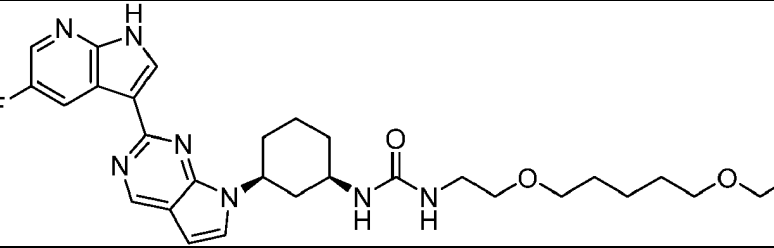
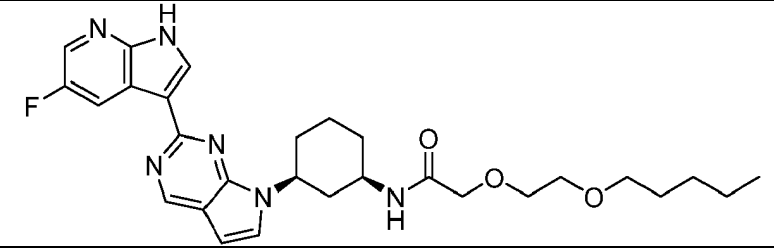
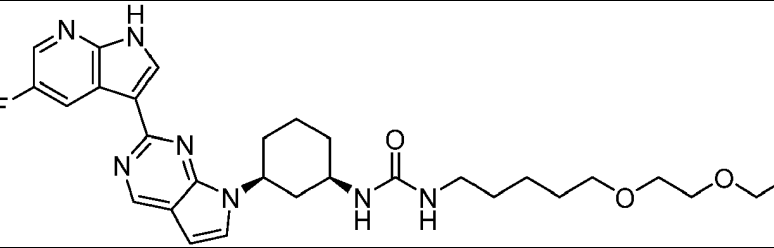
(Continuación)

B22	
B23	
B24	
B25	
B26	
B27	

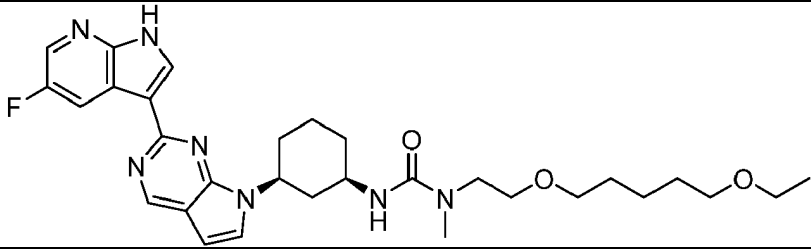
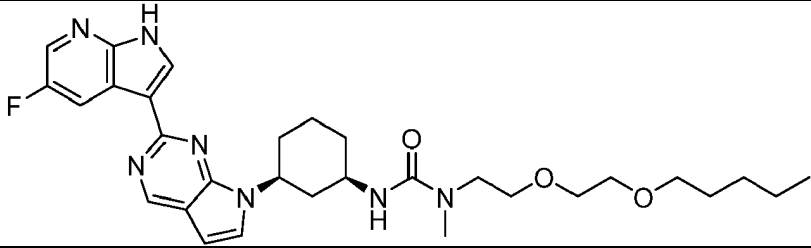
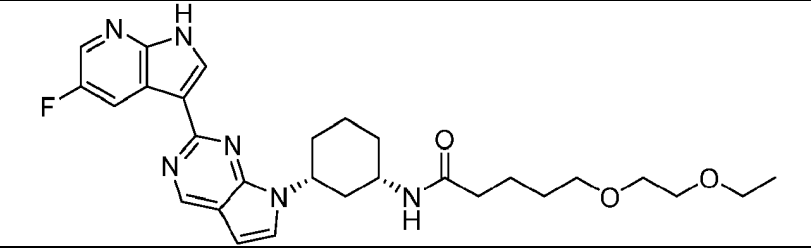
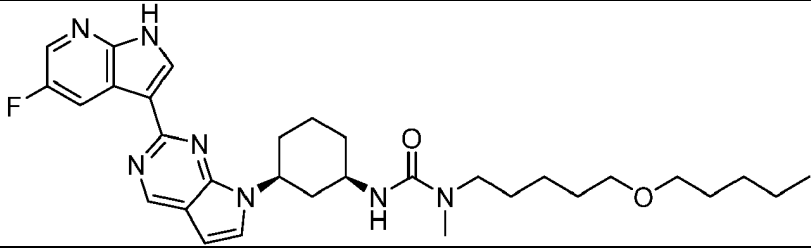
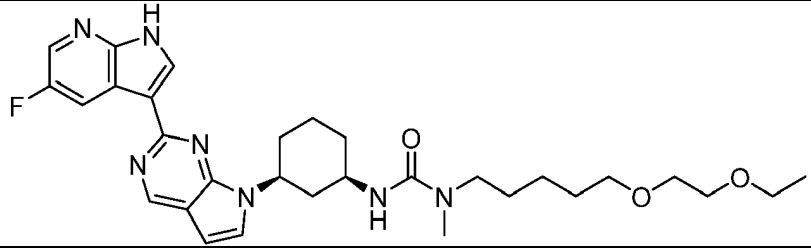
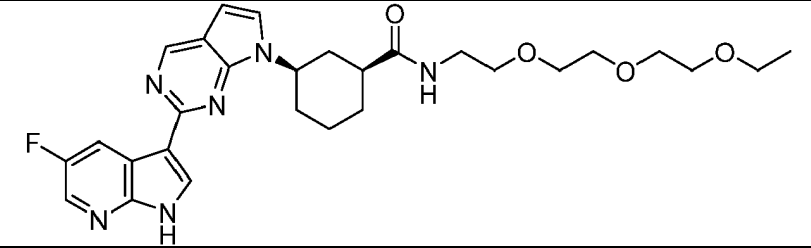
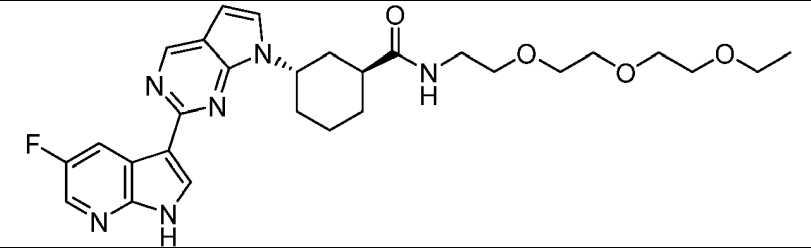
(Continuación)

B28	
B29	
B30	
B31	
B32	
B33	

(Continuación)

B34	
B35	
B36	
B37	
B38	
B39	
B40	

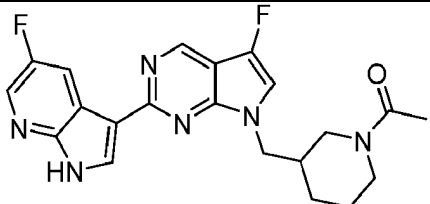
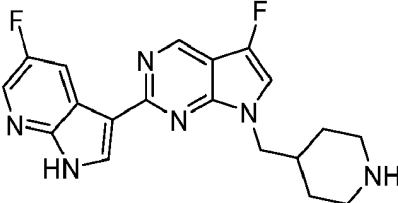
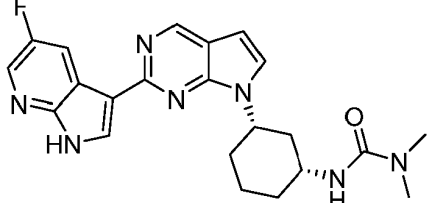
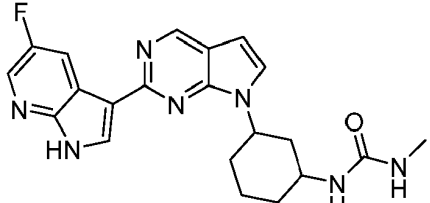
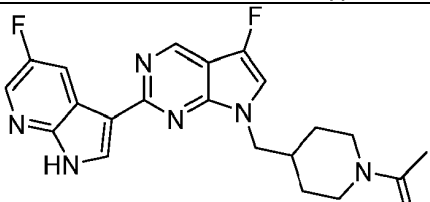
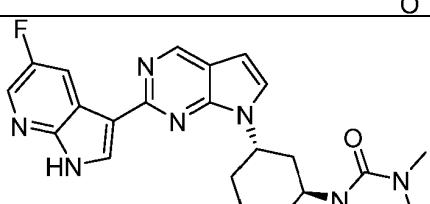
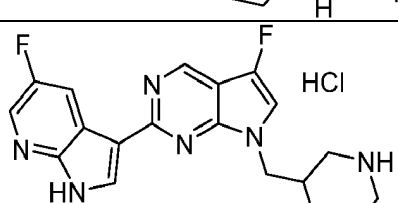
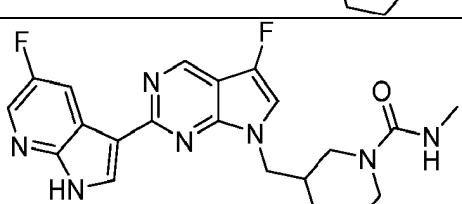
(Continuación)

B41	
B42	
B43	
B44	
B45	
B46	
B47	

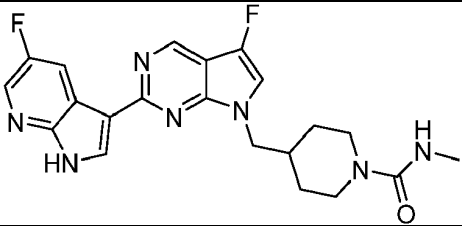
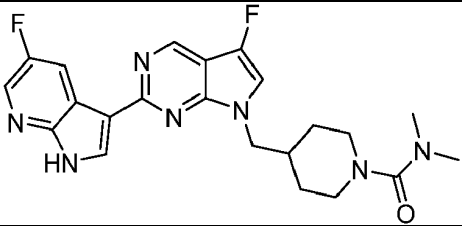
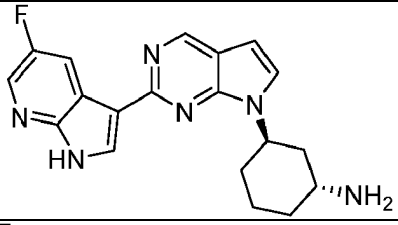
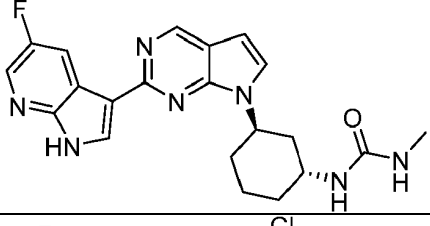
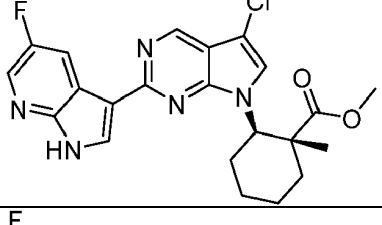
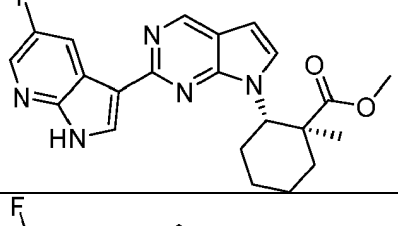
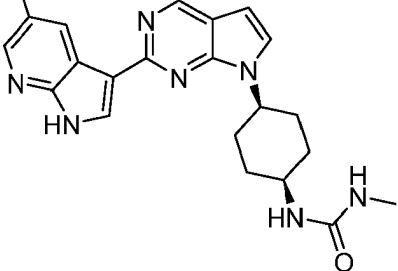
(Continuación)

B48	
B49	
B50	
B51	
B100	
B52	
B53	

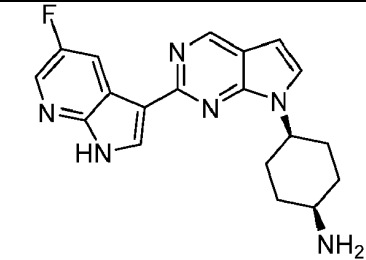
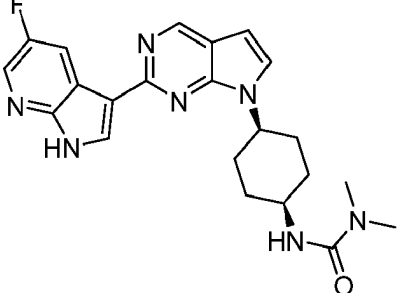
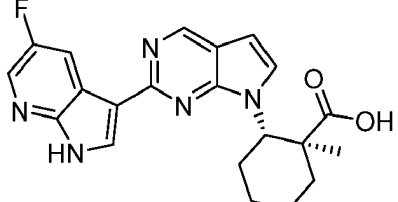
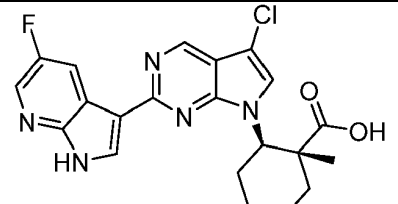
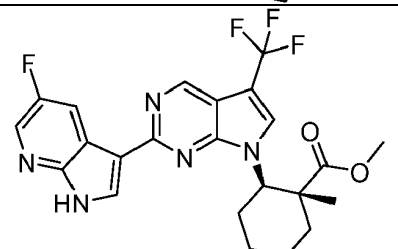
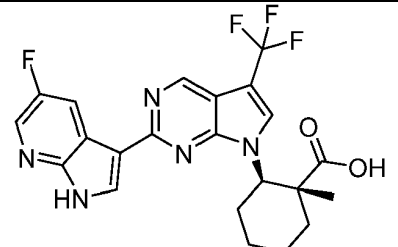
(Continuación)

B54	
B55	
B56	
B57	
B58	
B59	
B60	
B61	

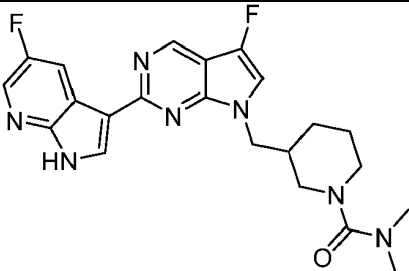
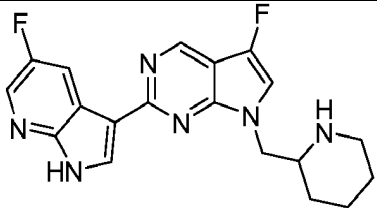
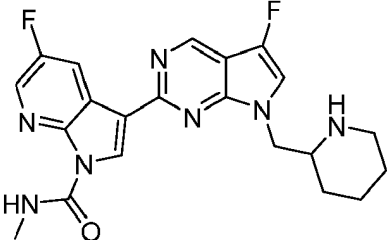
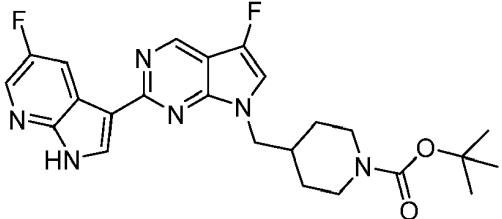
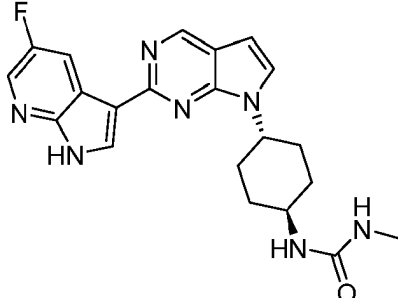
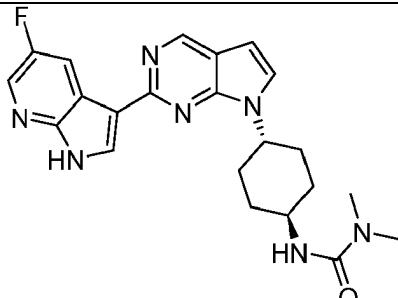
(Continuación)

B62	
B63	
B64	
B65	
B66	
B67	
B68	

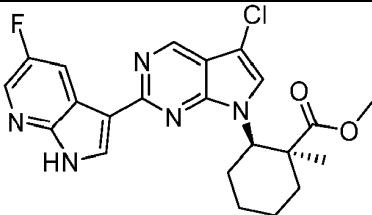
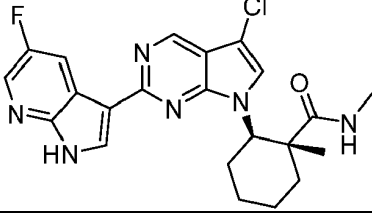
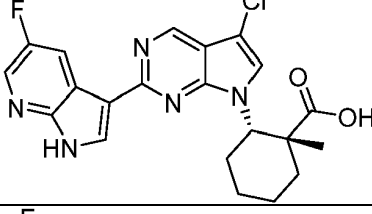
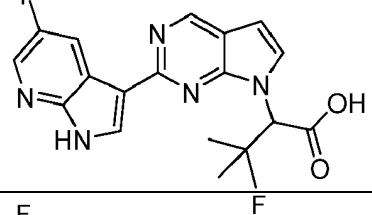
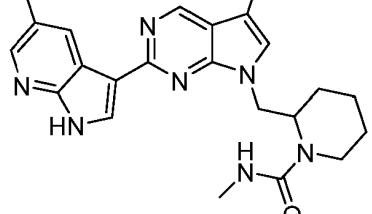
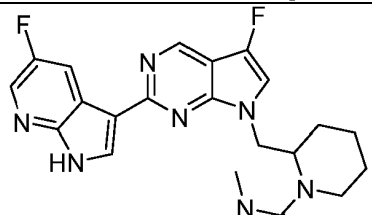
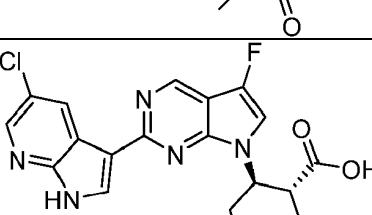
(Continuación)

B69	
B70	
B71	
B72	
B73	
B74	

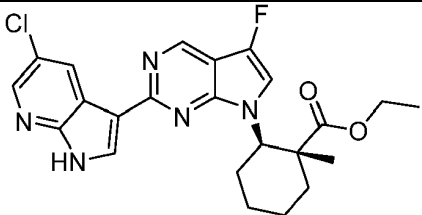
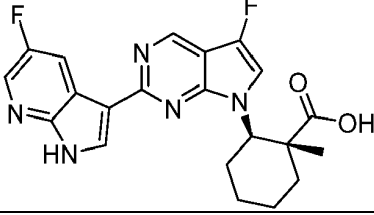
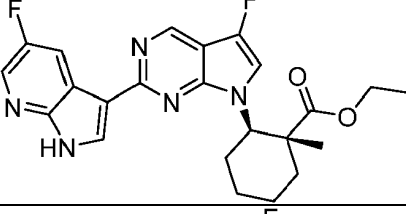
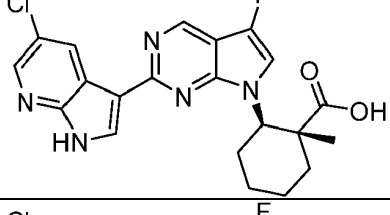
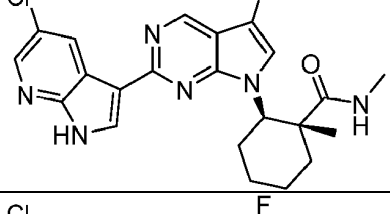
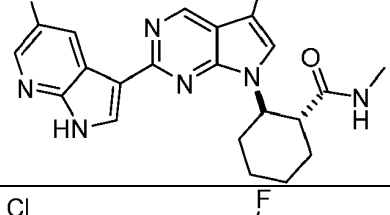
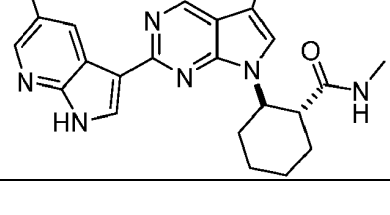
(Continuación)

B75	
B76	
B77	
B78	
B79	
B80	

(Continuación)

B81	
B82	
B83	
B84	
B85	
B86	
B87	

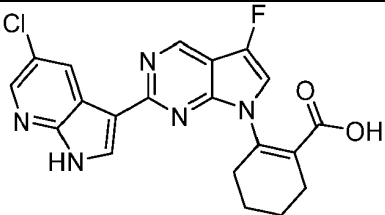
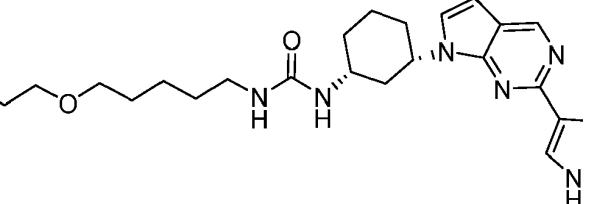
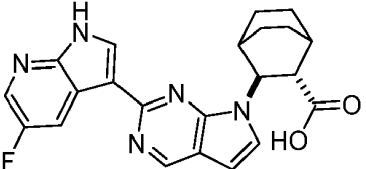
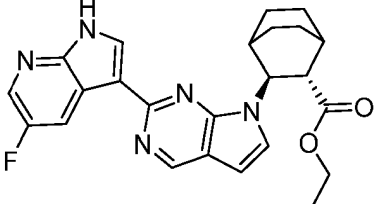
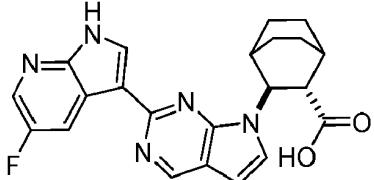
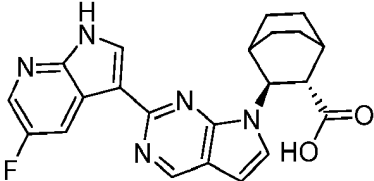
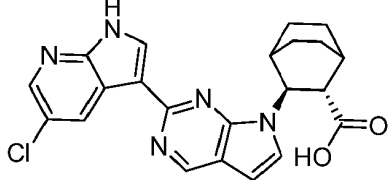
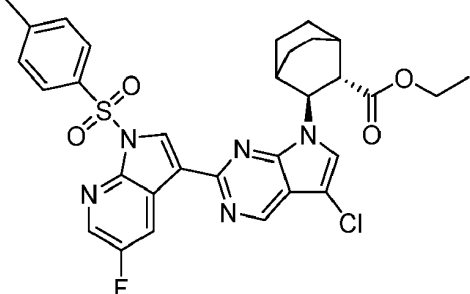
(Continuación)

B88	
B89	
B90	
B91	
B92	
B93	
B94	

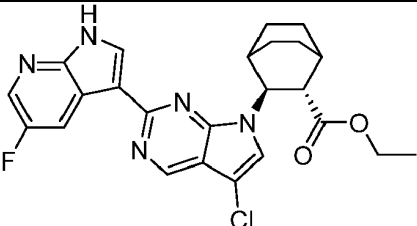
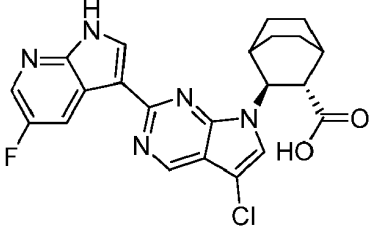
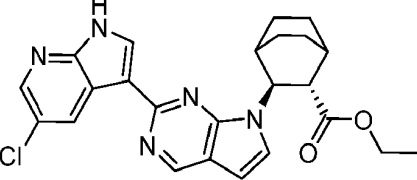
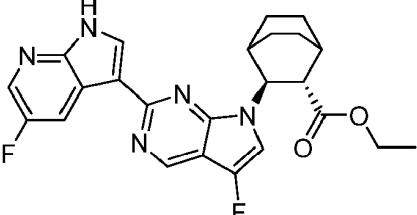
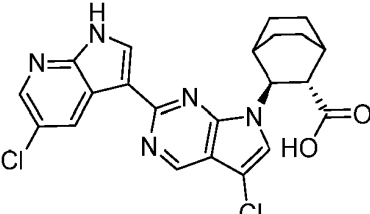
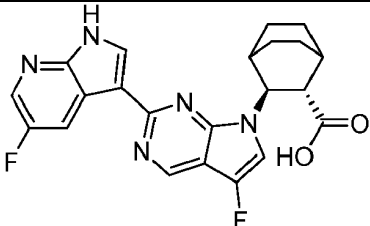
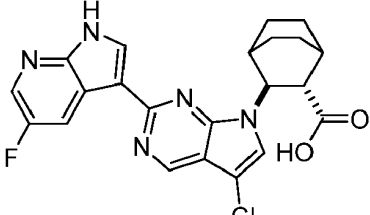
(Continuación)

B95	
B96	
B97	
B98	
B99	
B101	
B102	

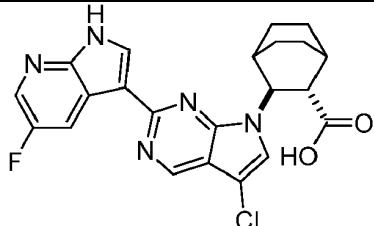
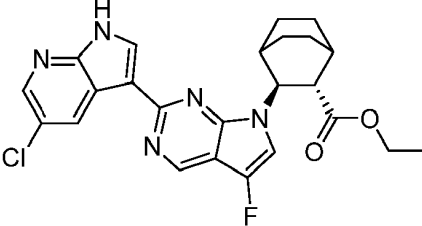
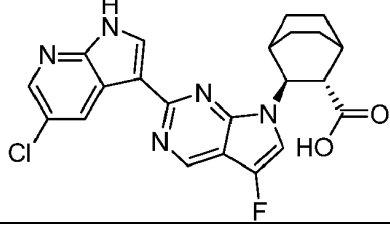
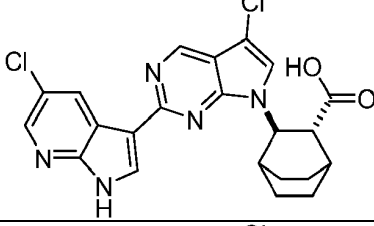
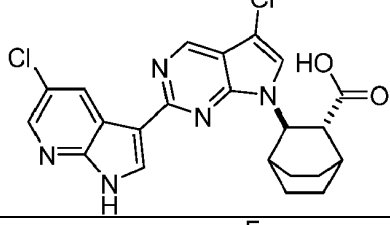
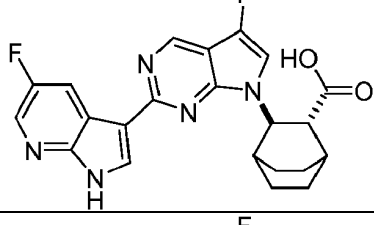
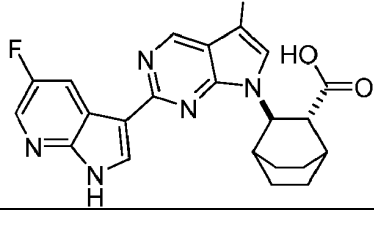
(Continuación)

B103	
B109	
B120	
B121	
B122	
B123	
B124	
B125	

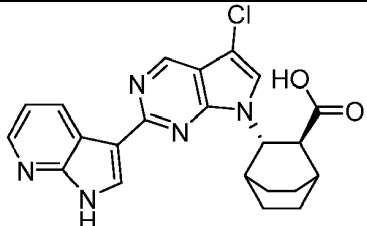
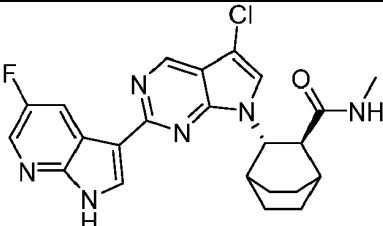
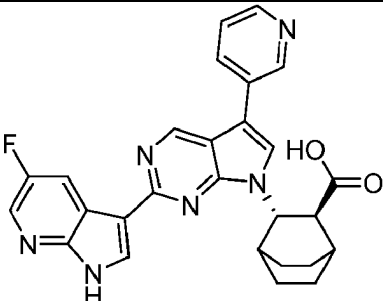
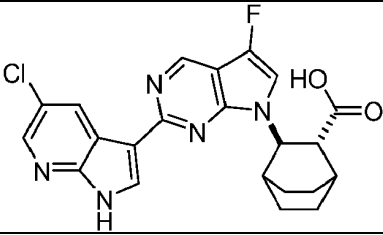
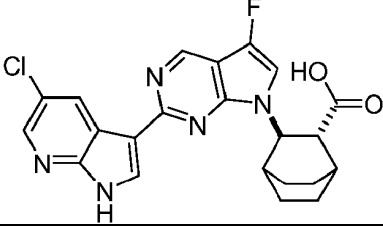
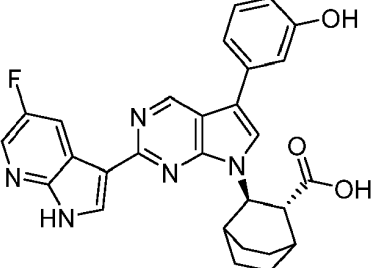
(Continuación)

B126	
B127	
B128	
B129	
B130	
B131	
B132	

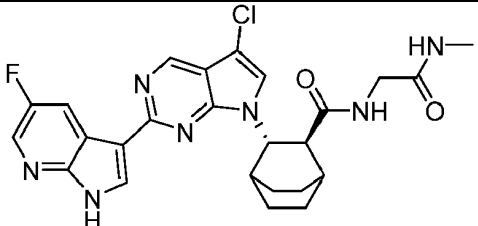
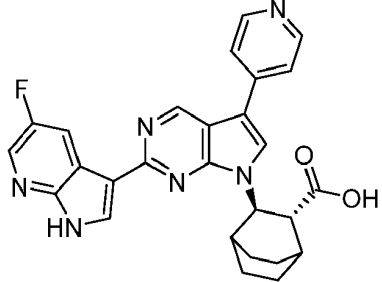
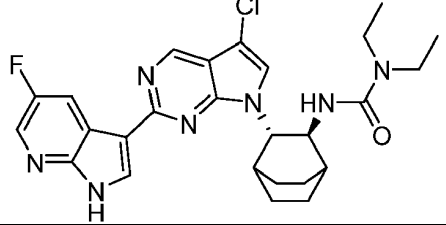
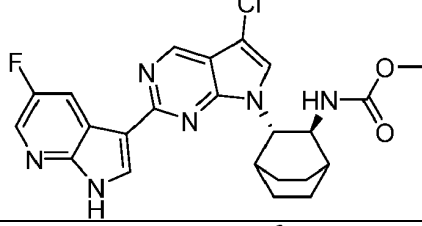
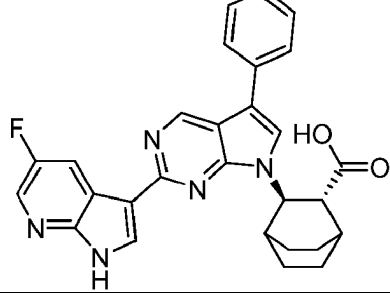
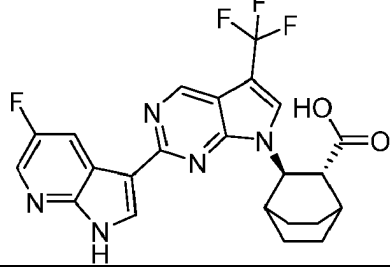
(Continuación)

B133	
B134	
B135	
B136	
B137	
B138	
B139	

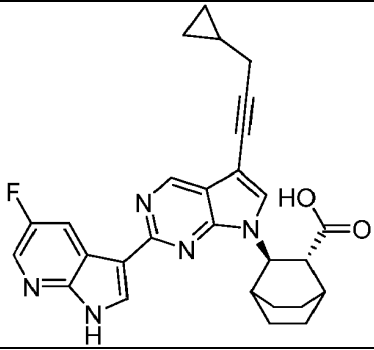
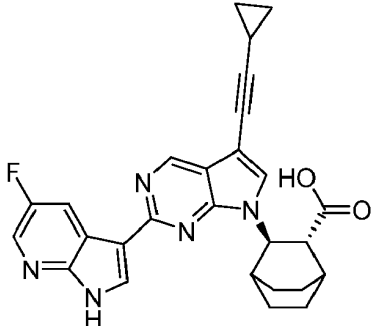
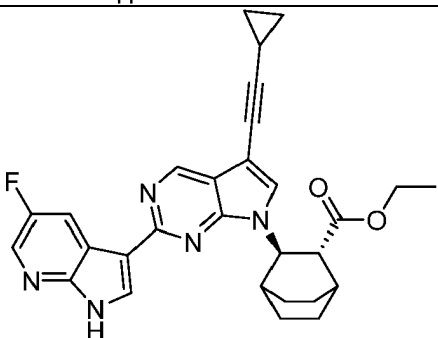
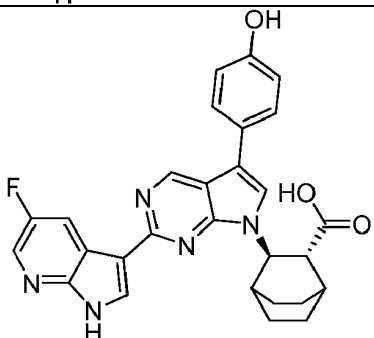
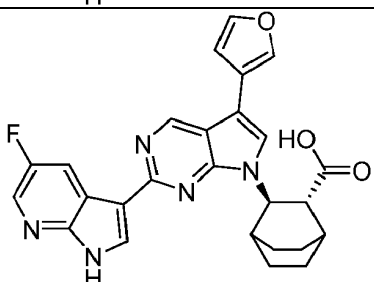
(Continuación)

B140	
B141	
B142	
B143	
B144	
B145	

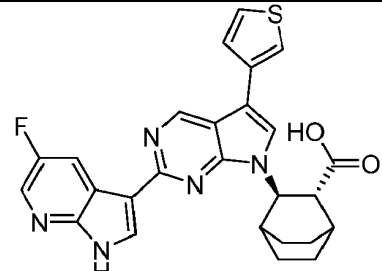
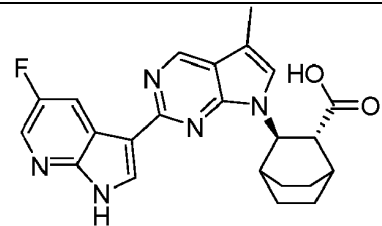
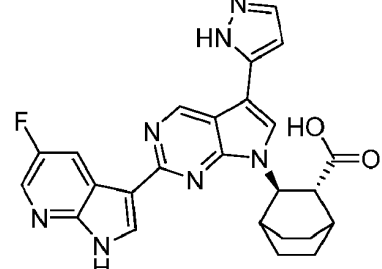
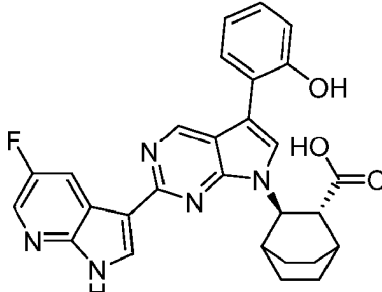
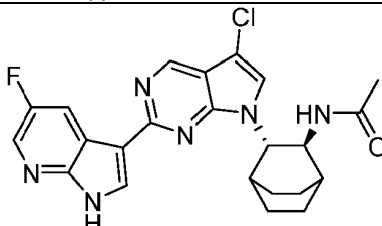
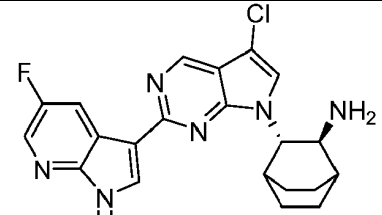
(Continuación)

B146	
B147	
B148	
B149	
B150	
B151	

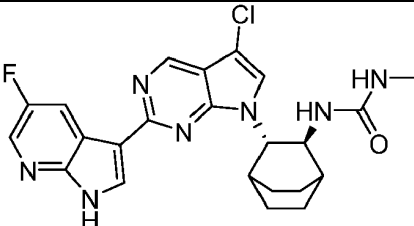
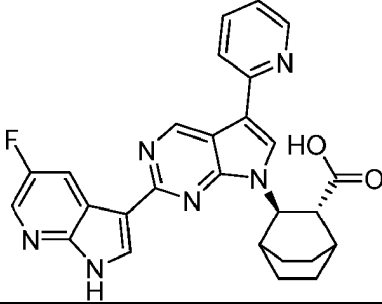
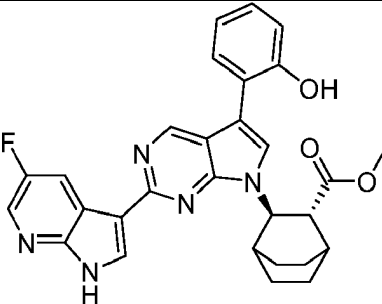
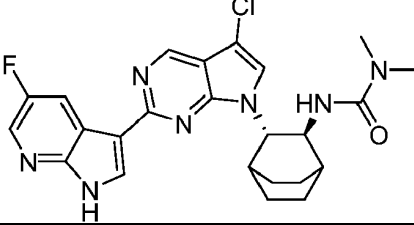
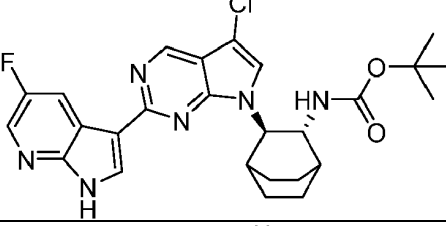
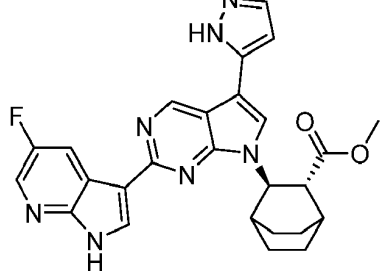
(Continuación)

B152	
B153	
B154	
B160	
B161	

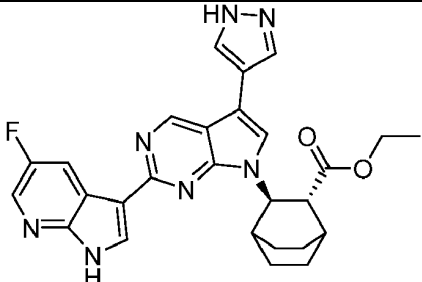
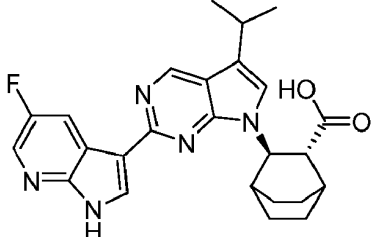
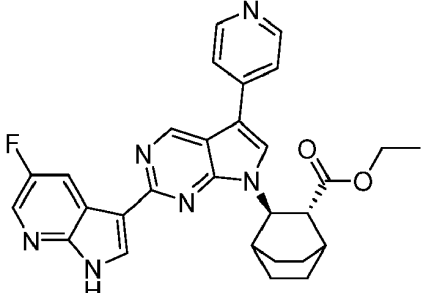
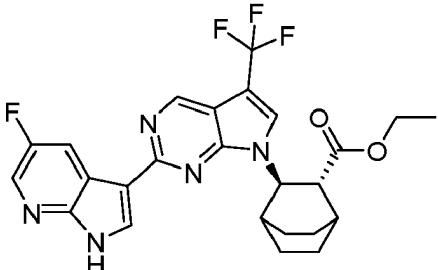
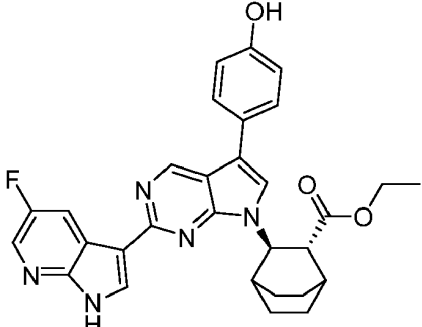
(Continuación)

B162	
B163	
B164	
B165	
B166	
B167	

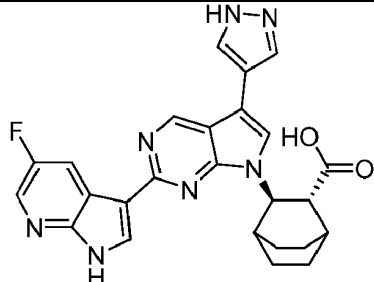
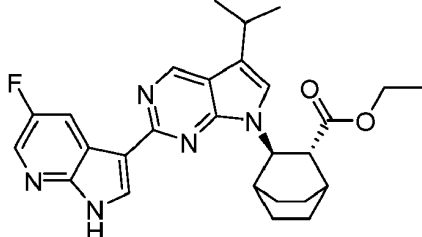
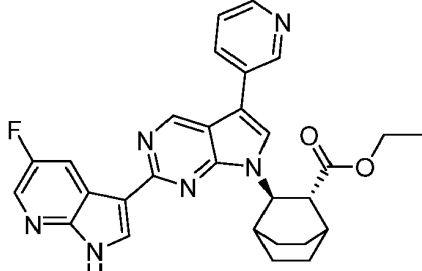
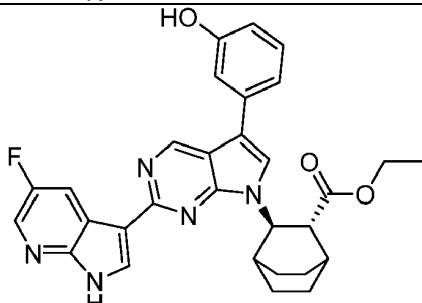
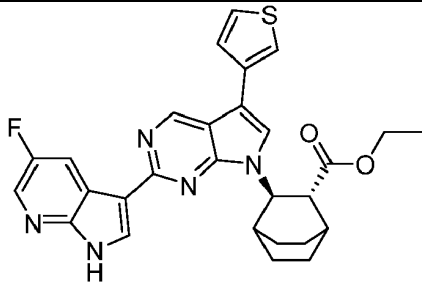
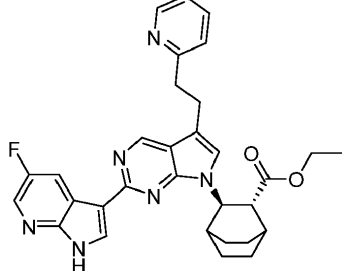
(Continuación)

B168	
B169	
B170	
B171	
B172	
B173	

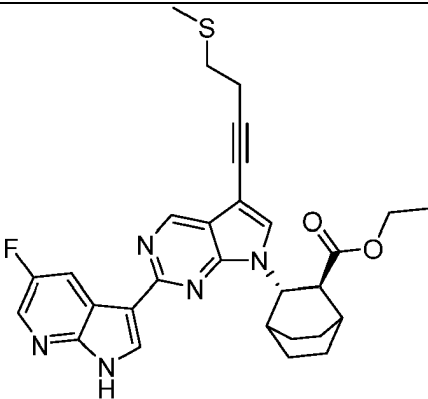
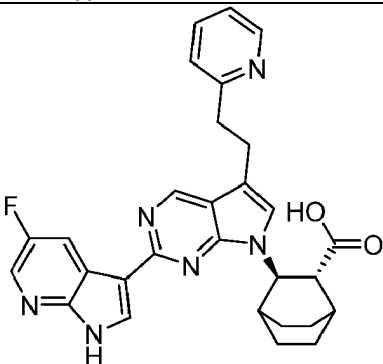
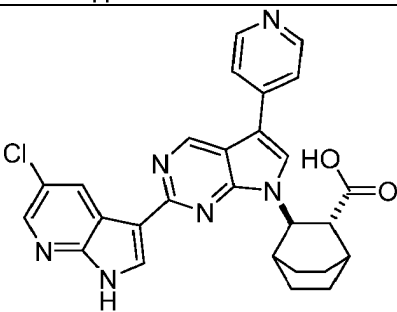
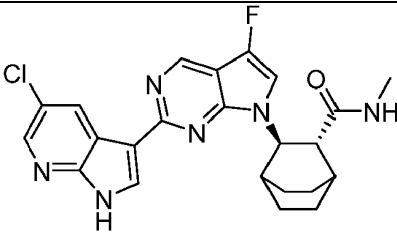
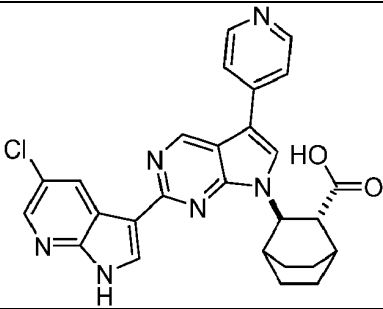
(Continuación)

B174	
B175	
B176	
B177	
B178	

(Continuación)

B179	
B180	
B181	
B182	
B183	
B184	

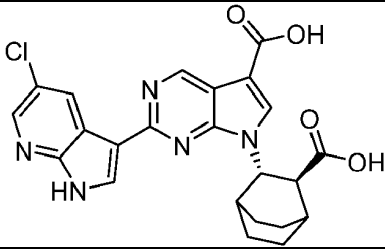
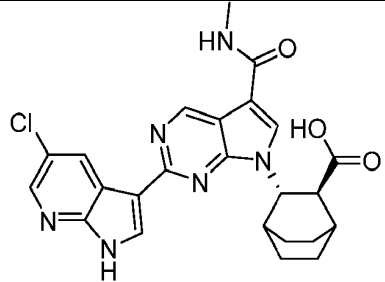
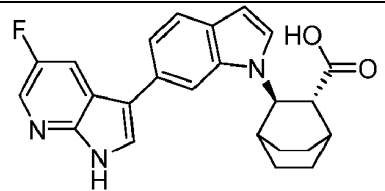
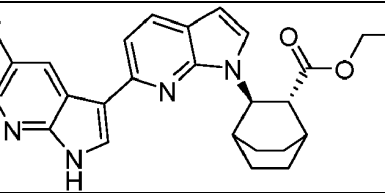
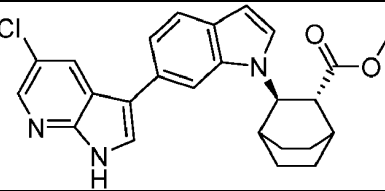
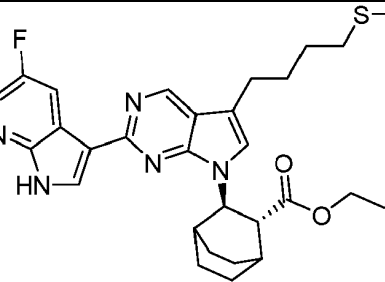
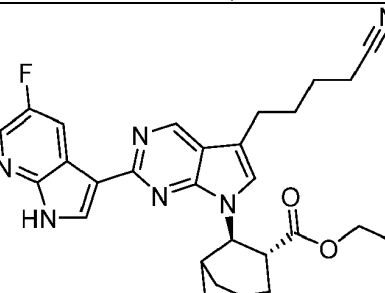
(Continuación)

B185	
B186	
B187	
B188	
B189	

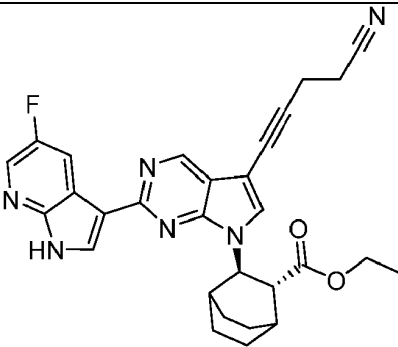
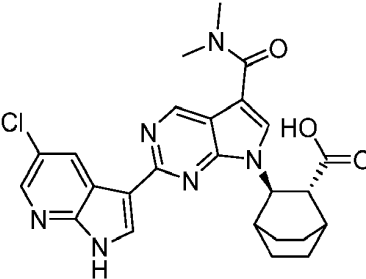
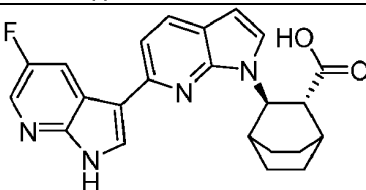
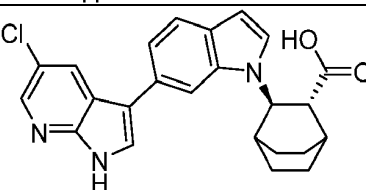
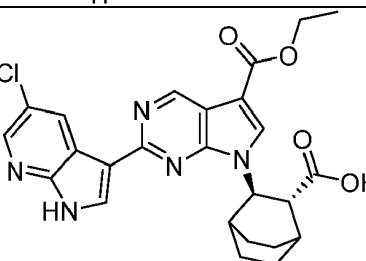
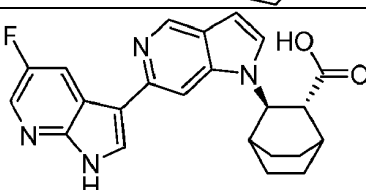
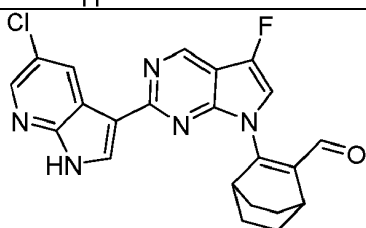
(Continuación)

B190	
B191	
B192	
B193	
B194	
B195	

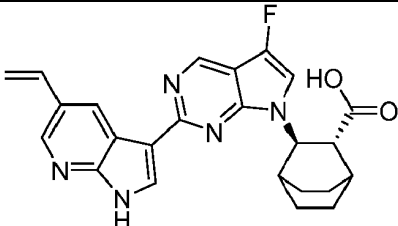
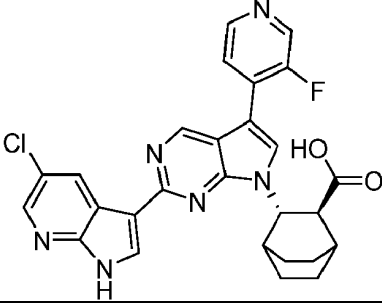
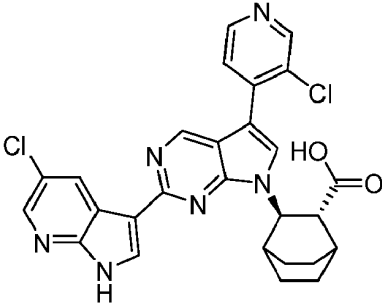
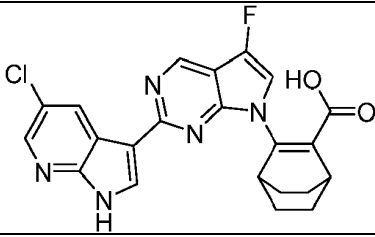
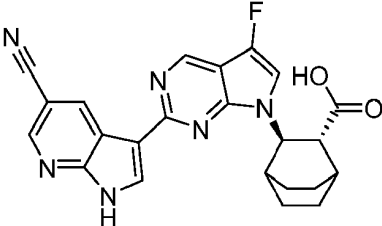
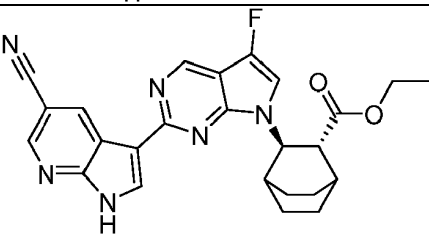
(Continuación)

B196	
B197	
B198	
B199	
B200	
B201	
B202	

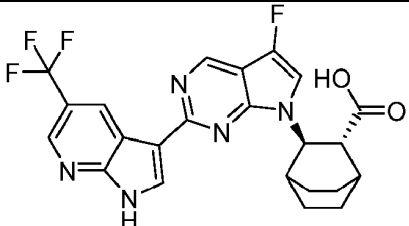
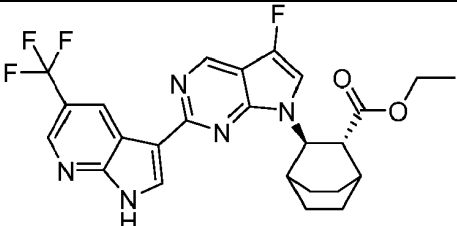
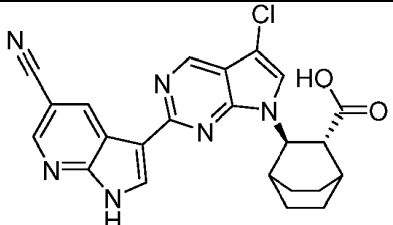
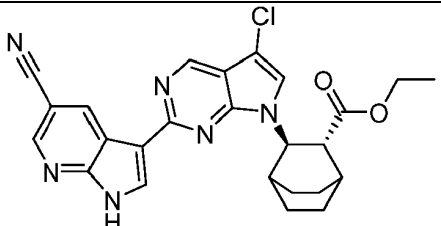
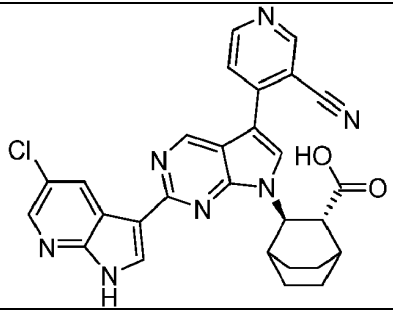
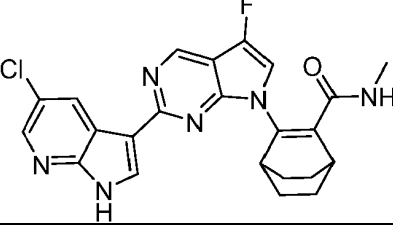
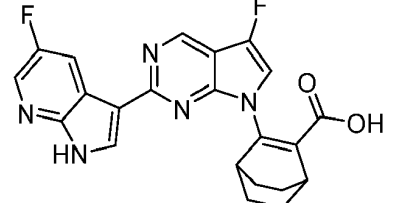
(Continuación)

B203	
B204	
B205	
B206	
B207	
B208	
B209	

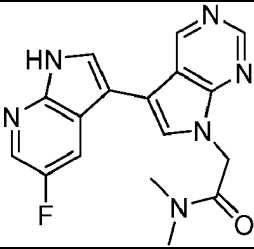
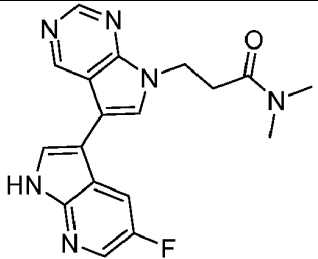
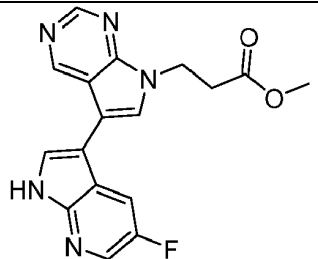
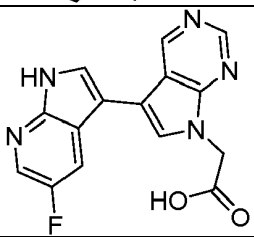
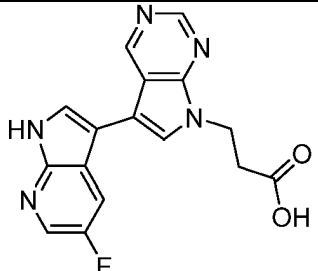
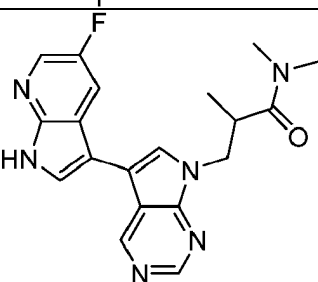
(Continuación)

B210	
B211	
B212	
B213	
B214	
B215	

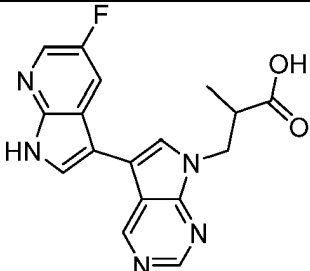
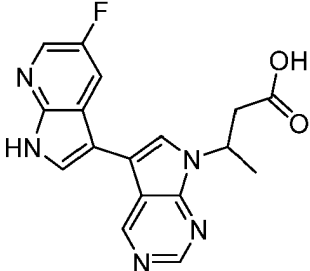
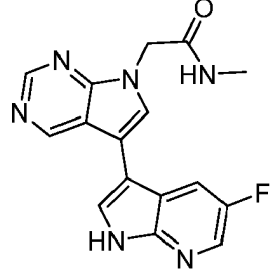
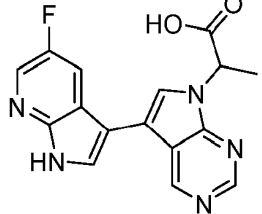
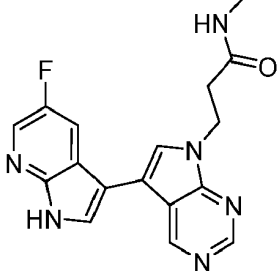
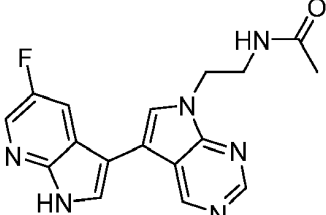
(Continuación)

B216	
B217	
B218	
B219	
B220	
B221	
B222	

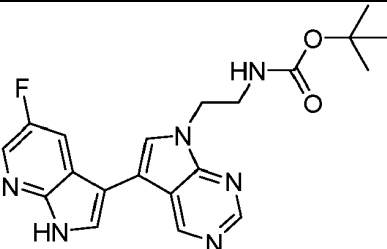
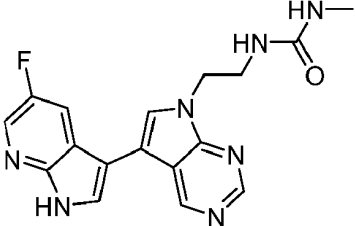
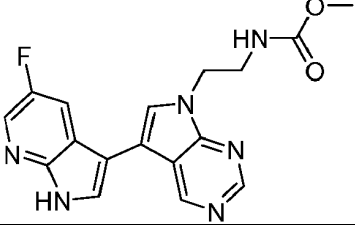
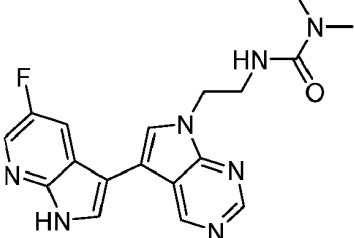
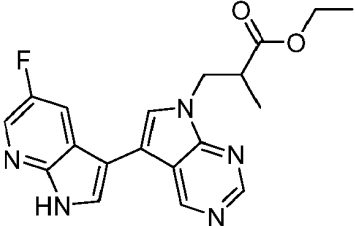
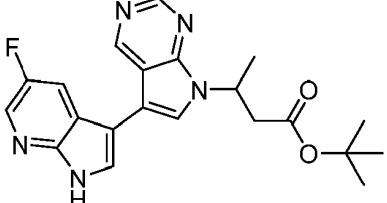
(Continuación)

C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	

(Continuación)

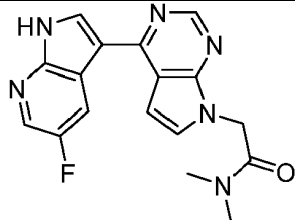
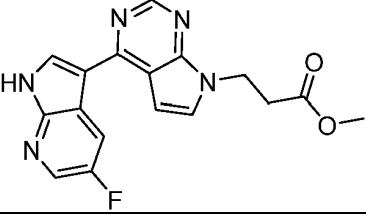
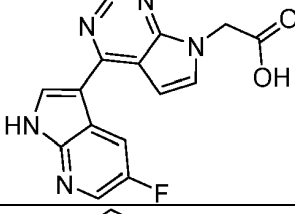
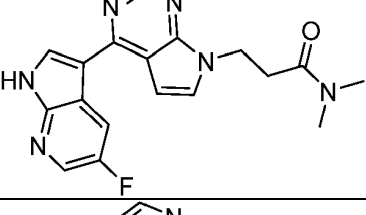
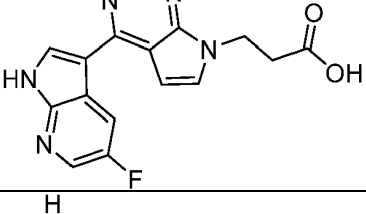
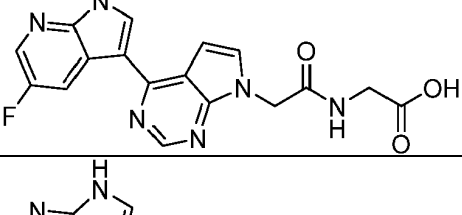
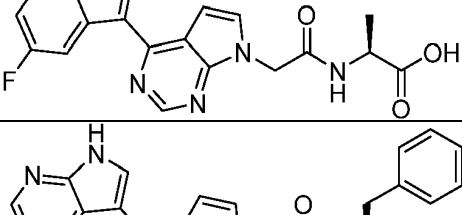
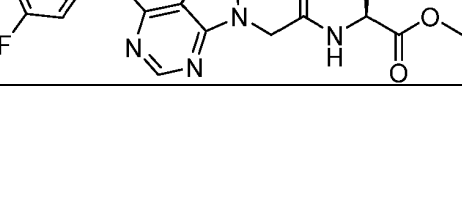
C7	
C8	
C9	
C10	
C11	
C12	

(Continuación)

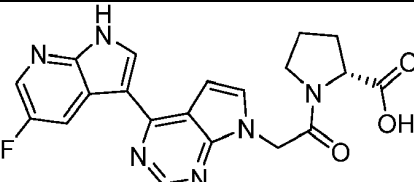
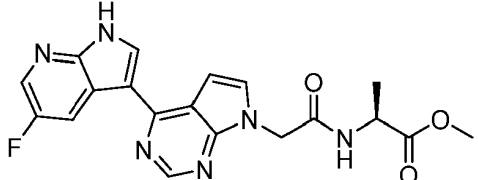
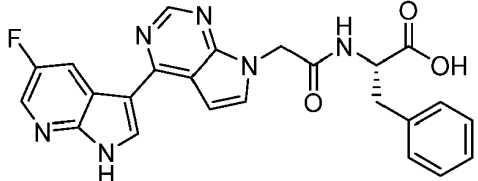
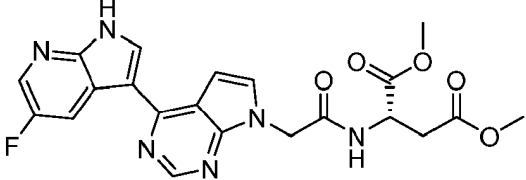
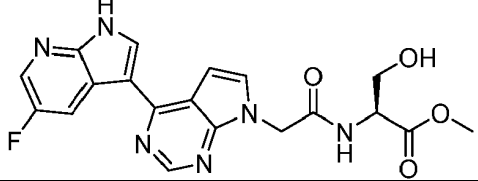
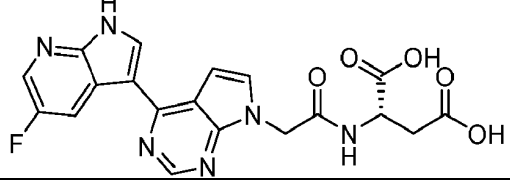
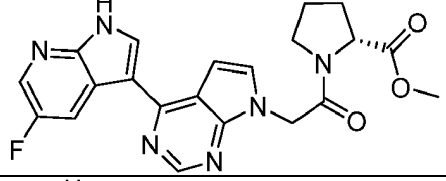
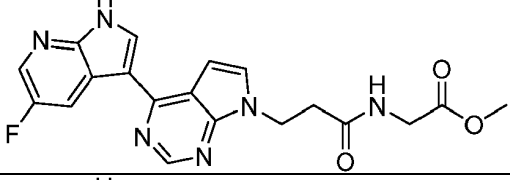
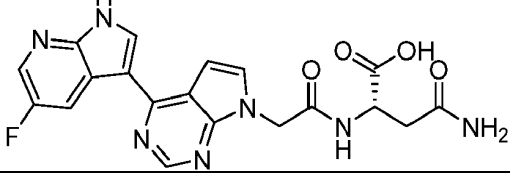
5	C13	
10		
15	C14	
20		
25	C15	
30		
35	C16	
40		
45	C17	
50		
55	C18	

Los compuestos específicos de Fórmula I incluyen los compuestos enumerados en la Tabla B, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:

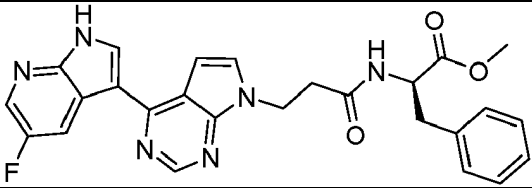
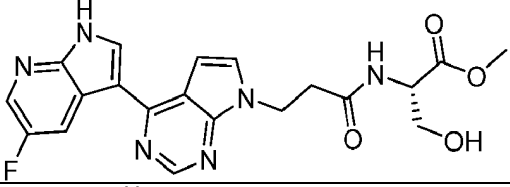
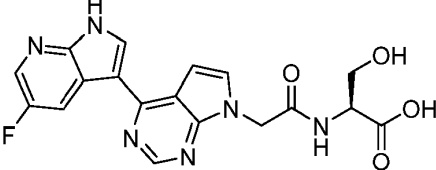
TABLA B

A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	

(Continuación)

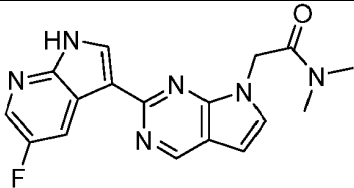
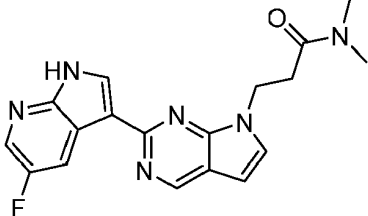
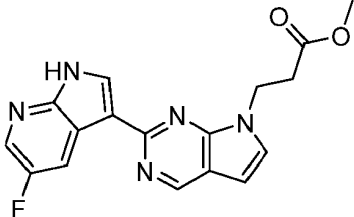
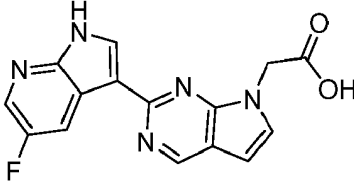
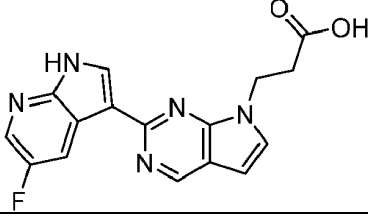
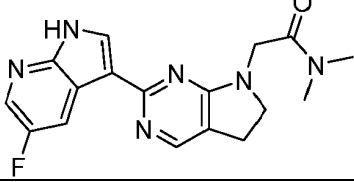
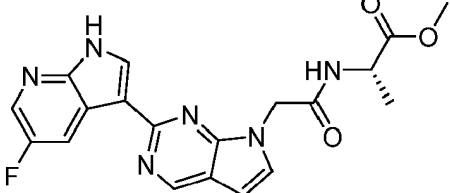
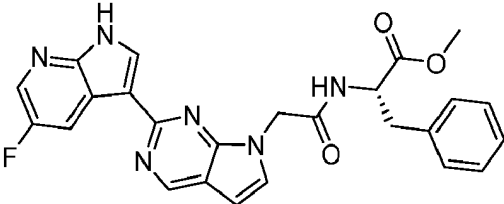
A9	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	
A15	
A16	
A17	

(Continuación)

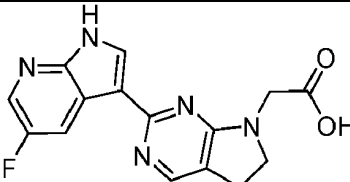
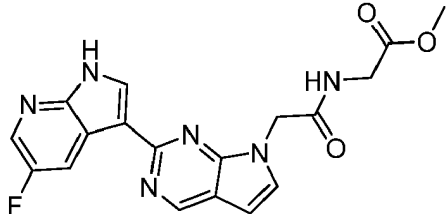
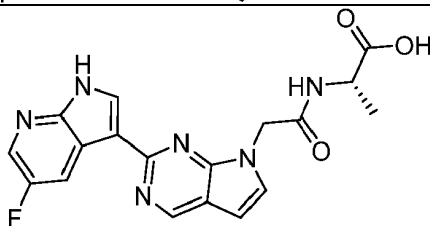
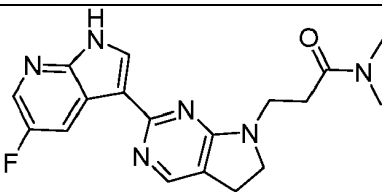
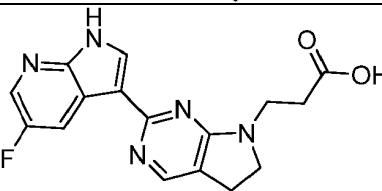
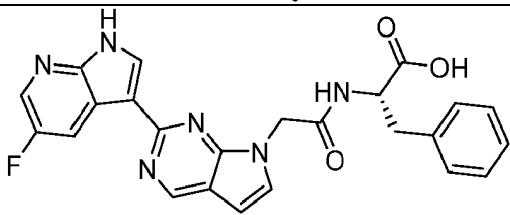
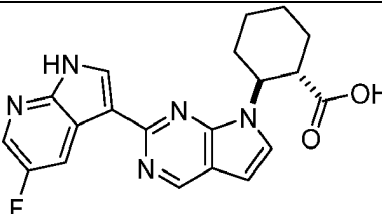
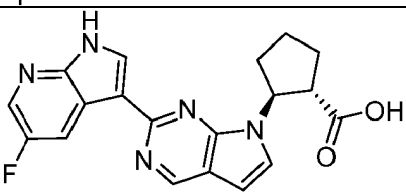
5	A18	
10	A19	
15	A20	

25 Los compuestos específicos de Fórmula II incluyen un compuesto como se enumera en la Tabla C, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

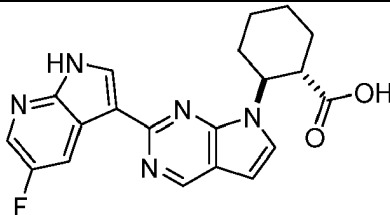
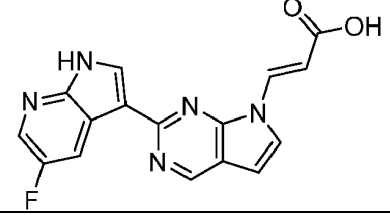
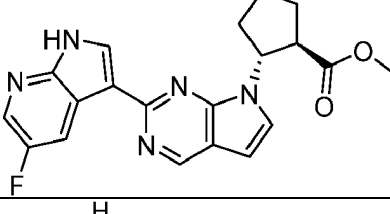
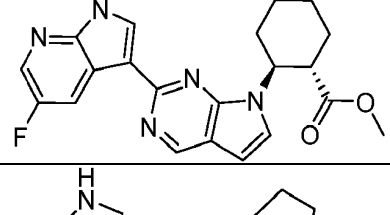
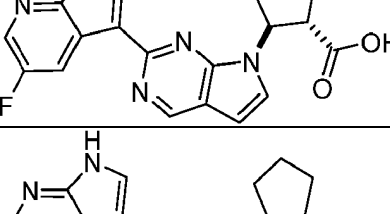
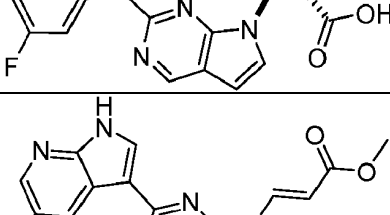
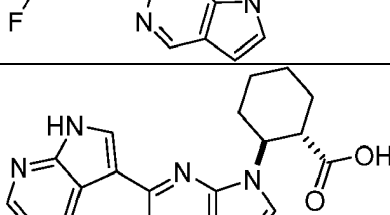
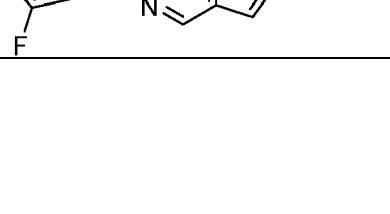
TABLA C

B1	
B2	
B3	
B4	
B5	
B6	
B7	
B8	

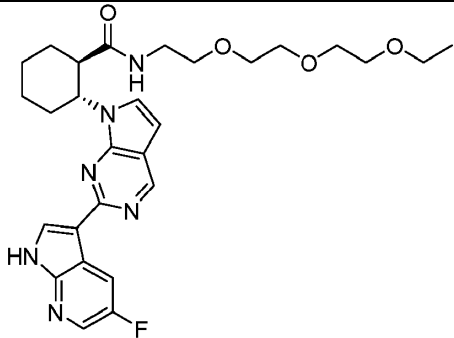
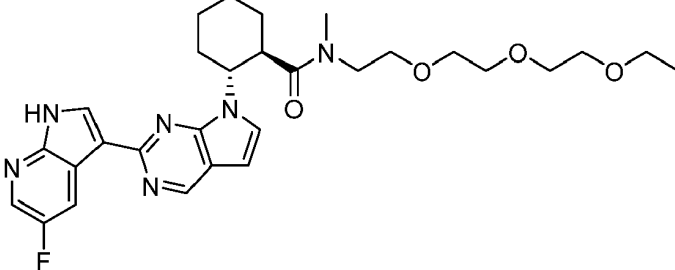
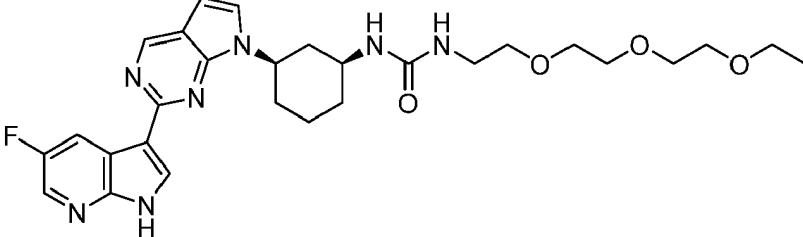
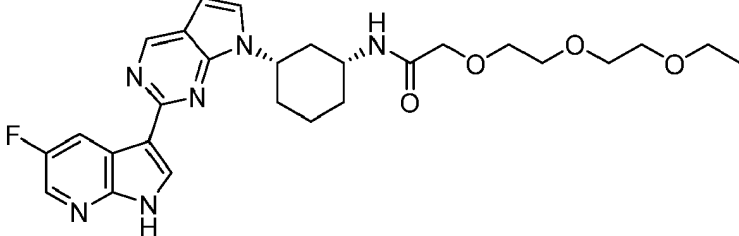
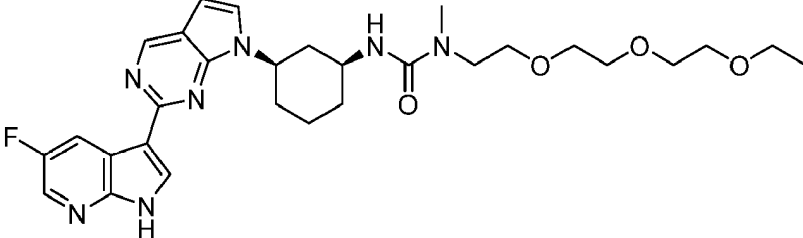
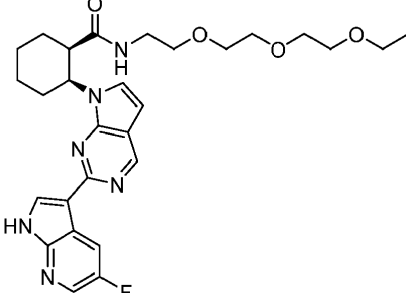
(Continuación)

B9	
B10	
B11	
B12	
B13	
B14	
B15	
B16	

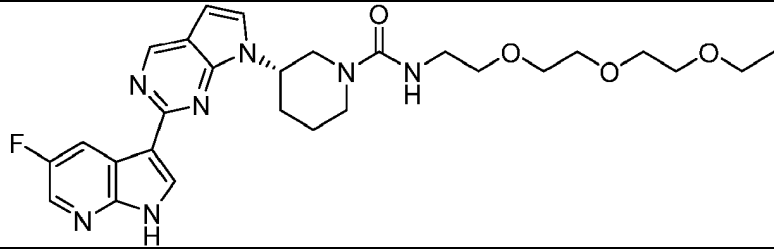
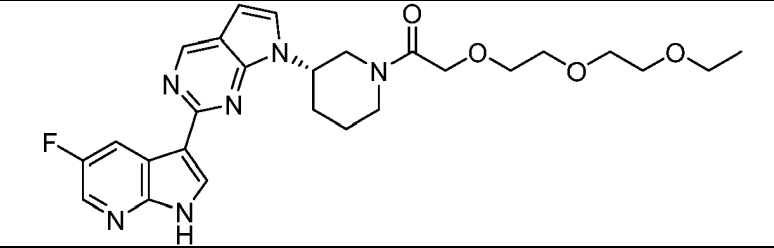
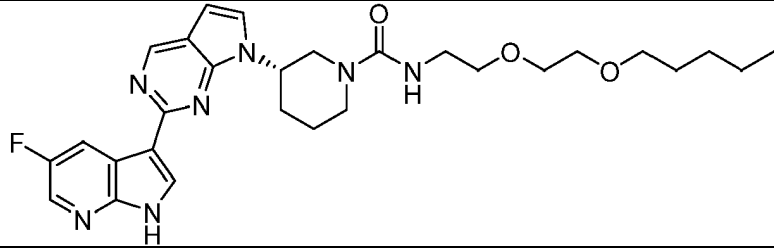
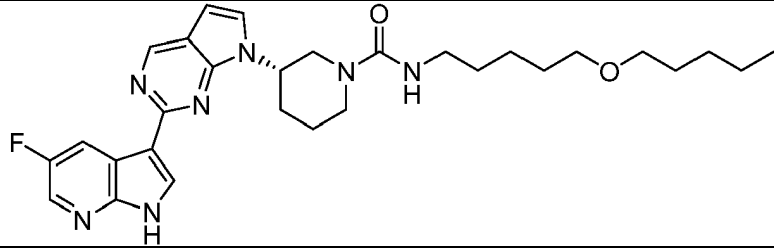
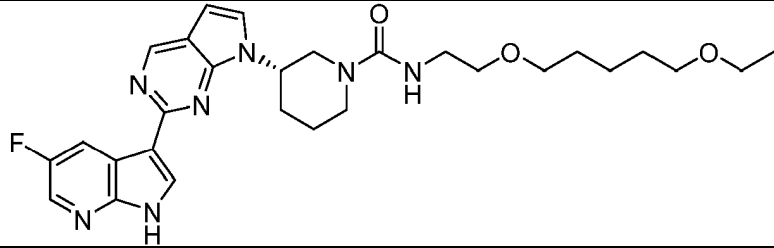
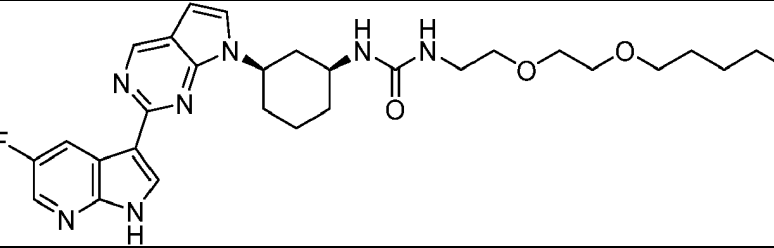
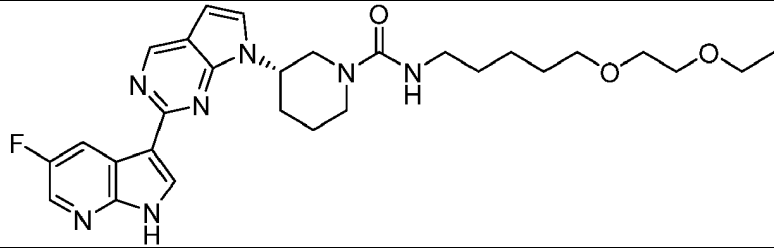
(Continuación)

B17	
B18	
B19	
B20	
B21	
B22	
B23	
B24	

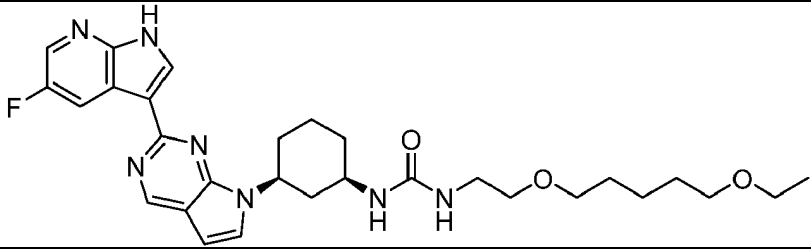
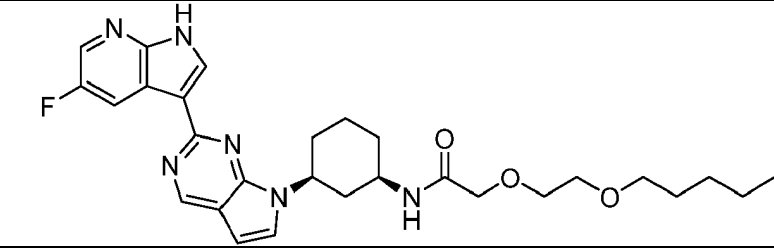
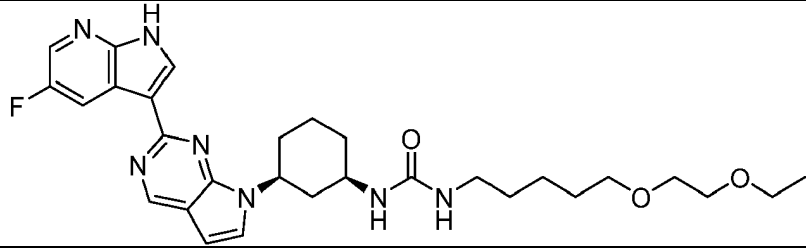
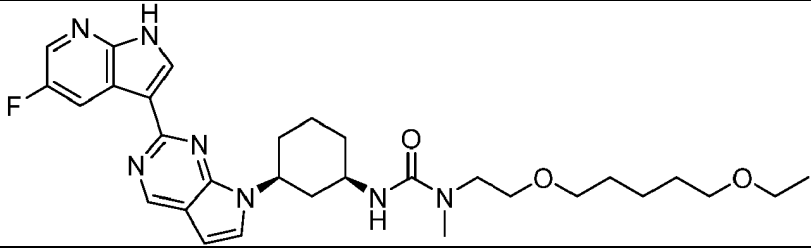
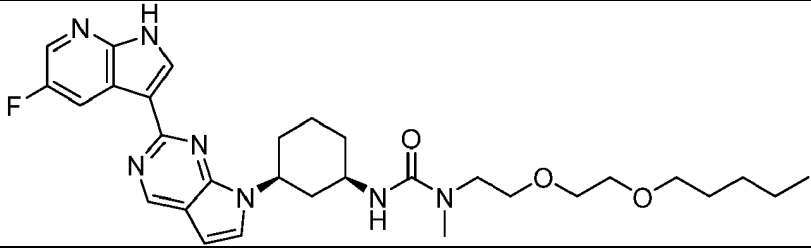
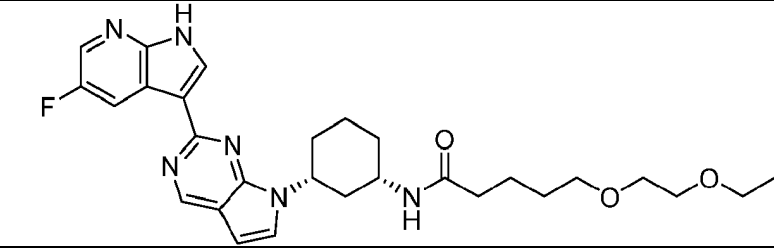
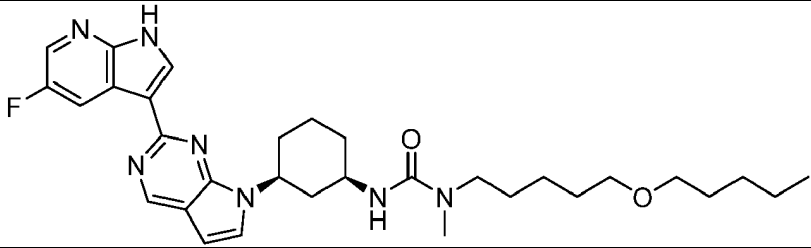
(Continuación)

B25	
B26	
B27	
B28	
B29	
B30	

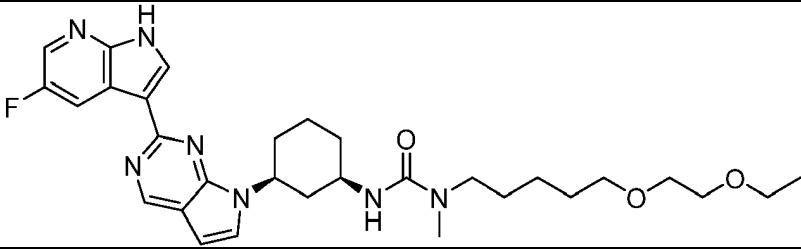
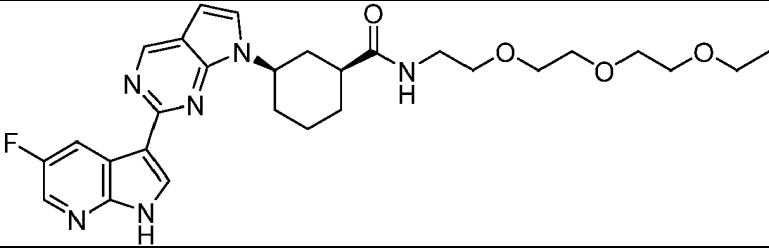
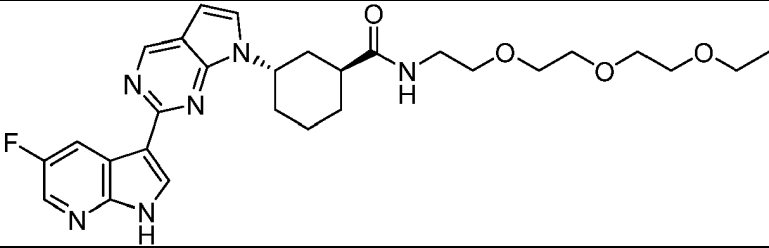
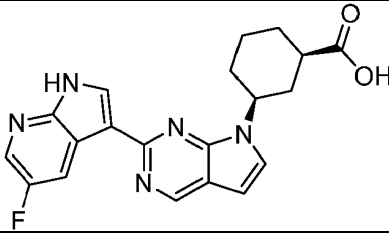
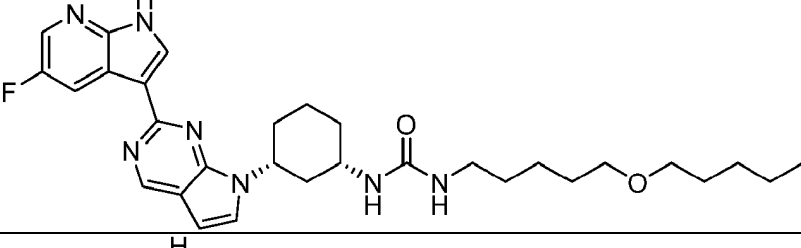
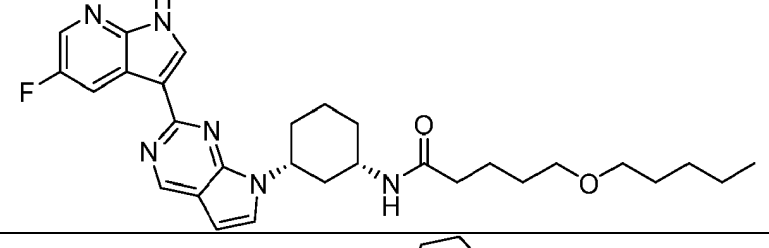
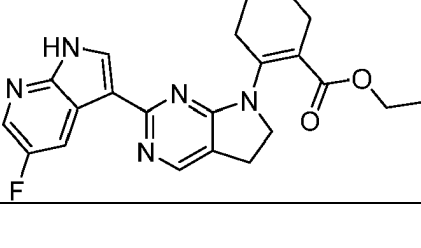
(Continuación)

B31	
B32	
B33	
B34	
B35	
B36	
B37	

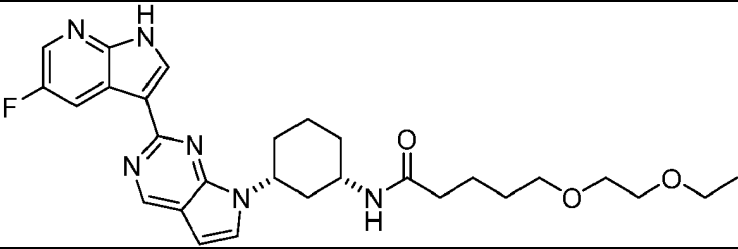
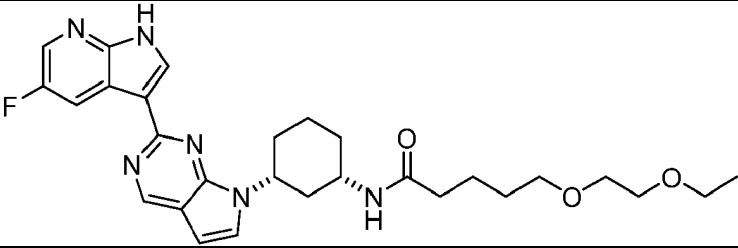
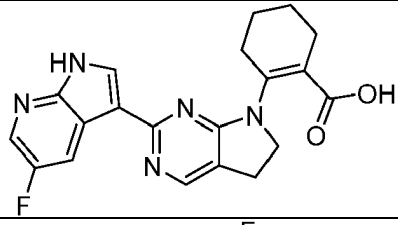
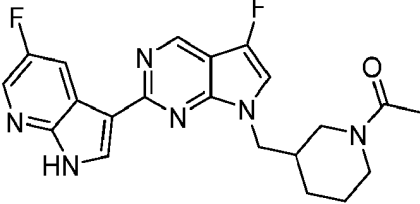
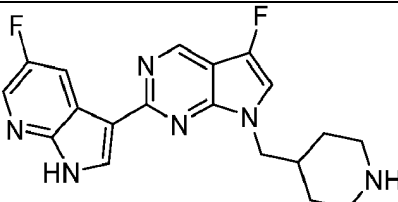
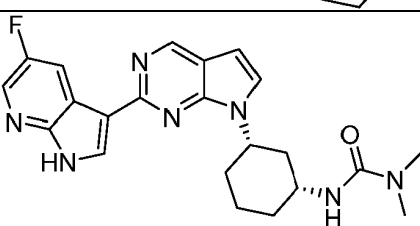
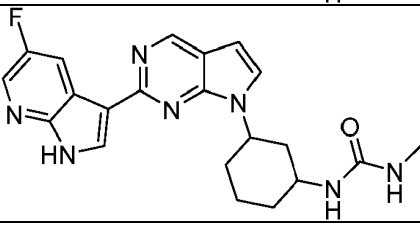
(Continuación)

B38	
B39	
B40	
B41	
B42	
B43	
B44	

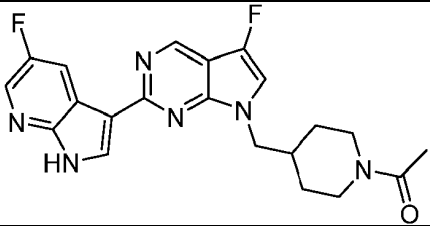
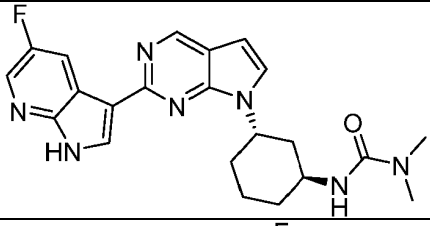
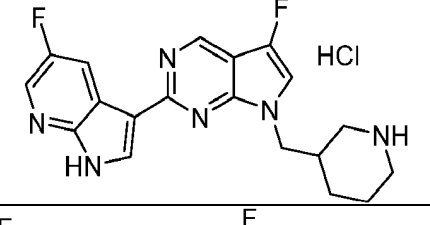
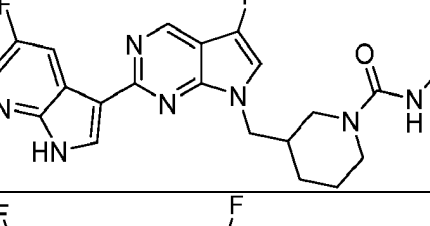
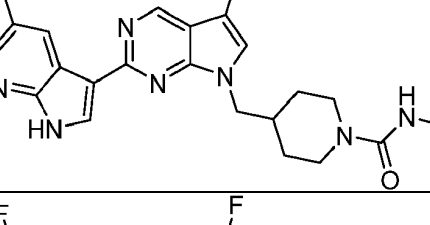
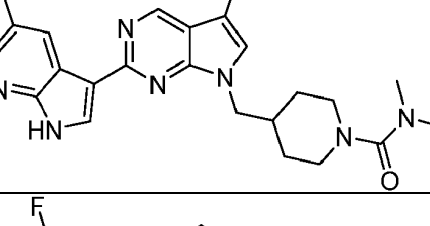
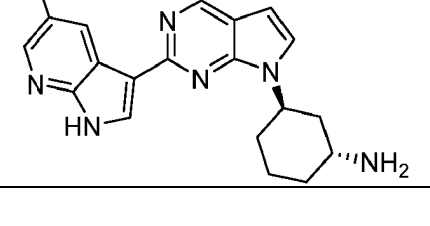
(Continuación)

B45	
B46	
B47	
B48	
B49	
B50	
B51	

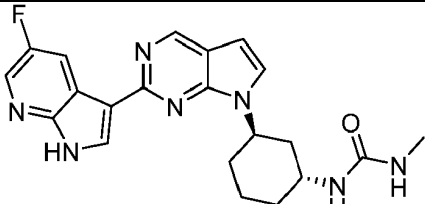
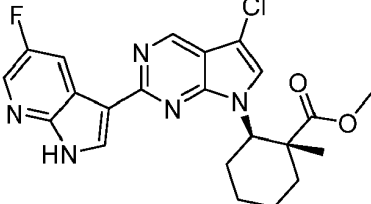
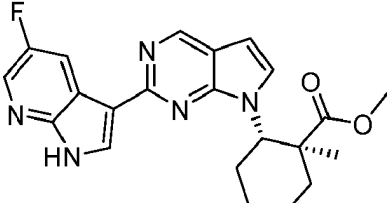
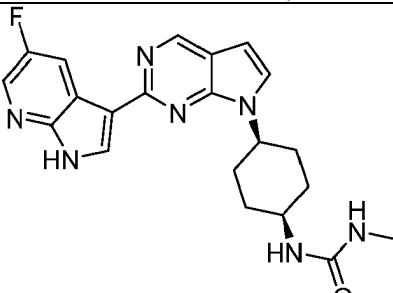
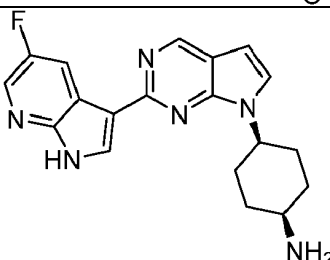
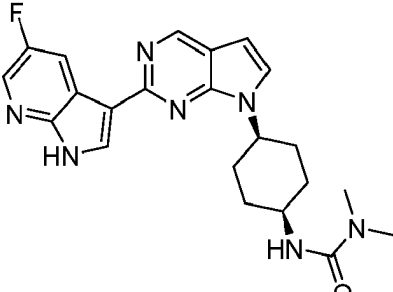
(Continuación)

B100	
B52	
B53	
B54	
B55	
B56	
B57	

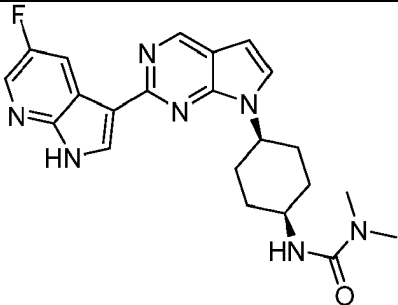
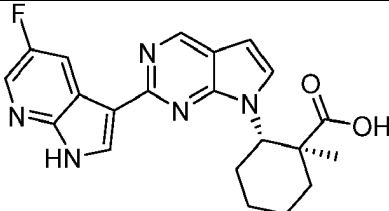
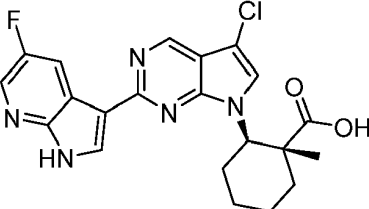
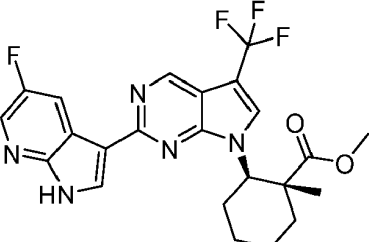
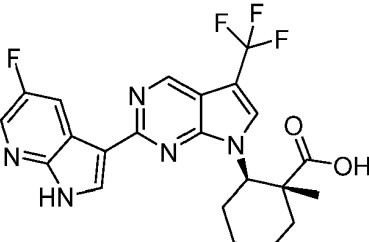
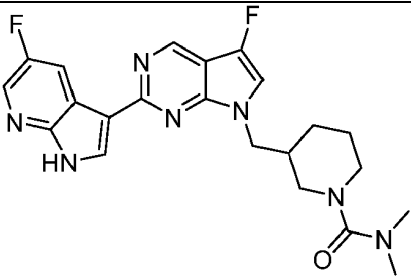
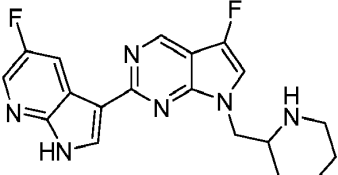
(Continuación)

B58	
B59	
B60	
B61	
B62	
B63	
B64	

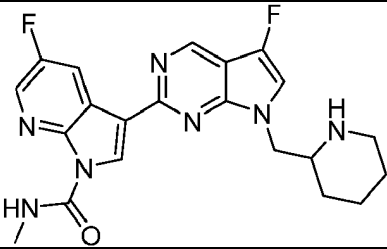
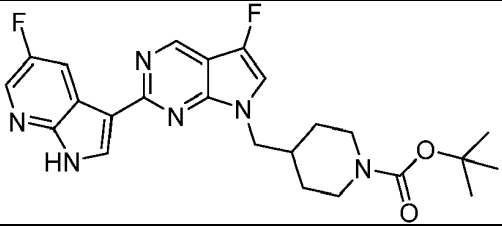
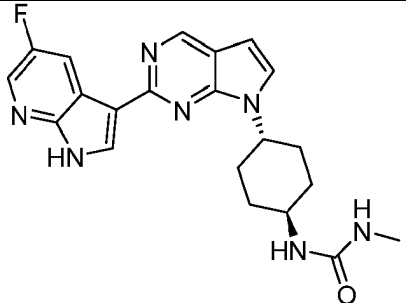
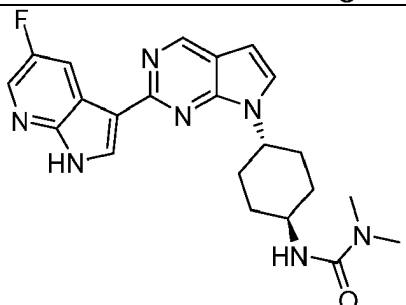
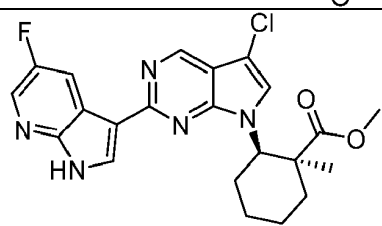
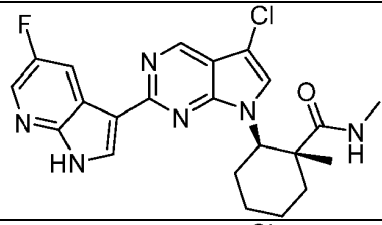
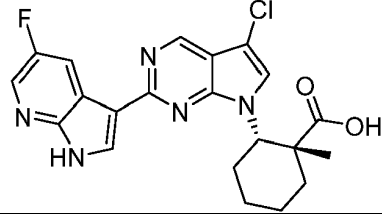
(Continuación)

B65	
B66	
B67	
B68	
B69	
B70	

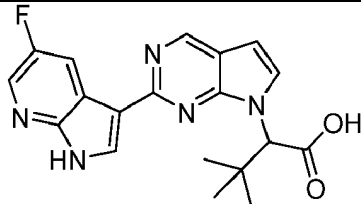
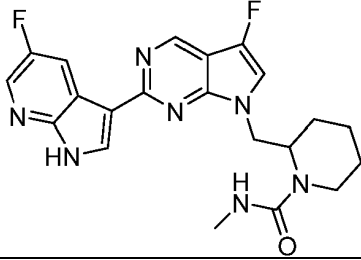
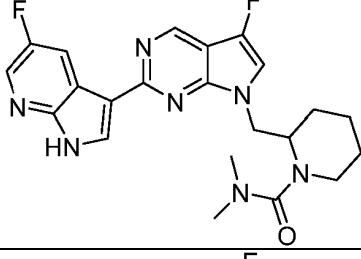
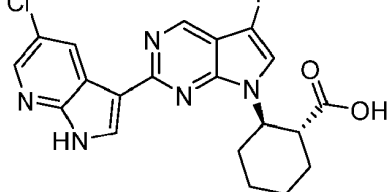
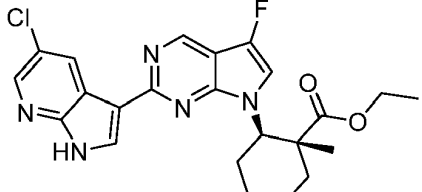
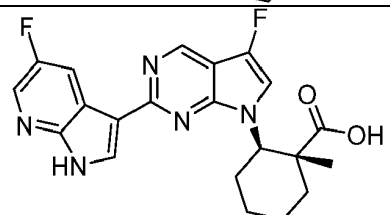
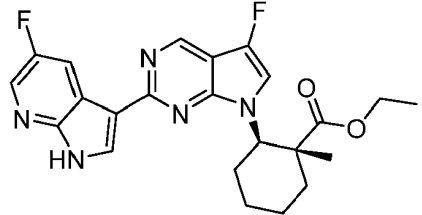
(Continuación)

B70	
B71	
B72	
B73	
B74	
B75	
B76	

(Continuación)

B77	
B78	
B79	
B80	
B81	
B82	
B83	

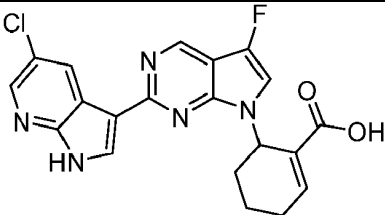
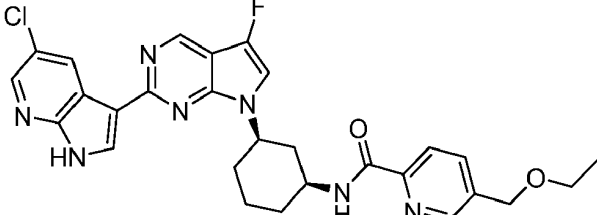
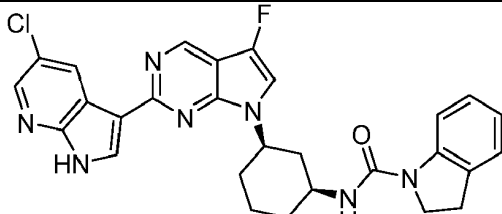
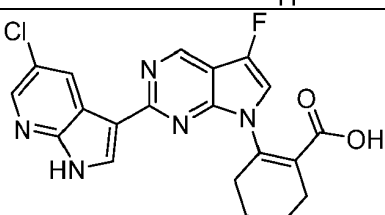
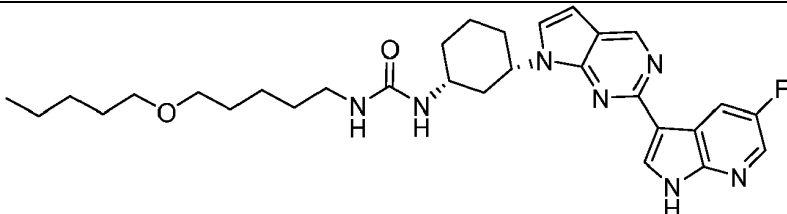
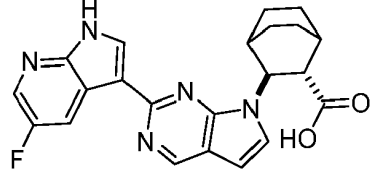
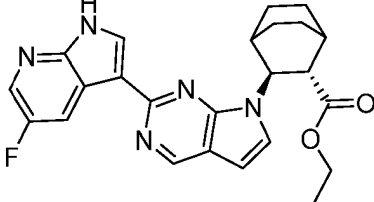
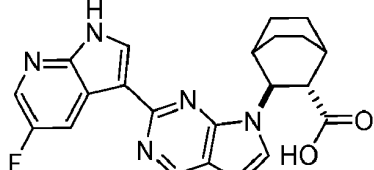
(Continuación)

B84	
B85	
B86	
B87	
B88	
B89	
B90	

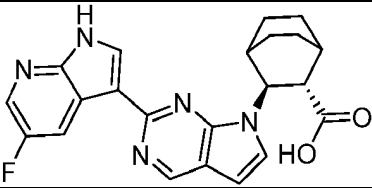
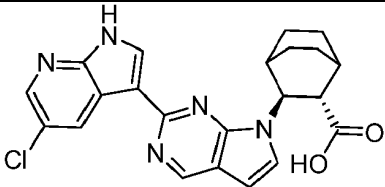
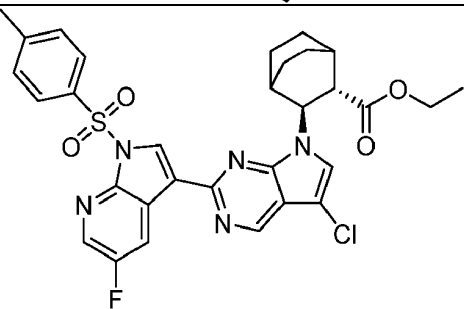
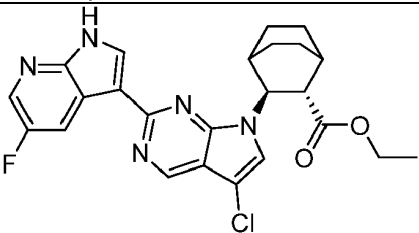
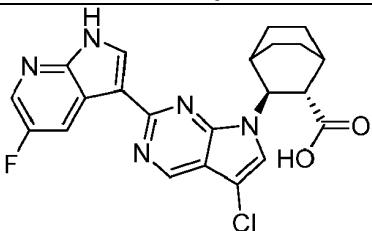
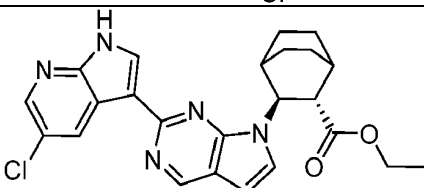
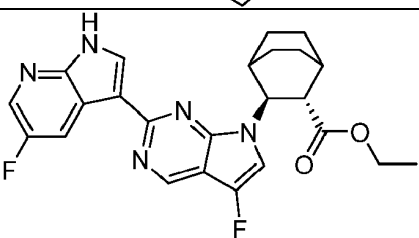
(Continuación)

B91	
B92	
B93	
B94	
B95	
B96	
B97	

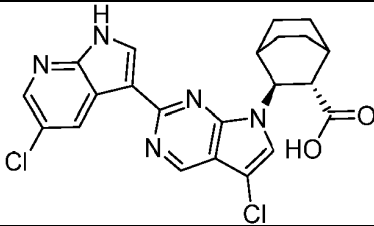
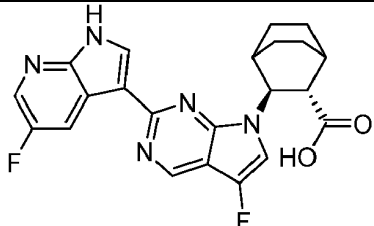
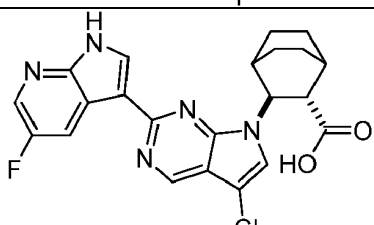
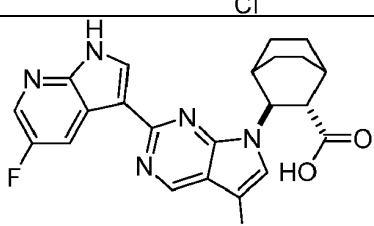
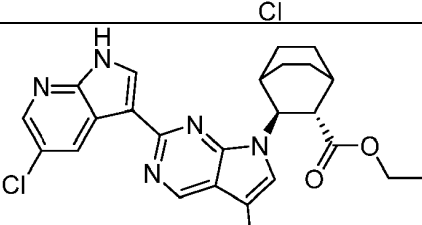
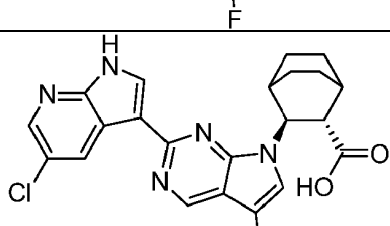
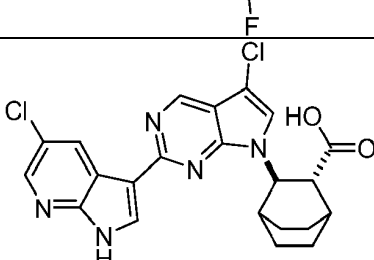
(Continuación)

B99	
B101	
B102	
B103	
B109	
B120	
B121	
B122	

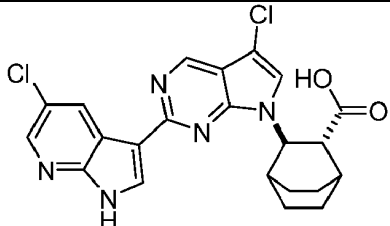
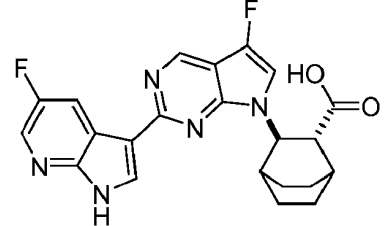
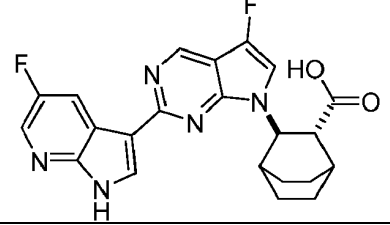
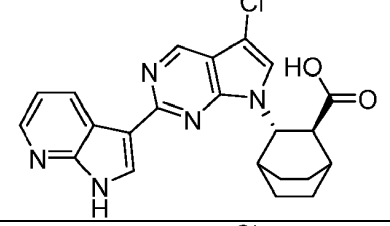
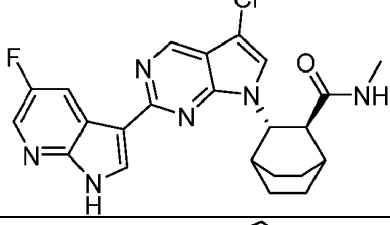
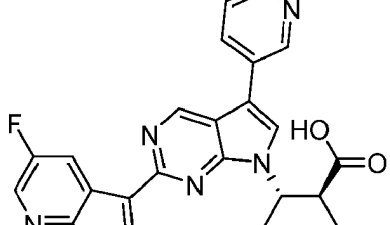
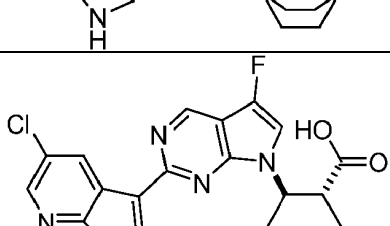
(Continuación)

B123	
B124	
B125	
B126	
B127	
B128	
B129	

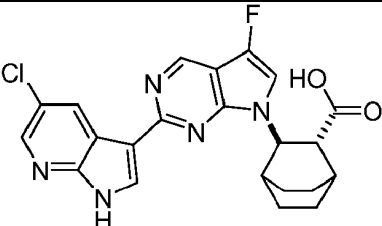
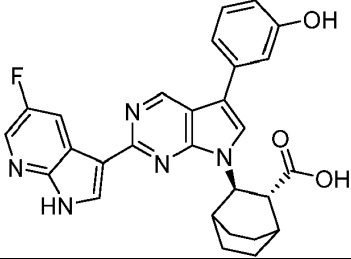
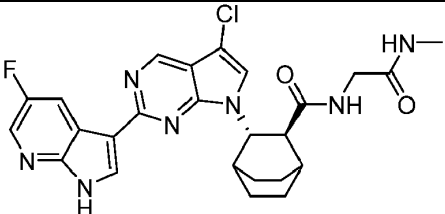
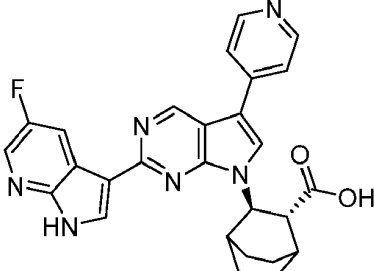
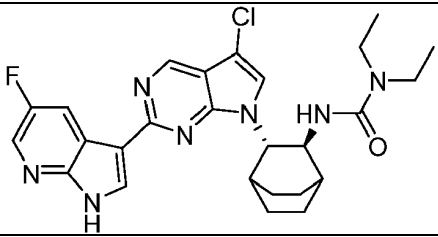
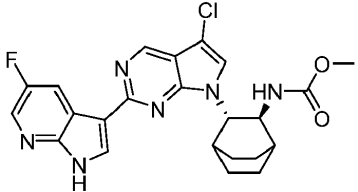
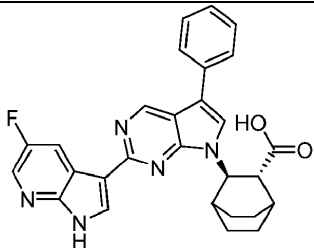
(Continuación)

B130	
B131	
B132	
B133	
B134	
B135	
B136	

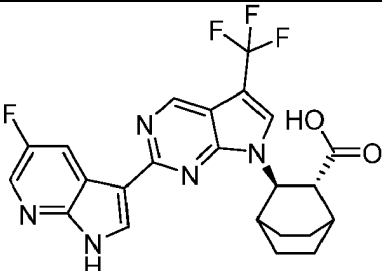
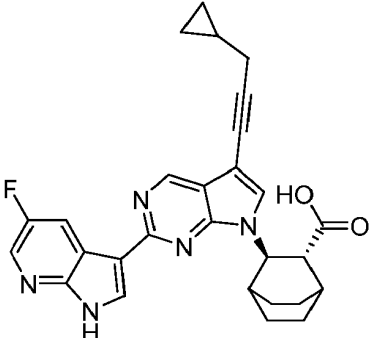
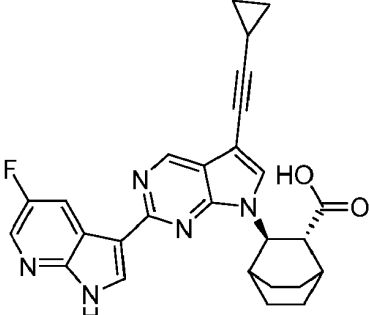
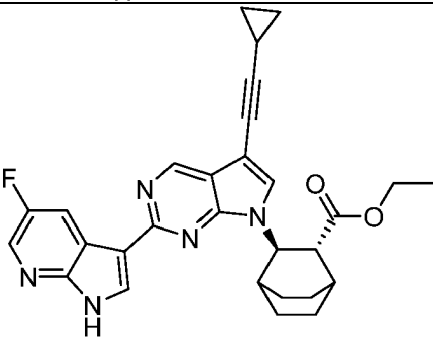
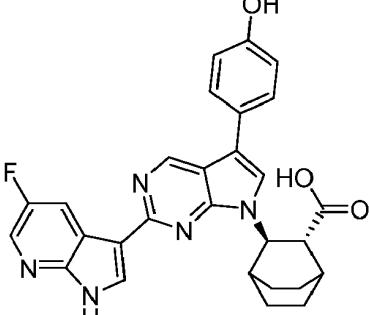
(Continuación)

B137	
B138	
B139	
B140	
B141	
B142	
B143	

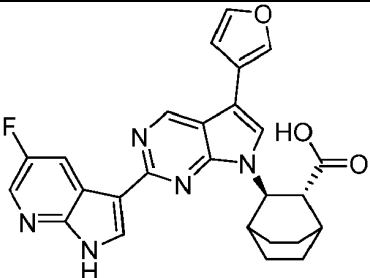
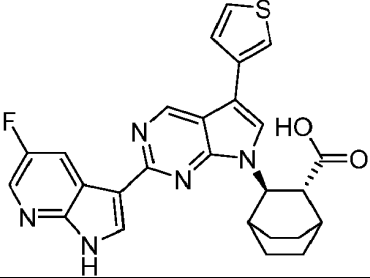
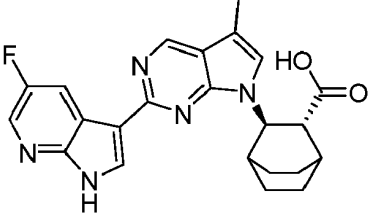
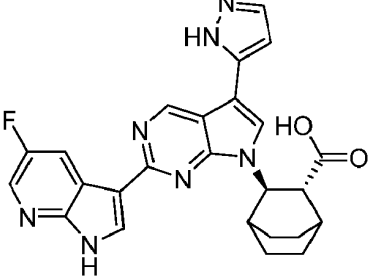
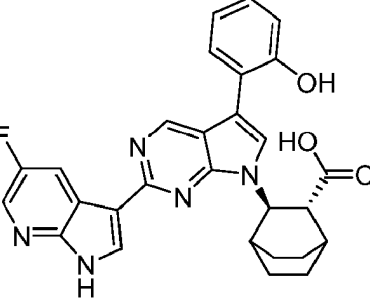
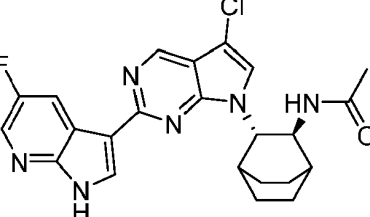
(Continuación)

B144	
B145	
B146	
B147	
B148	
B149	
B150	

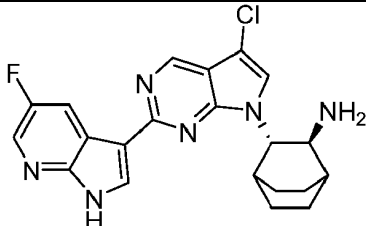
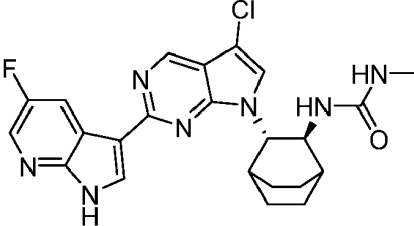
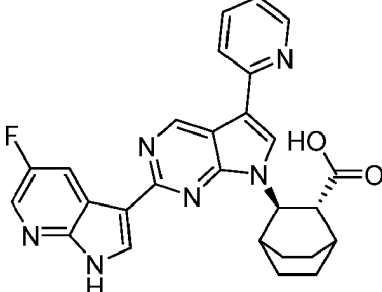
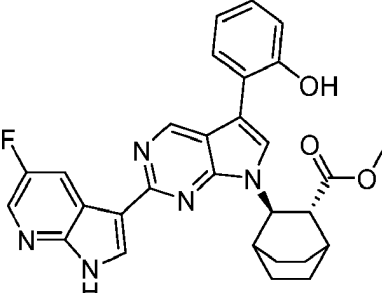
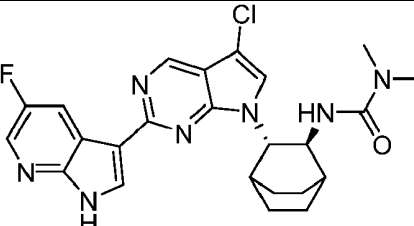
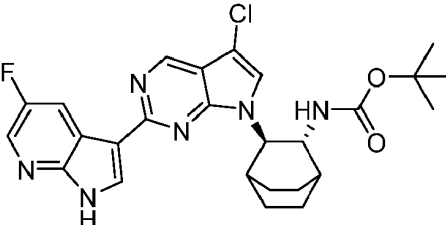
(Continuación)

B151	
B152	
B153	
B154	
B160	

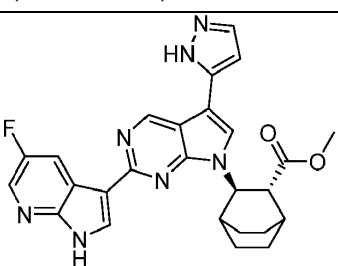
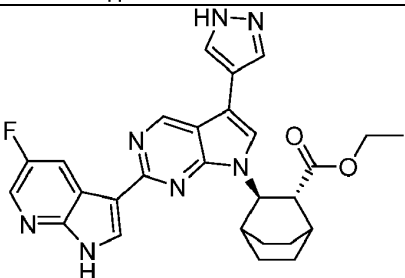
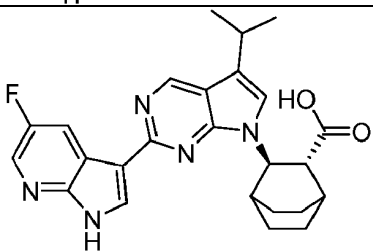
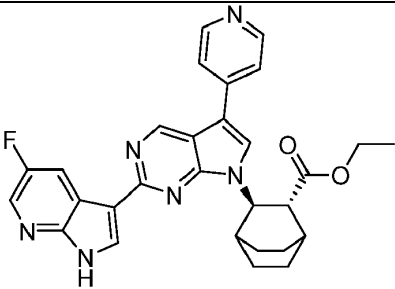
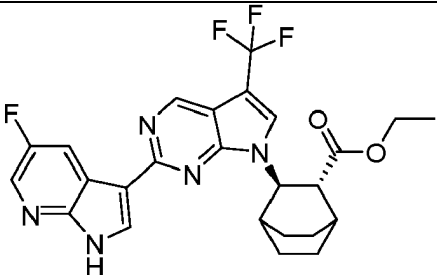
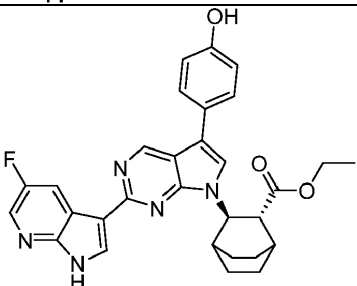
(Continuación)

B161	
B162	
B163	
B164	
B165	
B166	

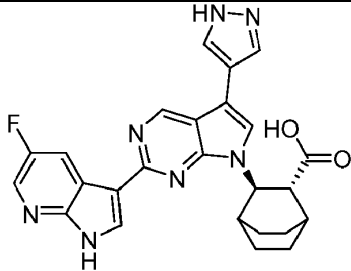
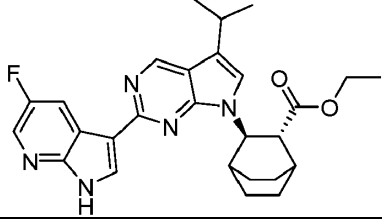
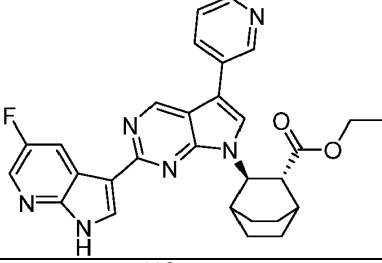
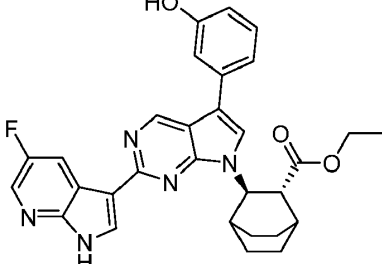
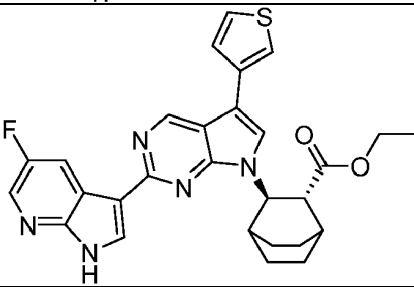
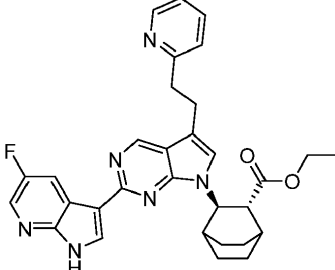
(Continuación)

B167	
B168	
B169	
B170	
B171	
B172	

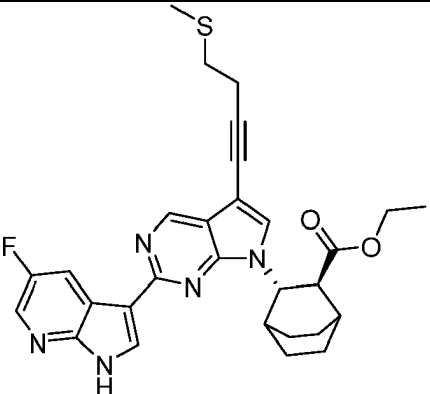
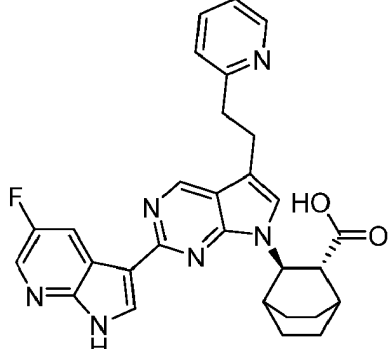
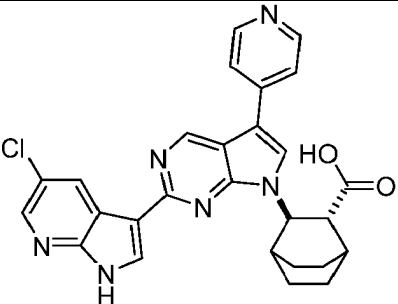
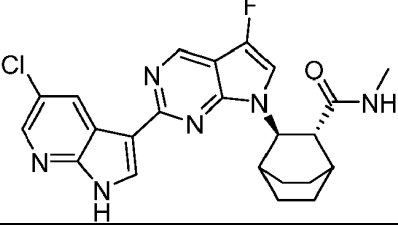
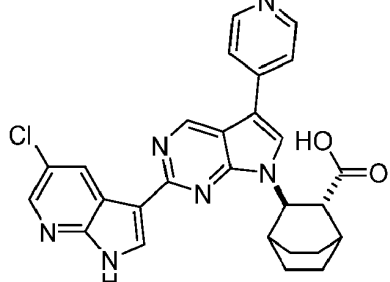
(Continuación)

B173	
B174	
B175	
B176	
B177	
B178	

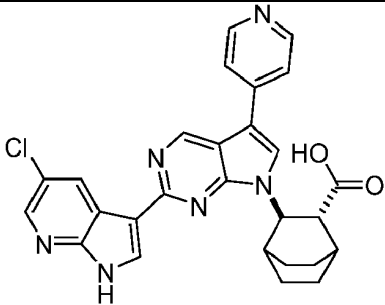
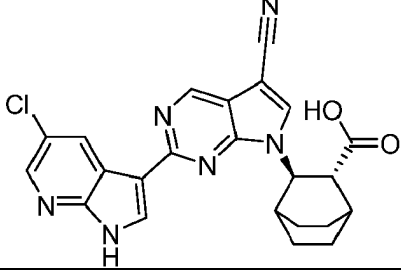
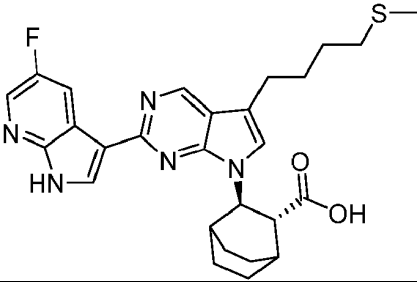
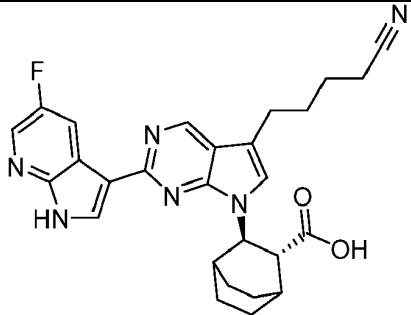
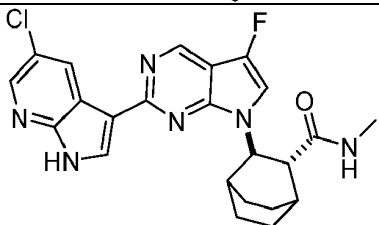
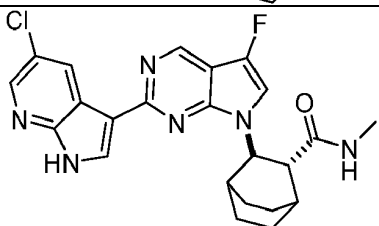
(Continuación)

B179	
B180	
B181	
B182	
B183	
B184	

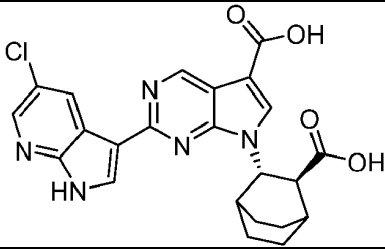
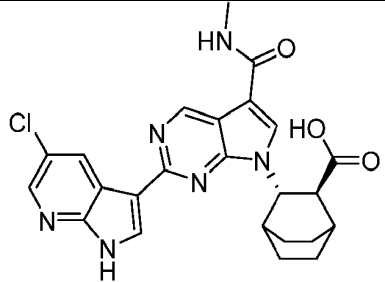
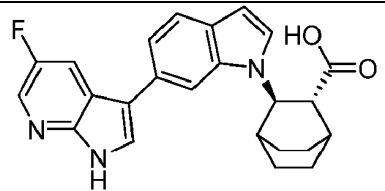
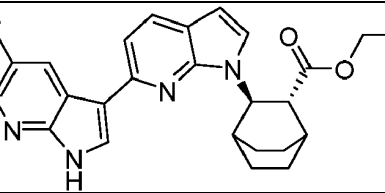
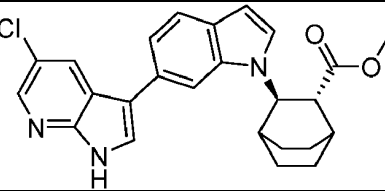
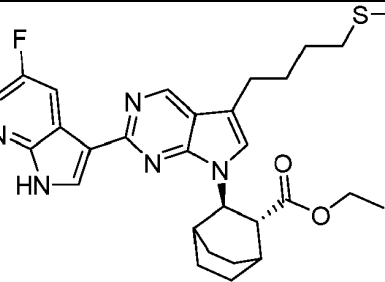
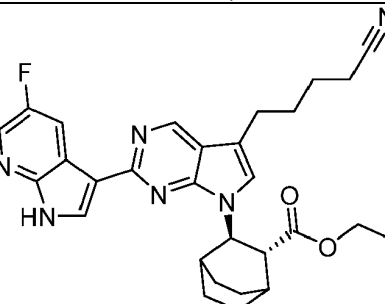
(Continuación)

B185	
B186	
B187	
B188	
B189	

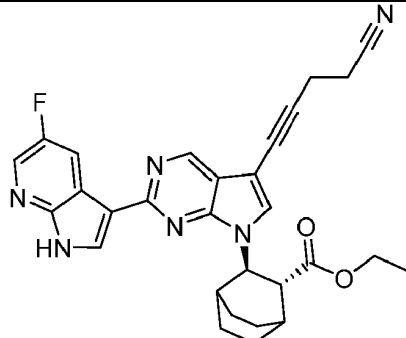
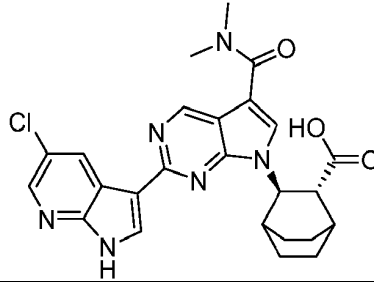
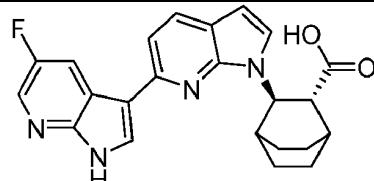
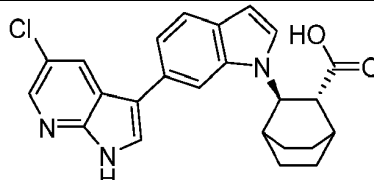
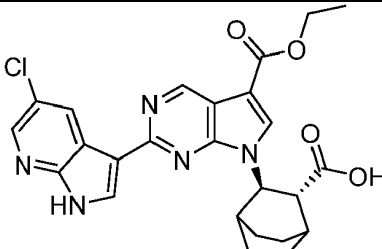
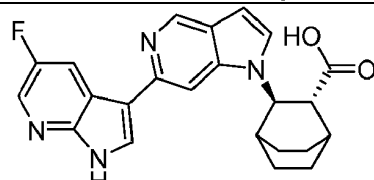
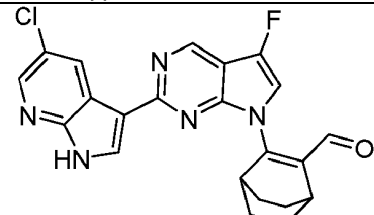
(Continuación)

B190	
B191	
B192	
B193	
B194	
B195	

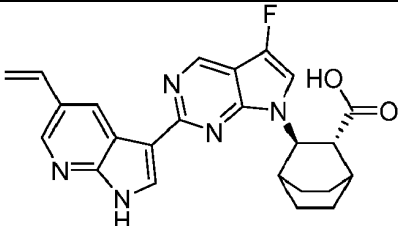
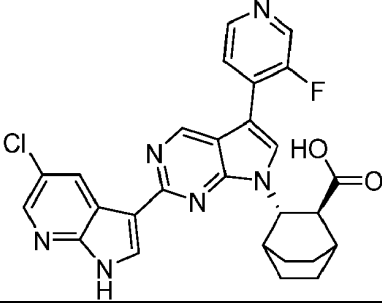
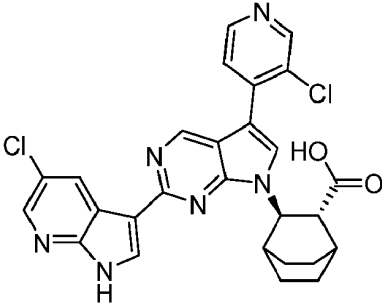
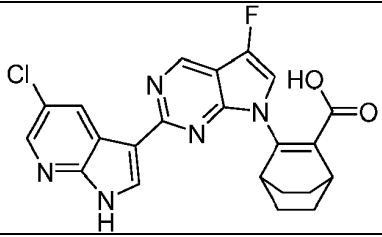
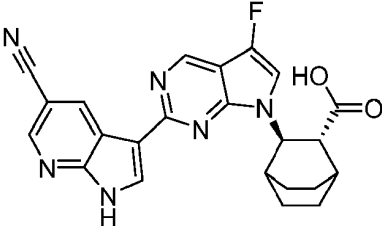
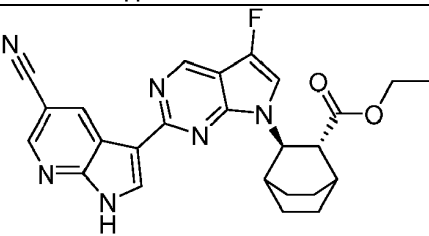
(Continuación)

B196	
B197	
B198	
B199	
B200	
B201	
B202	

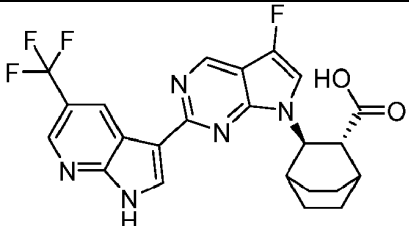
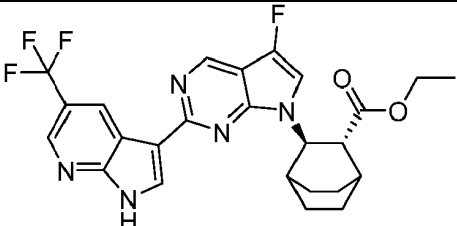
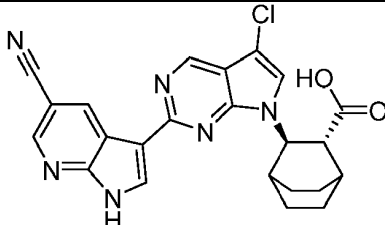
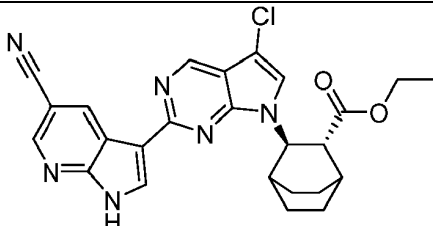
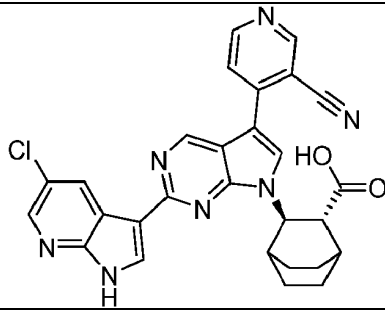
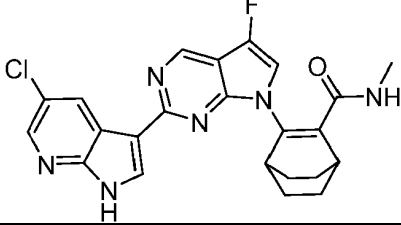
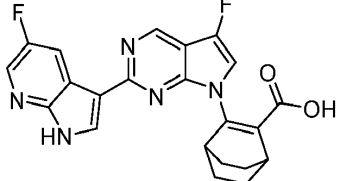
(Continuación)

B203	
B204	
B205	
B206	
B207	
B208	
B209	

(Continuación)

B210	
B211	
B212	
B213	
B214	
B215	

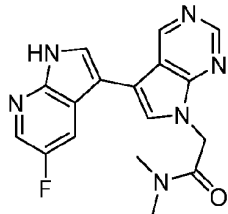
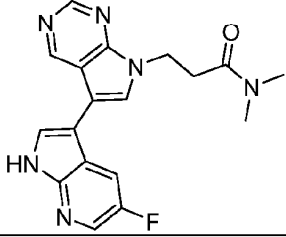
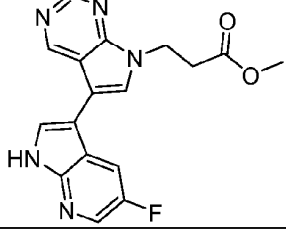
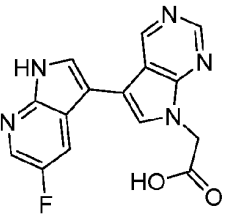
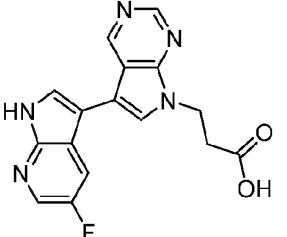
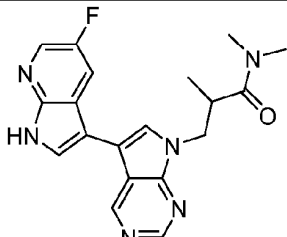
(Continuación)

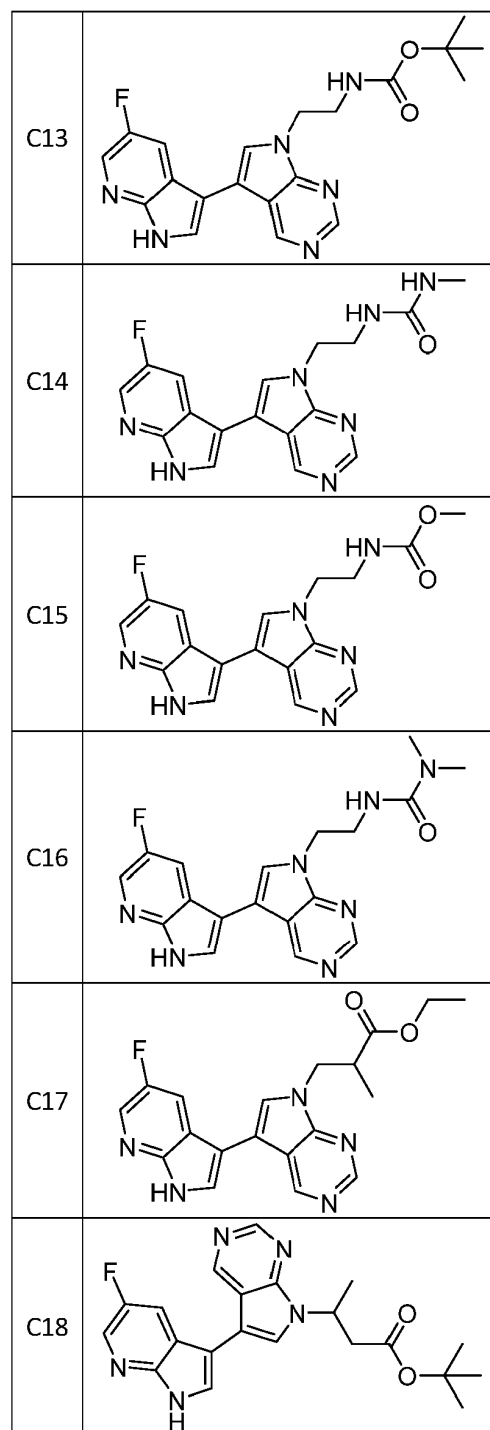
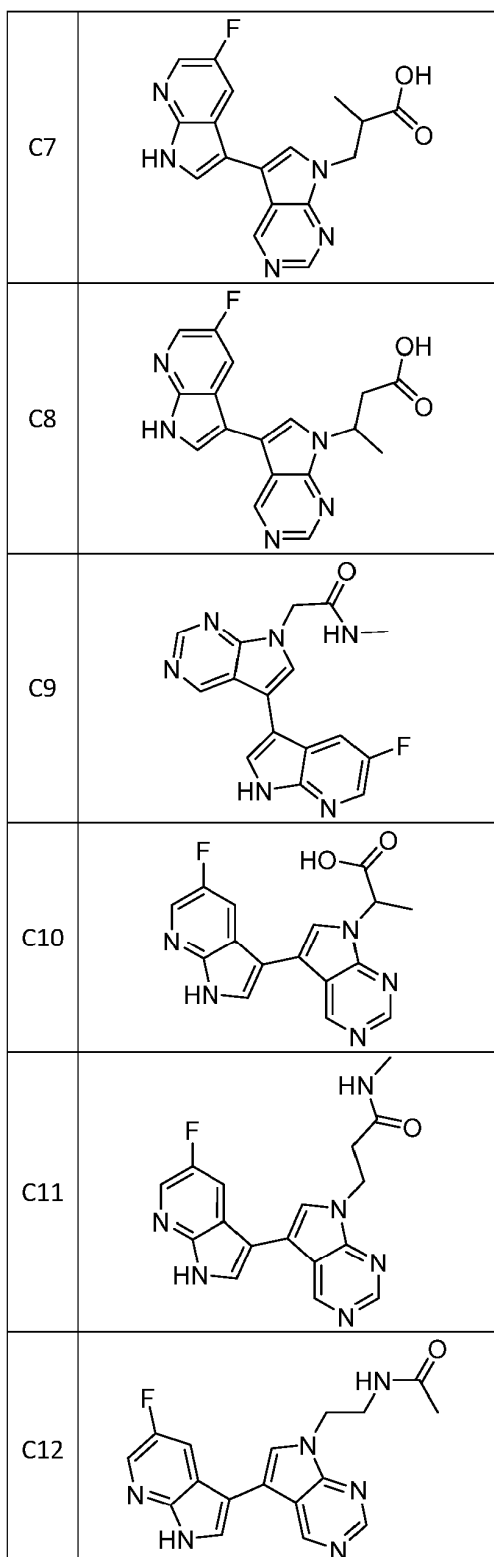
B216	
B217	
B218	
B219	
B220	
B221	
B222	

Los compuestos específicos de Fórmula III incluyen un compuesto como se enumera en la Tabla D o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

5

TABLA D

C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	



En algunos casos, el compuesto se selecciona de B25, B26, B27, B28, B29, B30, B50, B31, B32, B33, B34, B35, B36, B100, B52, B37, B38, B39, B40, B41, B42, B43, B44, B45, B46, B47 y B49, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunos casos, el compuesto se selecciona de B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B48, B51, B54, B55, B56, B57, B58, B59, B60, B61, B62, B63,

B64, B65, B66, B67, B68, B69, B70, B71, B72, B73, B74, B75, B76, B77, B78, B79, B80, B81, B82, B83, B84, B85, B86, B87, B88, B89, B90, B91, B92, B93, B94, B95, B96, B97, B98, B99, B101, B102 y B103, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunos casos, el compuesto se selecciona de B120, B121, B122, B123, B124, B125, B126, B127, B128, B129, B130, B131, B132, B133, B134, B135, B136, B137, B138, B139, B140, B141, B142, B143, B144, B145, B146, B147, B148, B149, B150, B151, B152, B153, B154, B160, B161, B162, B163, B164, B165, B166, B167, B168, B169, B170, B171, B172, B173, B174, B175, B176, B177, B178, B179, B180, B181, B182, B183, B184, B185, B186, B187, B188, B190, B191, B192, B193, B194, B195, B196, B197, B198, B199, B200, B201, B202, B203, B204, B205, B206, B207, B208, B209, B210, B211, B212, B213, B214, B215, B216, B217, B218, B219, B220, B221 y B222, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunos casos, el compuesto se selecciona de B120, B121, B122, B123, B124, B126, B127, B128, B129, B213, B130, B131, B132, B133, B134, B135, B136, B137, B138, B139, B221, B140, B141, B143, B144, B146, B148, B149, B222, B166, B167, B168, B171, B172, B188, B194, B195, B198, B199, B200, B205, B206, B207 y B208, o un sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunos casos, el compuesto se selecciona de B120, B122, B123, B124, B127, B130, B131, B132, B133, B135, B136, B137, B138, B139, B140, B143, B144, B213, B221 y B222, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente descripción son estereoisómeros. "Estereoisómeros" se refiere a los compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos descritos en la presente descripción pueden existir como un solo estereoisómero o como una mezcla de estereoisómeros. La estereoquímica de los compuestos mostrados en las tablas anteriores es una estereoquímica relativa, no absoluta, a menos que se discuta de cualquier otra manera. Como se indica en la presente descripción, un estereoisómero, diastereoisómero o enantiómero único se refiere a un compuesto que es al menos más del 50 % del estereoisómero, diastereoisómero o enantiómero indicado, y con mayor preferencia al menos el 90 % del estereoisómero, diastereoisómero o enantiómero indicado.

Por ejemplo, B15 es una mezcla de estereoisómeros de la estructura indicada, mientras que B17 es un enantiómero y B24 es el otro enantiómero de la estructura indicada. B21 y B22 son cada uno estereoisómeros diferentes de la estructura indicada. B95 es una mezcla de estereoisómeros de la estructura indicada, mientras que B93 es un estereoisómero y B94 es el otro estereoisómero de la estructura indicada. B52 y B100 son cada uno de ellos estereoisómeros diferentes de la estructura indicada. B120 es una mezcla de estereoisómeros de la estructura indicada, mientras que B122 es un estereoisómero y B123 el otro estereoisómero de la estructura indicada. B132 y B133 son cada uno estereoisómeros diferentes de la estructura indicada. B136 y B137 son cada uno estereoisómeros diferentes de la estructura indicada. B138 y B139 son cada uno estereoisómeros diferentes de la estructura indicada. B143 y B144 son cada uno estereoisómeros diferentes de la estructura indicada. B187 es una mezcla de estereoisómeros de la estructura indicada, mientras que B189 es un estereoisómero y B190 los otros estereoisómeros de la estructura indicada. B194 y B195 son cada uno de ellos estereoisómeros diferentes de la estructura indicada.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden ser útiles como inhibidores de la replicación del virus de la influenza en muestras biológicas o en un paciente. Estos compuestos también pueden ser útiles para reducir la cantidad de virus de la influenza (título viral) en una muestra biológica o en un paciente. También pueden ser útiles para el tratamiento terapéutico y profiláctico de infecciones causadas por los virus de la influenza en una muestra biológica o en un paciente.

Sales, solvatos, clatratos, profármacos y otros derivados farmacéuticamente aceptables

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden existir en forma libre o, cuando sea apropiado, como sales. Las sales que son farmacéuticamente aceptables son de particular interés ya que son útiles para administrar los compuestos descritos más abajo con fines médicos. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables son útiles en los procesos de fabricación, con fines de aislamiento y purificación y, en algunos casos, para su uso en la separación de formas estereoisoméricas de los compuestos de la descripción o intermediarios de estos.

Como se usa en la presente descripción, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que, dentro del alcance del juicio médico sólido, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin efectos secundarios indebidos, tales como toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge y otros, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado en la presente descripción como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente descripción incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos.

Quando el compuesto descrito en la presente descripción contiene un grupo básico, o un bioisómero suficientemente básico, las sales de adición de ácido pueden prepararse 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y 2) aislando la sal así formada. En la práctica, las sales de adición de ácido podrían tener una forma de uso más conveniente y uso de las cantidades de sal que el uso de la forma básica libre.

Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, glicolato, gluconato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

Quando el compuesto descrito en la presente descripción contiene un grupo carboxi o un bioisómero suficientemente ácido, las sales de adición de base pueden prepararse 1) haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada y 2) aislando la sal así formada. En la práctica, el uso de la sal de adición de base podría ser más conveniente y el uso de la forma de sal equivale inherentemente al uso de la forma de ácido libre. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino (por ejemplo, sodio, litio y potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio y calcio), amonio y las sales N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Esta descripción también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente descripción. Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante tal cuaternización.

Las sales de adición básicas incluyen las sales de amina y metales farmacéuticamente aceptables. Las sales metálicas adecuadas incluyen sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Se prefieren habitualmente las sales de sodio y potasio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases metálicas que incluyen hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc y similares. Las sales de adición de base amina adecuadas se preparan a partir de aminas que se usan frecuentemente en química médica debido a su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico. Amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N, N'-dibenciletildiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometamina, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, dicitohexilamina y similares.

Otros ácidos y bases, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener los compuestos descritos en la presente descripción y sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables.

Debe entenderse que un compuesto descrito en la presente descripción puede estar presente como una mezcla/combinación de diferentes sales farmacéuticamente aceptables. También se contemplan las mezclas/combinaciones de compuestos en forma libre y sales farmacéuticamente aceptables.

Además de los compuestos descritos en la presente descripción, también pueden emplearse solvatos (por ejemplo, hidratos) y clatratos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, el término "solvato farmacéuticamente aceptable", es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables a uno de los compuestos descritos en la presente descripción. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

Como se usa en la presente descripción, el término "hidrato" significa un compuesto descrito en la presente descripción o una sal de este que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en la presente descripción, el término "clatrato" significa un compuesto descrito en la presente descripción o una sal de este en forma de una red cristalina que contiene espacios (por ejemplo, canales) que tienen una molécula huésped (por ejemplo, un disolvente o agua) atrapada en su interior.

- 5 Además de los compuestos descritos en la presente descripción, también pueden emplearse derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos en composiciones para tratar o prevenir los trastornos identificados en la presente descripción.

- 10 Un "derivado o profármaco farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier éster, sal de un éster u otro derivado o sal de este farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente descripción que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto descrito en la presente descripción o un metabolito inhibidor activo o residuo de este. Los derivados o profármacos particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, al permitir que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) en relación con la especie parental.

- 20 Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique de cualquier otra manera, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de cualquier otra manera en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto descrito en la presente descripción. Los profármacos pueden volverse activos tras tal reacción en condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Los ejemplos de profármacos contemplados en esta descripción incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de la descripción que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos fosfotiohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos descritos en la presente descripción que comprenden restos -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂. Los profármacos pueden preparar típicamente mediante el uso de métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ta ed).

- 30 Un "derivado farmacéuticamente aceptable" es un aducto o derivado que, tras la administración a un paciente necesitado, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, o un metabolito o residuo de este. Los ejemplos de derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres y sales de tales ésteres.

- 35 Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente descripción incluyen, sin limitación, ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato.

II. Métodos de tratamiento

- 40 En la presente descripción se proporcionan los usos de un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuestos de Fórmula I-III descritos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos). Los compuestos descritos en la presente descripción o las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden usarse para reducir el título viral en una muestra biológica (por ejemplo, un cultivo celular infectado) o en seres humanos (por ejemplo, el título viral de pulmón en un paciente).

- 45 Los términos "afección mediada por el virus de la influenza", "infección de la influenza" o "influenza", como se usan en la presente descripción, se usan de manera intercambiable para significar la enfermedad causada por una infección con un virus de la influenza.

- 50 La influenza es una enfermedad infecciosa que afecta a las aves y los mamíferos causada por los virus de la influenza. Los virus de la influenza son virus de ARN de la familia Orthomyxoviridae, que comprende cinco géneros: Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Isavirus y Thogotovirus. El género Influenzavirus A tiene una especie, el virus de la influenza A, que puede subdividirse en diferentes serotipos según la respuesta de anticuerpos a estos virus: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 y H10N7. El género Influenzavirus B tiene una especie, el virus de la influenza B. La influenza B infecta casi exclusivamente a seres humanos y es menos común que la influenza A. El género Influenzavirus C tiene una especie, el virus Influenzavirus C, que infecta a seres humanos y cerdos y puede causar enfermedades graves y epidemias locales. Sin embargo, el virus de la influenza C es menos común que los otros tipos y, por lo general, parece causar una enfermedad leve en los niños.

- 60 En algunas modalidades, los compuestos usados en la presente descripción son para el tratamiento de la influenza o los virus de la influenza que están asociados con el virus de la influenza A o B. En algunas modalidades, la influenza o los virus de la influenza están asociados con el virus de la influenza A. En algunas modalidades específicas, el virus de la influenza A es H1N1, H2N2, H3N2 o H5N1.

- 65 En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción pueden usarse en el tratamiento de la influenza, en donde el compuesto se une al virus libre, se une al PB2 unido al pre-ARNm o se une al complejo de

polimerasa trimérica. En algunos casos, el compuesto puede dirigirse a los tres (virus libre, PB2 unido a pre-ARNm y complejo de polimerasa trimérica).

En los seres humanos, los síntomas comunes de la influenza son escalofríos, fiebre, faringitis, dolores musculares, dolor de cabeza intenso, tos, debilidad y malestar general. En casos más graves, la influenza causa neumonía, que puede ser fatal, particularmente en niños pequeños y ancianos. Aunque a menudo se confunde con el resfriado común, la influenza es una enfermedad mucho más grave y es causada por un tipo diferente de virus. La influenza puede producir náuseas y vómitos, especialmente en los niños, pero estos síntomas son más característicos de la gastroenteritis no relacionada, que a veces se denomina "gripe estomacal" o "gripe de 24 horas".

Los síntomas de la influenza pueden comenzar repentinamente uno o dos días después de la infección. Por lo general, los primeros síntomas son escalofríos o una sensación de frío, pero la fiebre también es común al comienzo de la infección, con temperaturas corporales que oscilan entre 38-39 °C (aproximadamente 100-103 °F). Muchas personas están tan enfermas que están confinadas a la cama durante varios días, con dolores y molestias en todo el cuerpo, que se agravan en la espalda y las piernas. Los síntomas de la influenza pueden incluir: dolores corporales, especialmente en las articulaciones y la garganta, frío y fiebre extremos, fatiga, dolor de cabeza, ojos llorosos irritados, ojos, piel (especialmente cara), boca, garganta y nariz enrojecidos, dolor abdominal (en niños con influenza B). Los síntomas de la influenza son inespecíficos y se superponen con muchos patógenos ("enfermedad similar a la influenza"). Por lo general, se necesitan datos de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

Los términos "enfermedad", "trastorno" y "afección" pueden usarse indistintamente aquí para referirse a una afección médica o patológica mediada por el virus de la influenza.

Como se usa en la presente descripción, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente. Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal (por ejemplo, un pájaro tal como un pollo, codorniz o pavo, o un mamífero), específicamente un "mamífero" que incluye un no primate (por ejemplo, una vaca, un cerdo, caballo, oveja, conejo, cobaya, rata, gato, perro y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono, un chimpancé y un ser humano), y más específicamente un ser humano. En una modalidad, el sujeto es un animal no humano tal como un animal de granja (por ejemplo, un caballo, vaca, cerdo u oveja) o una mascota (por ejemplo, un perro, gato, cobaya o conejo). En una modalidad preferida, el sujeto es un "ser humano".

El término "muestra biológica", como se usa en la presente descripción, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de estos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de estos; sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de estos.

Como se usa en la presente descripción, "multiplicidad de infección" o "MOI" es la relación de agentes infecciosos (por ejemplo, fagos o virus) a dianas de infección (por ejemplo, células). Por ejemplo, cuando se hace referencia a un grupo de células inoculadas con partículas de virus infecciosos, la multiplicidad de infección o MOI es la relación definida por el número de partículas de virus infecciosas depositadas en un pocillo dividido por el número de células diana presentes en ese pocillo.

Como se usa en la presente descripción, el término "inhibición de la replicación de los virus de la influenza" incluye tanto la reducción en la cantidad de replicación del virus (por ejemplo, la reducción en al menos un 10 %) como la detención completa de la replicación del virus (es decir, una reducción del 100 % en la cantidad de replicación de virus). En algunas modalidades, la replicación de los virus de la influenza se inhibe en al menos 50 %, al menos 65 %, al menos 75 %, al menos 85 %, al menos 90 % o al menos 95 %.

La replicación del virus de la influenza puede medirse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, puede medirse el título del virus de la influenza en una muestra biológica (por ejemplo, un cultivo celular infectado) o en seres humanos (por ejemplo, el título del virus de pulmón en un paciente). Más específicamente, para los ensayos basados en células, en cada caso las células se cultivan in vitro, se adiciona virus al cultivo en presencia o ausencia de un agente de prueba, y después de un período de tiempo adecuado se evalúa un criterio de valoración dependiente del virus. Para ensayos típicos, pueden usarse las células renales caninas de Madin-Darby (MDCK) y la cepa de influenza adaptada al cultivo de tejidos estándar, A/Puerto Rico/8/34. Un primer tipo de ensayo celular que puede usarse en la descripción depende de la muerte de las células diana infectadas, un proceso llamado efecto citopático (CPE), donde la infección por virus causa el agotamiento de los recursos celulares y la eventual lisis de la célula. En el primer tipo de ensayo celular, se infecta una pequeña fracción de células en los pocillos de una placa de microvaloración (típicamente 1/10 a 1/1000), se permite que el virus pase por varias rondas de replicación durante 48-72 horas, luego, la cantidad de muerte celular se mide mediante el uso de una disminución en el contenido de ATP celular en comparación con los controles no infectados. Un segundo tipo de ensayo celular que puede emplearse en la descripción depende de la multiplicación de moléculas de ARN específicas del virus en las células infectadas, midiéndose directamente los niveles de ARN mediante el uso del método de hibridación de ADN de cadena ramificada (bADN). En el segundo tipo de ensayo celular, inicialmente se infecta un número bajo de células en los pocillos de una placa de microvaloración, se permite que el virus se replique en las células infectadas y se propague a rondas adicionales de células, luego las células se lisan y el contenido de ARN viral es medido. Este ensayo se detiene temprano, generalmente después de 18-36 horas, mientras que todas las células diana

siguen siendo viables. El ARN viral se cuantifica mediante hibridación con sondas oligonucleotídicas específicas fijadas a pocillos de una placa de ensayo, luego se amplifica la señal mediante hibridación con sondas adicionales unidas a una enzima informadora.

Como se usa en la presente descripción, un "título (o título) viral" es una medida de la concentración de virus. La prueba de títulos puede emplear diluciones seriadas para obtener información cuantitativa aproximada de un procedimiento analítico que inherentemente solo se evalúa como positivo o negativo. El título corresponde al factor de dilución más alto que aún arroja una lectura positiva; por ejemplo, las lecturas positivas en las primeras 8 diluciones dobles en serie se traducen en un título de 1:256. Un ejemplo específico es el título viral. Para determinar el título se prepararán varias diluciones, tales como 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , ..., 10^{-8} . La concentración más baja de virus que todavía infecta a las células es el título viral.

Como se usa en la presente descripción, los términos "tratar", "tratamiento" y "que trata" se refieren tanto a tratamientos terapéuticos como profilácticos. Por ejemplo, los tratamientos terapéuticos incluyen la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de las afecciones mediadas por los virus de la influenza, o la mejora de uno o más síntomas (específicamente, uno o más síntomas discernibles) de las afecciones mediadas por los virus de la influenza, como resultado de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto o composición de la descripción). En modalidades específicas, el tratamiento terapéutico incluye la mejora de al menos un parámetro físico medible de una afección mediada por el virus de la influenza. En otras modalidades, el tratamiento terapéutico incluye la inhibición de la progresión de una afección mediada por el virus de la influenza, ya sea físicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente mediante, por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otras modalidades, el tratamiento terapéutico incluye la reducción o estabilización de infecciones mediadas por virus de influenza. Los fármacos antivirales pueden usarse en el entorno comunitario para tratar a las personas que ya tienen influenza para reducir la gravedad de los síntomas y reducir la cantidad de días que están enfermos.

El término "quimioterapia" se refiere al uso de medicamentos, por ejemplo, fármacos de molécula pequeña (en lugar de "vacunas") para tratar un trastorno o enfermedad.

Los términos "profilaxis" o "uso profiláctico" y "tratamiento profiláctico" como se usan en la presente descripción, se refieren a cualquier procedimiento médico o de salud pública cuyo propósito es prevenir, en lugar de tratar o curar una enfermedad. Como se usa en la presente descripción, los términos "prevenir", "prevención" y "que previene" se refieren a la reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una afección dada, o la reducción o inhibición de la recurrencia o dicha afección en un sujeto que no está enfermo, pero que ha estado o puede estar cerca de una persona con la enfermedad. El término "quimioprofilaxis" se refiere al uso de medicamentos, por ejemplo, fármacos de molécula pequeña (en lugar de "vacunas") para la prevención de un trastorno o enfermedad.

Como se usa en la presente descripción, el uso profiláctico incluye el uso en situaciones en las que se ha detectado un brote, para prevenir el contagio o la propagación de la infección en lugares donde muchas personas que están en alto riesgo de complicaciones graves de la influenza viven en estrecho contacto entre sí (por ejemplo, en una sala de hospital, guardería, prisión, residencia de ancianos, etc.). También incluye el uso entre poblaciones que requieren protección contra la influenza pero que no obtienen protección después de la vacunación (por ejemplo, debido a un sistema inmune débil), o cuando la vacuna no está disponible para ellos, o cuando no pueden recibir la vacuna debido a efectos secundarios. También incluye el uso durante las dos semanas siguientes a la vacunación, ya que durante ese tiempo la vacuna sigue siendo ineficaz. El uso profiláctico también puede incluir el tratamiento de una persona que no está enferma de influenza o que no se considera en alto riesgo de complicaciones, con el fin de reducir las posibilidades de infectarse con la influenza y transmitirla a una persona de alto riesgo en contacto cercano con él (por ejemplo, trabajadores de la salud, trabajadores de hogares de ancianos, etc.).

De acuerdo con el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC de EE. UU.), un "brote" de influenza se define como un aumento repentino de la enfermedad respiratoria febril aguda (AFRI) que ocurre dentro de un período de 48 a 72 horas, en un grupo de personas que están muy cerca unas de otras (por ejemplo, en la misma área de un centro de vida asistida, en el mismo hogar, etc.) por encima de la tasa de fondo normal o cuando cualquier sujeto de la población que se analiza da positivo en la prueba de influenza. Un caso de influenza confirmado por cualquier método de prueba se considera un brote.

Un "clúster" se define como un grupo de tres o más casos de AFR1 que ocurren dentro de un período de 48 a 72 horas, en un grupo de personas que están muy cerca unas de otras (por ejemplo, en la misma área de un centro de vida asistida, en el mismo hogar, etc.).

Como se usa en la presente descripción, el "caso índice", "caso primario" o "paciente cero" es el paciente inicial en la muestra de la población de una investigación epidemiológica. Cuando se usa en general para referirse a estos pacientes en investigaciones epidemiológicas, el término no se escribe con mayúscula. Cuando el término se usa para referirse a una persona específica en lugar del nombre de esa persona dentro de un informe sobre una investigación específica, el término se escribe en mayúscula como Paciente cero. A menudo, los científicos buscan el caso índice para determinar cómo se propaga la enfermedad y qué reservorio contiene la enfermedad entre

brotes. Tenga en cuenta que el caso índice es el primer paciente que indica la existencia de un brote. Pueden encontrarse casos anteriores y se etiquetan como primarios, secundarios, terciarios, etc.

En algunas modalidades, los métodos de la descripción son una medida preventiva o "profiláctica" para un paciente, específicamente un ser humano, que tiene predisposición a complicaciones resultantes de la infección por un virus de la influenza. El término "profiláctico", como se usa en la presente descripción, como por ejemplo en uso profiláctico, "profilácticamente", etc., es el uso profiláctico en situaciones en las que se ha confirmado un "caso índice" o un "brote", con el fin de prevenir la propagación de la infección en el resto de la comunidad o grupo de población.

En las modalidades, los métodos de la descripción se aplican como una medida "profiláctica" a miembros de una comunidad o grupo de población, específicamente seres humanos, para prevenir la propagación de la infección.

Como se usa en la presente descripción, una "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En la presente descripción, la respuesta biológica deseada es inhibir la replicación del virus de la influenza, reducir la cantidad de virus de la influenza o reducir o mejorar la gravedad, duración, progresión o aparición de una infección por el virus de la influenza, prevenir el avance de una infección por el virus de la influenza, prevenir la recurrencia, el desarrollo, la aparición o la progresión de un síntoma asociado con una infección por el virus de la influenza, o potenciar o mejorar los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia usada contra las infecciones por influenza. La cantidad precisa de compuesto administrado a un sujeto dependerá del modo de administración, el tipo y la gravedad de la infección y de las características del sujeto, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. El experto en la materia podrá determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Cuando se coadministra con otros agentes antivirales, por ejemplo, cuando se administra conjuntamente con una medicación antiinfluenza, una "cantidad efectiva" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Se conocen dosificaciones adecuadas para los agentes aprobados y el experto en la materia puede ajustarlas de acuerdo con la afección del sujeto, el tipo de afección o afecciones que se tratan y la cantidad de un compuesto descrito en la presente descripción que se usa. En los casos en que no se indique expresamente ninguna cantidad, se debe suponer una cantidad segura y efectiva. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse a un sujeto en un intervalo de dosificación entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día para tratamiento terapéutico o profiláctico.

Generalmente, los regímenes de dosificación pueden seleccionarse de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la función renal y hepática del sujeto; y el compuesto particular o sal del mismo empleado, la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentemente con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. El experto en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de los compuestos descritos en la presente descripción necesarios para tratar, prevenir, inhibir (total o parcialmente) o detener el progreso de la enfermedad.

Las dosis de los compuestos para los usos descritos en la presente descripción pueden oscilar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal/día. Se entiende que la cantidad total por día puede administrarse en una sola dosis o puede administrarse en dosis múltiples, tal como dos veces al día (por ejemplo, cada 12 horas), tres veces al día (por ejemplo, cada 8 horas) o cuatro veces al día (por ejemplo, cada 6 horas).

Para el tratamiento terapéutico, los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse a un paciente, por ejemplo, dentro de las 48 horas (o dentro de las 40 horas, o menos de 2 días, o menos de 1,5 días, o dentro de las 24 horas) de la aparición de los síntomas (por ejemplo, congestión nasal, dolor de garganta, tos, dolores, fatiga, dolores de cabeza y escalofríos/sudores). El tratamiento terapéutico puede tener cualquier duración adecuada, por ejemplo, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, etc. Para el tratamiento profiláctico durante un brote comunitario, los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse a un paciente dentro de, por ejemplo, 2 días de inicio de los síntomas en el caso índice, y puede continuarse durante cualquier tiempo adecuado, por ejemplo, 7 días, 10 días, 14 días, 20 días, 28 días, 35 días, 42 días, etc.

La influenza es una enfermedad infecciosa viral grave responsable de la gripe pandémica y estacional. Debido a que la influenza es altamente contagiosa, quienes entran en contacto con personas infectadas tienen un mayor riesgo de contraer influenza. Por esta razón, muchos pacientes se vacunan anualmente para prevenir y/o controlar la infección por influenza. Además de, o en lugar de, una vacuna, los pacientes pueden usar los compuestos descritos en la presente descripción no solo para tratar una infección activa, sino también para prevenir que ocurra una infección.

Pueden emplearse varios tipos de métodos de administración en la descripción, y se describen en detalle más abajo en la sección titulada "Métodos de administración".

Terapia de combinación

5 Los compuestos descritos en la presente descripción pueden usarse junto con otros compuestos antiinfluenza y junto con la vacunación. La terapia de combinación puede ser particularmente ventajosa cuando un paciente puede estar expuesto a más de una forma del virus de la influenza.

10 Se puede lograr una cantidad segura y efectiva en el método o composición farmacéutica de la descripción empleando un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este solo o en combinación con un agente terapéutico adecuado adicional, por ejemplo, un agente antivírico o una vacuna. Cuando se emplea una "terapia de combinación", puede lograrse una cantidad segura y efectiva mediante el uso de una primera cantidad de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este, y una segunda cantidad de un agente terapéutico adecuado adicional (por ejemplo, un agente antiviral o una vacuna).

15 En las modalidades, el compuesto de cualquier una de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este, y el agente terapéutico adicional, se administran cada uno en una cantidad segura y efectiva (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente efectiva si se administrase solo). En otras modalidades, el compuesto de cualquier una de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este, y el agente terapéutico adicional, se administran cada uno en una cantidad que por sí sola no proporciona un efecto terapéutico (una dosis subterapéutica). En otras modalidades más, el compuesto de cualquier una de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse en una cantidad segura y efectiva, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una dosis subterapéutica. En aún otras modalidades más, el compuesto de cualquier una de las fórmulas I-III, una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse en una dosis subterapéutica, mientras que el agente terapéutico adicional, por ejemplo, un agente terapéutico antiviral adecuado se administra en una cantidad segura y efectiva.

30 Como se usa en la presente descripción, los términos "en combinación" o "administración conjunta" pueden usarse indistintamente para referirse al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). El uso de los términos no restringe el orden en el que se administran las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un sujeto.

35 La administración conjunta comprende la administración de la primera y segunda cantidades de los compuestos de la administración conjunta de una manera esencialmente simultánea, tal como en una única composición farmacéutica, por ejemplo, una cápsula o comprimido que tiene una proporción fija de la primera y la segunda cantidad, o en múltiples, cápsulas o comprimidos separadas para cada uno. Además, tal administración conjunta también incluye el uso de cada compuesto de forma secuencial en cualquier orden.

40 En modalidades, la presente descripción está dirigida a los métodos de terapia de combinación para inhibir la replicación de los virus de la gripe en muestras biológicas o pacientes, o para tratar o prevenir infecciones por el virus de la influenza en pacientes que usan los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción, por ejemplo, un compuesto de cualquier una de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas también incluyen aquellas que comprenden un compuesto como se describió en la presente descripción (por ejemplo, un inhibidor de la replicación del virus de la gripe) en combinación con un compuesto antiviral que exhibe actividad viral antiinfluenza.

50 Los métodos de uso de los compuestos y composiciones descritos en la presente descripción también incluyen la combinación de quimioterapia con un compuesto o composición de cualquier una de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este o con una combinación de un compuesto o composición de esta descripción con otro agente antiviral y vacunación con una vacuna contra la gripe.

55 Cuando la administración conjunta implica la administración separada de la primera cantidad de un compuesto de cualquier una de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, los compuestos se administran lo suficientemente cerca en el tiempo para tener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el período de tiempo entre cada administración que puede resultar en el efecto terapéutico deseado, puede variar de minutos a horas y puede determinarse teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media plasmática y perfil cinético. Por ejemplo, un compuesto de cualquier una de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este y el segundo agente terapéutico pueden administrarse en cualquier orden dentro de aproximadamente 24 horas entre sí, dentro de aproximadamente 16 horas entre sí, dentro de aproximadamente 8 horas entre sí, dentro de aproximadamente 4 horas entre sí, dentro de aproximadamente 1 hora entre sí o dentro de aproximadamente 30 minutos entre sí.

65 Más, específicamente, puede administrarse una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un compuesto de la descripción) antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1

hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con, o posterior a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal como un agente anticanceroso) a un sujeto.

Se entiende que el método de administración conjunta de una primera cantidad de un compuesto de cualquier una de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional puede resultar en un efecto terapéutico mejorado o sinérgico, en donde el efecto combinado es mayor que el efecto aditivo que resultaría de la administración separada de la primera cantidad del compuesto de cualquier una de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este y la segunda cantidad del agente terapéutico adicional.

Como se usa en la presente descripción, el término "sinérgico" se refiere a una combinación de un compuesto descrito en la presente descripción y otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico), que es más efectiva que los efectos aditivos de las terapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede permitir el uso de dosis más bajas de una o más de las terapias y/o la administración menos frecuente de dichas terapias a un sujeto. La capacidad de utilizar dosis más bajas de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) y/o de administrar dicha terapia con menos frecuencia puede reducir la toxicidad asociada con la administración de dicha terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de dicha terapia en la prevención, manejo o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede resultar en una eficacia mejorada de los agentes en la prevención, gestión o tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de las terapias por sí sola.

Cuando la terapia de combinación que usa compuestos como se describen en la presente descripción, por ejemplo, cualquier una de las fórmulas I-III, o una sal o solvato (por ejemplo, hidrato) farmacéuticamente aceptable de este, está en combinación con una vacuna contra la gripe, ambos agentes terapéuticos pueden administrarse de manera que el período de tiempo entre cada administración puede ser más largo (por ejemplo, días, semanas o meses).

La presencia de un efecto sinérgico puede determinarse mediante el uso de los métodos adecuados para evaluar la interacción de fármacos. Los métodos adecuados incluyen, por ejemplo, la ecuación Sigmoidal-Emax (Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), la ecuación de aditividad de Loewe (Loewe, S y Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926))) y la ecuación de efecto mediano (Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación mencionada anteriormente puede aplicarse con datos experimentales para generar un gráfico correspondiente que ayude a evaluar los efectos de la combinación de fármacos. Los gráficos correspondientes asociados con las ecuaciones mencionadas anteriormente son la curva de concentración-efecto, la curva de isoblograma y la curva de índice de combinación, respectivamente.

Vacunas antiinfluenza

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse profilácticamente junto con las vacunas antiinfluenza. Estas vacunas pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración subcutánea o intranasal. La vacunación mediante inyección subcutánea típicamente induce un anticuerpo IgG que tiene una actividad neutralizante en el suero y es altamente efectiva para prevenir la progresión de la afección a una más grave, tal como neumonía y similares. Sin embargo, en la mucosa de las vías respiratorias superiores, que es el sitio de la infección, la IgA es el principal componente profiláctico. Dado que la IgA no se induce por administración subcutánea, también puede ser ventajoso administrar vacunas por vía intranasal.

Inhibidores antivirales

Pueden usarse una variedad de otros compuestos, en combinación con los compuestos descritos en la presente descripción, para tratar o prevenir una infección por influenza. Los compuestos aprobados incluyen los inhibidores de la neuraminidasa (NA), inhibidores del canal iónico (M2), inhibidores de la polimerasa (PB1) y otros antivirales de la influenza.

Hay tres fármacos antivirales contra la influenza aprobados por la FDA para su uso contra los virus de la influenza, que incluyen Relenza (zanamivir), Tamiflu (fosfato de oseltamivir) y Rapivab (peramivir). Los fármacos más antiguos, Symmetrel (amantadina) y Flumadine (rimantadina), están aprobados para tratar y prevenir la influenza A.

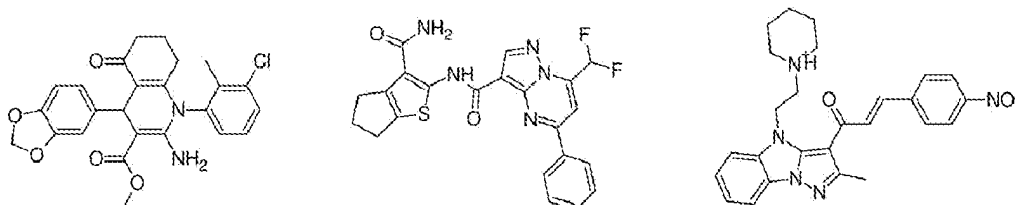
Los inhibidores de la neuraminidasa (NA) son una clase de fármacos que bloquean la enzima neuraminidasa. Se usan comúnmente como fármacos antivirales porque bloquean la función de las neuraminidasas virales del virus de

la influenza, al evitar su reproducción al brotar de la célula huésped. Los inhibidores representativos de la neuraminidasa incluyen Oseltamivir (Tamiflu), Zanamivir (Relenza), Laninamivir (Inavir) y Peramivir.

También pueden usarse los inhibidores de M2. La proteína Matrix-2 (M2) es una proteína de canal de iones selectiva de protones, integral en la envoltura viral del virus de la influenza A. Se han propuesto dos sitios diferentes para la interacción de fármacos. Uno es un bolsillo de cara a los lípidos entre 2 hélices transmembrana adyacentes (alrededor de Asp-44), en el que el fármaco se une e inhibe la conductancia de protones alostéricamente. El otro está dentro del poro (alrededor de la Ser-31), en el que el fármaco bloquea directamente el paso de protones.

El fármaco contra el virus de la influenza, amantadina, es un bloqueador específico del canal M2 H⁺. En la presencia de amantadina, la eliminación del recubrimiento viral es incompleta y el núcleo de RNP no promueve la infección. Los aminoadamantanos, que incluyen la amantadina y la rimantadina, se han abandonado ampliamente debido a la resistencia a los virus, pero la terapia de combinación puede disminuir el desarrollo de resistencia a los fármacos, ya que los virus que se vuelven resistentes a un agente activo aún pueden ser tratados por los otros agentes en la terapia de combinación.

Los inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN de la influenza (RdRp) incluyen favipiravir y los compuestos descritos en el documento PCT WO 2013/138236. Los compuestos adicionales, descritos en Muratore y otros, "Small molecule inhibitors of influenza A and B viruses that act by disrupting subunit interactions of the viral polymerase", PNAS, vol. 109 núm. 16, 6247-6252 (Abril de 2012), incluyen lo siguiente:



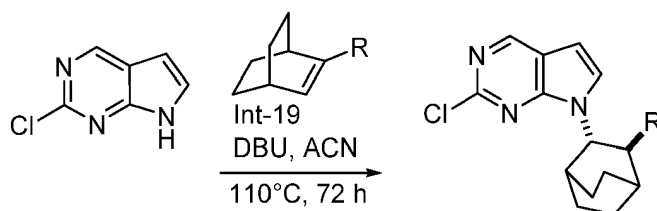
Los ejemplos específicos que pueden administrarse conjuntamente con un compuesto descrito en la presente descripción incluyen los inhibidores de la neuraminidasa, tales como oseltamivir (Tamiflu®) y Zanamivir (Relenza®), los bloqueadores de los canales de iones virales (proteína M2), tales como amantadina (Symmetrel®) y rimantadina (Flumadine®) y los fármacos antivirales descritos en el documento WO 2003/015798, que incluyen el T-705 en desarrollo por Toyama Chemical de Japón. (Véase también, Ruruta y otros, Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), "T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections"). En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse conjuntamente con una vacuna tradicional contra la influenza.

III. Preparación del compuesto

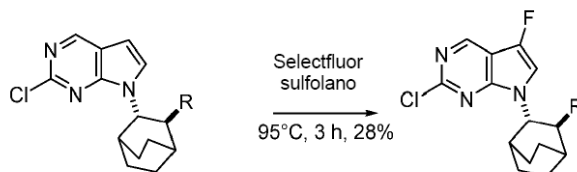
También se proporcionan en la presente descripción los métodos para preparar un compuesto como se describió en la presente descripción. En modalidades, los métodos están dirigidos a preparar los compuestos representados por las fórmulas I-III, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

También se proporcionan los métodos para preparar un compuesto como se describió en la presente descripción. Los compuestos descritos en la presente descripción, y las sales farmacéuticas de estos, incluyen todos un núcleo común que incluye un anillo de azaindol acoplado con un anillo de diazaindol.

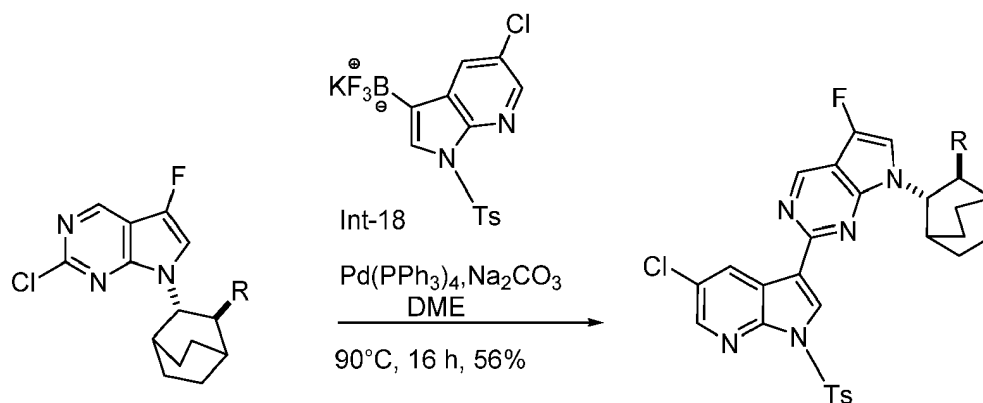
Aquellos compuestos de Fórmula II donde L es un anillo de 2.2.2 biciclooctilo o biciclooctenilo pueden prepararse como sigue:



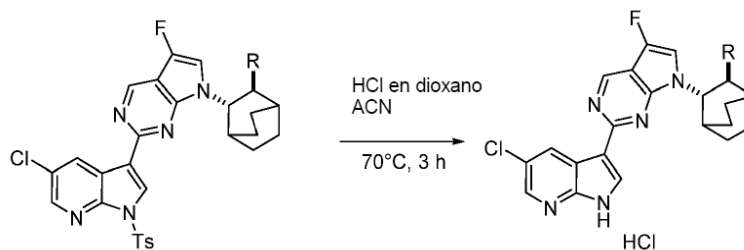
Si se desea fluoración, puede realizarse la siguiente etapa:



La siguiente etapa de acoplamiento muestra donde se realizó la fluoración, pero se puede realizar tanto si se ha adicionado flúor como si no.



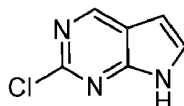
El tratamiento con HCl en dioxano/acetonitrilo proporciona el compuesto deseado.



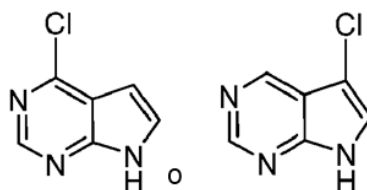
En lugar del anillo de flúor, o del anillo de cloro, mostrado en los esquemas de reacción anteriores, pueden proporcionar otros halógenos mediante el uso de las condiciones de halogenación conocidas.

En este esquema de reacción, X puede ser $-\text{CO}_2\text{NR}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ o $-\text{NR}_2$. La química funciona sustancialmente igual si el anillo es un anillo 2.2.2 biciclooctilo o 2.2.2 biciclooctenilo.

Si se desean compuestos de Fórmula I o Fórmula III, entonces en lugar de usar el compuesto:

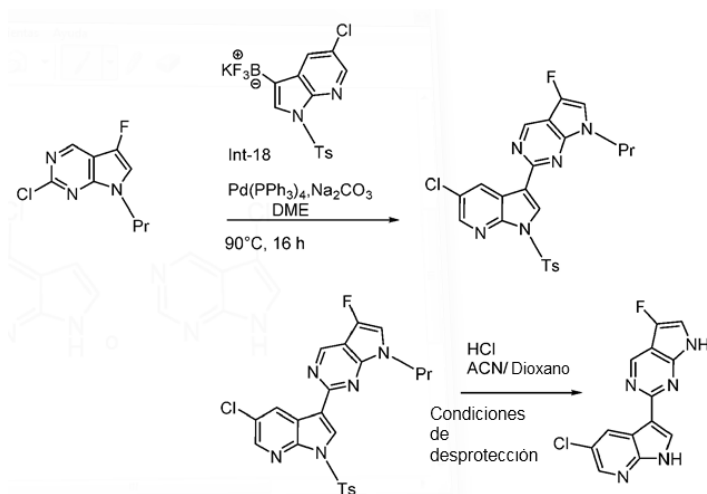


en la primera etapa, se usaría el compuesto:

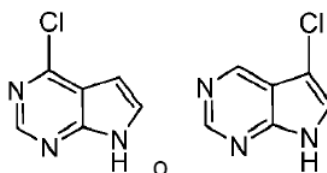


para hacer los compuestos de fórmulas I y III, respectivamente.

Para aquellos compuestos donde L es H, puede ser conveniente proteger el grupo amina no implicado en la química de acoplamiento antes de que se conecten los dos anillos, luego desproteger el anillo después de la química de acoplamiento. Más abajo se muestra un esquema de reacción representativo, donde "Pr" indica un grupo protector:

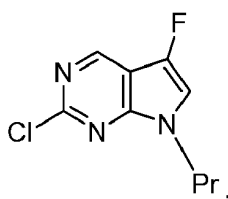


Al igual que con la química descrita anteriormente, el esquema de reacción anterior muestra la síntesis de compuestos de Fórmula II, donde L es H. Si se desearan compuestos de Fórmula I o III (donde L es H), se usaría el compuesto:



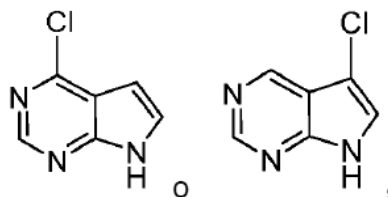
para hacer los compuestos de fórmulas I y III, respectivamente.

Para sintetizar los compuestos de Fórmula II, donde L es (ii), (iii) o (iv) como se discutió anteriormente, en lugar de iniciar la reacción de acoplamiento con un compuesto de fórmula:



se comenzaría con un resto apropiado de los grupos ii), iii) o iv) en lugar del grupo protector Pr.

Al igual que con la química de acoplamiento descrita anteriormente, este enfoque se relaciona con la síntesis de compuestos de Fórmula II, donde L es uno de los grupos ii), iii) o iv). Si se desearan compuestos de fórmulas I o III, se usarían compuestos similares a:



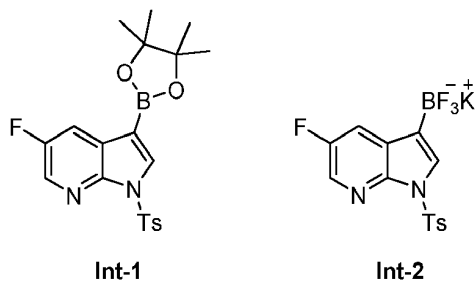
donde el grupo amina está funcionalizado con uno de los grupos ii), iii) o iv), para preparar los compuestos de fórmulas I y III, respectivamente.

Los restos L pueden unirse al anillo de diazaindol, por ejemplo, al realizar una reacción de sustitución nucleófila mediante el uso de la amina del anillo de diazaindol como nucleófilo y un compuesto con un grupo saliente adecuado. Si los restos éster del compuesto con el grupo saliente reaccionan más rápidamente con la amina del anillo diazaindol que el carbono con el grupo saliente, entonces los restos éster pueden protegerse adecuadamente y luego convertirse en ésteres una vez completada la química de acoplamiento.

Una vez completada la química de acoplamiento, si se desea hacerlo, el nitrógeno del anillo con una valencia abierta (protegido como un tosilato, o el resto Ts, en el intermediario 19 mostrado en el primer esquema) puede participar en una reacción de sustitución nucleofílica similar, con un compuesto adecuado con un grupo saliente, para formar un resto seleccionado del grupo que consiste en $-C(O)R$, $-C(O)NR_2$, $-alquilo CO_2R$ y $alqueno-CO_2R$.

Estructuras

Además de los métodos sintéticos descritos anteriormente, la síntesis de los compuestos descritos en la presente descripción puede simplificarse mediante el uso de uno o más estructuras. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar una estructura de una de las siguientes fórmulas con un anillo de diazaindol adecuadamente funcionalizado para formar la estructura del núcleo que incluye los anillos de azaindol y diazaindol unidos entre sí.



, donde Ts es toluenosulfonato, también conocido como "tosilo" o "tosilato".

Las variables en estas fórmulas son las mismas que las definiciones proporcionadas en la sección que define los compuestos descritos en la presente descripción, o, cuando los grupos funcionales definidos por las variables serían lábiles en las condiciones de reacción descritas en la presente descripción, pueden ser formas protegidas de los compuestos funcionales. grupos, o sintonizadores para tales grupos. Los ejemplos de grupos protectores se detallan en Greene, TW, Wuts, P. G en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro), cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia.

Puede emplearse cualquier condición de reacción adecuada conocida en la técnica, por ejemplo, en el documento PCT WO 2005/095400 y el documento PCT WO 2007/084557 para el acoplamiento de un dioxaborolano con un cloro-diazaindol. Por ejemplo, la reacción entre estos precursores puede realizarse en presencia de $Pd(PPh_3)_4$. Las condiciones ilustrativas específicas se describen en los ejemplos de trabajo en la sección de ejemplos de la presente solicitud.

En algunas modalidades de la química descrita en la presente descripción, el grupo saliente es un grupo tosilato, y el grupo tosilato se "destosila" para generar los compuestos de Fórmula I, II o III después de que se completa la química de acoplamiento. En la descripción puede emplearse cualquier condición adecuada para desproteger un grupo Ts conocida en la técnica. Las condiciones ilustrativas específicas se describen en los ejemplos de trabajo. La destosilación puede generar los compuestos de fórmulas I, II o III donde L es $-H$. Si se desea, esta posición puede alquilarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica para formar los compuestos de Fórmula I, II o III donde L es, por ejemplo, los restos en ii), iii), iv) o v). Los métodos sintéticos ilustrativos específicos se describen con más detalle más abajo en los ejemplos de trabajo.

Separaciones quirales

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden tener centros asimétricos y presentarse como racematos, mezclas racémicas, diastereómeros o enantiómeros individuales, estando incluidas todas las formas isoméricas en la presente descripción. Los compuestos de la presente descripción que tienen un centro quiral pueden existir y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. La presente descripción abarca formas racémicas, ópticamente activas, polimórficas o estereoisoméricas, o mezclas de estas, de un compuesto de la descripción, que posee las propiedades útiles descritas en la presente descripción. Las formas ópticamente activas pueden prepararse, por ejemplo, mediante resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quiral o mediante separación cromatográfica mediante el uso de una fase estacionaria quiral o mediante resolución enzimática. Puede purificarse el compuesto respectivo, luego derivatizar el compuesto para formar los compuestos descritos en la presente descripción, o purificar el propio compuesto.

Las formas ópticamente activas de los compuestos pueden prepararse mediante el uso de cualquier método conocido en la técnica, que incluye, pero que no se limita a, resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o por separación cromatográfica mediante el uso de una fase estacionaria quiral.

Los ejemplos de métodos para obtener materiales ópticamente activos incluyen al menos los siguientes.

i) separación física de cristales: una técnica mediante la cual los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales se separan manualmente. Esta técnica puede usarse si existen cristales de los enantiómeros separados, es decir, el material es un conglomerado y los cristales son visualmente distintos;

ii) cristalización simultánea: una técnica mediante la cual los enantiómeros individuales se cristalizan por separado a partir de una solución del racemato, solo posible si este último es un conglomerado en estado sólido;

iii) resoluciones enzimáticas: una técnica mediante la cual la separación parcial o completa de un racemato en virtud de diferentes velocidades de reacción de los enantiómeros con una enzima;

iv) síntesis asimétrica enzimática: una técnica sintética mediante la cual al menos una etapa de la síntesis usa una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enriquecido o enantioméricamente puro del enantiómero deseado;

v) síntesis química asimétrica: una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, que puede lograrse mediante el uso de catalizadores quirales o auxiliares quirales;

vi) separaciones de diastereoisómeros: una técnica mediante la cual un compuesto racémico se hace reaccionar con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Los diastereómeros resultantes se separan luego por cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora más distintas y el auxiliar quiral se elimina más tarde para obtener el enantiómero deseado;

vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden: una técnica mediante la cual los diastereoisómeros del racemato se equilibran para producir una preponderancia en solución del diastereoisómero del enantiómero deseado o donde la cristalización preferencial del diastereoisómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de tal manera que finalmente en principio, todo el material se convierte en el diastereoisómero cristalino a partir del enantiómero deseado. A continuación, el enantiómero deseado se libera del diastereoisómero;

viii) resoluciones cinéticas: esta técnica se refiere al logro de la resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de velocidades de reacción desiguales de los enantiómeros con un reactivo o catalizador quiral, no racémico en condiciones cinéticas;

ix) síntesis enantioespecífica a partir de precursores no racémicos: una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se obtiene a partir de materiales de partida no quirales y donde la integridad estereoquímica no se ve comprometida o solo mínimamente durante el transcurso de la síntesis;

x) cromatografía líquida quiral: una técnica mediante la cual los enantiómeros de un racemato se separan en una fase móvil líquida en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria (que incluye, pero

no se limita a, mediante HPLC quirál). La fase estacionaria puede estar hecha de material quirál o la fase móvil puede contener un material quirál adicional para provocar las diferentes interacciones;

xi) cromatografía de gases quirál: una técnica mediante la cual el racemato se volatiliza y los enantiómeros se separan en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente quirál fija no racémica;

xii) extracción con disolventes quirales: una técnica mediante la cual los enantiómeros se separan en virtud de la disolución preferencial de un enantiómero en un disolvente quirál particular;

xiii) transporte a través de las membranas quirales: una técnica mediante la cual un racemato se pone en contacto con una barrera de membrana delgada. La barrera separa típicamente dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza impulsora tal como la concentración o la presión diferencial provoca un transporte preferencial a través de la barrera de la membrana. La separación se produce como resultado de la naturaleza quirál no racémica de la membrana que permite que pase solo un enantiómero del racemato.

En una modalidad se usa la cromatografía quirál, que incluye, pero no se limita a la cromatografía de lecho móvil simulado. Se encuentran comercialmente disponibles una amplia variedad de fases estacionarias quirales.

IV. Composiciones farmacéuticas

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden formularse en las composiciones farmacéuticas que comprenden además un portador, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En modalidades, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito anteriormente o una sal de este y un portador, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En modalidades, la composición farmacéutica comprende una cantidad segura y efectiva de un compuesto como se describió en la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticos seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración pretendida y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Una "cantidad efectiva" incluye una "cantidad terapéuticamente efectiva" y una "cantidad profilácticamente efectiva". El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva para tratar y/o mejorar una infección por el virus de la influenza en un paciente. El término "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva para prevenir y/o reducir sustancialmente las posibilidades o el tamaño del brote de la infección por el virus de la influenza.

Un portador farmacéuticamente aceptable puede contener ingredientes inertes que no inhiben indebidamente la actividad biológica de los compuestos. Los portadores farmacéuticamente aceptables deberían ser biocompatibles, por ejemplo, no tóxicos, no inflamatorios, no inmunogénicos o desprovistos de otras reacciones o efectos secundarios no deseados tras la administración a un sujeto. Pueden emplearse las técnicas de formulación farmacéutica estándar.

El portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, como se usa en la presente descripción, incluye cualquier solvente, diluyente u otro vehículo líquido, coadyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe varios portadores usados en la formulación de las composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos descritos en la presente descripción, tal como por ejemplo produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de cualquier otra manera de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso esté dentro del alcance de esta descripción. Como se usa en la presente descripción, la frase "efectos secundarios" abarca los efectos no deseados y adversos de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico). Los efectos secundarios siempre son indeseados, pero los efectos no deseados no son necesariamente adversos. Un efecto adverso de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) puede ser perjudicial, incómodo o riesgoso. Los efectos secundarios incluyen, pero no se limitan a, fiebre, escalofríos, letargo, toxicidades gastrointestinales (que incluyen ulceraciones y erosiones gástricas e intestinales), náuseas, vómitos, neurotoxicidades, nefrotoxicidades, toxicidades renales (que incluyen afecciones como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica), toxicidades hepáticas (que incluyen niveles elevados de enzimas hepáticas en suero), mielotoxicidades (que incluyen leucopenia, mielosupresión, trombocitopenia y anemia), sequedad de boca, sabor metálico, prolongación de la gestación, debilidad, somnolencia, dolor (que incluye dolor muscular, dolor de huesos y dolor de cabeza), pérdida de cabello, astenia, mareos, síntomas extrapiramidales, acatisia, alteraciones cardiovasculares y disfunción sexual.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero (tales como albúmina de suero humano), sustancias tampón (tales como twin 80, fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio), mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos (tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio o sales de zinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; soluciones tampón de alcohol etílico y fosfato, así como también otros lubricantes compatibles no tóxicos como el lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presente en la composición, según el criterio del formulador.

Formulaciones para suministro pulmonar

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción están adaptadas para administrarse al tracto respiratorio inferior (por ejemplo, los pulmones) directamente a través de las vías respiratorias por inhalación. Las composiciones para la administración por inhalación pueden tomar la forma de composiciones en polvo inhalables o aerosoles líquidos o en polvo, y pueden administrarse en forma estándar mediante el uso de los dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores de aerosol. Tales dispositivos se conocen bien. Para la administración por inhalación, las formulaciones en polvo comprenden típicamente el compuesto activo junto con un diluyente en polvo sólido inerte tal como lactosa o almidón. Las composiciones de polvo seco inhalable pueden presentarse en cápsulas y cartuchos de gelatina o un material similar, o en ampollas de papel de aluminio laminado para su uso en un inhalador o insufladores. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 g de cada compuesto activo. Alternativamente, la composición puede presentarse sin excipientes.

Las composiciones inhalables pueden envasarse para suministro de dosis unitaria o multidosis. Por ejemplo, las composiciones pueden empaquetarse para el suministro de dosis múltiples de una manera análoga a la descrita en el documento GB 2242134, las patentes de EE. UU. núm. 6,632,666, 5,860,419, 5,873,360 y 5,590,645 (todas ilustran el dispositivo "Diskus") o los documentos GB2178965, GB2129691, GB2169265, las patentes de EE. UU. núm. 4,778,054, 4,811,731 y 5,035,237 (que ilustran el dispositivo "Diskhaler"), o los documentos EP 69715 (Dispositivo "Turbuhaler") o GB 2064336 y la patente de EE. UU. Núm. 4,353,656 (Dispositivo "Rotahaler").

Las composiciones en aerosol para el suministro tópico al pulmón por inhalación pueden formularse como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados a partir de paquetes presurizados, tal como un inhalador de dosis medida (MDI), con el uso de un propulsor licuado adecuado, que incluye los hidrofluoroalcanos tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano y especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y las mezclas de estos. Las composiciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden presentarse como suspensiones o como soluciones.

Los medicamentos para la administración por inhalación típicamente tienen un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial es normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 μm y, en algunas modalidades, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 μm . Las partículas que tienen un tamaño superior a aproximadamente 20 μm son generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para lograr estos tamaños de partícula, las partículas del ingrediente activo pueden someterse a un proceso de reducción de tamaño tal como micronización. La fracción de tamaño deseada puede separarse mediante clasificación de aire o tamizado. Preferentemente, las partículas serán cristalinas.

Los aerosoles intranasales pueden formularse con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como agentes espesantes, sales tampón o ácido o álcali para ajustar el pH, agentes de ajuste isotónicos o antioxidantes.

Las soluciones para inhalación por nebulización pueden formularse con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácidos o álcalis, sales tampón, agentes de ajuste isotónicos o agentes antimicrobianos. Pueden esterilizarse mediante filtración o calentamiento en autoclave, o presentarse como producto no esterilizado. Los nebulizadores suministran el aerosol como una niebla creada a partir de una formulación acuosa.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden formularse con ingredientes activos suplementarios.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica descrita en la presente descripción se administra desde un inhalador de polvo seco. En otras modalidades, la composición farmacéutica descrita en la presente descripción se administra mediante un dispositivo dispensador de aerosol, opcionalmente junto con una cámara de inhalación tal como la cámara de inhalación "Volumatic"®.

El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de estos y/o aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como, por ejemplo, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos en las composiciones descritas en la presente descripción se logra mediante la adición de agentes antibacterianos y/o antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica puede estar dentro de una matriz que controla la liberación de la composición. En algunas modalidades, la matriz puede comprender lípido, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, policaprolactona, ácido poli(glicólico), ácido poli(láctico), policaprolactona, ácido poliláctico, polianhídridos, polilactida-co-glicólidos, poliaminoácidos, óxido de polietileno, óxido de polietileno terminado en acílico, poliamidas, polietilenos, poliacrilonitrilos, polifosfacenos, poli(ortoésteres), acetato isobutirato de sacarosa (SAIB) y combinaciones de estos y otros polímeros tales como los descritos, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. núm. 6,667,371; 6,613,355; 6,596,296; 6,413,536; 5,968,543; 4,079,038; 4,093,709; 4,131,648; 4,138,344; 4,180,646; 4,304,767; 4,946,931, cada una de las cuales se incorpora expresamente como referencia en la presente descripción en su totalidad. En estas modalidades, la matriz libera el fármaco de forma sostenida.

Los portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables también pueden incluir cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimientos, antibacterianos y/o antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para su administración de acuerdo con técnicas convencionales. Véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20a Ed. 2000). Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas intranasales de la presente descripción pueden formularse como un aerosol (este término incluye aerosoles tanto líquidos como en polvo seco). Los aerosoles de partículas líquidas pueden producirse por cualquier medio adecuado, tal como con un nebulizador de aerosol impulsado por presión o un nebulizador ultrasónico, como es conocido por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. núm. 4,501,729. Los aerosoles de partículas sólidas (por ejemplo, liofilizados, secos por congelación, etc.) pueden producirse igualmente con cualquier generador de aerosol de medicamento en partículas sólidas, mediante técnicas conocidas en la técnica farmacéutica. Como otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una forma soluble bajo demanda, que proporciona una porción liofilizada de la composición farmacéutica y una porción de solución de disolución de la composición farmacéutica.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma de suspensión acuosa, que puede prepararse a partir de soluciones o suspensiones. Con respecto a las soluciones o suspensiones, las formas de dosificación pueden comprender micelas de sustancias lipofílicas, liposomas (vesículas/membranas de fosfolípidos) y/o un ácido graso (por ejemplo, ácido palmítico). En modalidades particulares, la composición farmacéutica es una solución o suspensión que es capaz de disolverse en el fluido secretado por las membranas mucosas del epitelio del tejido al que se administra, aplica y/o libera, lo que puede mejorar ventajosamente la absorción.

La composición farmacéutica puede ser una solución acuosa, una solución no acuosa o una combinación de una solución acuosa y no acuosa. Las soluciones acuosas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, geles acuosos, suspensiones acuosas, suspensiones de microesferas acuosas, dispersiones de microesferas acuosas, dispersiones de liposomas acuosas, micelas acuosas de liposomas, microemulsiones acuosas y cualquier combinación de los anteriores, o cualquier otra solución acuosa que puede disolverse en el líquido secretado por las membranas mucosas de la cavidad nasal. Las soluciones no acuosas ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, geles no acuosos, suspensiones no acuosas, suspensiones de microesferas no acuosas, dispersiones de microesferas no acuosas, dispersiones de liposomas no acuosas, emulsiones no acuosas, microemulsiones no acuosas y cualquier combinación de las anteriores, o cualquier otra solución no acuosa que pueda disolverse o mezclarse en el líquido secretado por las membranas mucosas.

Los ejemplos de formulaciones en polvo incluyen, sin limitación, mezclas de polvos simples, polvos micronizados, polvos secos por congelación, polvos liofilizados, microesferas de polvo, microesferas de polvo recubiertas, dispersiones liposomales y cualquier combinación de los anteriores. Las microesferas en polvo pueden formarse a

partir de varios polisacáridos y celulosas, que incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero, alcohol polivinílico de alginato, goma arábica, quitosanos y cualquier combinación de estos.

En modalidades particulares, la composición es una que es al menos parcialmente, o incluso sustancialmente (por ejemplo, al menos 80 %, 90 %, 95 % o más) soluble en los fluidos que son secretados por la mucosa para facilitar la absorción. Alternativa o adicionalmente, la composición puede formularse con un portador y/u otras sustancias que fomenten la disolución del agente dentro de las secreciones, incluidos, sin limitación, ácidos grasos (por ejemplo, ácido palmítico), gangliósidos (por ejemplo, GM-1), fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilserina) y emulsionantes (por ejemplo, polisorbato 80).

Los expertos en la técnica apreciarán que, para la administración o suministro intranasal, debido a que el volumen de la composición farmacéutica administrada es generalmente pequeño, las secreciones nasales pueden alterar el pH de la dosis administrada ya que el intervalo de pH en la cavidad nasal puede ser tan amplio como 5 a 8. Tales alteraciones pueden afectar la concentración de fármaco no ionizado disponible para la absorción. En consecuencia, en modalidades representativas, la composición farmacéutica comprende además un tampón para mantener o regular el pH in situ. Los tampones típicos incluyen, pero no se limitan a, tampones de ascorbato, acetato, citrato, prolamina, carbonato y fosfato.

En las modalidades, el pH de la composición farmacéutica se selecciona de modo que el entorno interno del tejido mucoso después de la administración sea del lado ácido al neutro, que (1) puede proporcionar el compuesto activo en una forma no ionizada para la absorción, (2) previene el crecimiento de bacterias patógenas, que es más probable que ocurra en un ambiente alcalino y (3) reduce la probabilidad de irritación de la mucosa.

Para aerosoles o pulverizadores líquidos y en polvo, la composición farmacéutica puede formularse para que tenga cualquier tamaño de gota o partícula adecuado y deseado. En modalidades ilustrativas, la mayoría y/o el tamaño medio de las partículas o gotas varían de igual o mayor que aproximadamente 1, 2,5, 5, 10, 15 o 20 micrones y/o igual o menor que aproximadamente 25, 30, 40, 45, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400 o 425 micrones (que incluye todas las combinaciones de los anteriores). Los ejemplos representativos de intervalos adecuados para la mayoría y/o tamaño medio de partícula o gota incluyen, sin limitación, de aproximadamente 5 a 100 micrones, de aproximadamente 10 a 60 micrones, de aproximadamente 175 a 325 micrones y de aproximadamente 220 a 300 micrones que facilitan la deposición de una cantidad segura y efectiva del compuesto activo, por ejemplo, en la cavidad nasal (por ejemplo, en el tercio superior de la cavidad nasal, el meato superior, la región olfativa y/o la región sinusal para dirigir al olfatorio vía neural). En general, las partículas o gotas de menos de aproximadamente 5 micrones se depositarán en la tráquea o incluso en el pulmón, mientras que las partículas o gotas de aproximadamente 50 micrones o más grandes generalmente no alcanzan la cavidad nasal y se depositan en la parte anterior de la nariz.

La solicitud de patente internacional WO 2005/023335 (Kurve Technology, Inc.) describe las partículas y gotas que tienen un tamaño de diámetro adecuado para la práctica de modalidades representativas de composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción. En modalidades particulares, las partículas o gotas tienen un diámetro medio de aproximadamente 5 a 30 micrones, aproximadamente 10 a 20 micrones, aproximadamente 10 a 17 micrones, aproximadamente 10 a 15 micrones, aproximadamente 12 a 17 micrones, aproximadamente 10 a 15 micrones o aproximadamente 10 a 12 micrones. Las partículas pueden tener "sustancialmente" un diámetro o tamaño medio como se describió en la presente descripción, es decir, al menos aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 o más de las partículas tienen el diámetro o intervalo de tamaño indicado.

La composición farmacéutica puede administrarse como un líquido nebulizado o atomizado que tiene un tamaño de gota como se describió anteriormente.

De acuerdo con modalidades particulares de esta descripción que comprenden los métodos de suministro intranasal, puede ser deseable prolongar el tiempo de residencia de la composición farmacéutica en la cavidad nasal (por ejemplo, en el tercio superior de la cavidad nasal, el meato superior, la región olfativa y/o en la región sinusal), por ejemplo, para mejorar la absorción. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede formularse opcionalmente con un polímero bioadhesivo, una goma (por ejemplo, goma xantana), quitosano (por ejemplo, polisacárido catiónico altamente purificado), pectina (o cualquier carbohidrato que espese como un gel o emulsione cuando se aplica a la mucosa nasal), una microesfera (por ejemplo, almidón, albúmina, dextrano, ciclodextrina), gelatina, un liposoma, carbómero, alcohol polivinílico, goma arábica, quitosanos y/o celulosa (por ejemplo, metilo o propilo; hidroxilo o carboxi; carboximetilo o hidroxilpropilo), que son agentes que mejoran el tiempo de residencia en la cavidad nasal. Como un enfoque adicional, el aumento de la viscosidad de la formulación también puede proporcionar un medio para prolongar el contacto del agente con el epitelio nasal. La composición farmacéutica puede formularse como una emulsión nasal, ungüento o gel, lo que ofrece ventajas para la aplicación local por su viscosidad.

Las membranas húmedas y muy vascularizadas pueden facilitar una rápida absorción; en consecuencia, la composición farmacéutica puede comprender opcionalmente un humectante, particularmente en el caso de una composición a base de gel para asegurar un contenido de humedad intranasal adecuado. Los ejemplos de

humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina o glicerol, aceite mineral, aceite vegetal, acondicionadores de membranas, agentes calmantes y/o alcoholes de azúcar (por ejemplo, xilitol, sorbitol y/o manitol). La concentración del humectante en la composición farmacéutica variará en dependencia del agente seleccionado y la formulación.

La composición farmacéutica también puede incluir opcionalmente un potenciador de la absorción, tal como un agente que inhibe la actividad enzimática, reduce la viscosidad o elasticidad de la mucosa, disminuye los efectos de aclaramiento mucociliar, abre uniones estrechas y/o solubiliza el compuesto activo. Los potenciadores químicos son conocidos en la técnica e incluyen agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), ácidos grasos, sales de ácidos biliares, tensioactivos y/o conservantes. Los potenciadores de la penetración pueden ser particularmente útiles cuando se formulan compuestos que exhiben una mala permeabilidad de la membrana, falta de lipofilia y/o son degradados por las aminopeptidasas. La concentración del potenciador de la absorción en la composición farmacéutica variará en dependencia del agente seleccionado y la formulación.

Para prolongar la vida útil, pueden adicionarse opcionalmente conservantes a la composición farmacéutica. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol bencílico, parabenos, timerosal, clorobutanol y cloruro de benzalconio, y combinaciones de los anteriores. La concentración del conservante variará en dependencia del conservante usado, el compuesto que se esté formulando, la formulación y similares. En modalidades representativas, el conservante está presente en una cantidad de aproximadamente 2 % en peso o menos.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden contener opcionalmente un olor, por ejemplo, como se describe en el documento EP 0 504 263 B1, para proporcionar una sensación de olor, para ayudar en la inhalación de la composición para promover el suministro a la región olfativa y/o desencadenar el transporte por las neuronas olfativas.

Como otra opción, la composición puede comprender un agente aromatizante, por ejemplo, para mejorar el sabor y/o la aceptabilidad de la composición para el sujeto.

Partículas porosas para administración pulmonar

En algunas modalidades, las partículas son porosas, de modo que tienen una densidad apropiada para evitar la deposición en la parte posterior de la garganta cuando se administran mediante un inhalador. La combinación de un tamaño de partícula relativamente grande y una densidad relativamente baja evita la fagocitosis en los pulmones, proporciona un suministro dirigido apropiadamente, evita el suministro sistémico de los componentes y proporciona una alta concentración de los componentes en el pulmón.

Los métodos representativos para preparar tales partículas y para administrar tales partículas se describen, por ejemplo, en la patente de EE. UU. núm. 7,384,649, titulada "Particulate compositions for pulmonary delivery", la patente de EE. UU. núm. 7,182,961, titulada "Particulate compositions for pulmonary delivery", la patente de EE. UU. núm. 7,146,978, titulada, "Inhalation device and method", la patente de EE. UU. núm. 7,048,908, titulada "Particles for inhalation having sustained release properties", la patente de EE. UU. núm. 6,956,021, titulada "Stable spray-dried protein formulations", la patente de EE. UU. núm. 6,766,799, titulada "Inhalation device" y la patente de EE. UU. núm. 6,732,732, titulada "Inhalation device and method".

Las patentes adicionales que describen tales partículas incluyen la patente de EE. UU. núm. 7,279,182, titulada "Formulation for spray-drying large porous particles", la patente de EE. UU. núm. 7,252,840, titulada "Use of simple amino acids to form porous particles", la patente de EE. UU. núm. 7,032,593, titulada "Inhalation device and method", la patente de EE. UU. núm. 7,008,644, titulada "Method and apparatus for producing dry particles", la patente de EE. UU. núm. 6,848,197, titulada "Control of process humidity to produce large, porous particles" y la patente de EE. UU. núm. 6,749,835, titulada "Formulation for spray-drying large porous particles".

La patente de EE. UU. núm. 7,678,364, titulada "Particles for inhalation having sustained release properties", describe los métodos para suministrar las partículas al sistema pulmonar que comprenden: administrar al tracto respiratorio de un paciente que necesita tratamiento, profilaxis o diagnóstico una cantidad segura y efectiva de un polvo seco que comprende: a) un catión de metal multivalente que forma complejo con un agente terapéutico, profiláctico o de diagnóstico; b) un portador farmacéuticamente aceptable; y c) un componente que contiene catión de metal multivalente en el que el polvo seco se seca por pulverización y tiene una cantidad total de catión de metal multivalente que es aproximadamente el 10 % p/p o más del peso total del agente, una densidad aparente de aproximadamente 0,4 g/cm³ o menos y una mediana geométrica del diámetro de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 30 micrómetros y un diámetro aerodinámico de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micras.

La cantidad de los compuestos descritos en la presente descripción, o las sales de estos, presentes en las partículas puede oscilar entre aproximadamente 0,1 % en peso y aproximadamente 95 % en peso, aunque en algunos casos, incluso puede llegar al 100 %. Por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 %, tal como de

aproximadamente 5 a aproximadamente 30 %. Pueden preferirse las partículas en las que el compuesto se distribuye por una partícula.

En algunas modalidades, las partículas incluyen un tensioactivo distinto de los fosfolípidos descritos anteriormente. Como se usa en la presente descripción, el término "tensioactivo" se refiere a cualquier agente que absorbe preferentemente a una interfaz entre dos fases inmiscibles, tal como la interfaz entre agua y una solución de polímero orgánico, una interfaz agua/aire o una interfaz disolvente orgánico/aire. Los tensioactivos generalmente poseen un resto hidrófilo y un resto lipófilo, de manera que, al absorber las partículas, tienden a presentar restos al entorno externo que no atraen partículas recubiertas de forma similar, reduciendo de esta manera la aglomeración de partículas. Los tensioactivos también pueden promover la absorción de un agente terapéutico o de diagnóstico y aumentar la biodisponibilidad del agente.

Los tensioactivos adecuados que pueden emplearse en la fabricación de las partículas descritas en la siguiente descripción incluyen, pero no se limitan a, hexadecanol; alcoholes grasos tales como polietilenglicol (PEG); éter polioxietilen-9-laurílico; un ácido graso activo en la superficie, tal como ácido palmítico o ácido oleico; glucocolato; surfactina; un poloxámero; un éster de ácido graso de sorbitán tal como trioleato de sorbitán (Span 85); Tween® 80 y tiloxapol.

El tensioactivo puede estar presente en las partículas en una cantidad que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 5 % en peso. Preferiblemente, puede estar presente en las partículas en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 % en peso.

Las partículas que tienen una densidad aparente menor de aproximadamente 0,4 g/cm³, diámetros medios de al menos aproximadamente 5 µm y un diámetro aerodinámico de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 5 µm, o de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 3 µm, son más capaces de escapar de la deposición inercial y gravitacional en la región orofaríngea, y están dirigidas a las vías respiratorias o al pulmón profundo. El uso de partículas más grandes y porosas es ventajoso, ya que pueden aerosolizarse de manera más eficiente que las partículas de aerosol más pequeñas y densas, como las que se usan actualmente para las terapias de inhalación.

Suministro liposomal

Las composiciones descritas en la presente descripción se suministran ventajosamente a los pulmones, para proporcionar los compuestos en el sitio de una infección de influenza real o potencial. Esto puede lograrse mediante el suministro pulmonar a través de inhaladores de dosis medidas u otros dispositivos de suministro pulmonar, y también alojando partículas en los lechos capilares que rodean los alvéolos en los pulmones.

Los nanoportadores, tales como los liposomas, que incluyen pequeñas vesículas unilaminares, muestran varias ventajas sobre otros enfoques convencionales para administrar fármacos a los pulmones, que incluye la liberación prolongada de fármacos y el suministro de fármacos dirigidos a células específicas. Los portadores de fármacos de tamaño nanométrico también pueden ser ventajosos para administrar fármacos poco solubles en agua, y algunos de los compuestos descritos en la presente descripción son poco solubles en agua. Las ventajas adicionales incluyen su capacidad para proporcionar una liberación controlada, protección contra el metabolismo y la degradación, disminución de la toxicidad del fármaco y capacidades de focalización.

Los liposomas (preferentemente las vesículas unilaminares) tienen un tamaño menor de 200 nm medido por dispersión dinámica de luz, y preferentemente se caracterizan por estar compuestos de fosfolípidos sintéticos químicamente puros, con mayor preferencia con cadenas laterales alifáticas de una longitud de al menos 16 carbonos, y que contienen uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, suficiente para suministrar preferentemente (es decir, dirigir) una cantidad de los compuestos de este a los lechos capilares que rodean los alvéolos. El diámetro de la vesícula puede medirse, por ejemplo, mediante dispersión dinámica de luz mediante el uso de un láser de gas NEC de helio-neón de 100 mW y un correlador Malvern K7027, idealmente con al menos dos o tres mediciones realizadas para cada determinación de tamaño.

La expresión "fosfolípidos químicamente puros" pretende definir fosfolípidos que están esencialmente libres de restos detergentes e impurezas perjudiciales que provocan la agregación de pequeñas vesículas unilaminares (SUV) formadas a partir de ellos, y que tienen una pureza superior al 97 %. Preferentemente, los liposomas tienen un diámetro predominantemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 160 nm, tienen una carga esencialmente neutra e incorporan fosfolípidos que tienen una longitud de cadena lateral de 16 a 18 átomos de carbono. Con mayor preferencia, los liposomas se preparan a partir de diestearoil fosfatidilcolina (DSPC) e incluyen colesterol (con la máxima preferencia en una cantidad del 10 al 50 % del lípido total) como estabilizador de vesículas.

También puede ser ventajoso que los liposomas tengan un punto de fusión por encima de la temperatura corporal (es decir, por encima de 37 °C). Por esta razón, puede ser ventajoso usar fosfolípidos puros, preferentemente saturados, y que tengan una longitud de cadena de carbono de al menos 16 carbonos, preferentemente entre 16 y 18 carbonos. La distearoilfosfatidilcolina (DSPC) es un fosfolípido preferido.

El colesterol ayuda a estabilizar los liposomas y preferentemente se adiciona en una cantidad suficiente para proporcionar estabilidad a los liposomas. Con la máxima preferencia, los liposomas comprenden además un fosfolípido pegilado, tal como DSPEPEG. El método implica introducir en el torrente sanguíneo de un paciente una cantidad de liposomas, de un tamaño de menos de 200 nm (preferentemente vesículas unilaminares) y preferentemente caracterizado por estar compuesto de fosfolípidos sintéticos químicamente puros, con la máxima preferencia con cadenas laterales alifáticas de una longitud de al menos 16 carbonos, y que contienen los compuestos descritos en la presente descripción, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de estos, suficiente para suministrar preferentemente (es decir, dirigir) una cantidad de los compuestos a los lechos capilares de los pulmones, que rodean los alvéolos.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden combinarse con otros agentes antiinfluenza, como también se describe en la presente descripción. Tales agentes adicionales también pueden estar presentes en los liposomas, pueden estar presentes en diferentes liposomas o pueden administrarse conjuntamente a través de una ruta diferente.

Los liposomas incluyen uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y pueden incluir opcionalmente otros agentes antiinfluenza. Los liposomas pueden prepararse disolviendo el fosfolípido y el colesterol en un disolvente orgánico apropiado, tal como cloroformo, y evaporando el disolvente para formar una película lipídica. Si se emplea un ionóforo para cargar los compuestos descritos en la presente descripción en los liposomas, el ionóforo puede adicionarse a la solución de lípidos antes de la evaporación. La película de lípidos seca se rehidrata luego en una fase acuosa apropiada, tal como solución salina tamponada con fosfato u otra solución fisiológicamente apropiada. Los fármacos o agentes terapéuticos solubles en agua pueden estar contenidos en la solución hidratante, aunque si se desea una carga remota, puede adicionarse un agente de carga tal como un agente quelante descrito anteriormente a la solución hidratante para encapsular dentro del espacio acuoso interno del liposoma.

Tras la adición de la solución hidratante, los liposomas de tamaño variable se forman y encapsulan espontáneamente una parte de la fase acuosa. Posteriormente, los liposomas y la solución acuosa de suspensión se someten a una fuerza de corte tal como extrusión, sonicación o procesamiento a través de un homogeneizador de acuerdo con el método descrito en la patente de EE. UU. núm. 4,753,788; para producir vesículas dentro del tamaño especificado.

A continuación, los liposomas pueden procesarse para eliminar compuestos indeseables de la solución de suspensión, por ejemplo, fármaco no encapsulado, lo que puede lograrse mediante procesos tales como cromatografía en gel o ultrafiltración.

El uso de liposomas en aerosoles de polvo seco para suministro pulmonar dirigida se describe, por ejemplo, en Willis y otros, Lung, junio de 2012, 190(3):251-262. Una ventaja es que los fosfolípidos usados para preparar los liposomas son similares al tensioactivo pulmonar endógeno.

Métodos de administración

Los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un spray oral o nasal, para el sistema pulmonar, tal como mediante el uso de un inhalador, tal como un inhalador de dosis medida (MDI), o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En algunas modalidades, el compuesto o composición descritos en la presente descripción se administra por vía oral, por inhalación o por vía intravenosa.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de estos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la

solución de Ringer, la U.S.P. y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, que incluye los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

5 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

10 Para prolongar el efecto de un compuesto descrito en la presente descripción, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía
15 parenteral se logra al disolver o suspender el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. En dependencia de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se
20 preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son específicamente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos descritos en la presente descripción con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente,
25 pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de solución tal como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como los compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

40 También pueden emplearse las composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen las sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse las composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como también de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos
55 pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros coadyuvantes para formar comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen las
60 sustancias poliméricas y ceras.
65

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto descrito en la presente descripción incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta descripción. Además, la presente descripción contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicionada de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o distribuyendo el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse al proporcionar una membrana de control de la tasa o mediante la dispersión del compuesto en una matriz de polímero o gel.

Las composiciones descritas en la presente descripción pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante pulverización de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en la presente descripción incluye, pero no se limita a, técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. En algunos casos, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

Las formas inyectables estériles de las composiciones descritas en la presente descripción pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteral aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave que incluye los mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tween, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para los propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral, que incluye, entre otras, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen, pero no se limitan a, lactosa y almidón de maíz. También se adicionan típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden adicionarse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, que incluye enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (véase arriba) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos tópicos.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2 octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril con pH ajustado isotónico o, específicamente, como soluciones en solución salina estéril con pH ajustado e isotónico, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Los compuestos para usar en los métodos de la descripción pueden formularse en forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitaria para sujetos sometidos a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad previamente determinada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un portador farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una sola dosis diaria o una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente de 1 a 4 o más veces al día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma de dosificación unitaria puede ser la misma o diferente para cada dosis.

La presente descripción se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

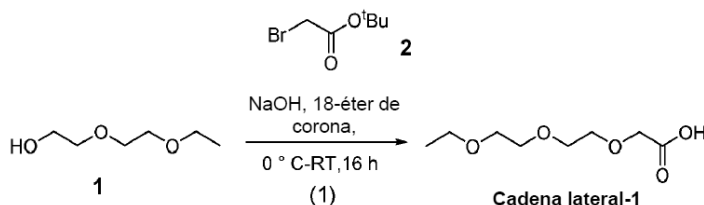
Ejemplos

Ejemplo 1: preparación de la cadena lateral

Algunos de los compuestos descritos en la presente descripción incluyen un resto de cadena lateral relativamente larga. La síntesis de precursores de algunas de estas cadenas laterales se muestra más abajo.

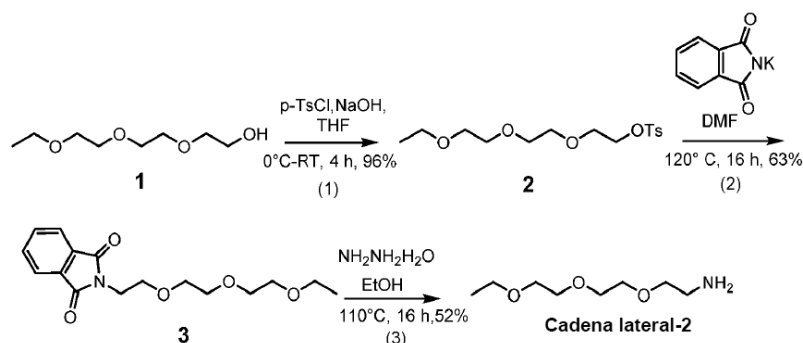
Cadena lateral-1

ácido 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)acético (**cadena lateral-1**)

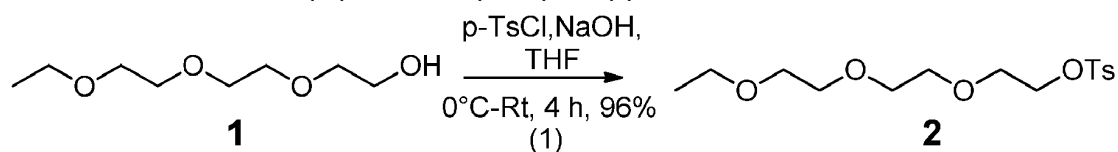


A una solución agitada de 2-(2-(2-etoxietoxi)etanol-1-ol 1 (2,68 g, 20 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se le adicionó NaOH (1,2 g, 30 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se enfrió a 0 °C, se adicionaron 2-bromoacetato 2 de terc-butilo (7,8 g, 40 mmol) y 18-éter de corona (250 mg) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con agua helada (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). La capa acuosa separada se acidificó (pH ~2) con HCl concentrado (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 250 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml) y con una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para producir el ácido 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)acético puro, **Cadena lateral-1** (1,5 g, 7,8 mmol, 39 % de rendimiento) como un líquido marrón. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano: R_f: 0,10

Cadena lateral-2

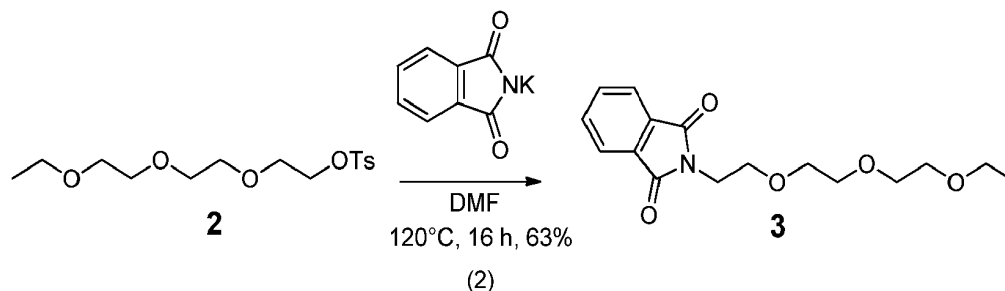


4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etilo (2)

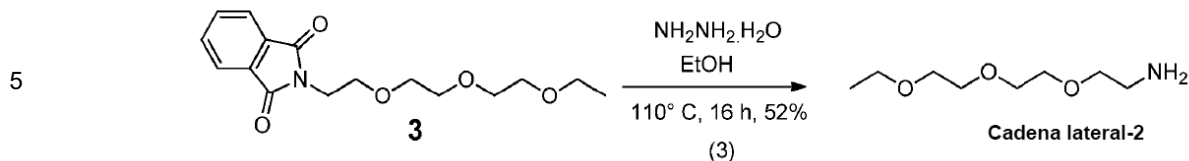


A una solución agitada de 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etan-1-ol 1 (5,0 g, 28,05 mmol) en THF (20 ml) se le adicionó una solución de NaOH (2,28 g, 57,22 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C seguido de una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (6,84 g, 35,90 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. Luego la mezcla se dejó a TA y se agitó durante 4 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con éter (2 x 100 ml), se lavó con agua helada (2 x 25 ml), solución de salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etilo 2 (9,02 g, 27,16 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 40 % en hexanos; R_f : 0,3 LCMS: m/z = 332,83 (M+H)⁺

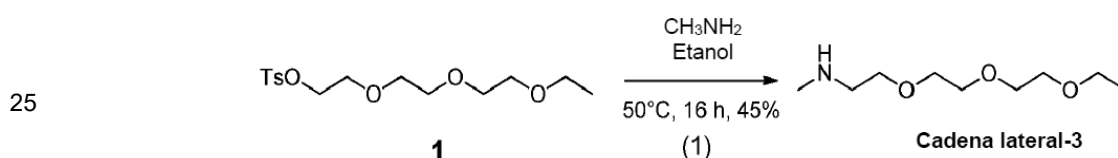
2-(2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etil)isoindolina-1,3-diona (3)



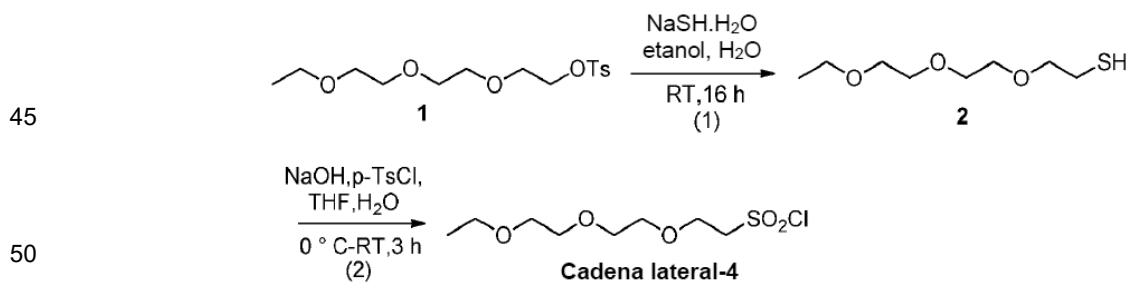
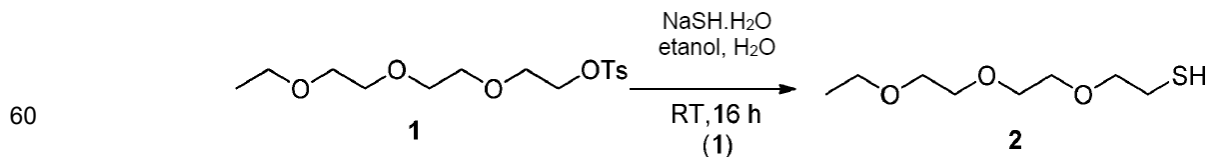
A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etilo 2 (6 g, 18,07 mmol) en DMF (15 ml) se le adicionó ftalimida de potasio (4,418 g, 23,85 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 110 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se adicionó éter (50 ml) y se agitó a TA durante 15 minutos, se filtró y se lavó con éter. El filtrado se lavó con solución de NaOH 1 M (50 ml), agua (50 ml), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-(2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etil)isoindolina-1,3-diona 3 (3,5 g, 11,40 mmol, 63 %) como un líquido aceitoso amarillo. Sistema de TLC: acetato de etilo al 40 % en hexanos; R_f : 0,50; LCMS: m/z = 308,11 (M+H)⁺

2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etan-1-amina (cadena lateral-2)

10 A una solución agitada de 2-(2-(2-(2-etoxi etoxi)etoxi)etil)isoindolina-1,3-diona **3** (500 mg, 1,62 mmol) en etanol (5 ml) se le adicionó hidrato de hidrazina (5 ml) y se agitó a 110 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con tolueno (2 x 50 ml) y se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para obtener 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etan-1-amina (**Cadena lateral 2**) (150 mg, 0,84 mmol, 52 %) como un líquido aceitoso amarillo. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano, R_f : 0,10

Cadena lateral-3**2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)-N-metiletan-1-amina (cadena lateral-3)**

30 En un tubo sellado se calentaron 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)4-metilbencenosulfonato de etilo **1** (se informó la síntesis de Cpd- **1 en la cadena lateral-2**) (500 mg, 1,50 mmol) y 33 % de metilamina en solución de etanol (3 ml) a 50 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos, se disolvió el bruto en agua (25 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para producir 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)-N - metiletan-1-amina, **cadena lateral-3** (210 mg, 1,09 mmol, 73 %) como un líquido aceitoso amarillo. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano; R_f : 0,20

Cadena lateral-4**2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etano-1-tiol (2)**

65 A una solución agitada de 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)4-metilbencenosulfonato de etilo **1** (se informó la síntesis de Cpd- **1 en la cadena lateral-2**) (2,2 g, 6,626 mmol) en etanol (10 ml), THF (1 ml) se le adicionó hidrogenosulfuro de sodio hidratado (3,7 g, 66,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción

10

15



25



40



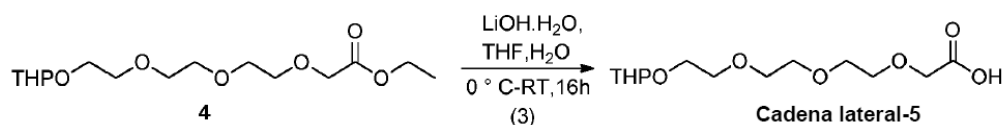
55

60



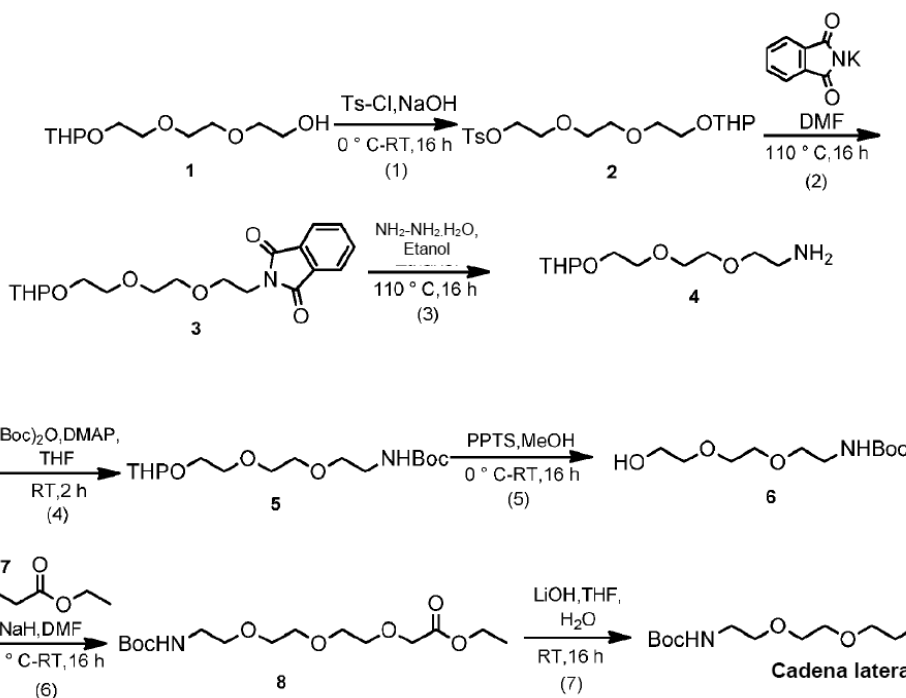
A una solución agitada de 2-(2-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etoxi)etanol **2** (2,7 g, 11,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le adicionó NaH (554 mg, 23,08 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se adicionó una solución de 2-bromoacetato de etilo **3** (2,3 g, 13,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida mediante el uso de etilo al 40 % en hexanos para producir 2-(2-(2-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi) acetato de etilo **4** (550 mg, 1,7187 mmol, 15 % de rendimiento) como un líquido aceitoso amarillo pálido. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en hexanos; R_f: 0,50

Ácido 2- (2- (2- (2- (tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) etoxi) etoxi) etoxi) ácido acético (cadena lateral-5)

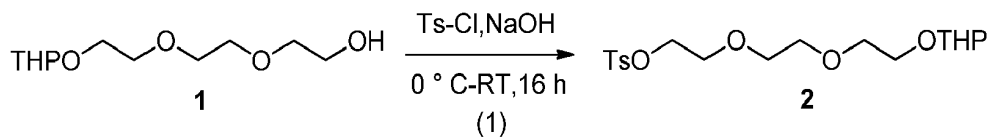


A una solución agitada de 2-(2-(2-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi) acetato de etilo **3** (550 mg, 1,7187 mmol) en una mezcla de THF:H₂O (3: 1) (12 ml) se le adicionó hidróxido de litio monohidratado (288 mg, 6,875 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar los volátiles orgánicos, se adicionó agua al bruto (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución saturada de ácido cítrico y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir 2-(2-(2-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi) ácido acético (340 mg, 1,1643 mmol, 68 %) como un líquido gomoso de color amarillo pálido. Sistema de TLC: metanol al 10% en diclorometano; R_f: 0,10

Cadena lateral-6

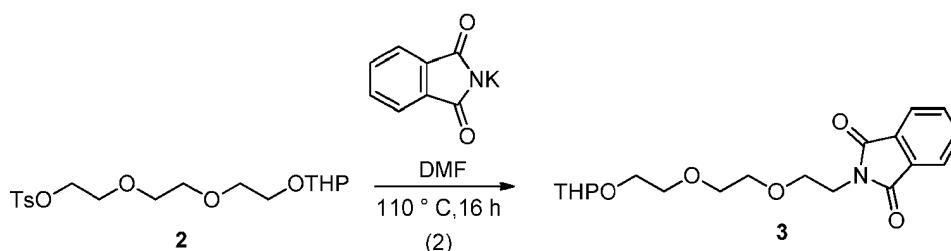


4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etilo (2)



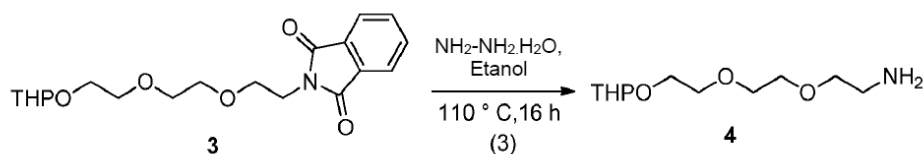
A una solución agitada de 2-(2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etan-1-ol **1** (9,5 g, 40,598 mmol, (la síntesis de Cpd-1 se informó en la **cadena lateral-5**)) en THF (100 ml) se le adicionó NaOH (3,25 g, 81,196 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (9,3 g, 48,718 mmol) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua helada (2 x 20 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para producir 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etilo **2** (14 g, 36,08 mmol, bruto) como un líquido aceitoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo: R_f : 0,50; LCMS: m/z = 305,04 (M-THP)⁺

2-(2-(2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)isoindolina-1,3-diona (**3**)



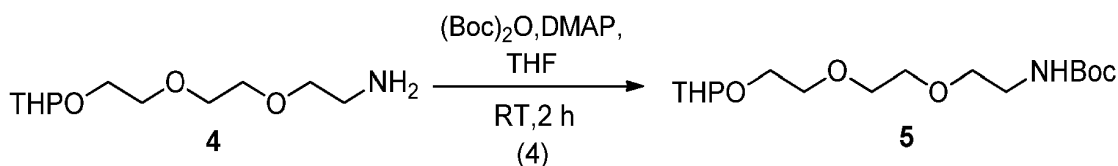
A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etilo **2** (14 g, 36,08 mmol) en DMF (35 ml) se le adicionó ftalimida de potasio (8,8 g, 47,62 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 110 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se suspendió en éter dietílico y se agitó durante 15 minutos y se filtró, el filtrado se lavó con una solución de NaOH 1 M (2 x 100 ml), agua (100 ml) y una solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para producir 2-(2-(2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)isoindolina-1,3-diona **3** (9 g, 24,79 mmol, 69 % de rendimiento) como un líquido aceitoso amarillo. Sistema de TLC: acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo: R_f : 0,50; LCMS: m/z = 364 (M+H)⁺

2-(2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etan-1-amina (**4**)



A una solución agitada de 2-(2-(2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)isoindolina-1,3-diona **3** (9 g, 24,79 mmol) en etanol, se le adicionó hidrato de hidrazina (18 ml) y se agitó a 110 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos, se adicionó agua al bruto (100 ml) y se extrajo con tolueno (3 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir 2-(2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etan-1 -amina **4** (3,4 g, 14,59 mmol, 59 %) como un líquido incoloro. Sistema de TLC: acetona al 15 % en diclorometano - R_f : 0,10; LCMS: m/z = 234 (M+H)⁺

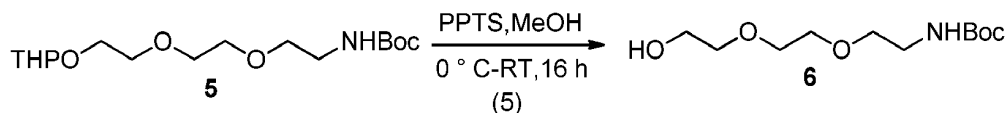
(2-(2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo (**5**)



A una solución agitada de 2-(2-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etan-1-amina **4** (3,2 g, 13,7 mmol) en THF (30 ml) se le adicionó (Boc)₂O (3,15 ml, 13,73 mmol) y 0,1 eq. de DMAP (167 mg, 1,37 mmol) y luego se agitó a

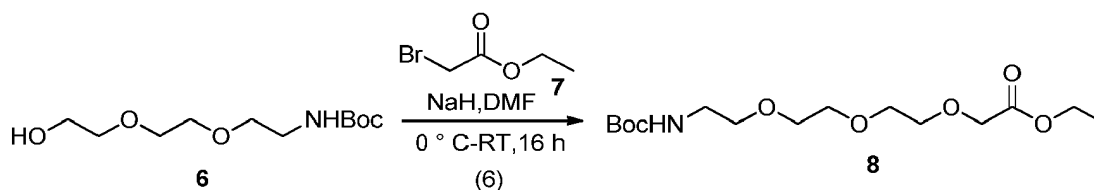
temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, a la mezcla de reacción se le adicionó agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 mediante la elución con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo para producir (2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo **5** (2,8 g, 8,408 mmol, 61 %) como un líquido incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo; R_f : 0,50

(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo (6)



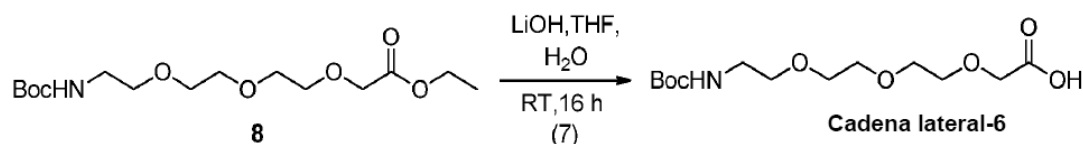
A una solución agitada de (2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo **5** (2,8 g, 8,408 mmol) en metanol (30 mL) se le adicionó p-toluenosulfonato de piridinio (1,4 g, 5,885 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes orgánicos se eliminaron por destilación, se adicionó agua al bruto (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (sílice 100-200) mediante el uso de acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo para producir (2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo **6** (1,8 g, 7,229 mmol, 86% de rendimiento) como un líquido gomoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo - R_f : 0,10

2, 2-dimetil-4-oxo-3, 8, 11, 14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-oato de etilo (8)

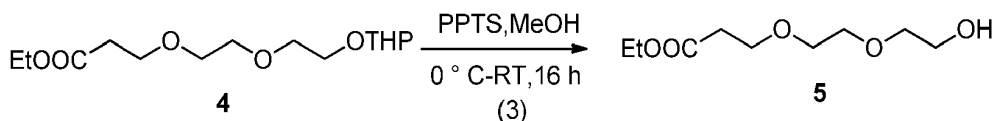


A una solución agitada de (2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo **6** (125 mg, 0,502 mmol) en N, N-dimetilformamida (2 ml) se le trató con NaH (30 mg, 1,255 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó 2-bromoacetato de etilo **7** (125 mg, 0,7530 mmol) en N, N-dimetilformamida (1 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida mediante el uso de acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para producir 2, 2-dimetil-4-oxo-3, 8, 11, 14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-oato de etilo **8** (35 mg, 0,144 mmol, 20 % de rendimiento) como un líquido incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo - R_f : 0,20; Masa directa: $m/z = 236,1$ (M-Boc)⁺

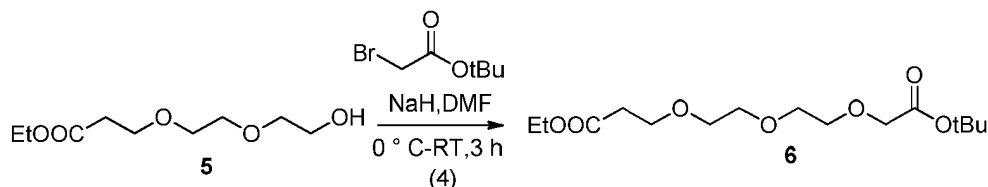
Ácido 2,2-dimetil-4-oxo-3, 8, 11, 14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-oico (cadena lateral-6)



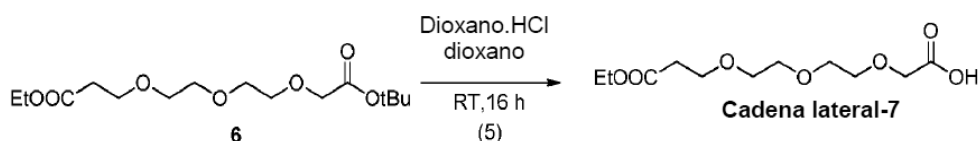
A una solución agitada de 2,2-dimetil-4-oxo-3,8,11,14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-oato de etilo **8** (300 mg, 0,895 mmol) en una mezcla de THF:H₂O (4: 1) (20 ml) se le adicionó hidróxido de litio (112 mg, 2,685 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar los volátiles orgánicos, al residuo se le añadió agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto bruto de ácido 2,2-dimetil-4-oxo-3,8,11,14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-oico **cadena lateral-6** (280 mg, 0,9120 mmol, bruto) como un líquido incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo - R_f : 0,10; Masa directa: $m/z = 208,07$ (M-Boc)⁺

3-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)propanoato de etilo (5)

10 A una solución agitada de 3-(2-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etoxi)propanoato de etilo **4** (4,3 g, 14,827 mmol) en metanol (40 ml), se le adicionó p- toluenosulfonato de piridinio (1,86 g, 7,413 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se eliminaron por destilación bajo presión reducida para obtener un residuo, el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 100-200) mediante el uso de acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para producir 3-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)propanoato de etilo **5** (2,6 g, 12,62 mmol, 86 % de rendimiento) como un líquido gomoso amarillento. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo - R_f: 0,20

3-(2-(2-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)etoxi)etoxi)propionato de etilo (6)

30 Una solución agitada de 3-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)propanoato de etilo **5** (2,0 g, 9,708 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se trató con NaH (0,35 g, 14,65 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó 2-bromoacetato de terc-butilo (2,27 g, 11,65 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 100-200) mediante el uso de acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para producir 3-(2-(2-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)etoxi)etoxi)propanoato de etilo **6** (600 mg, 1,875 mmol, 19 % de rendimiento) como un líquido aceitoso amarillento. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo - R_f: 0,6

Ácido 12-oxo-3,6,9,13-tetraoxapentadecan-1-oico (cadena lateral-7)

50 A una solución agitada de 3-(2-(2-(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)etoxi)etoxi)propionato de etilo **6** (600 mg, 1,875 mmol) en dioxano (5 ml) se le adicionó 4 N de HCl en dioxano (1 ml), luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, los disolventes orgánicos se evaporaron, el bruto se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante trituración con éter dietílico (30 ml) para obtener el ácido 12-oxo-3, 6, 9, 13-tetraoxapentadecan-1-oico (**Cadena lateral-7**) (400 mg, 1,51 mmol, 81 %) como un líquido aceitoso amarillento. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f: 0,20

Ácido 2, 2-dimetil-4-oxo-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-oico (cadena lateral-8)



10

20



40



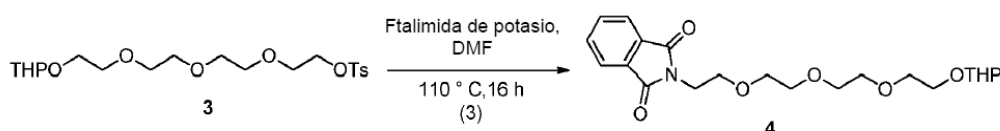
50

55



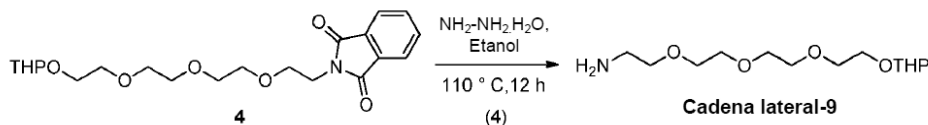
A una solución agitada de 2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-ol **2** (1 g, 4,27 mmol) en DCM (20 ml) se le adicionó Et₃N (0,8 ml, 5,55 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,05 g, 5,55 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua helada (2 x 20 ml), solución de NaHCO₃ (2 x 20 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida y se eluyó con acetato de etilo al 50 % en hexanos para producir 2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)4-metilbencenosulfonato de etilo **3** (1 g, 2,31 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un líquido marrón claro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 100 % - R_f: 0,50; LCMS: m/z = 455,39 (M+Na)⁺

2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)isoindolina-1,3-diona (**4**)



A una solución agitada de 2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)4-metilbencenosulfonato de etilo **3** (500 Mg, 1,15 mmol) en DMF (10 ml) se le adicionó ftalimida de potasio (282 mg, 1,52 mmol) a temperatura ambiente y después se agitó a 110 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, a la mezcla de reacción se le adicionó agua helada (2 x 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)isoindolina-1,3-diona **4** (400 mg, 9,828 mmol, 84 %) como un líquido marrón pálido. Sistema de TLC: acetato de etilo al 50 % en hexanos - R_f: 0,20; LCMS: m/z = 429,97 (M+Na)⁺

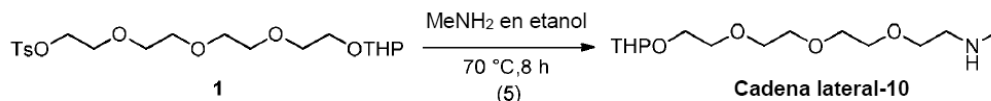
2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-amina (Cadena lateral-9)



A una solución agitada de 2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)isoindolina-1,3-diona **4** (400 g, 0,98 mmol) en etanol (3 ml) se le adicionó hidrato de hidrazina (3 ml) y se agitó a 110 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, a la mezcla de reacción se le adicionó tolueno (10 ml), se formaron dos capas y se separan dos capas. La capa de tolueno se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-amina, **cadena lateral-9** (150 mg, 0,541 mmol, 55 %) como un líquido marrón. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f: 0,20

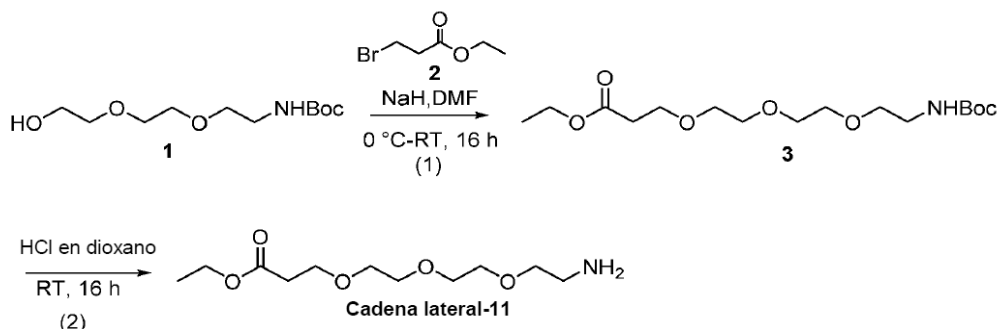
Cadena lateral-10

N-metil-2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-amina (cadena lateral-10)

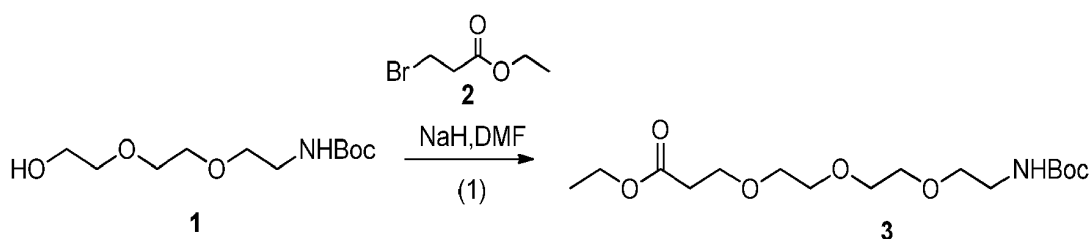


A una solución agitada de 2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi) 4-metilbencenosulfonato de etilo **1** (500 mg, 1,15 mmol, síntesis de compuesto-1 se informa en la **cadena lateral-9**) en un tubo sellado se le adicionó 33 % de MeNH₂ en etanol (5 ml) a temperatura ambiente y luego se agitó a 60 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se adicionaron al residuo disolventes orgánicos evaporados, solución de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar N-metil-2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-amina, **cadena lateral-10** (150 mg, 0,515 mmol, 44 %) como un líquido marrón. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f: 0,20

Cadena lateral-11

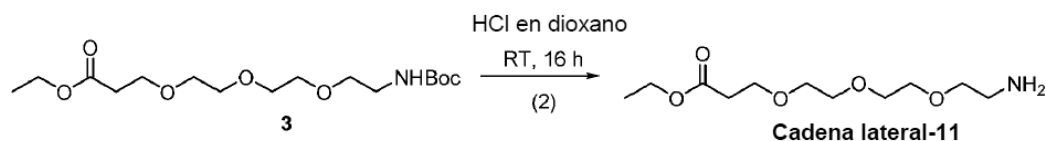


2,2-dimetil-4-oxo-3, 8, 11, 14-tetraoxa-5-azaheptadecan-17-oato de etilo (3)

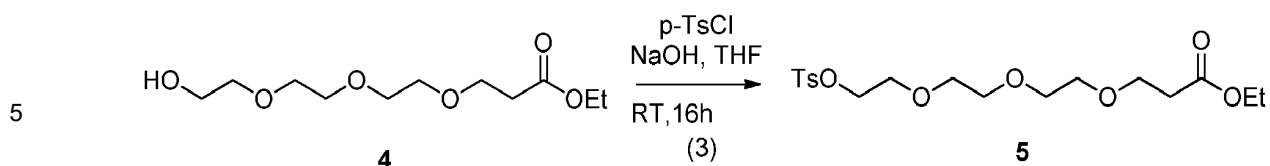


30 A una solución agitada de (2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo 1 (1 g, 4,01 mmol) en N, N-dimetilformamida (15 ml) se trató con NaH (240 mg, 10,04 mmol) a 0 °C a TA durante 30 min. Se adicionó 3-bromopropionato de etilo 2 (1,1 g, 6,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante la elución con acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para dar 2,2-dimetil-4-oxo-3,8,11,14-tetraoxa-5-azaheptadecan-17-oato de etilo 3 (310 mg, 0,925 mmol, 24 % de rendimiento) como un líquido incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo - R_f: 0,50; Masa directa: m/z = 372,15 (M+Na)⁺.

3-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)propionato de etilo (cadena lateral-11)



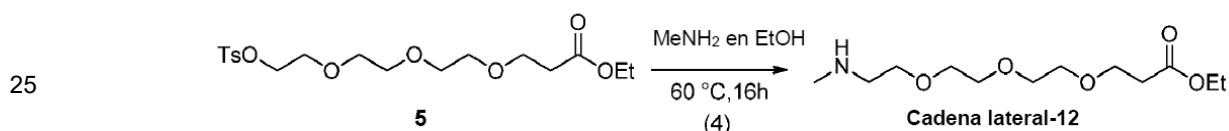
50 A una solución agitada de 2, 2-dimetil-4-oxo-3, 8, 11, 14-tetraoxa-5-azaheptadecan-17-oato de etilo 3 (310 mg, 0,888 mmol) en dioxano (1 ml) se le adicionó HCl en dioxano (4 M, 3 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h en atmósfera de argón. Los disolventes orgánicos se separaron por destilación y se destilaron conjuntamente con diclorometano para producir 3-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi) propionato de etilo, **cadena lateral 11** (260 mg, 1,044 mmol, en bruto) como un líquido incoloro. Sistema de TLC: metanol al 20 % en diclorometano - R_f: 0,10; Masa directa: m/z = 250,12 (M+H)⁺



10 A una solución agitada de 3-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)propionato de etilo **4** (580 mg, 2,32 mmol) en THF (5 ml) se le adicionó NaOH (186 mg, 4,64 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se enfrió a 0 °C, se adicionó cloruro de p-toluenosulfonilo (530 mg, 2,784 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo del material de partida por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua helada (2 x 40 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 3-(2-(2-(2-(tosiloxi)etil)etil)etoxi)propionato de etilo **5** (750 mg, 1,856 mmol, 80 % de rendimiento) como un líquido aceitoso amarillo pálido. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en hexanos - R_f: 0,70

15

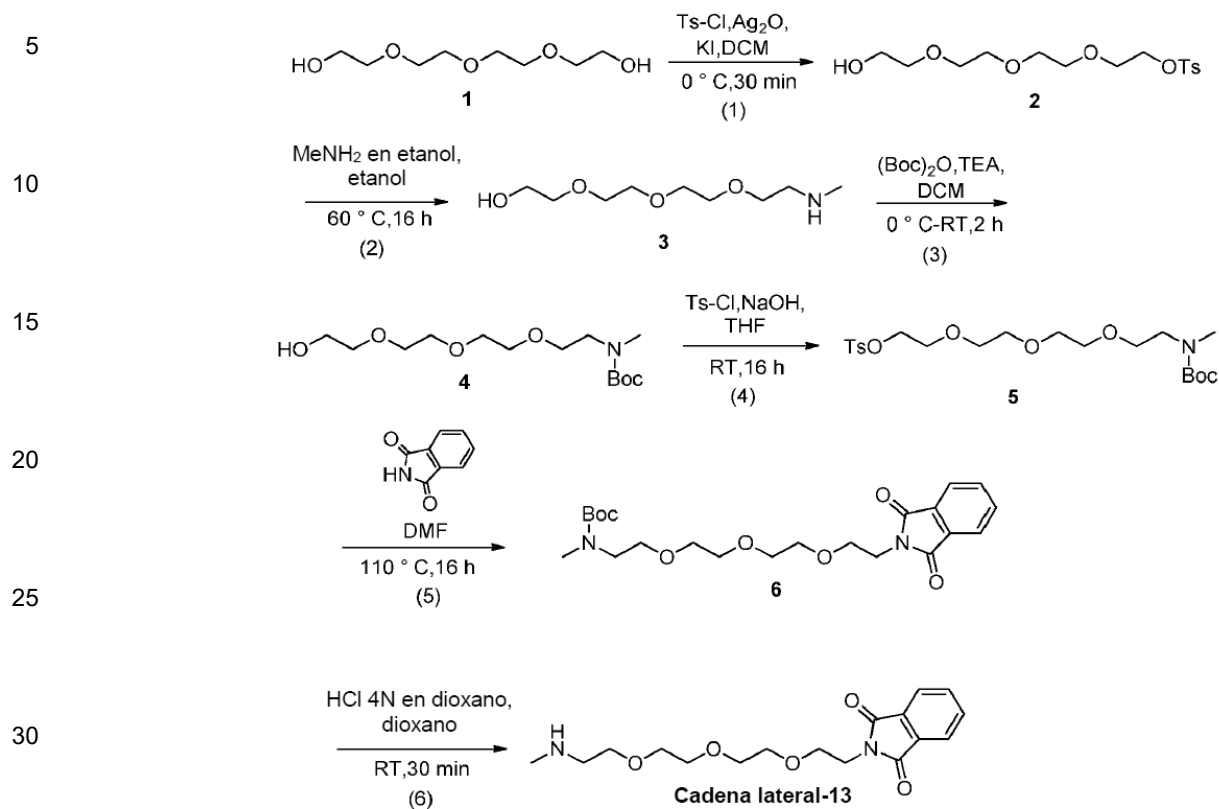
20 **5,8,11-trioxa-2-azatetradecan-14-oato de etilo (cadena lateral-12)**



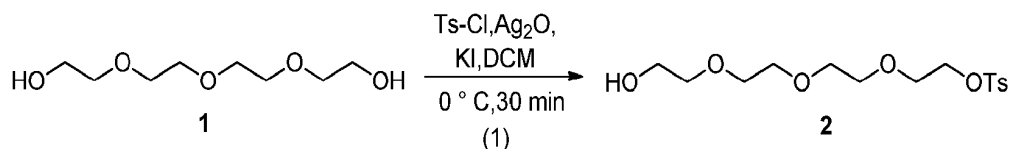
30 Se colocó 3-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)propionato de etilo **5** (750 mg, 1,856 mmol) en un tubo sellado, disuelto en etanol (5 ml) y 33 % de MeNH₂ en etanol (0,9 ml, 9,282 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se adicionó agua (50 ml) y se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 2. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml), solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir la **cadena lateral-12** (200 mg, 0,7604 mmol, 41 %) como un líquido gomoso marrón rojizo. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f: 0,10

35

Cadena lateral-13

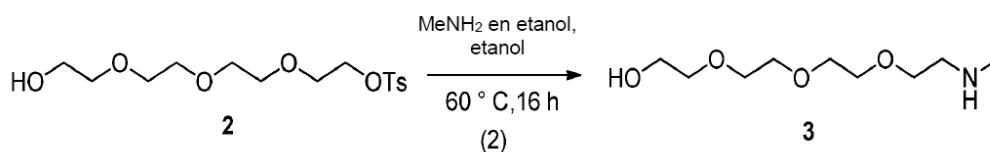


2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)4-metilbencenosulfonato de etilo (2)



A una solución agitada de 2,2'- ((oxibis(etano-2,1-diil))bis(oxi))bis(etan-1-ol) **1** (2 g, 10,30 mmol) en diclorometano (30 ml) se le adicionó óxido de plata (3,5 g, 15,46 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (2,3 g, 12,37 mmol), yoduro de potasio (342 mg, 2,06 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Después del consumo del material de partida, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se lavó varias veces con DCM. El filtrado se lavó con agua, solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con metanol al 3 % en diclorometano para producir 2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)4-metilbencenosulfonato de etilo **2** (2,6 g, 7,471 mmol, 72 % de rendimiento) como un líquido aceitoso incoloro. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f : 0,50; LCMS: m/z = 371,19 ($M+Na$)⁺

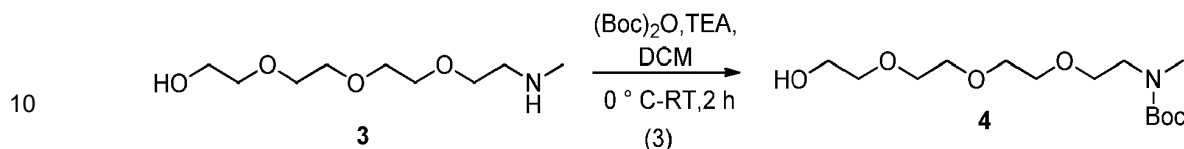
5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-ol (3)



En un tubo sellado, a una solución agitada de 2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)4-metilbencenosulfonato de etilo **2** (600 mg, 1,724 mmol) en etanol (5 ml) se le adicionó 33 % de MeNH₂ en etanol (0,8 ml) (267 mg, 8,62 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por

TLC, los disolventes orgánicos se evaporaron (10 ml) para producir 5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-ol **3** (650 mg, 3,14 mmol, en bruto) como un líquido gomoso incoloro. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f : 0,20; Masa directa: $m/z = 208,15 (M+H)^+$

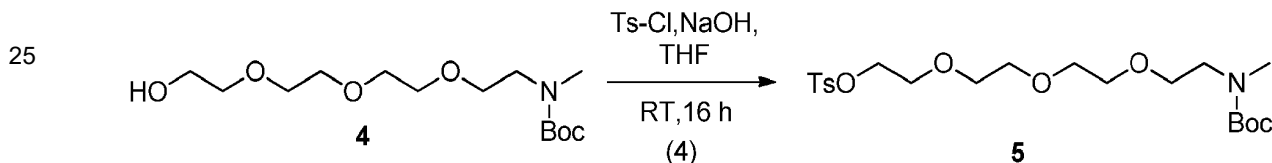
5 (2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (4)



15 A una solución agitada de 5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-ol **3** (2,9 g, 14,09 mmol) en DCM (30 ml) se le adicionó trietilamina (3,8 ml, 28,01 mmol) y dicarbonato de diterc-butilo (3,2 ml, 14,09 mmol) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua helada (2 x 20 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 mediante la elución con metanol al 5 % en diclorometano para producir (2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo **4** (1,8 g, 5,863 mmol, 42 % de rendimiento) como un líquido marrón pálido. Sistema de TLC: acetato de etilo al 100 % - R_f : 0,50; LCMS: $m/z = 330,04 (M+Na)^+$

20

4-metilbencenosulfonato de 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11,14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-ilo (5)

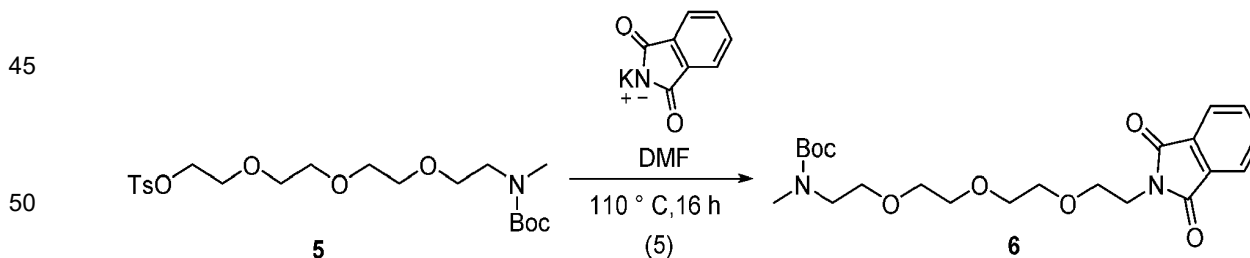


30 A una solución agitada de (2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo **4** (1,85 g, 6,026 mmol) en THF (20 ml) se le adicionó hidróxido de sodio (485 mg, 12,052 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,63 g, 7,231 mmol) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua helada (2 x 20 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 mediante la elución con acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo para producir 4-metilbencenosulfonato de 2,2,5-trimetil-4-oxo-3, 8, 11, 14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-ilo **5** (2,5 g, 5,423 mmol, 90 % de rendimiento) como un líquido gomoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo - R_f : 0,50; LCMS: $m/z = 484,4 (M+Na)^+$

35

40

(2-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (6)

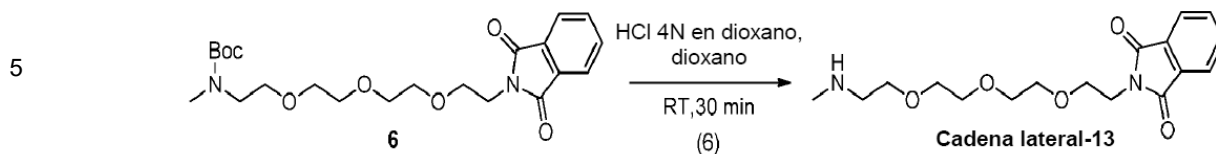


55 A una solución agitada de 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11,14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-il 4-metilbencenosulfonato **5** (2,5 g, 5,423 mmol) en DMF (10 ml) se le adicionó ftalimida de potasio (1,3 g, 7,049 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se adicionó éter dietílico (100 ml) y se agitó durante 15 minutos, se filtró. El filtrado se lavó con solución de NaOH 1 M (50 ml), agua (100 ml), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (2-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo **6** (1,65 g, 3,784 mmol, bruto) como un líquido gomoso de color marrón pálido. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo - R_f : 0,50; LCMS: $m/z = 459,45 (M+Na)^+$

60

2-(5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)isindolina-1,3-diona (Cadena lateral-13)

65

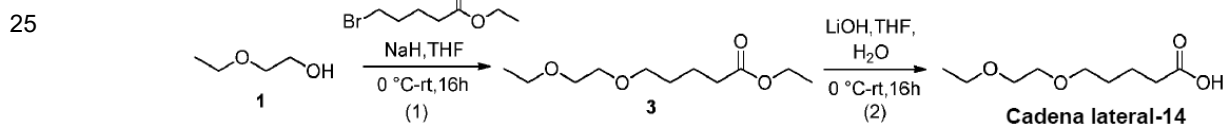


10

15 A una solución agitada de (2-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)(metil)carbamato de terc-butilo **6** (1,55 g, 3,555 mmol) en dioxano (5 ml) se le adicionó 4 N de HCl en dioxano (5 ml), luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, se adicionó agua (50 ml) al bruto, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2-(5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)isoidolina-1,3-diona, **cadena lateral-13** (700 mg, 2,083 mmol, bruto) como un líquido aceitoso amarillento. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo - R_f : 0,10; LCMS: m/z = 337,41 ($M+H$)⁺

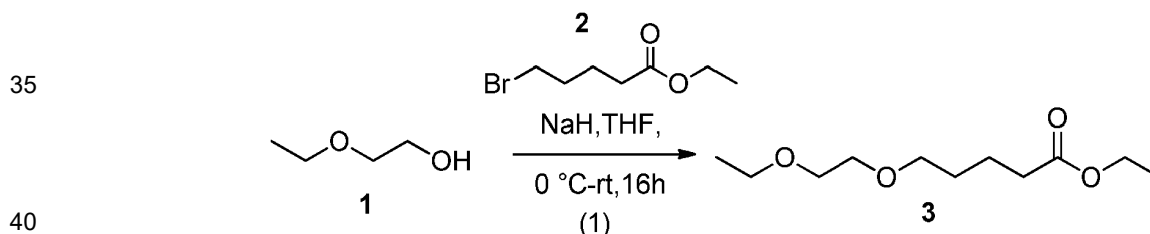
20

Cadena lateral-14



30

5-(2-etoxietoxi)pentanoato de etilo (3)

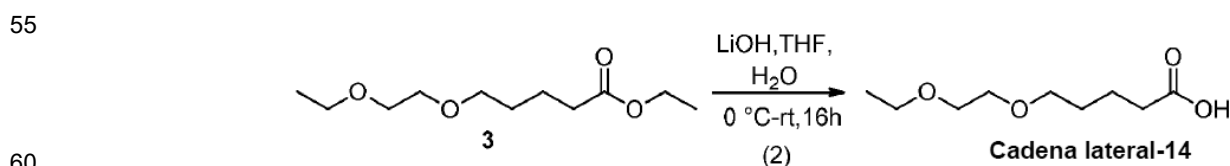


40

45 A una solución agitada de 2-etoxietanol **1** (500 mg, 5,555 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le adicionó NaH (267 mg, 11,11 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionó 5-bromopentanoato de etilo **2** (1,74 g, 8,333 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice 100-200 mediante el uso de acetato de etilo al 6 % en hexanos para producir 5-(2-etoxietoxi)pentanoato de etilo **3** (220 mg, 1,009 mmol, 18 % de rendimiento) como un líquido aceitoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 50 % en hexanos - R_f : 0,45

50

Ácido 5-(2-etoxietoxi)pentanoico (Cadena lateral-14)



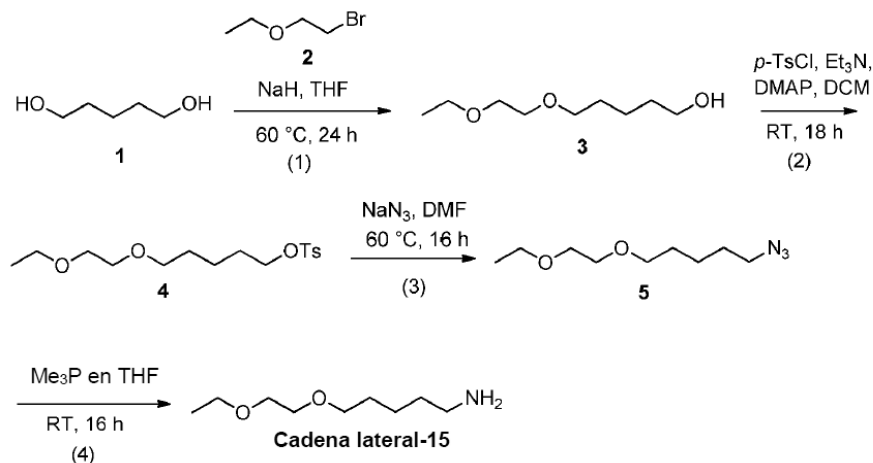
60

65 A una solución agitada de 5-(2-etoxietoxi)pentanoato de etilo **3** (220 mg, 1,009 mmol) en una mezcla de THF:H₂O (3:1) (4 ml) se le adicionó hidróxido de litio monohidratado (127 mg, 3,027 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar los volátiles orgánicos, se adicionó agua (50 ml) al bruto y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La solución acuosa se acidificó con una solución saturada de ácido cítrico y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se

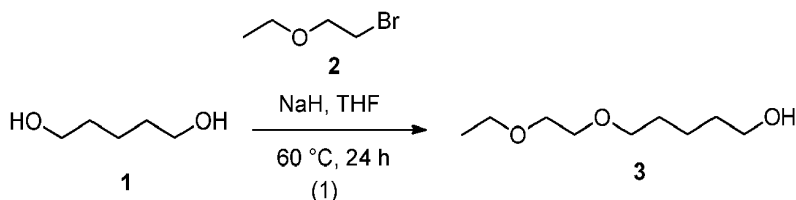
65

lavarón con solución de salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir ácido 5-(2-etoxietoxi)pentanoico, **cadena lateral-14** (110 mg, 0,5789 mmol, 57 %) como un líquido aceitoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en hexanos - R_f: 0,10

5 Cadena lateral-15

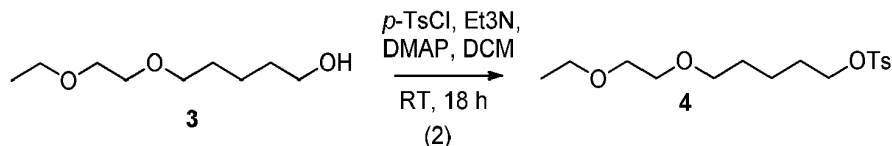


5-(2-etoxietoxi)pentan-1-ol (3)

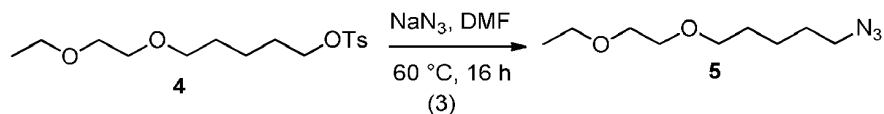


A una solución agitada de pentano 1,5-diol **1** (11 g, 105,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le trató con 60 % de NaH (4,5 g, 116,34 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se adicionó 1-bromo-2-etoxietano **2** (12 ml, 105,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (100-200 gel de sílice) mediante el uso de acetato de etilo al 30 % en hexanos para proporcionar 5-(2-etoxietoxi)pentan-1-ol **3** (5,1 g, 28,97 mmol, 27 % de rendimiento) como un líquido aceitoso. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en hexanos - R_f: 0,50; LCMS: m/z = 199,12 (M+Na)⁺

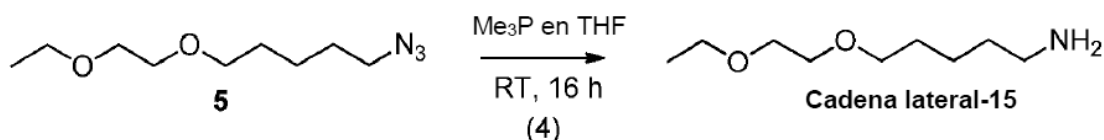
4-metilbencenosulfonato de 5-(2-etoxietoxi)pentilo (4)



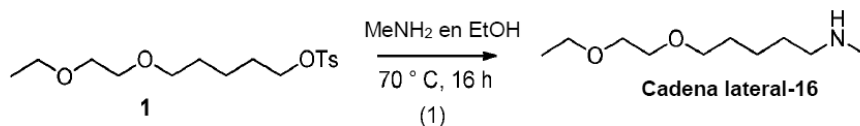
A una solución agitada de 5-(2-etoxietoxi)pentan-1-ol **3** (4,6 g, 26,136 mmol) en DCM (45 ml) se le adicionó trietilamina (11 ml, 78,40 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Luego se enfrió a 0 °C, se adicionó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (5,95 g, 31,36 mmol) y DMAP (31 mg, 0,261 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua helada (2 x 50 ml), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida y se eluyó con acetato de etilo al 35 % en éter de petróleo para producir 4-metilbencenosulfonato de 5-(2-etoxietoxi)pentilo **4** (3,9 g, 11,81 mmol, 45 % de rendimiento) como un líquido aceitoso amarillo. Sistema de TLC: acetato de etilo al 50 % en hexanos - R_f: 0,60; LCMS: m/z = 353,20 (M+Na)⁺

1-azido-5-(2-etoxietoxi)pentano (5)

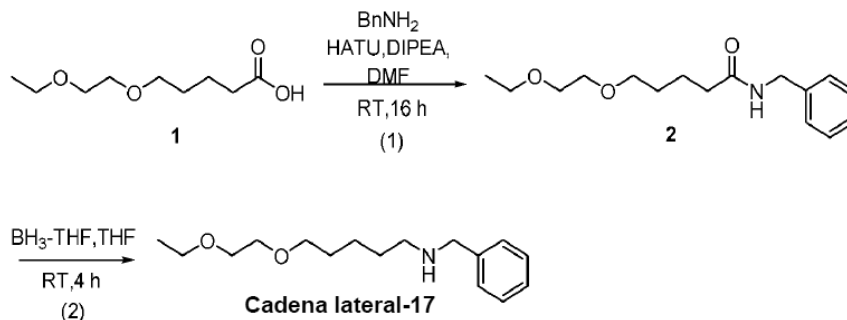
A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 5-(2-etoxietoxi)pentilo **4** (1,4 g, 4,242 mmol) en DMF (15 ml) se le adicionó NaN_3 (441 mg, 6,787 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 60°C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos, se adicionó agua (200 ml) al bruto y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200) mediante la elución con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para producir 1-azido-5-(2-etoxietoxi)pentano **5** (750 mg, 3,731 mmol, 88 %) como un líquido. Sistema de TLC: acetato de etilo al 30 % en hexanos - R_f : 0,40

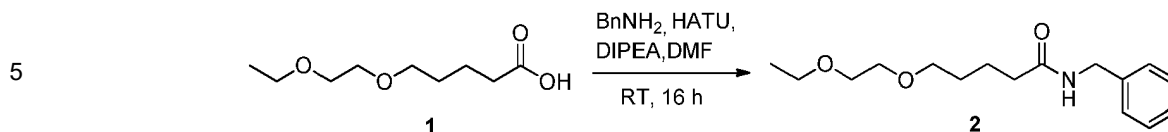
5-(2-etoxietoxi)pentan-1-amina (cadena lateral-15)

A una solución agitada de 1-azido-5-(2-etoxietoxi)pentano **5** (840 mg, 4,179 mmol) en $\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1) (10 ml) se le adicionó 1 M de $\text{P}(\text{Me})_3$ en THF (8,3 ml, 8,358 mmol) a 0°C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, los disolventes orgánicos se evaporaron hasta sequedad completa y se obtuvo el 5-(2-etoxietoxi)pentan-1-amina, **cadena lateral-15** (1,1 g, en bruto) como un líquido. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f : 0,10; LCMS: m/z = 176,18 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

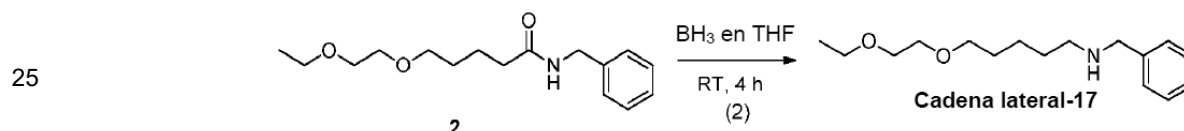
5-(2-etoxietoxi)-N-metilpentan-1-amina (cadena lateral-16)

Una solución de 4-metilbencenosulfonato de 5-(2-etoxietoxi)pentilo **1** (se informó la síntesis de Comp -**1** en la **cadena lateral-15**) (3 g, 9,090 mmol) en una solución 1 M de metilamina en etanol (70 ml) se agitó a 70°C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se evaporó y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se basificó con agua adicionada con trietilamina y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener 5-(2-etoxietoxi)-N-metilpentan-1-amina, **cadena lateral-16** (1,6 g, 8,465 mmol, bruto) como un líquido aceitoso de color marrón. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano/trietilamina - R_f : 0,20; Masa directa: m/z = 190 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

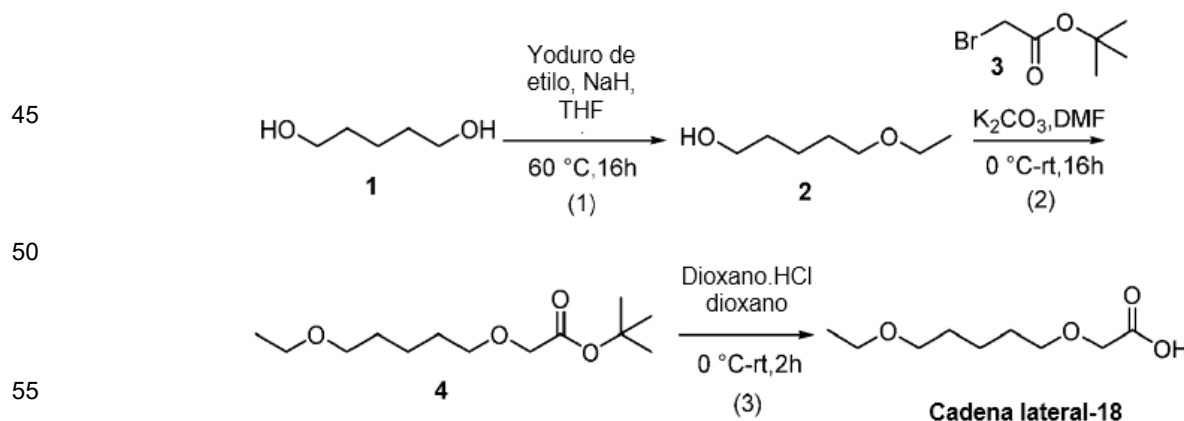
Cadena lateral-17

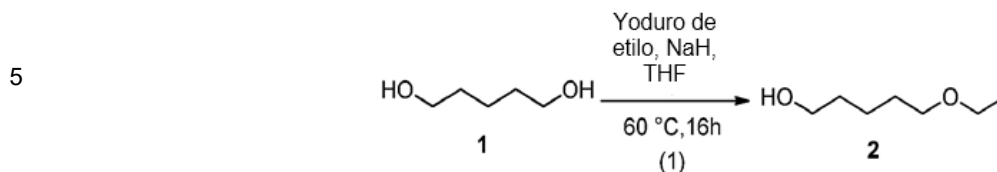
N-bencil-5-(2-etoxietoxi)pentanamida (2)

10 A una solución agitada de ácido 5-(2-etoxietoxi)pentanoico **1** (se informó la síntesis del Comp-1 en la **cadena lateral-14**) (500 mg, 2,64 mmol) en DMF (5 ml) se le adicionó diisopropiletilamina (1,4 ml, 7,9 mmol), HATU (2 g, 5,28 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos, luego se adicionó bencilamina (420 mg, 3,96 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, a la mezcla de reacción se le adicionó agua enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida y se eluyó con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo para producir *N*-bencil-5-(2-etoxietoxi)pentanamida **2** (400 mg, 1,43 mmol, 54 % de rendimiento) como un líquido amarillo pálido. Sistema de TLC: acetato de etilo al 50 % en hexanos - R_f: 0,40; LCMS: m/z = 280,39 (M+H)⁺

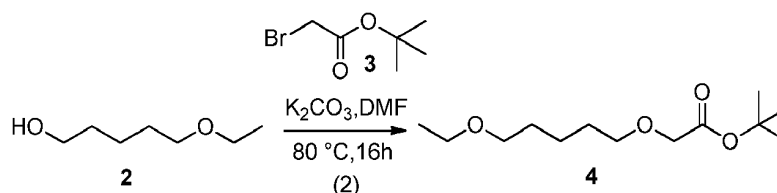
N-bencil-5-(2-etoxietoxi)pentan-1-amina (cadena lateral 17)

30 A una solución agitada de *N*-bencil-5-(2-etoxietoxi)pentanamida **2** (400 mg, 1,43 mmol) en THF (5 ml) se le adicionó una solución 1 M de borano en THF (5,7 ml, 5,73 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, el exceso de borano se inactivó cuidadosamente con 1 ml de metanol, agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar *N*-bencil-5-(2-etoxietoxi)pentan-1-amina, **cadena lateral 17** (300 mg, 1,13 mmol, 79 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 50 % en hexanos - R_f: 0,50; LCMS: m/z = 288,14 (M+Na)⁺

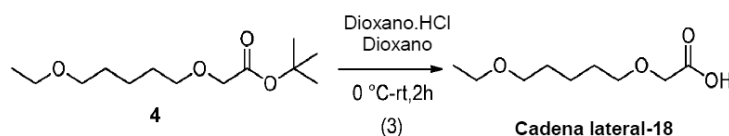
Cadena lateral-18

5-etoxipentan-1-ol (2)

10 A una solución agitada de pentano-1,5-diol **1** (500 mg, 4,807 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le adicionó NaH (115 mg, 4,807 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se adicionó yoduro de etilo (740 mg, 4,807 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a 60 °C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice 100-200 mediante el uso de acetato de etilo al 35 % en hexanos para proporcionar 5-etoxipentan-1-ol **2** (310 mg, 2,348 mmol, 49 % de rendimiento) como un líquido aceitoso de color marrón rojizo. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en hexanos - R_f: 0,50

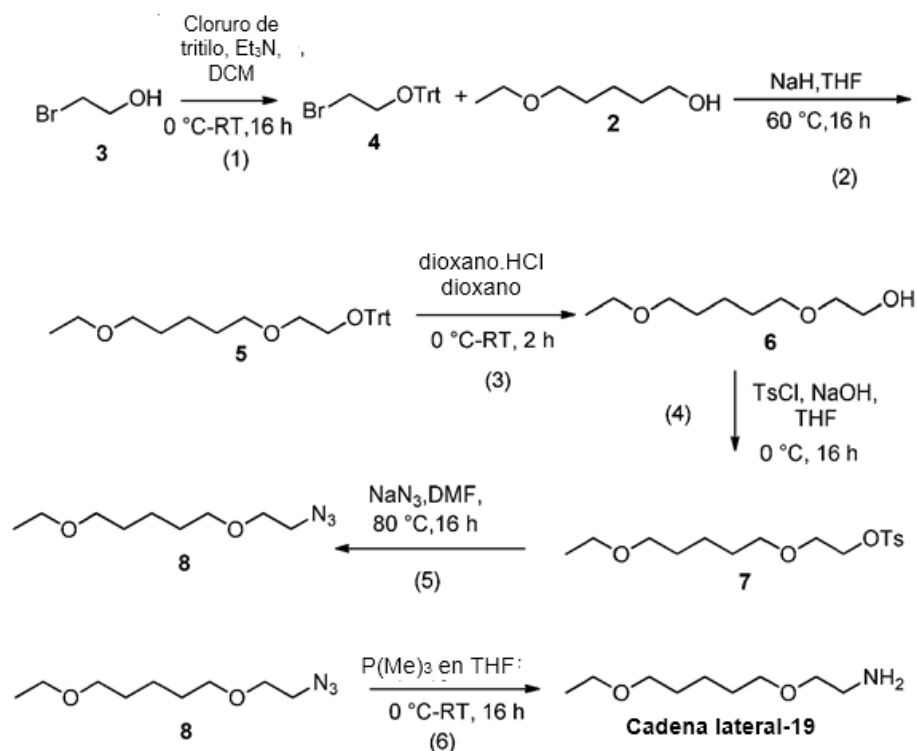
2-(5-etoxipentiloxi)acetato de terc-butilo (4)

30 A una solución agitada de 5-etoxipentan-1-ol **2** (500 mg, 3,7878 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le adicionó carbonato de potasio (1,6 g, 11,363 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo **3** (1,85 g, 9,4697 mmol), luego se agitó a 80 °C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice 100-200 mediante el uso de acetato de etilo al 8 % en hexanos para producir 2-(5-etoxipentiloxi)acetato de terc-butilo **4** (600 mg, 2,439 mmol, 64 % de rendimiento) como un líquido aceitoso incoloro. **Sistema de TLC:** acetato de etilo al 30 % en hexanos - R_f: 0,50

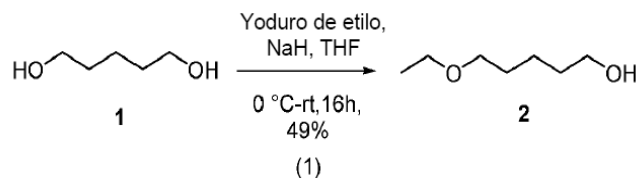
Ácido 2-(5-etoxipentiloxi)acético (Cadena lateral-18)

50 A una solución agitada de 2-(5-etoxipentiloxi)acetato de terc-butilo **4** (2 g, 8,13 mmol) en dioxano (10 ml) se le adicionó HCl 4 N en dioxano (15 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se adicionó agua (100 ml) al bruto y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 1 N hasta pH = 2 y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar ácido 2-(5-etoxipentiloxi)acético, **cadena lateral-18** (1,3 g, 6,842 mmol, 83 %) como un líquido gomoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 100 % - R_f: 0,10

Cadena lateral-19

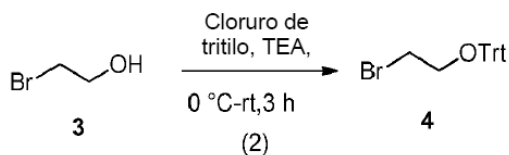


5-etoxipentan-1-ol (2)



A una suspensión agitada de NaH (3,8 g, 96,15 mmol) se le adicionó una solución de pentano-1,5-diol **1** (10 g, 96,15 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se adicionó yoduro de etilo (3,7 ml, 96,15 mmol) en THF (50 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna mediante la elución con acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo para proporcionar 5-etoxipentan-1-ol **2** (6,5 g, 49,24 mmol, 49 % de rendimiento) como un líquido aceitoso. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo – R_f: 0,50; MASA DIRECTA: m/z = 133,36 (M+H)⁺

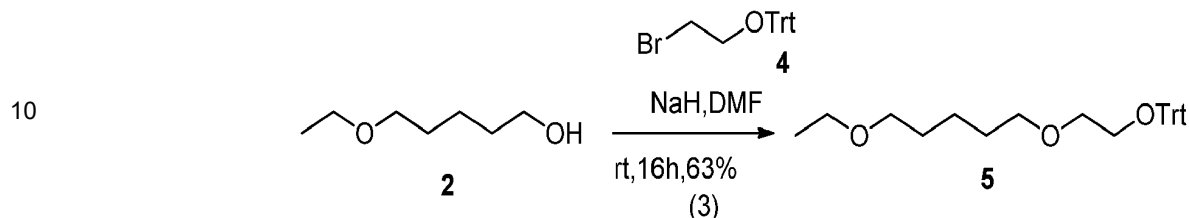
((2-bromoetoxi)metanetritil)tribenceno (4)



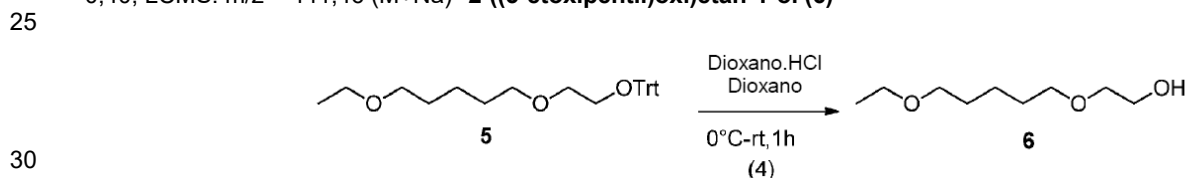
A una solución agitada de 2-bromoetan-1-ol **3** (7 g, 56 mmol) en DCM (175 ml) se le adicionó trietilamina (15,5 ml, 112 mmol) y cloruro de tritilo a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

silíce 100-200 mediante la elución con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo para producir ((2-bromoetoxi)metanetritil)tribenceno **4** (4,5 g, 12,295 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo - R_f : 0,60; LCMS: m/z = 367,24 ($M+H$)⁺

5 ((2-((5-etoxipentil)oxi)etoxi)metanotritil)tribenceno (5)

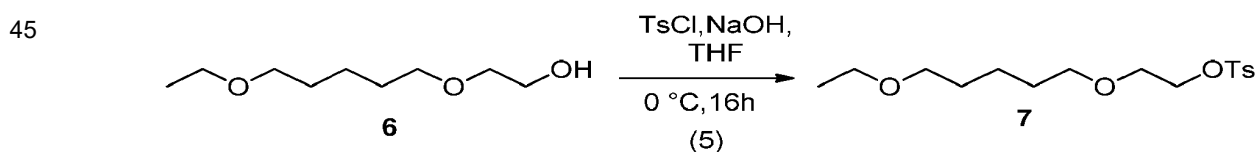


A una suspensión agitada de NaH (568 mg, 23,67 mmol), se le adicionó una solución de 5-etoxipentan-1-ol **2** (1,25 g, 9,469 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se adicionó ((2-bromoetoxi)metanetritil)tribenceno **4** (4,5 g, 12,31 mmol) en DMF (5 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 mediante la elución con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo para producir ((2-((5-etoxipentil)oxi)etoxi)metanetritil)tribenceno **5** (2,5 g, 5,980 mmol, 63 % de rendimiento) como un líquido aceitoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo - R_f : 0,40; LCMS: m/z = 441,46 ($M+Na$)⁺



A una solución agitada de ((2-((5-etoxipentil)oxi)etoxi)metanetritil)tribenceno **5** (12 g, 28,70 mmol) en dioxano (60 ml) se le adicionó HCl en dioxano (4 N, 24 ml) a 0 °C, luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se concentró, se adicionó agua (50 ml) al residuo, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 mediante la elución con acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para producir 2-((5-etoxipentil)oxi)etan-1-ol **6** (4,4 g, 25,0 mmol, 88 % de rendimiento) como un líquido aceitoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo - R_f : 0,30; Masa directa: m/z = 177,22 ($M+H$)⁺

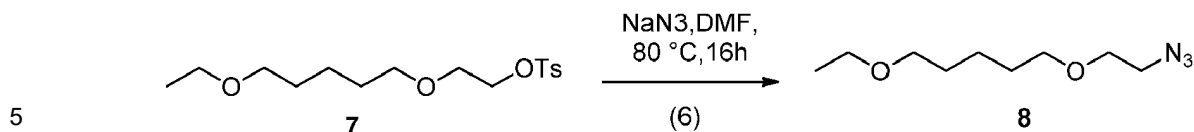
4-metilbencenosulfonato de 2-((5-etoxipentil)oxi)etilo (7)



A una solución agitada de 2-((5-etoxipentil)oxi)etan-1-ol **6** (3 g, 17,04 mmol) en THF (5 ml) se le adicionó NaOH (1,3 g, 34,09 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (3,8 g, 20,45 mmol) a 0 °C a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 mediante la elución con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para producir 4-metilbencenosulfonato de 2-((5-etoxipentil)oxi)etilo **7** (5,2 g, 15,75 mmol, 92 % de rendimiento) como un líquido. Sistema de TLC: acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo - R_f : 0,50; LCMS: m/z = 331,04 ($M+H$)⁺

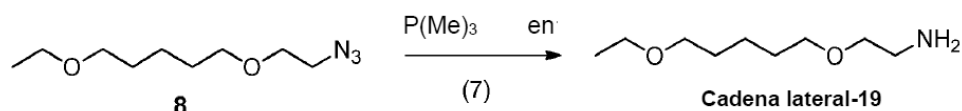
1-(2-azidoetoxi)-5-etoxipentano (8)

65



10 A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2-((5-etoxipentil)oxi)etilo **7** (3,5 g, 10,60 mmol) en DMF (30 ml) se le adicionó NaN_3 (1,1 g, 16,96 mmol) a temperatura ambiente y después se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante la elución con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo para producir 1-(2-azidoetoxi)-5-etoxipentano **8** (1,95 g, 9,702 mmol, 92 %) como un líquido aceitoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo - R_f : 0,50

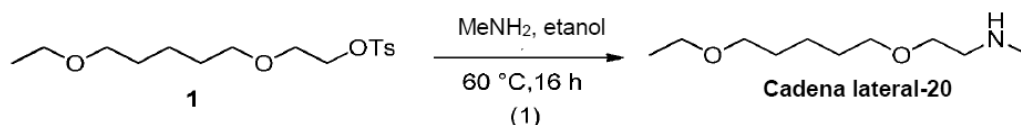
2-((5-etoxipentil)oxi)etan-1-amina (Cadena lateral-19)



25 A una solución agitada de 1-azido-5-(2-etoxietoxi)pentano **8** (900 mg, 4,477 mmol) en THF:H₂O (4:1) (12,5 ml) se le adicionó 1 M de $\text{P}(\text{Me})_3$ en THF (8,9 ml, 8,955 mmol) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos, se adicionó agua (100 ml) al residuo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para producir 5-(2-etoxietoxi)pentan-1-amina, **cadena lateral-19** (240 mg, 1,371 mmol, en bruto) como un líquido aceitoso amarillo pálido. Sistema de TLC: metanol al 5 % en diclorometano - R_f : 0,10; Masa directa: $m/z = 176,31$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Cadena lateral-20

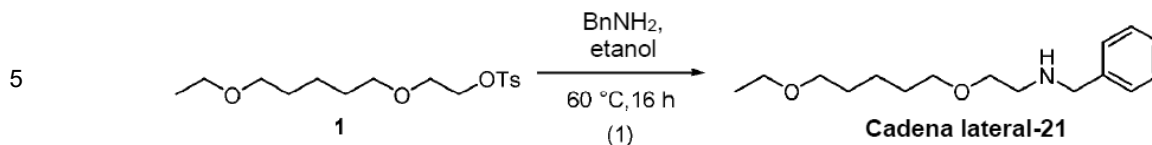
2-((5-etoxipentil)oxi)-N-metiletan-1-amina (cadena lateral-20)



45 A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2-((5-etoxipentil)oxi)etilo **1** (se informó la síntesis del Comp- **1** en la **cadena lateral-19**) (1 g, 3,030 mmol) en etanol (3 ml) en un tubo sellado se le adicionó MeNH_2 en etanol (1 M, 5 ml) a temperatura ambiente y luego se agitó en un tubo sellado a 60 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos. Al bruto se le adicionó agua (10 ml), se acidificó con una solución de HCl (6 N, 50 ml) y se lavó con diclorometano (2 x 100 ml). La capa acuosa se basificó con una solución de NaOH (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para producir 2-((5-etoxipentil)oxi)-N-metiletan-1-amina, **cadena lateral-20** (240 mg, 1,269 mmol, 41 %) como un líquido aceitoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo - R_f : 0,10; Masa directa: $m/z = 190,18$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

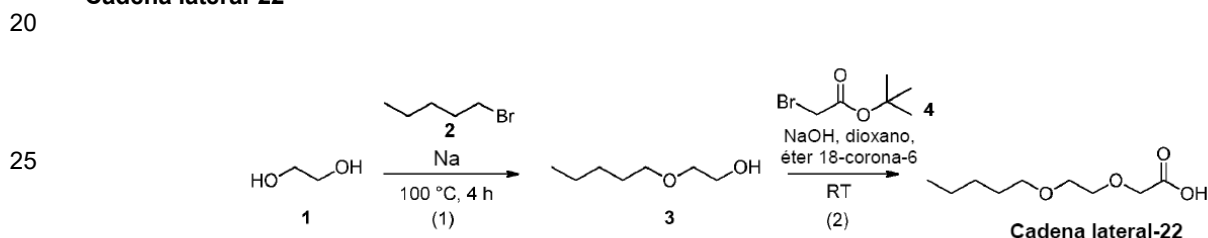
Cadena lateral-21

N-bencil-2-((5-etoxipentil)oxi)etan-1-amina (cadena lateral-21)

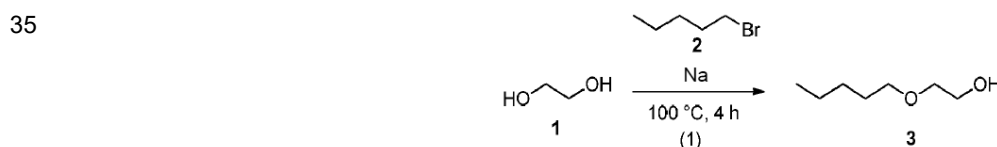


10 A una solución agitada de 4-metilsulfonato de 2-((5-etoxipentil)oxi)etilo **1** (se informó la síntesis del Comp- **1** en la **cadena lateral-19**) (65 mg, 0,196 mmol) en etanol (4 ml) en un tubo sellado se le adicionó bencilamina (63 mg, 0,5908 mmol) a temperatura ambiente y después se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos, se adicionó agua al bruto (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el compuesto bruto de N-bencil-2-((5-etoxipentil)oxi)etan-1-amina, **cadena lateral-21** (95 mg, 0,358 mmol, bruto) como un líquido gomoso incoloro. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f: 0,40; LCMS: m/z = 266,29 (M+H)⁺

Cadena lateral-22

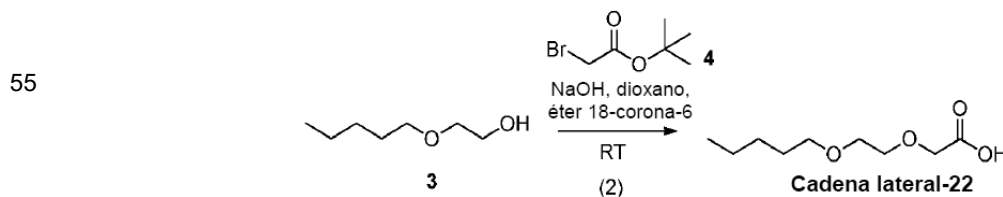


2-(Pentiloxi)etan-1-ol (3)



45 Se adicionó sodio metálico (0,6 g, 0,025 mmol) a etilenglicol **1** (5 g, 0,083 mmol) a temperatura ambiente y se calentó a 80 °C. Luego, se adicionó 1-bromopentano **2** (3,7 g, 0,025 mmol) a la mezcla de reacción a 100 °C y la mezcla de reacción se continuó agitando durante 4 h. La mezcla se filtró para eliminar los materiales inorgánicos y se diluyó con agua helada (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener 2-(pentiloxi)etan-1-ol **3** puro (2,2 g, 0,0186 mmol, 55 %) como un líquido amarillo. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f: 0,5

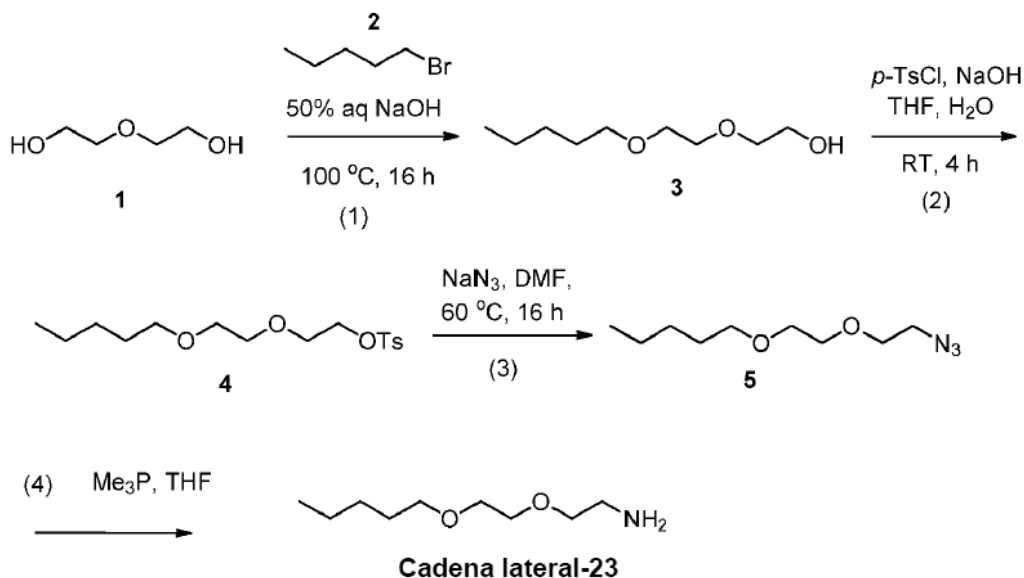
Ácido 2-(2-(pentiloxi)etoxi)acético (Cadena lateral-22)



65 A una solución agitada de 2-(pentiloxi)etan-1-ol **3** (500 mg, 4,23 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le adicionó NaOH (0,84 g, 21,12 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 15 min. A continuación, se adicionaron 2-bromoacetato de terc-butilo **4** (1,3 ml, 8,47 mmol) y 18-éter de corona (25 mg) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con agua helada (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). La capa acuosa separada se acidificó (pH~2) con HCl concentrado y se

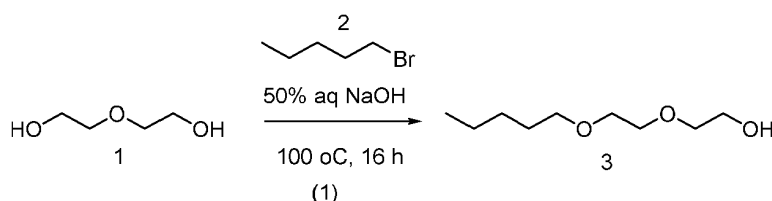
extrajo con metanol al 10 % en una mezcla de diclorometano (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener ácido 2-(2-(pentiloxi)etoxi)acético puro, **lateral 22** (200 mg, 1,05 mmol, 24 % de rendimiento) como un líquido marrón espeso. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano -R_f: 0,10

Cadena lateral-23



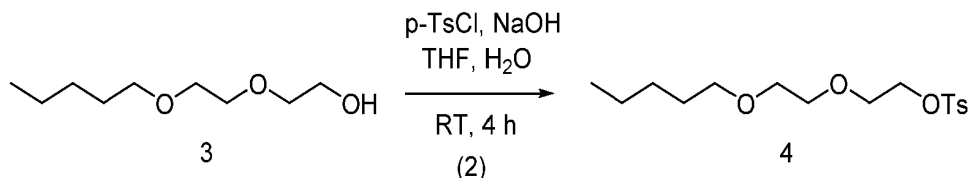
Cadena lateral-23

2-(2-(pentiloxi)etoxi)etan-1-ol (**3**)



A una solución agitada de 2,2'-oxibis(etan-1-ol)metilo **1** (10 g, 66,25 mmol) en una solución acuosa de NaOH al 50 % (250 ml), se le adicionó 1-bromopentano **2** y se agitó a 100 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se adicionó agua a la mezcla de reacción (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida, para producir 2-(2-(pentiloxi)etoxi)etan-1-ol **3** (8,4 g, 47,72 mmol, 72 %) como un líquido marrón. Sistema de TLC: acetato de etilo al 100% -R_f: 0,50

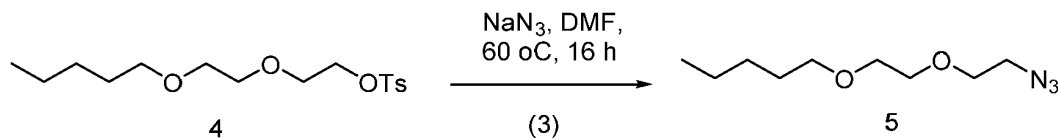
4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(pentiloxi)etoxi)etilo (**4**)



A una solución agitada de 2-(2-(pentiloxi)etoxi)etan-1-ol **3** (4 g, 22,72 mmol) en THF (30 ml) se le adicionó NaOH (1,8 g, 45,45 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se enfrió a 0 °C, se adicionó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (5,1 g, 27,27 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua helada (2 x 30 ml), solución de salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de malla 100-200 mediante la elución con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo para producir

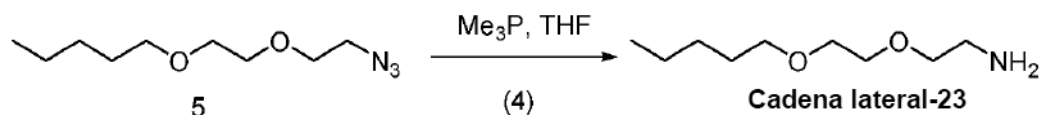
4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(pentiloxi)etoxi)etilo **4** (5,4 g, 16,36 mmol, 72 % de rendimiento) como un líquido marrón. Sistema de TLC: acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo - R_f : 0,50; LCMS: $m/z = 331,09$ ($M+H$)⁺

1-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)pentano (**5**)



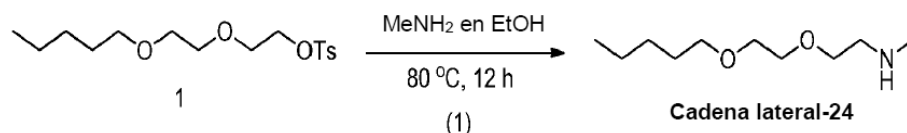
A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(pentiloxi)etoxi)etilo **4** (2 g, 6,06 mmol) en DMF (20 ml) se le adicionó NaN_3 (630 mg, 9,696 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos, se adicionó agua helada al bruto (2 x 50 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para producir 1-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)pentano **5** (1,1 g, 5,97 mmol, 91 %) como un líquido marrón. Sistema de TLC: acetato de etilo al 50 % en hexanos - R_f : 0,30; LCMS: $m/z = 202$ ($M+H$)⁺

2-(2-(pentiloxi)etoxi)etan-1-amina (cadena lateral-23)



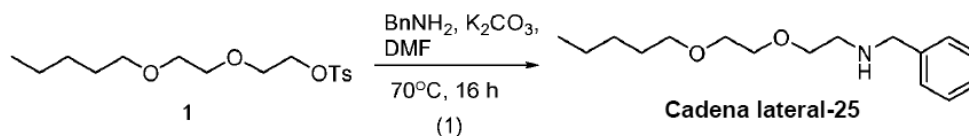
A una solución agitada de 1-(2-(2-azidoetoxi)etoxi)pentano **5** (1,1 g, 5,47 mmol) en THF: H_2O (4:1) (10 ml) se le adicionó $\text{P}(\text{Me})_3$ en THF (1 M, 11 ml, 10,94 mmol), se adicionó a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, los disolventes orgánicos se evaporaron para producir 2-(2-(pentiloxi)etoxi)etan-1-amina, **cadena lateral-23** (1,1 g, 6,285 mmol, en bruto) como un líquido marrón. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f : 0,1

N-metil-2-(2-(pentiloxi)etoxi)etan-1-amina (Cadena lateral-24)



Se adicionó 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(pentiloxi)etoxi)etilo **1** (se informó la síntesis del Comp-1 en la **cadena lateral-23**) (500 mg, 1,51 mmol) a metilamina en etanol (1 M, 5 ml) a temperatura ambiente, luego se agitó a 80 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con agua (50 ml), se acidificó con HCl 1 N ($\text{pH} \sim 2$) y se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml). Luego, la capa acuosa separada se basificó con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (2 x 100 ml), se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener N-metil-2-(2-(pentiloxi)etoxi)etan-1-amina, **cadena lateral-24** (240 mg, 1,27 mmol, 84 %) como un líquido aceitoso de color marrón. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano (1 gota de Et_3N) - R_f : 0,20

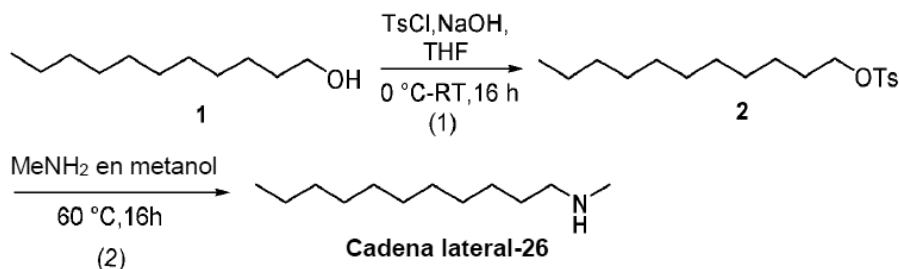
N-bencil-2-(2-(pentiloxi)etoxi)etan-1-amina (Cadena lateral 25)



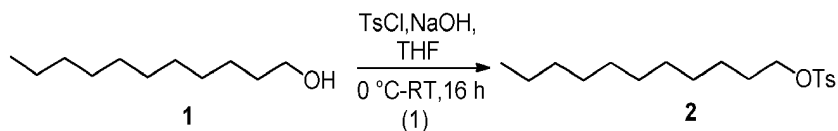
A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(pentiloxi)etoxi)etilo **1** (se informó la síntesis del Comp-1 en la **cadena lateral-23**) (500 g, 1,515 mmol) en DMF (5 ml) se le adicionó carbonato de potasio (2 g, 15,15 mmol) y

bencilamina (256 mg, 2,424 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 70 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, a la mezcla de reacción se le adicionó agua helada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida mediante la elución con metanol al 10 % en diclorometano para producir N-bencil-2-(2-(pentiloxi)etoxi)etan-1-amina, **cadena lateral 25** (300 mg, 1,132 mmol, 74,8 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f: 0,20; LCMS: m/z = 266,43 (M+H)⁺

Cadena lateral-26

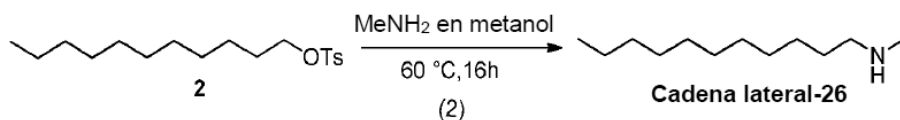


4-metilbencenosulfonato de undecilo (2)



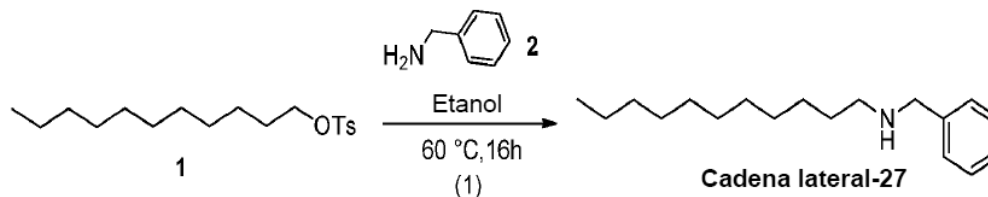
A una solución agitada de undecan-1-ol **1** (2,0 g, 11,6 mmol) en THF (20 ml) se le adicionó NaOH (0,93 g, 23,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se enfrió a 0 °C, se adicionó cloruro de p-toluenosulfonilo (2,65 g, 13,92 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua helada (2 x 20 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de malla 100-200 mediante la elución con acetato de etilo al 20 % en hexanos para producir 4-metilbencenosulfonato de undecilo **2** (2,6 g, 7,97 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f: 0,70; LCMS: m/z = 325,56 (M-H)⁻

N-metilundecan-1-amina (Cadena lateral-26)



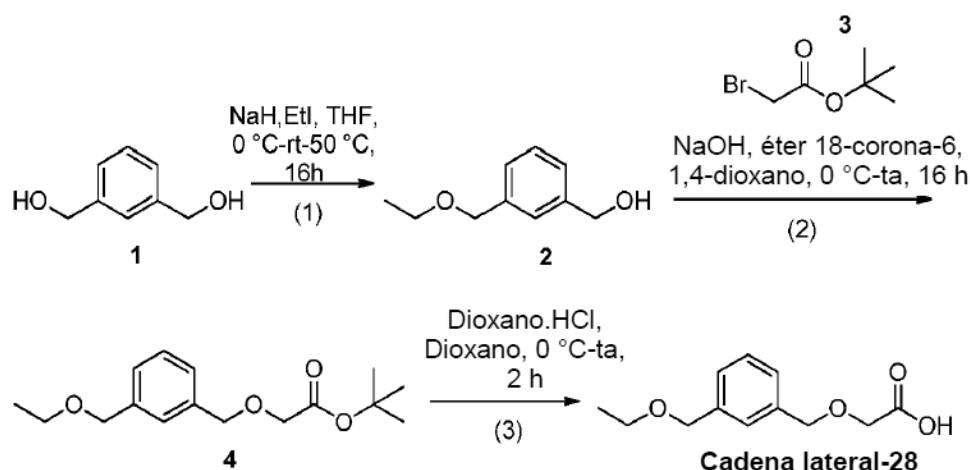
A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de undecilo **2** (600 mg, 1,84 mmol) en metanol (2 ml) en un tubo sellado se le adicionó 1 M de MeNH₂ en metanol (2,5 ml) a temperatura ambiente y luego se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos. Al bruto se le adicionó agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución de HCl 1 N (20 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir N-metilundecan-1-amina (**Cadena lateral-26**) (190 mg, 1,02 mmol, bruto) como un líquido aceitoso de color marrón. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f: 0,20; LCMS: m/z = 186,40 (M+H)⁺

N-bencilundecan-1-amina (Cadena lateral-27)

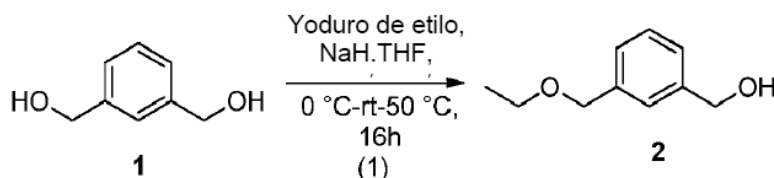


A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de undecilo **1** (la síntesis del Comp-**1** se informó en la **cadena lateral-26**) (600 mg, 1,84 mmol) en etanol (10 ml) en un tubo sellado se le adicionó bencilamina (0,6 ml) a temperatura ambiente y luego se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos, se adicionó agua al bruto (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución de HCl 1 N (20 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta obtener el bruto. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de malla 100-200 mediante la elución con acetato de etilo al 40 % en hexanos para producir N-metilundecan-1-amina, **cadena lateral-27** (350 mg, 1,34 mmol, 72 % de rendimiento) como un semisólido blanquecino. Sistema de TLC: acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo - R_f: 0,20; LCMS: m/z = 262,47 (M+H)⁺

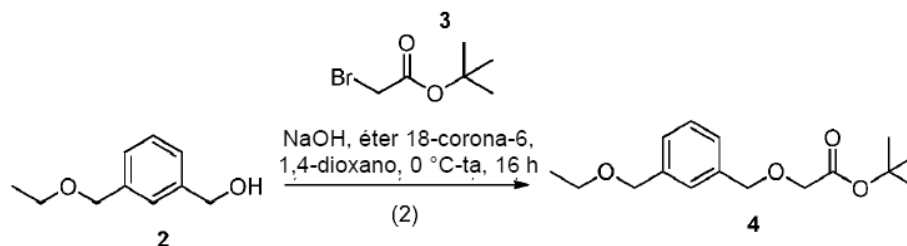
Cadena lateral-28



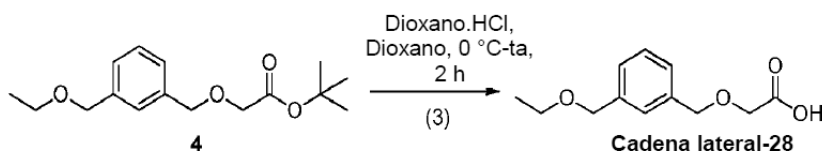
(3-(etoximetil)fenil)metanol (2)



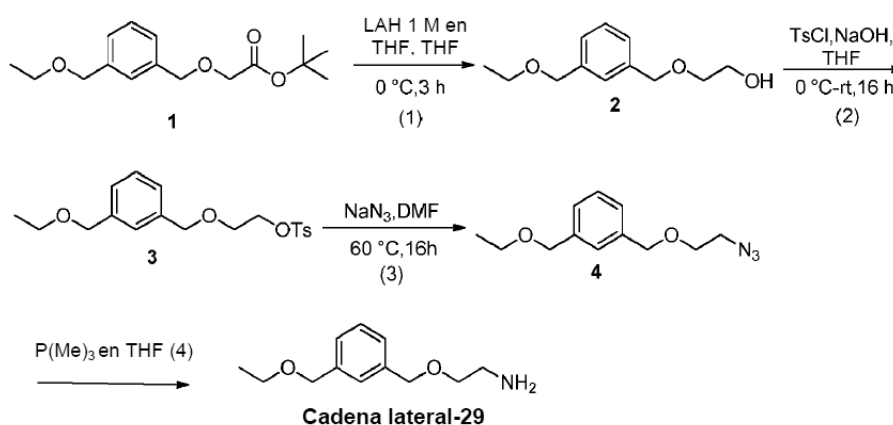
A una solución agitada de 1,3-fenilendimetanol (**1**) (5 g, 36,496 mmol) en THF (100 ml) se le trató con NaH (1,17 g, 29,197 mmol) a 0 °C a TA durante 30 min. Se adicionó yoduro de etilo (2,3 ml, 29,197 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a 50 °C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida mediante el uso de acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para producir (3-(etoximetil)fenil)metanol **3** (2,1 g, 12,65 mmol, 34 % de rendimiento) como un líquido aceitoso amarillento. Sistema de TLC: acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo - R_f: 0,50; LCMS: m/z = 120,99 (M-46)⁺

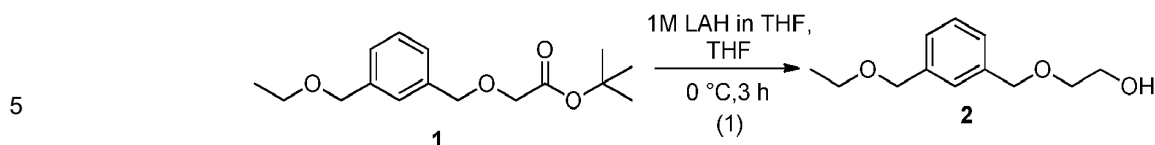
2-(3-(etoximetil)benciloxi)acetato de terc-butilo (4)

15 A una solución agitada de (3-(etoximetil)fenil)metanol 2 (750 mg, 4,158 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le adicionó NaOH (542 mg, 13,55 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 15 min, luego se enfrió a 0 °C, se adicionaron 2-bromoacetato de terc-butilo 3 (1,76 g, 9,036 mmol) y 18-éter de corona (40 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua helada (50 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida y se eluyó con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo para producir 2-(3-(etoximetil)benciloxi)acetato de terc-butilo 4 (900 mg, 3,21 mmol, 71,1 % de rendimiento) como un líquido aceitoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo - R_f: 0,50

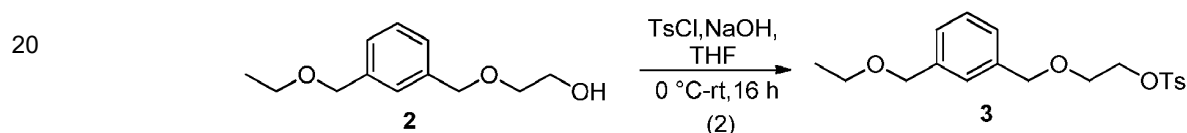
Ácido 2-(3-(etoximetil)benciloxi)acético (Cadena lateral-28)

35 A una solución agitada de 2-(3-(etoximetil)benciloxi)acetato de terc-butilo 4 (300 mg, 1,0714 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en un tubo sellado se le adicionó HCl 4 M en 1,4-dioxano (2,5 ml) a temperatura ambiente y luego se agitó a ta durante 2 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos, se adicionó agua (50 ml) al bruto y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó triturando con éter dietílico (30 ml) y se obtuvo el ácido 2-(3-(etoximetil)benciloxi)acético, **cadena lateral-28** (190 mg, 0,848 mmol, 79,1 % de rendimiento) como un líquido aceitoso amarillento. Sistema de TLC: metanol al 5 % en diclorometano - R_f: 0,20; LCMS: m/z = 225,41 (M+H)⁺

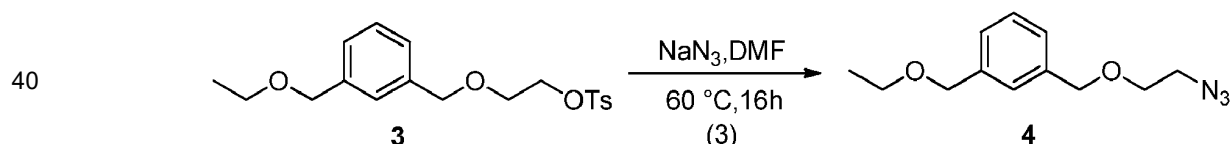
Cadena lateral-29

2-(3-(etoximetil)benciloxi)etanol (2)

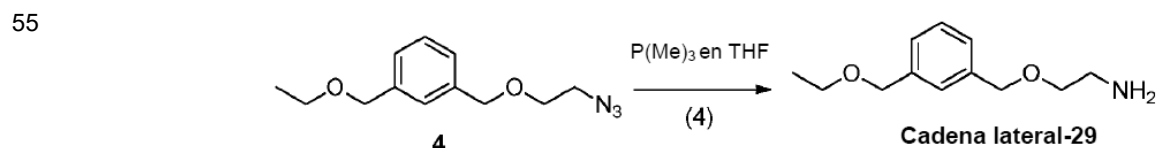
A una solución agitada de 2-(3-(etoximetil)benciloxi)acetato de terc-butilo **1** (se informó la síntesis del Comp-1 en la **cadena lateral-28**) (500 mg, 1,7857 mmol) en THF (10 ml) se le adicionó LiAlH₄ 1 M en THF (5,3 ml, 5,357 mmol) a 0 °C durante 3 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y una solución de salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 2-(3-(etoximetil)benciloxi)etanol **2** (350 mg, 1,666 mmol, 93 %) como un líquido de color menos aceitoso. Sistema de TLC: acetato de etilo al 40 % en hexanos - R_f: 0,20; LCMS: m/z = 233,33 (M+Na)⁺

4-metilbencenosulfonato de 2-(3-(etoxi metil)benciloxi)etilo (3)

A una solución agitada de 2-(3-(etoximetil)benciloxi)etanol **2** (1,1 g, 5,23 mmol) en THF (30 ml) se le adicionó NaOH (0,42 g, 10,47 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se enfrió a 0 °C, se le adicionó cloruro de p-toluenosulfonilo (1,2 g, 6,28 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua helada (2 x 50 ml), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de malla 100-200 y se eluyó con acetato de etilo al 10 % en hexanos para producir 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-(etoximetil)benciloxi)etilo **3** (1,6 g, 4,39 mmol, 84 % de rendimiento) como un líquido de color menos aceitoso. Sistema de TLC: acetato de etilo al 30 % en hexanos - R_f: 0,70; LCMS: m/z = 386,98 (M+Na)⁺

1-((2-azidoetoxi)metil)-3-(etoximetil)benceno (4)

A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-(etoximetil)benciloxi)etilo **3** (1,7 g, 4,39 mmol) en DMF (30 ml) se le adicionó NaN₃ (0,48 g, 7,47 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se adicionó agua al bruto (2 x 100 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto bruto se purificó dando lavados con n-pentano (100 ml) para obtener 1-((2-azidoetoxi)metil)-3-(etoximetil)benceno **4** (1,1 g, 4,68 mmol, cuantitativo) como un líquido gomoso de color marrón. Sistema de TLC: acetato de etilo al 30 % en hexanos - R_f: 0,70

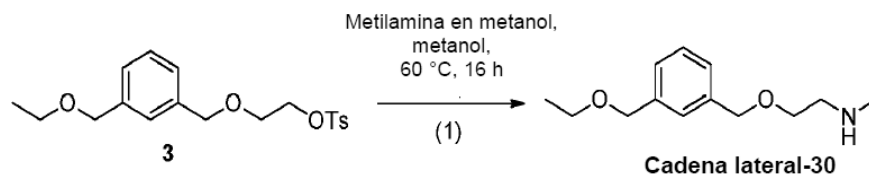
2-(3-(etoximetil)benciloxi)etanamina (Cadena lateral-29)

A una solución agitada de 1-((2-azidoetoxi)metil)-3-(etoximetil)benceno **4** (600 mg, 2,564 mmol) en THF:H₂O (20 ml) se le adicionó 1 M de P(Me)₃ en THF (7,7 ml, 7,69 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, los disolventes orgánicos se evaporaron y el compuesto bruto se destiló junto con tolueno (50 ml) para obtener 2-(3-(etoximetil)benciloxi)etanamina, **cadena lateral-29** (500

mg, 2,39 mmol, 93 %) como un semisólido de color marrón. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f : 0,20; LCMS: m/z = 210,32 ($M+H$)⁺

Cadena lateral-30

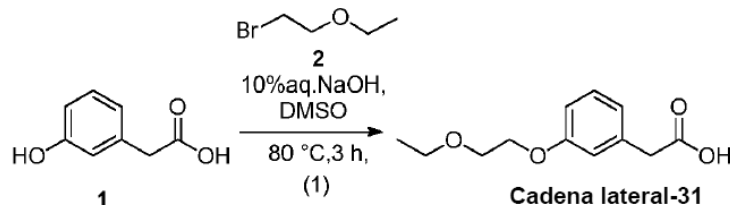
2-((3-(etoximetil)bencil)oxi)-N-metiletan-1-amina (cadena lateral-30)



A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-(etoximetil)bencil)oxi-etilo **3** (se informó la síntesis del Comp-3 en la **cadena lateral-29**) (500 mg, 1,373 mmol) en metanol (3 ml) en un tubo sellado se le adicionó MeNH₂ 1 M en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y después se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, los disolventes orgánicos se evaporaron y el residuo bruto se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con solución de HCl 1 N (20 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir 2-(3-(etoximetil)bencil)oxi-N-metiletanamina, **cadena lateral-30** (300 mg, 1,345 mmol, bruto) como un sólido amarillo. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f : 0,20; LCMS: m/z = 224,38 ($M+H$)⁺

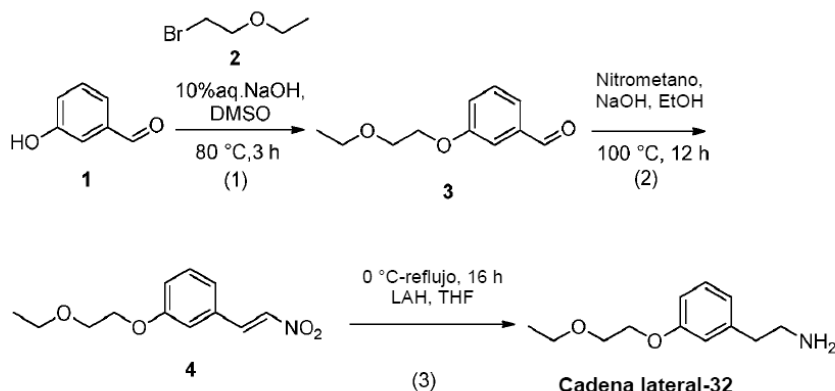
Cadena lateral-31

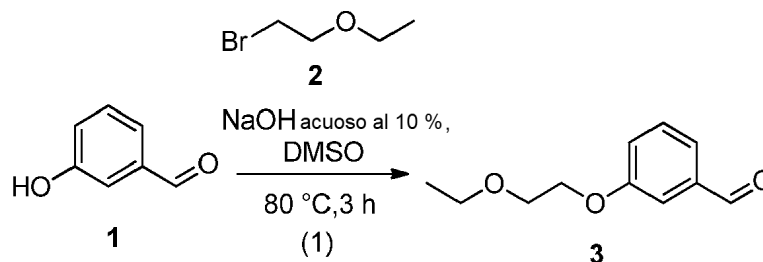
Ácido 2-(3-(2-etoxietoxi)fenil)acético (Cadena lateral-31)



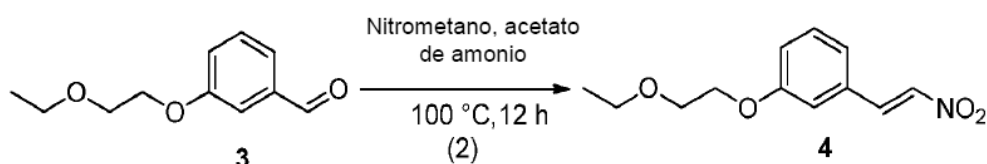
A una solución agitada de ácido 2-(3-hidroxifenil)acético **1** (2,0 g, 13,157 mmol) en una solución de NaOH al 10 % (10 ml) y DMSO (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se le adicionó 1-bromo-2-etoxietano **2** (2,01 g, 13,15 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 80 °C durante 3 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se inactivó con una solución de HCl 1 N (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se lavó con una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200) y se eluyó con acetato de etilo al 40 % en hexanos para producir ácido 2-(3-(2-etoxietoxi)fenil)acético, **cadena lateral-31** (520 mg, 2,32 mmol, 18 %) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: acetato de etilo al 100 % - R_f : 0,60; LCMS: m/z = 225,08 ($M+H$)⁺

Cadena lateral-32

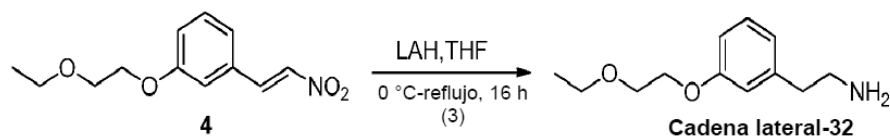


3-(2-etoxietoxi)benzaldehído (3)

A una solución agitada de 3-hidroxibenzaldehído **1** (15 g, 122,9 mmol) en DMSO (100 ml) y una solución acuosa de NaOH al 10 % se le adicionó 1-bromo-2-etoxietano **2** (34 ml, 307,3 mmol) en DMSO (50 ml) gota a gota a 80 °C y luego se agitó a la misma temperatura durante 10 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se vertió en una solución de HCl 1 M (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para producir 3-(2-etoxietoxi)benzaldehído **3** (5,4 g, 27,83 mmol, 22 %) como un líquido aceitoso incoloro. Sistema de TLC: acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo - R_f: 0,50; LCMS: m/z = 195,31 (M+H)⁺

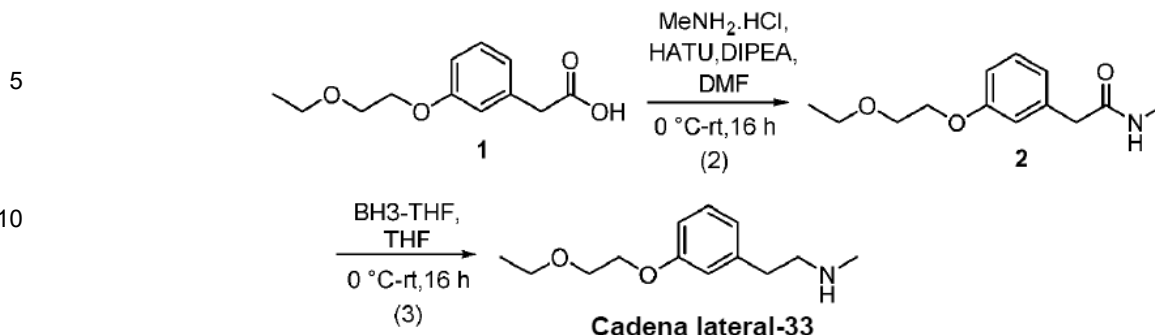
(E)-1-(2-etoxietoxi)-3-(2-nitrovinil)benceno (4)

A una solución agitada de 3-(2-etoxietoxi)benzaldehído (200 mg, 1,03 mmol) en nitrometano (0,55 ml, 10,3 mmol) se le adicionó acetato de amonio (88 mg, 1,133 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 100 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gracia mediante la elución con acetonitrilo al 60 % en 0,1 % de ácido fórmico en agua para producir (E)-1-(2-etoxietoxi)-3-(2-nitrovinil)benceno **4** (120 mg, 0,506 mmol, 49 %) como un líquido gomoso incoloro. Sistema de TLC: diclorometano al 100 % - R_f: 0,50; LCMS: m/z = 238,31 (M+H)⁺

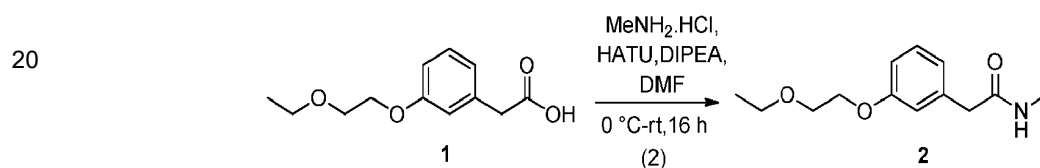
2-(3-(2-etoxietoxi)fenil)etan-1-amina (Cadena lateral-32)

A una solución agitada de (E)-1-(2-etoxietoxi)-3-(2-nitrovinil)benceno **4** (1,25 g, 5,27 mmol) en THF (15 ml) se le adicionó LAH en THF (1 M, 26,3 ml, 26,37 mmol) a 0 °C y luego se agitó a reflujo durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir 2-(3-(2-etoxietoxi)fenil)etan-1-amina, **cadena lateral-32** (310 mg, 1,483 mmol, bruto) como un líquido gomoso de color marrón rojizo. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f: 0,10; LCMS: m/z = 210,32 (M+H)⁺

Cadena lateral-33

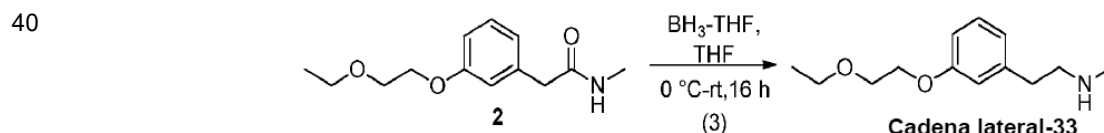


2-(3-(2-etoxietoxi)fenil)-N-metilacetamida (2)



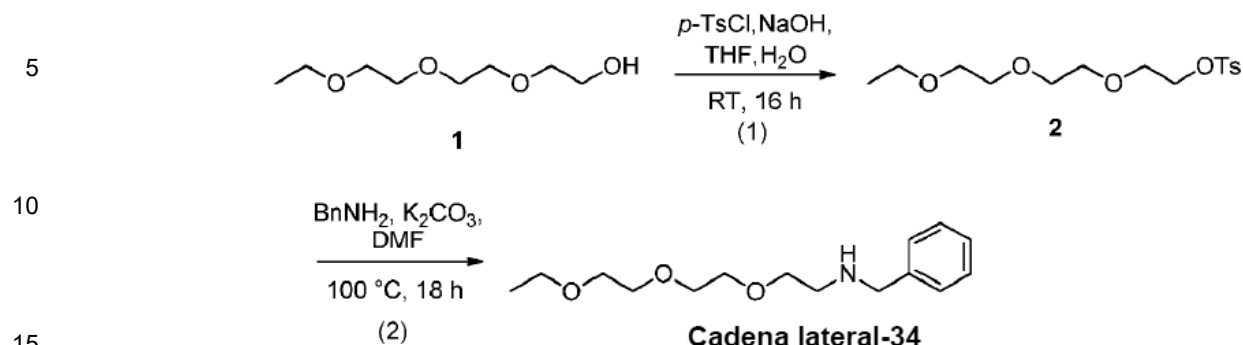
A una solución agitada de ácido 2-(3-(2-etoxietoxi)fenil)acético **1** (se informó la síntesis del Comp- **1** en la **cadena lateral-31**) (400 mg, 1,785 mmol) en DMF (5 ml) se le adicionó clorhidrato de metilamina (299 mg, 4,464 mmol), HATU (458 mg, 2,678 mmol) y DIPEA (1,24 ml, 7,143 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, los disolventes orgánicos se evaporaron y al residuo bruto se le adicionó agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 mediante la elución con metanol al 2 % en diclorometano para producir 2-(3-(2-etoxietoxi)fenil)-N-metilacetamida **2** (270 mg, 1,139 mmol, bruto) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: metanol al 5 % en diclorometano - R_f: 0,50; LCMS: m/z = 238,28 (M+H)⁺

2-(3-(2-etoxietoxi)fenil)-N-metiletan-1-amina (cadena lateral-33)

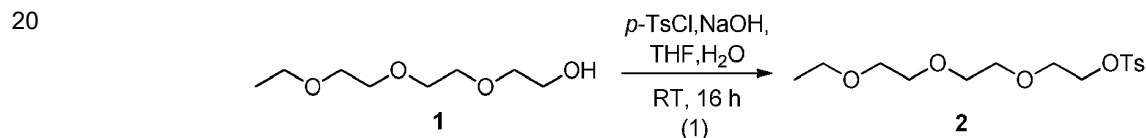


A una solución agitada de 2-(3-(2-etoxietoxi)fenil)-N-metilacetamida **2** (165 mg, 0,696 mmol) en THF (2 ml) se le adicionó BH₃-THF 1 M (2,08 ml, 2,088 mmol) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (20 ml) y se evaporaron los disolventes orgánicos. Al residuo bruto se le adicionó agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para producir 2-(3-(2-etoxietoxi)fenil)-N-metiletan-1-amina, **cadena lateral-33** (125 mg, 0,560 mmol, bruto) como un líquido marrón rojizo. Sistema de TLC: metanol al 5 % en diclorometano - R_f: 0,70

Cadena lateral-34

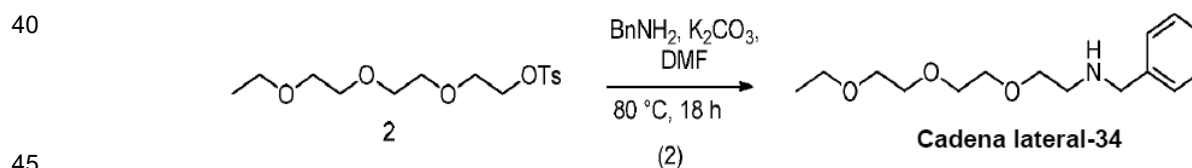


4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etilo (2)



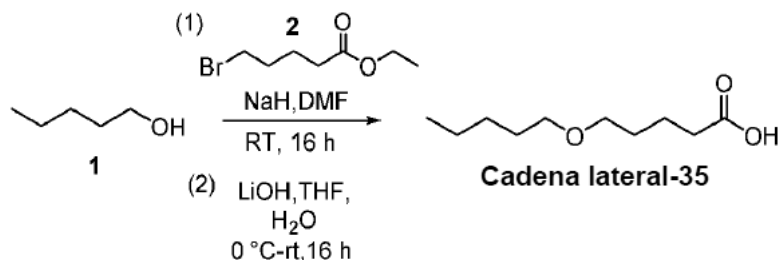
A una solución agitada de 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etan-1-ol **1** (8,5 g, 47,69 mmol) en THF (30 ml) se le adicionó NaOH (3,89 g, 97,415 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se enfrió a 0 °C, se le adicionó cloruro de p-toluenosulfonilo (11,63 g, 61,04 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del consumo del material de partida por TLC, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua helada (2 x 20 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de malla 100-200 mediante la elución con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para producir 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etilo **2** (4 g, 12,048 mmol, 25 % de rendimiento) como un líquido marrón. Sistema de TLC: acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo - R_f: 0,50.

N-bencil-2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etan-1-amina (Cadena lateral-34)

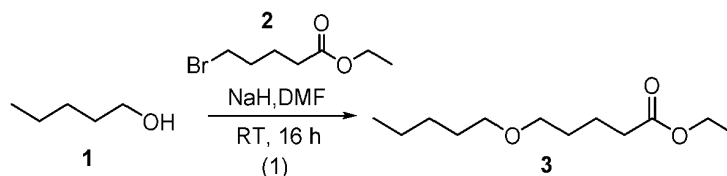


A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etilo **2** (500 g, 1,506 mmol) en DMF (5 ml) se le adicionó carbonato de potasio (2 g, 15,06 mmol) y bencilamina (273 mg, 2,409 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 80 °C durante 18 h. Una vez completada la reacción (según lo indicado por TLC), se adicionó agua helada a la mezcla de reacción (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida mediante la elución con metanol al 10 % en DCM para producir N-bencil-2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etan-1-amina, **cadena lateral 34** (500 mg, 0,93 mmol, 62 % de rendimiento) como un líquido amarillo. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f: 0,20

Cadena lateral-35

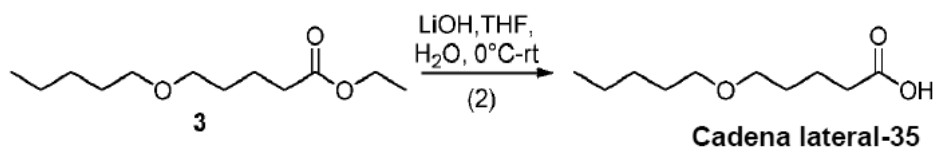


5-(pentiloxi)pentanoato de etilo (3)



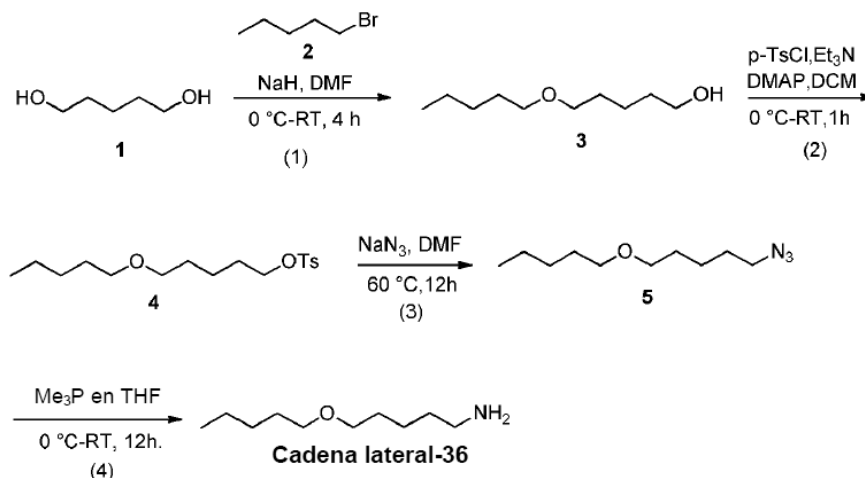
A una solución agitada de pentan-1-ol **1** (1,0 g, 11,36 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le adicionó NaH (450 mg, 11,63 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se le adicionó 5-bromopentanoato de etilo **2** (1,99 ml, 12,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de acetato de etilo al 2 % en hexanos para producir 5-(pentiloxi)pentanoato de etilo **3** (200 mg, 0,925 mmol, 8 % de rendimiento) como un líquido aceitoso amarillo pálido. Sistema LC: acetato de etilo al 5 % en hexanos - R_f : 0,30

Ácido 5-(pentiloxi)pentanoico (cadena lateral-35)

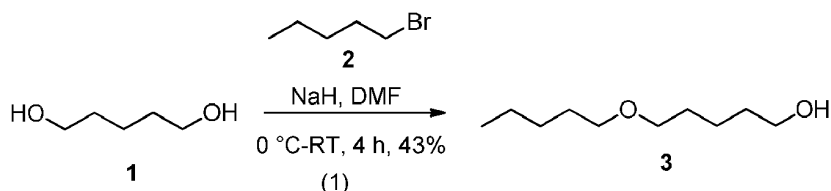


A una solución agitada de 5-(pentiloxi)pentanoato de etilo (200 mg, 0,92 mmol) en una mezcla de THF:H₂O (4: 1, 5 ml) se le adicionó hidróxido de litio (88 mg, 3,073 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo bruto se lavó con éter y se acidificó con una solución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se lavó con pentano (2 x 30 ml) para producir la **cadena lateral-35** (150 mg, 0,797 mmol, 86 % de rendimiento) como un líquido aceitoso. Sistema LC: acetato de etilo al 50 % en hexanos - R_f : 0,10; LCMS: m/z = 189,21 ($M+H$)⁺

Cadena lateral-36

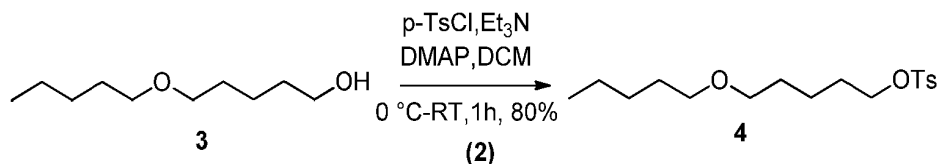


5-(pentiloxi)pentan-1-ol (3)



A una solución agitada de pentano-1,5-diol **1** (10 g, 96,153 mmol) en N, N-dimetilformamida (70 ml) se le adicionó 60 % de NaH (4,2 g, 105,768 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de 1-bromopentano (14,5 g, 96,153 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se adicionó a la mezcla de reacción anterior a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 100-200 mediante el uso de acetato de etilo al 20 % en hexanos para producir 5-(pentiloxi)pentan-1-ol **3** (7 g, 40,23 mmol, 43 % de rendimiento) como un líquido aceitoso amarillo pálido. Sistema LC: acetato de etilo al 50 % en hexanos - R_f: 0,50

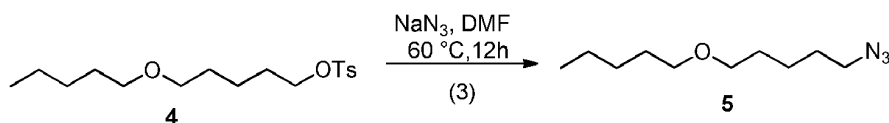
4-metilbencenosulfonato de 5-(pentiloxi)pentilo (4)



A una solución agitada de 5-(pentiloxi)pentan-1-ol **3** (4 g, 22,98 mmol) en DCM (40 ml) se le adicionó trietilamina (7 g, 68,94 mmol) a 0 °C y DMAP (0,28 g, 2,298 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Luego se enfrió a 0 °C, se le adicionó cloruro de p-toluenosulfonilo (6,58 g, 34,48 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua helada (2 x 200 ml), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida mediante la elución con acetato de etilo al 10 % en hexanos para producir 4-metilbencenosulfonato de 5-(pentiloxi)pentilo **4** (6 g, 18,29 mmol, 80 % de rendimiento) como un líquido aceitoso incoloro. Sistema LC: acetato de etilo al 20 % en hexanos - R_f: 0,50

1-azido-5-(pentiloxi)pentano (5)

5



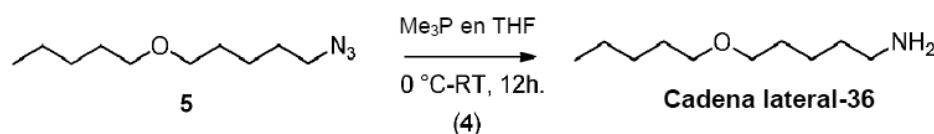
10

A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 5-(pentiloxi)pentilo **4** (4,0 g, 12,195 mmol) en DMF (30 ml) se le adicionó NaN_3 (1,2 g, 18,292 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 60 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos. Al residuo bruto se le adicionó agua (2 x 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante lavado con pentano (3 x 25 ml) para obtener 1-azido-5-(pentiloxi)pentano **5** (2,3 g, 11,55 mmol, 95 %) como un líquido aceitoso. Sistema de TLC: acetato de etilo al 20 % en hexanos R_f : 0,80

15

5-(pentiloxi)pentan-1-amina (Cadena lateral-36)

20



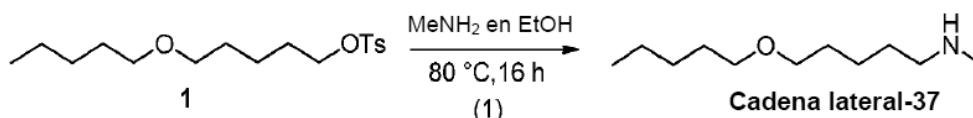
25

A una solución agitada de 1-azido-5-(pentiloxi)pentano (**5**) (2,3 g, 11,55 mmol) en THF: H_2O (30 ml) se le adicionó 1 M de $\text{P}(\text{Me})_3$ en THF (23 ml, 23,11 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, los disolventes orgánicos se evaporaron para producir 5-(pentiloxi)pentan-1-amina, **cadena lateral-36** (2,8 g, 16,185 mmol, en bruto) como un líquido aceitoso. Sistema LC: acetato de etilo al 50 % en hexanos - R_f : 0,10

30

N-metil-5-(pentiloxi)pentan-1-amina (Cadena lateral-37)

35



40

A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 5-(pentiloxi)pentilo **1** (la síntesis del Comp-1 se informó en la **cadena lateral-36**) (6 g, 18,29 mmol) en etanol (20 ml) en un tubo sellado se le adicionó 1 M de metilamina en etanol (91 ml, 91,45 mmol) a temperatura ambiente y luego se agitó a 80 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, se evaporaron los disolventes orgánicos. Al residuo bruto se le adicionó agua (2 x 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de trietilamina al 1 % en agua (200 ml), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar N-metil-5-(pentiloxi)pentan-1-amina (**Cadena lateral-37**) (2,6 g, 13,90 mmol, 76 %) como un líquido aceitoso amarillo pálido. Sistema LC: metanol al 10 % en diclorometano - R_f : 0,10

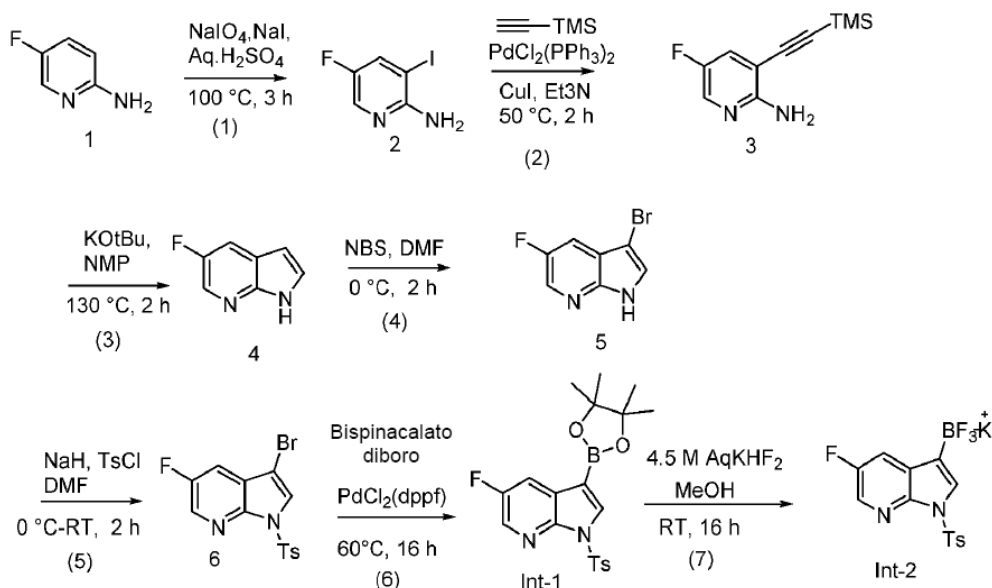
45

Ejemplo 2: Preparación de compuestos

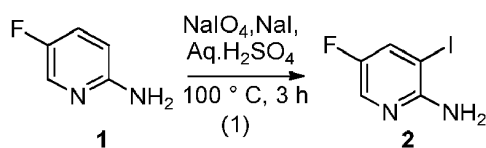
50

Más abajo, se muestran los ejemplos representativos de la síntesis de algunos de los compuestos descritos en la presente descripción, así como también los intermediarios usados para preparar estos compuestos. Ciertos términos usados en los esquemas de reacción mostrados más abajo se definen como sigue: SFC = separación quiral de fluido supercrítico preparativo; Borsm = basado en material de partida recuperado

Intermediario-013

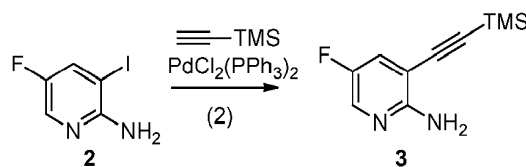


5-fluoro-3-iodopiridin-2-amina (2)

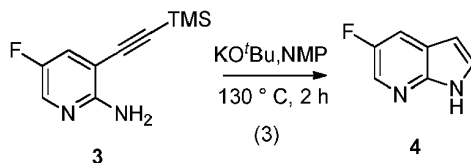


A una solución agitada de 5-fluoropiridin-2-amina (**1**) (10 g, 89,28 mmol) en 2 M aq. H₂SO₄ (150 ml) se le adicionó sodio meta peryodato (7,5 g, 35 mmol) a 0 °C y se calentó a 100 °C. Luego, se adicionó yoduro de sodio (13,5 g, 89,28 mmol) gota a gota en agua (30 ml) a la misma temperatura y se mantuvo durante 3 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (300 ml), se basificó con NaHCO₃ sólido (pH~8) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de tiosulfato de sodio (2 x 200 ml), agua (200 ml) seguido de una solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y se eluyó con acetato de etilo al 15-20 % en éter de petróleo para producir 5-fluoro-3-iodopiridin-2-amina (**2**) (12 g, 50 mmol, 56 %) como un sólido marrón. Sistema de TLC: EtOAc al 30 % en hexano R_f: 0,5 LCMS (ESI): m/z 239 [M+H]⁺

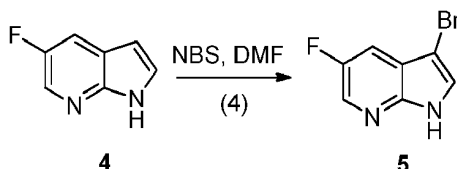
5-fluoro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (3)



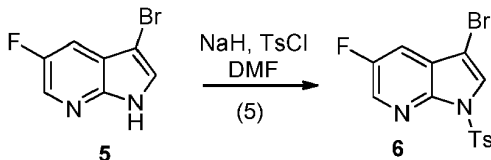
Una mezcla de 5-fluoro-3-iodopiridin-2-amina (Comp. 2) (12 g, 50 mmol), trimetilsililetrino (10 ml, 75 mmol) y trietilamina (40 ml) en DMF (20 ml) se desgasificó con argón durante 15 min. Luego, se adicionaron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (350 mg, 0,5 mmol) y CuI (280 mg, 1,5 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se lavó el lecho minuciosamente con acetato de etilo. El filtrado combinado se lavó con agua, solución de salmuera, se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo para obtener 5-fluoro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (**3**) (8 g, 38 mmol, 76 %) como un líquido espeso de color amarillo. Sistema de TLC: EtOAc al 20 % en hexano R_f: 0,4 LCMS (ESI): m/z 209 [M+H]⁺

5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (4)

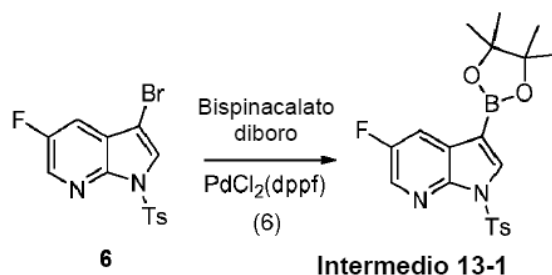
A una solución agitada de 5-fluoro-3-((trimetilsilil)etnil)piridin-2-amina (**3**) (500 mg, 2,4 mmol) en NMP (5 ml) se le adicionó terc-butóxido de potasio (430 mg, 3,8 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 2 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua helada (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener **5-fluoro-1H**-pirrolo[2,3-b]piridina (**4**) (200 mg, 1,47 mmol, 61 %) como un sólido de color marrón pálido. Sistema de TLC: EtOAc al 20 % en hexano R_f: 0,3 LCMS (ESI): m/z 137 [M+H]⁺.

3-bromo-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (5)

A una solución agitada de **5-fluoro-1H**-pirrolo[2,3-b]piridina (4,5 g, 33 mmol) en DMF (50 ml) se le adicionó NBS (6,4 g, 36 mmol) en porciones a 0 °C y se dejó por 2 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (100 ml), se filtró el sólido precipitado y se secó al vacío para producir 3-bromo-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**5**) (4,6 g, 21 mmol, 64 %) como un sólido marrón pálido. Sistema de TLC: EtOAc al 20 % en hexanos R_f: 0,5 LCMS (ESI): m/z 215 [M+H]⁺.

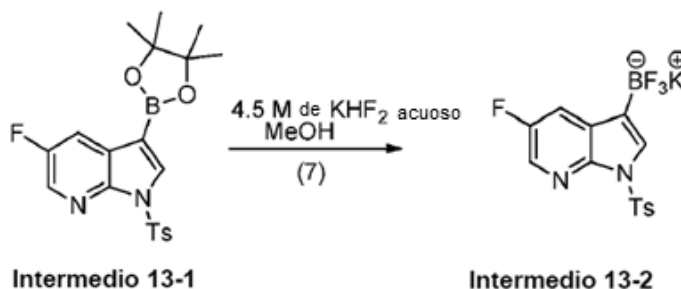
3-bromo-5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (6)

A una suspensión agitada de NaH (1,3 g, 34 mmol) en DMF (30 ml) se le adicionó 3-bromo-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina **5** (4,6 g, 21 mmol) en DMF a 0 °C. Después de 1 hora, se adicionó lentamente una solución de *p*-TsCl (5,7 g, 30 mmol) en DMF (20 ml) a la misma temperatura y se agitó durante 2 horas. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla se vertió en agua helada (200 ml) y se filtró el sólido precipitado y se secó para producir 3-bromo-5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**6**) (6,2 g, 16 mmol, 76 %) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: EtOAc al 10 % en hexano R_f: 0,8 LCMS (ESI): m/z 369 [M+H]⁺.

5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (Intermediario-13-1)

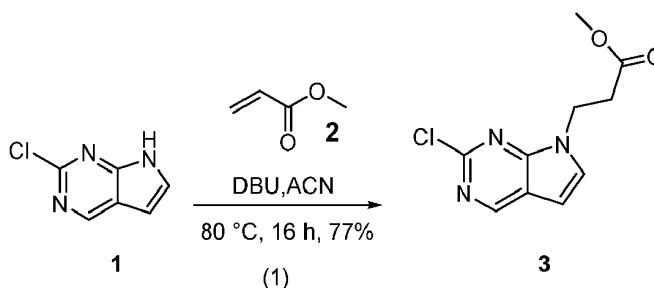
A una solución purgada con argón de 3-bromo-5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina **6** (1 g, 2,7 mmol) en dioxano (10 ml) se le adicionó bispinacalatodiboro (2 g, 8,1 mmol), acetato de potasio (0,8 g, 8,1 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,2 g, 0,27 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h en un tubo sellado. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida para producir 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**Intermediario 13-1**) (620 mg, 1,49 mmol, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco. Sistema de TLC: EtOAc al 20 % en hexano R_f: 0,3 LCMS (ESI): m/z 417 [M+H]⁺.

(5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)borato de trifluoropotasio (Intermedio-13-2)



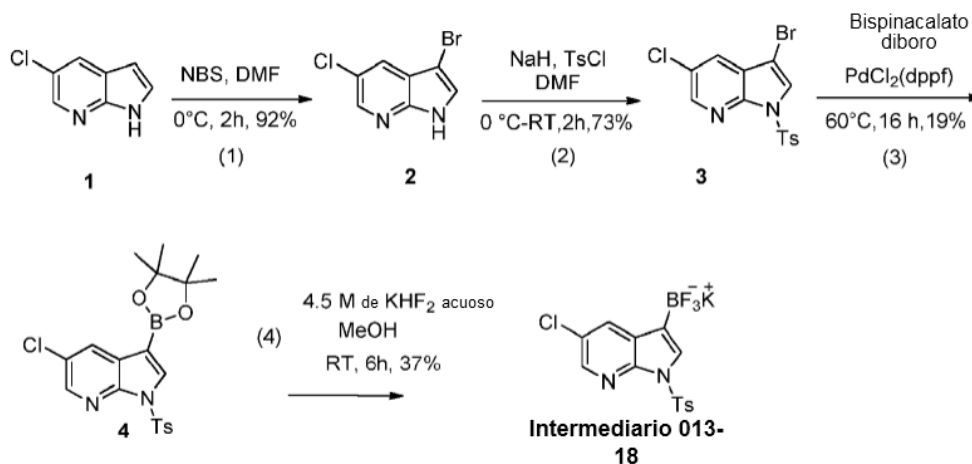
A una solución agitada de 5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**Intermediario-13-1**) (36 g, 0,086 mol) en MeOH (100 ml) se le adicionó KHF₂ 4,5 M (29 g, 0,389 mol) a TA y la mezcla se agitó durante 6 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se destiló junto con MeOH por 3-4 veces. El compuesto bruto se disolvió en acetona (200 ml) y se filtró para eliminar el sólido inorgánico no disuelto. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el compuesto bruto resultante se trituró con éter dietílico hasta que la mancha menos polar desapareció en TLC para obtener (5-fluoro-1-tosil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-3-il)borato de trifluoropotasio (**Intermediario-13-2**), 11 g, 27,7 mmol, 32 %, como un sólido marrón. Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM R_f: 0,1 LCMS (ESI): m/z 397 [M+H]⁺.

3-(2-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)propanoato de metilo

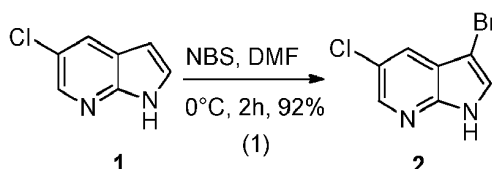


A una solución agitada de 2-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina **1** (1,0 g, 6,51 mmol) en ACN (8 ml) se le adicionó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,49 ml, 3,255 mmol) y acrilato de metilo (**2**) (0,7 ml, 7,812 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida para producir 3-(2-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)propanoato de metilo **3** (1,2 g, 5,02 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. Sistema de TLC: MeOH/DCM al 5 % R_f: 0,3 LCMS (ESI): m/z 240,2 (M+H)⁺.

Intermediario-013-18

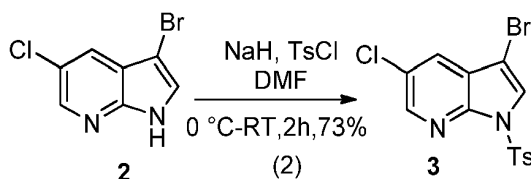


3-bromo-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2)



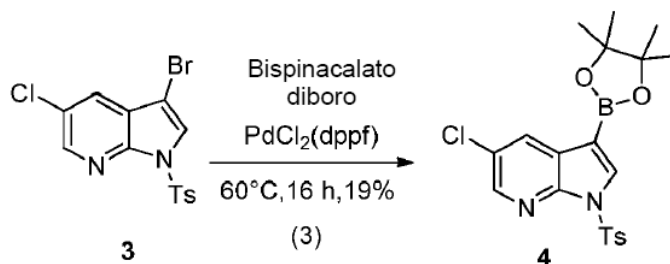
A una solución agitada de 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina **1** (5,0 g, 32,89 mmol) en acetona (50 ml) se le adicionó NBS (7,02 g, 39,46 mmol) en porciones a 0 °C y se agitó durante 2 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El bruto se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 3-bromo-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina **2** (7,0 g, 30,43 mmol, 92 %) en forma de un sólido de color marrón pálido. Sistema de TLC: EtOAc al 20 % en hexanos R_f: 0,5 LCMS (ESI): m/z 230,8 [M+H]⁺.

3-bromo-5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3)



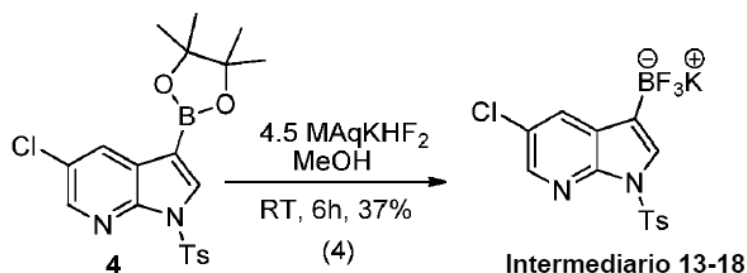
A una suspensión agitada de NaH (1,4 g, 58,33 mmol) en DMF (30 ml) se le adicionó 3-bromo-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina **2** (7,0 g, 30,43 mmol) en DMF a 0 °C. Después de 1 hora, se adicionó lentamente una solución de *p*-TsCl (6,3 g, 33,47 mmol) en DMF (20 ml) a la misma temperatura y se agitó durante 2 horas. Una vez completada la reacción (según lo indicado por TLC), la mezcla se vertió en agua helada (200 ml), se filtró el sólido precipitado y se secó para producir 3-bromo-5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **3** (8,5 g, 22,14 mmol, 73 %) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: EtOAc al 10 % en hexano R_f: 0,8 LCMS (ESI): m/z 386,4 [M+H]⁺

5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H -pirrol[2,3-b]piridina (4)



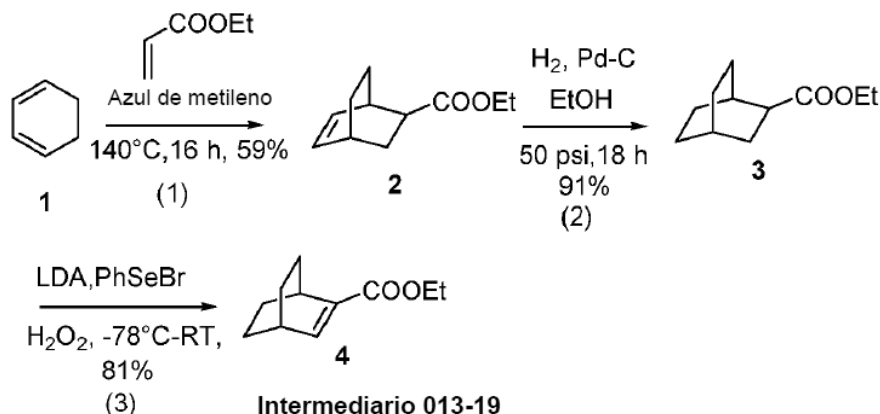
A una solución purgada con argón de 3-bromo-5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **3** (2,8 g, 7,29 mmol) en DMF (10 ml) se le adicionó bispinacolatodiboro (3,71 g, 14,58 mmol), acetato de potasio (2,14 g, 21,87 mmol) y PdCl₂(dppf) (678 mg, 0,729 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h en un tubo sellado. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía combinada rápida para producir 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **4** (602 mg, 1,39 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido blanco. Sistema de TLC: EtOAc al 20 % en hexano R_f: 0,3 LCMS (ESI): m/z 432,7 [M+H]⁺.

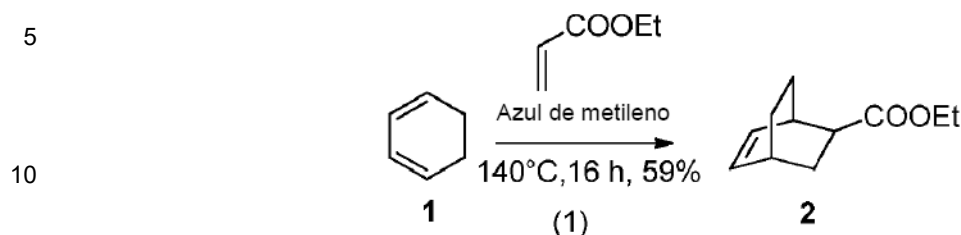
(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)trifluoroborato de potasio (13-int-18)



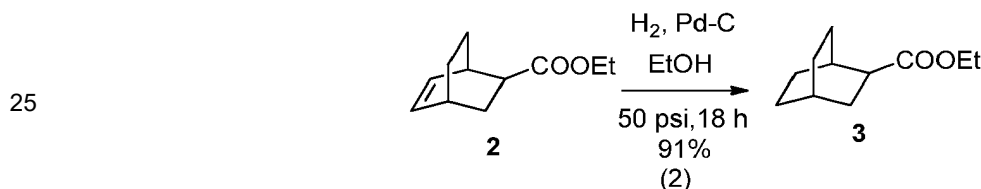
A una solución agitada de 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **4** (9,0 g, 20,83 mmol) en MeOH (50 ml) se le adicionó KHF₂ 4,5 M (7,32 g, 93,74 mmol) a TA durante 6 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se destiló junto con MeOH por 3-4 veces. El compuesto bruto se disolvió en acetona (100 ml) y se filtró el sólido inorgánico no disuelto. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se trituró con éter dietílico hasta que la mancha menos polar desapareció en TLC. Luego, el sólido se filtró y se secó para obtener (5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)borato de trifluoropotasio, **Intermediario 13-18** (3,2 g, 7,766 mmol, 37 %) como un sólido marrón. Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM R_f: 0,1 LCMS (ESI): m/z 351 [M-60]⁺.

Intermediario-013-19

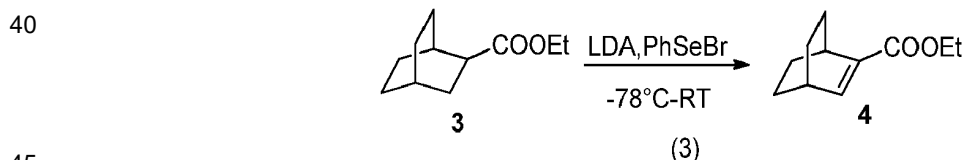


(1*R*,4*R*)-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxilato de etilo (2)

15 En un tubo sellado se colocaron ciclohexa-1,3-dieno **1** (15,0 g, 187,19 mmol), acrilato de etilo (18,74 g, 187,19 mmol) y azul de metileno (119 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se calentó a 140 °C durante 16 h. Después del consumo del material de partida, se obtuvo (1*R*,4*R*)-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxilato de etilo **2** (20,0 g, 111,11 mmol, 59 % de rendimiento) mediante destilación fraccionada (a 70 °C y 0,1 mmHg) como un aceite incoloro. ¹HNMR cumple. Sistema TLC: EA al 5 % en éter de petróleo R_f: 0,5

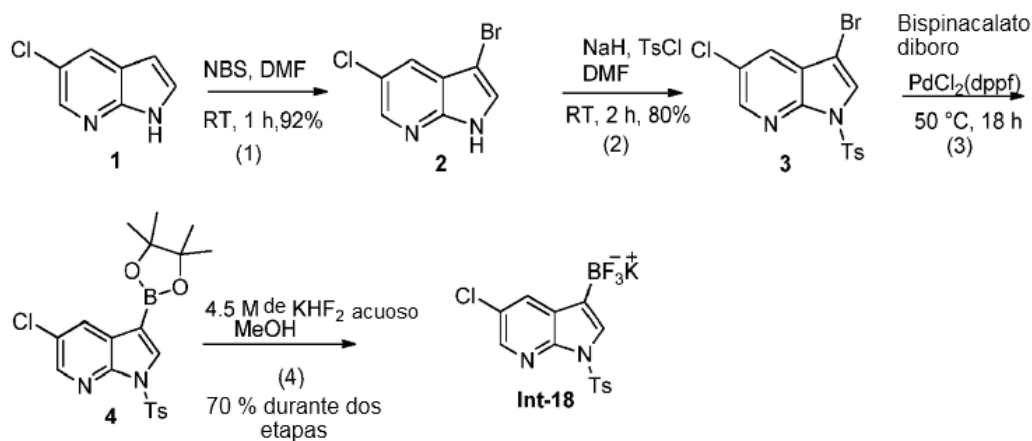
(1*S*,4*S*)-biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (3)

30 En un aparato agitador Parr, a una solución de (1*R*,4*R*) -biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxilato de etilo **2** (20,0 g, 111,11 mmol) en EtOH (100 ml) se le adicionó Pd/C al 10 % (2,0 g, 10 % p/p). La mezcla de reacción se agitó bajo gas H₂ a 50 psi durante 18 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se lavó el lecho a fondo con etanol. El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (1*S*,4*S*)-biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo **3** (18,5 g, 101,64 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H RMN cumple con el sistema TLC: EtOAc al 5 % en éter de petróleo R_f: 0,5

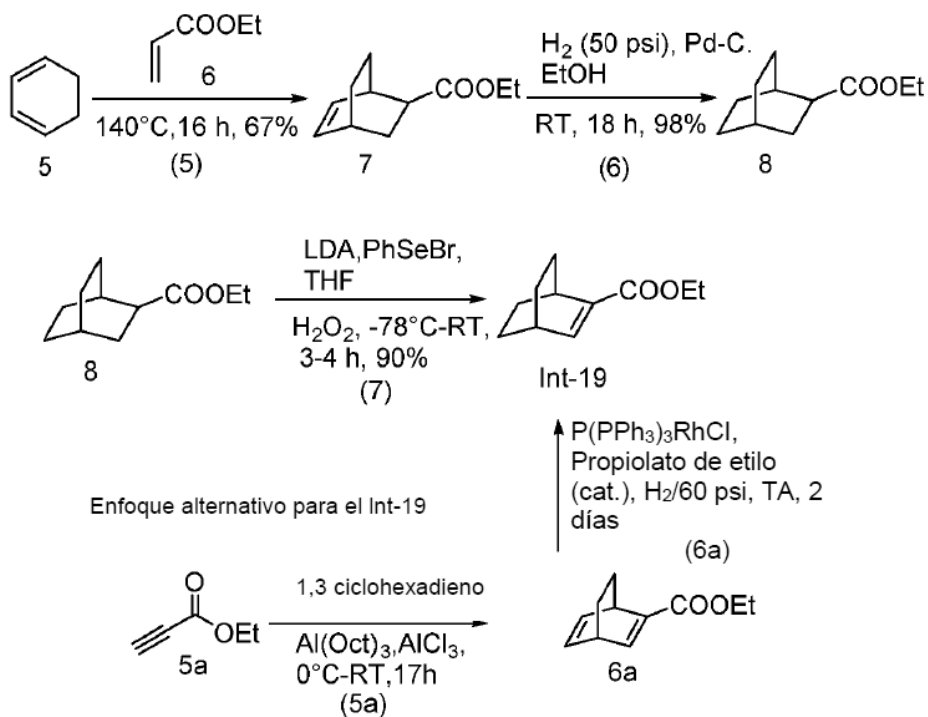
(1*S*,4*S*)-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxilato de etilo(4)

45 A una solución agitada de DIPA recién destilada (7,68 ml, 54,94 mmol) en THF (50 ml) se le adicionó una solución 2,5 M de n-BuLi (en hexano, 19,78 ml, 49,45 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. Se adicionó una solución de (1*S*,4*S*)-biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo **3** (5,0 g, 27,47 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Luego se adicionó una solución de PhSeBr (9,724 g, 41,20 mmol) en THF a -78 °C y se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 30 min. Luego se adicionó H₂O (35 ml), H₂O₂ (20 ml) en reposo con AcOH (7,5 ml) a 0 °C y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo y se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y se eluyó el compuesto con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo para producir (1*S*,4*S*)-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxilato de etilo **4** (4,02 g, 22,33 mmol, 81 % de rendimiento) como un líquido amarillo. Sistema de TLC: EtOAc al 5 % en éter de petróleo R_f: 0,5 LCMS (ESI): m/z 181,1 (M+H)⁺

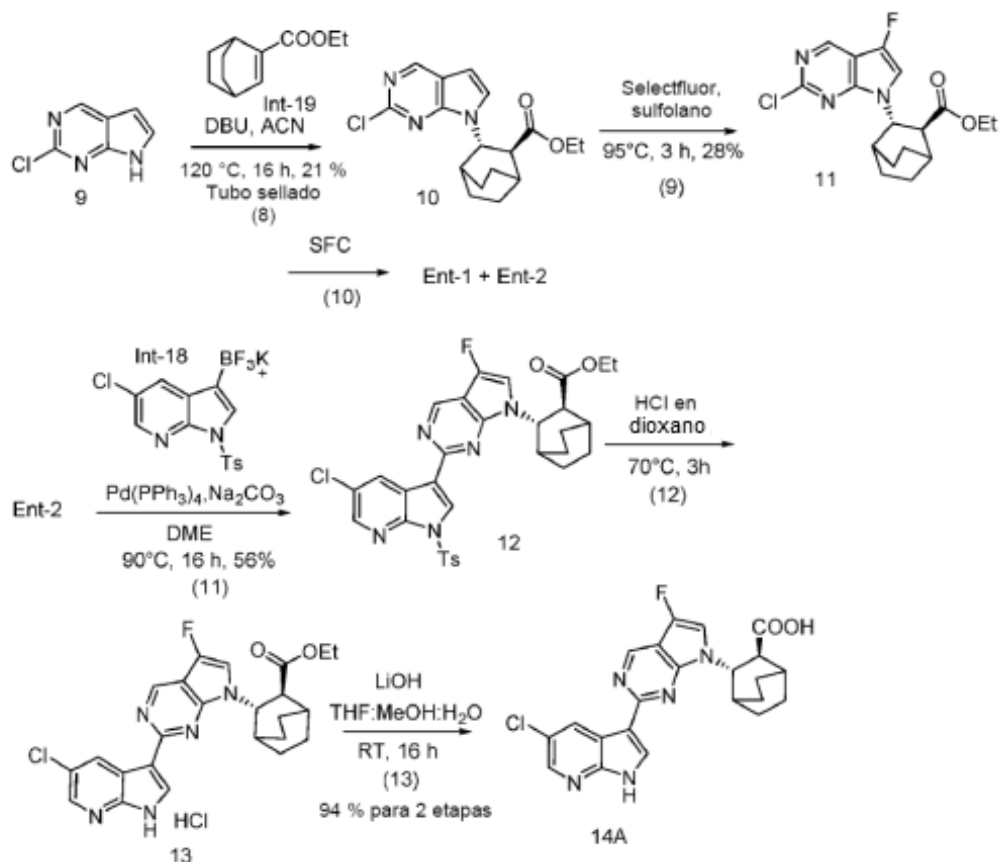
Síntesis de compuestos antiinfluenza



Síntesis del Int-19:

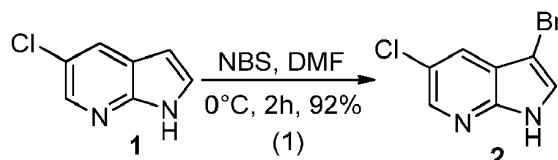


Compuesto 14A



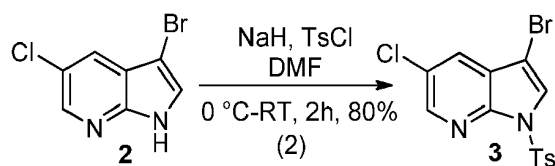
Preparación del Int-18

3-Bromo-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2)



A una solución agitada de 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**1**) (50 g, 0,3289 mol) en DMF (200 ml) se le adicionó N-bromosuccinimida (70,26 g, 0,3947 mol) mediante porciones a 0 °C y se agitó durante 2 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (600 ml) para formar un precipitado marrón que se filtró y se secó al aire para producir 3-bromo-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**2**) (70 g, 0,3043 mol, 92 % de rendimiento) como un sólido de color marrón pálido. Sistema de TLC: EtOAc al 20 % en hexano R_f : 0,5 LCMS (ESI): m/z 230,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

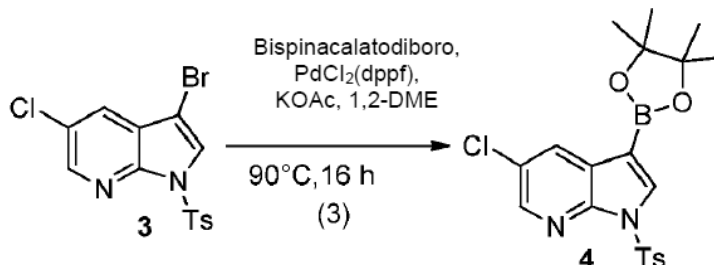
3-Bromo-5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3)



A una suspensión agitada de hidruro de sodio al 60 % (5,7 g, 143 mmol) se le adicionó 3-bromo-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**2**) (30 g, 130 mmol) en DMF (200 ml) a 0 °C. Después de 1 hora, se adicionó lentamente una solución de cloruro de 4-toluenosulfonilo (37,17 g, 195 mmol) en DMF (100 ml) a la misma temperatura y se agitó durante 2 h. Una vez completada la reacción (según lo indicado por TLC), la mezcla se vertió en agua fría (500 ml), se filtró el sólido precipitado y se secó bajo presión reducida para producir 3-bromo-5-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]

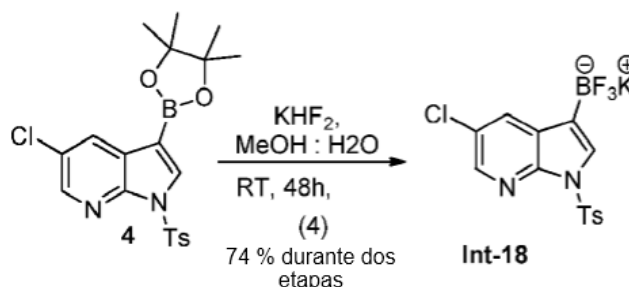
piridina (**3**) (40 g, 103 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: EtOAc al 10 % en hexano R_f: 0,8 LCMS (ESI): m/z 386,4 [M+H]⁺

5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**4**)



A una solución purgada con argón de 3-bromo-5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**3**) (2 x50 g, 129 mmol) en 1,2-DME (2x500 ml) se le adicionaron bispinacalatodiboro (2x49,6 g, 194 mmol), acetato de potasio (2x38,1 g, 389 mol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (2x9,4 g, 12,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, luego el filtrado se diluyó con agua helada (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener un residuo bruto (130 g). El compuesto bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin ninguna purificación. Sistema de TLC: EtOAc al 20 % en hexano R_f: 0,3

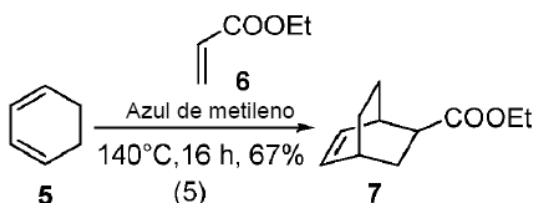
(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)trifluoroborato de potasio (Int-18)



A una solución agitada de 5-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**4**) (130 g (bruta)) en metanol (650 ml) se le adicionó fluoruro de hidrogenopotasio acuoso (164 g, 2,10 mol) en agua (260 ml) a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se destiló junto con metanol 2 veces. El compuesto bruto se disolvió en acetona (350 ml) y se filtró el sólido inorgánico no disuelto. El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener el compuesto bruto que se trituró con éter dietílico y DCM (hasta que la mancha menos polar desaparece en TLC) para producir (5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)trifluoroborato de potasio puro (**Int-18**) (80 g, 0,194 mol, 74 % de rendimiento) como un sólido marrón. Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM R_f: 0,2 LCMS (ESI): m/z 351 (para el ácido borónico correspondiente).

Preparación del Int-19

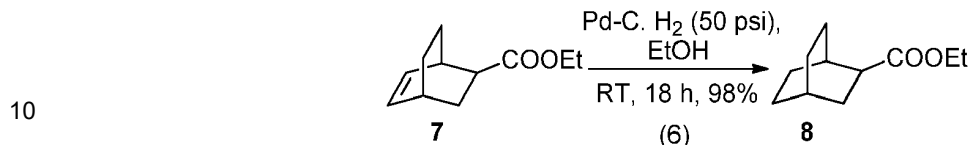
(1R,4R)biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxilato de etilo (**7**)



En un tubo sellado se colocaron ciclohexa-1,3-dieno (**5**) (48,0 g, 600,0 mmol), acrilato de etilo **6** (50,0 g, 500,0 mmol) y azul de metileno (320 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 16 h. Después del consumo del

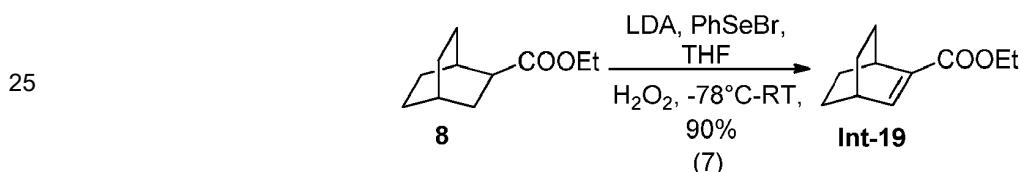
material de partida, (controlado por HRMN), la mezcla de reacción se destiló (destilación fraccionada a 70-80 °C y 0,1 mmHg) para producir (1*R*,4*R*)-bicyclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxilato de etilo (**7**) (60,0 g, 333,0 mmol, 67 % de rendimiento) como líquido incoloro.

5 **(1*S*,4*S*)-bicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**8**)**



15 En un aparato agitador Parr, a una solución de (1*R*,4*R*)-bicyclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxilato de etilo (**7**) (100,0 g, 555,0 mmol) en etanol (250 ml) se le adicionó Pd/C al 10 % (8,0 g, 8 % p/p). La mezcla de reacción se agitó bajo gas H₂ a 50 psi durante 16 h a temperatura ambiente. Después del consumo del material de partida, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con etanol (3x). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida para producir (1*S*,4*S*)-bicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**8**) (100 g, mmol, 98 % de rendimiento) como un líquido incoloro. Sistema de TLC: EtOAc al 5 % en éter de petróleo Rf: 0,5

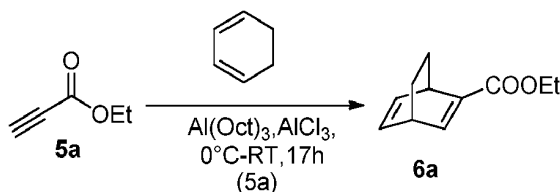
20 **(1*S*,4*S*)-bicyclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxilato de etilo (Intermediario-19)**



30 A una solución agitada de diisopropilamina recién destilada (69 ml, 494,5 mmol) en THF (230 ml) se le adicionó una solución de 2,5 M de *n*-butil litio (en hexano, 178 ml, 445,05 mmol) a -78 °C y se agitó durante 30 min, luego se dejó a 0 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se adicionó una solución de (1*S*,4*S*)-bicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**8**) (45,0 g, 247,25 mmol) en THF (45 ml) y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Luego se adicionó una solución de fenilselenilbromuro (75,85 g, 321,42 mmol) en THF (150 ml) a -78 °C y se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 30 min. Después del consumo del material de partida indicado por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (250 ml) y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). Luego, la capa orgánica se separó y se llevó a un matraz RB separado que se equipó con un condensador y se enfrió a 0 °C. Luego se adicionó agua (150 ml), peróxido de hidrógeno (100 ml) seguido de ácido acético (30 ml) a la misma temperatura muy lentamente (se observó exotermicidad y encharcamiento) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice 100-200) y se eluyó con acetato de etilo al 5-10 % en éter de petróleo para producir (1*S*,4*S*)-bicyclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxilato de etilo (**Int-19**) (40 g, 222 mmol, 90 % de rendimiento) como un líquido amarillo. Sistema de TLC: EtOAc al 5 % en éter de petróleo Rf: 0,5 LCMS (ESI): *m/z* 181,1 (*M*+*H*)⁺ Nota: también se usó cloruro de fenilselenilo (1,5 eq) en lugar de bromuro de fenilselenilo (1,3 eq).

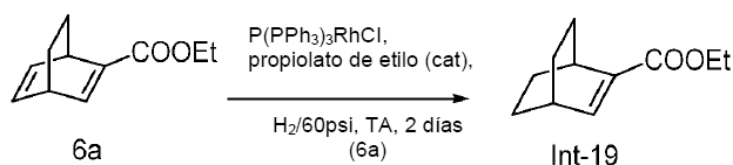
50 **Esquema alternativo para el Int-19**

(1*R*,4*S*)-bicyclo[2.2.2]octa-2,5-dieno-2-carboxilato de etilo (7a)



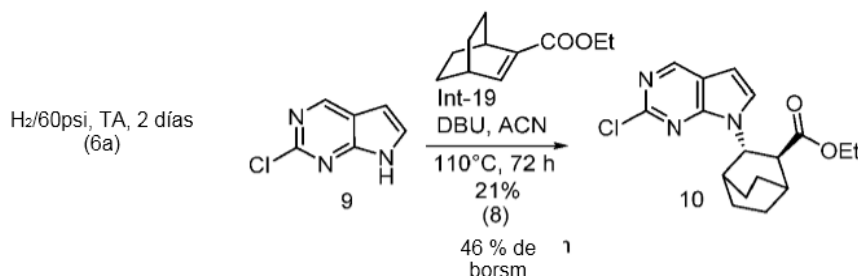
A una solución agitada de AlCl_3 (1,98 g, 14,270 mmol) en heptano (10 ml) se le adicionó trioctilaluminio (1 5 ml, 7,135 mmol) a 0 °C gota a gota y se continuó agitando a la misma temperatura durante 1 h. Se adicionó propiolato de etilo (**5a**) (2 g, 20,387 mmol) seguido de 1,3 ciclohexadieno (2,1 g, 26,50 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó agitar a TA durante 16 h. Una vez completada la reacción; La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con ácido oxálico al 10 % en agua (40 ml) [exotérmica observada], luego se extrajo con éter dietílico (2 X 30 ml), la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto. Este bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de SiO_2 (100-200) con el eluyente acetato de etilo al 3-5 % en hexano para producir (1R,4S)-biciclo[2.2.2]octa-2,5-dieno-2-carboxilato de etilo (**6a**) (2,5 g, 14,04 mmol) como líquido de color verde claro.

(1S,4S)-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxilato de etilo (Int-19)



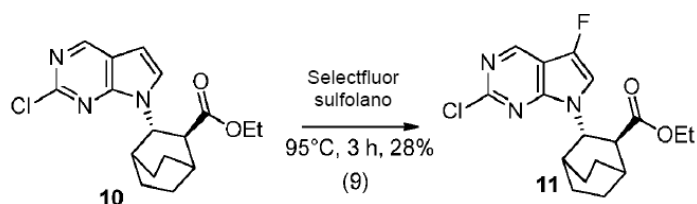
A una solución agitada de (1R,4S)-biciclo[2.2.2]octa-2,5-dieno-2-carboxilato de etilo (**6a**) (2,5 g, 14,04 mmol) en acetona (10 ml) se le adicionó el catalizador de Wilkinson (60 mg, 0,064 mmol) seguido de propiolato de etilo (50 μL , catalítico) y se transfirió a un hidrogenador. La reacción se mantuvo a 60 psi de presión de hidrógeno a TA durante 2 días. Una vez completada la reacción; La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetona. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto. Este bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de SiO_2 (100-200) con el eluyente acetato de etilo al 2-3 % en hexano para proporcionar (1S,4S)-biciclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxilato de etilo (**Intermediario-19**) (1,8 g, 10,04 mmol) como un líquido incoloro.

(2S,3S)-3-(2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (10)



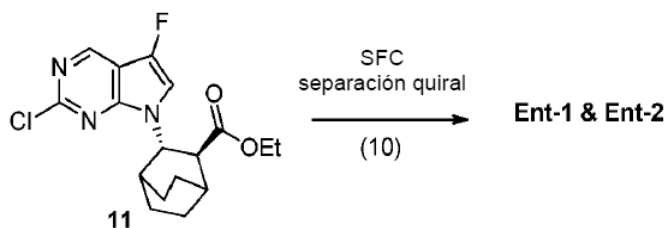
En un tubo sellado, a una solución de 2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina **9** (15,0 g, 97,7 mmol) en ACN (150 ml) se le adicionó DBU (14,85 g, 97,7 mmol) (Se observó una solución transparente de color amarillo pálido). Luego se adicionó (1S,4S)-biciclo[2.2.2] oct-2-eno-2-carboxilato de etilo **Int-19** (19,34 g, 107,49 mmol) a la misma temperatura y se calentó a 110 °C durante 24 h. Luego, se eliminó el ACN bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se trituró con éter dietílico (-100 ml) y se filtró para separar el material de partida **9** sin reaccionar y el sólido se lavó con éter dietílico (50 ml). Las capas de filtrado combinadas se concentraron bajo presión reducida y el compuesto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y se eluyó con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo para aislar el material de partida **Int-19** sin reaccionar (7 g), la elución adicional con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo produjo el (2S,3S)-3-(2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo **10** (7 g, 21,02 mmol, 21 %) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: EtOAc al 40 % en éter de petróleo Rf: 0,6 LCMS (ESI): m/z 334,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

(2S,3S)-3-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il) biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (11) (racémico)

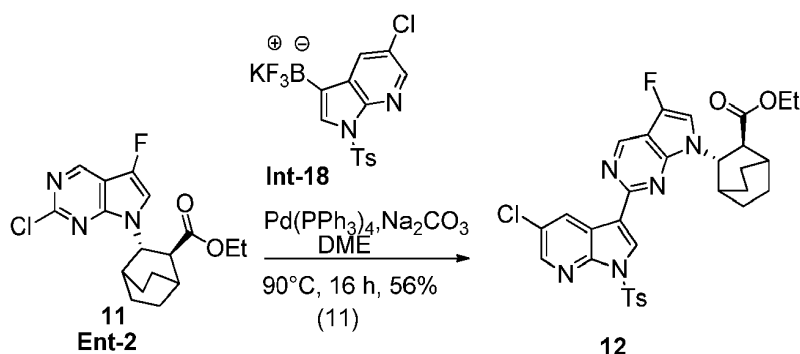


A una solución agitada de (2S,3S)-3-(2-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**10**) (4 g, 12,00 mmol) en sulfolano (40 ml) se le adicionó selectfluor (5,1 g, 14,4 mmol) a temperatura ambiente en 100 ml de RBF. El RBF se sumergió en un baño de aceite previamente calentado a 95 °C y se agitó durante 3 h. Después del consumo del material de partida según lo indicado por TLC, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), la capa orgánica se lavó con agua (50 ml), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se disolvió en éter dietílico y se lavó con agua fría para eliminar el sulfolano restante. La capa de éter se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice 230-400 y se eluyó el compuesto con acetato de etilo al 7 % en éter de petróleo para producir (2S,3S)-3-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**11**) (1,2 g, 3,41 mmol, 28 %) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: EtOAc al 20 % en éter de petróleo Rf: 0,5 LCMS (ESI): m/z 352,0 (M+H)⁺

(2S,3S)-3-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (11**) (Ent - 2)**

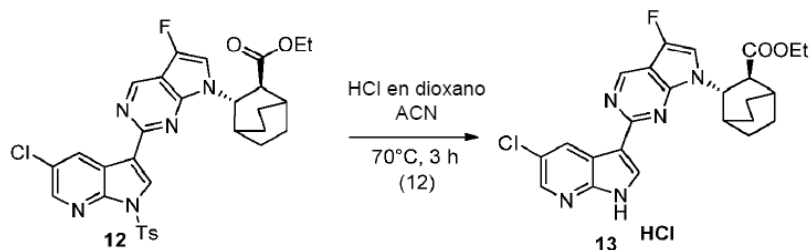


(2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (12**)**



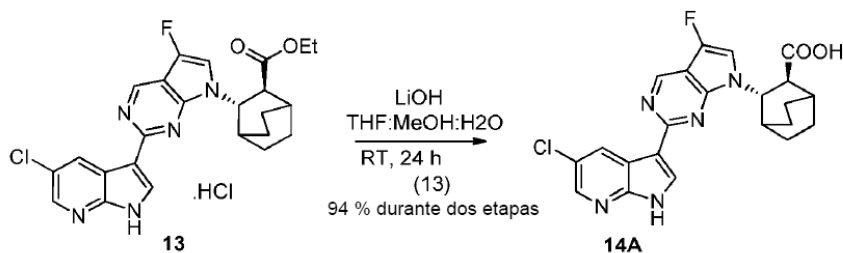
A una solución agitada de (2S,3S)-3-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato (**11**) (**Ent-2**) (1,5 g, 4,27 mmol), **Int-18** (3,85 g, 9,39 mmol) y carbonato de sodio (2,26 g, 21,35 mmol) en agua (10 ml) y 1,2-DME (50 ml) se desgasificó con argón durante 15 min. A continuación, se adicionó tetraquis (trifenilfosfina) paladio (1,48 g, 1,28 mmol) y se desgasificó de nuevo con argón durante 30 min. La reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 70 ml), los productos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y el compuesto eluido con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para producir (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**12**) (1,5 g, 2,41 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: EtOAc al 40 % en éter de petróleo Rf: 0,4 LCMS (ESI): m/z 621,9 (M+H)⁺

Sal de hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (13)

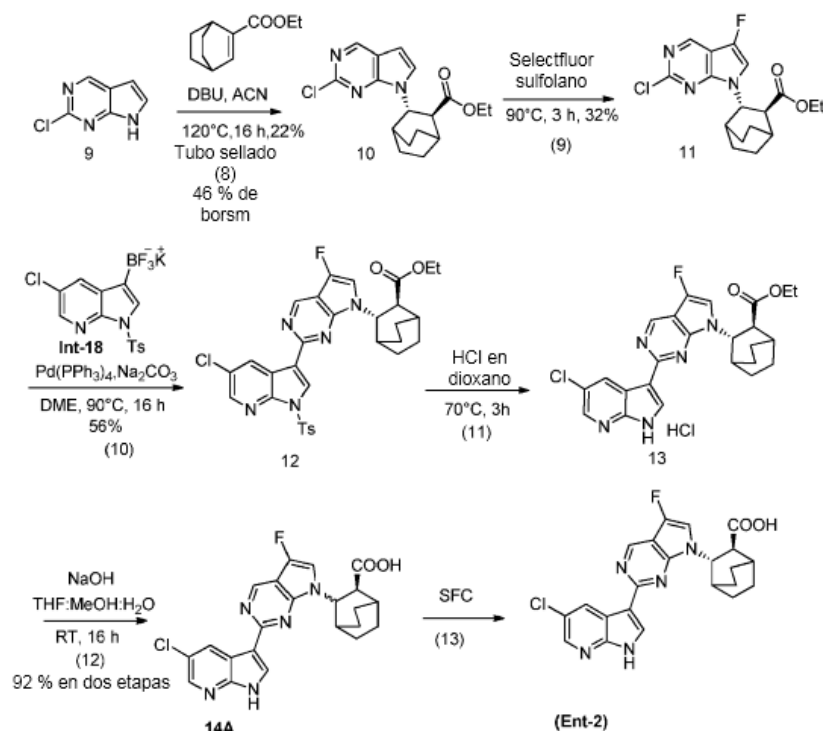


En un tubo sellado una solución de (2S,3S)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**12**) (3,0 g, 4,83 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le adicionó 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (15 ml), se cerró la tapa herméticamente en un tubo sellado y se calentó a 70 °C durante 3 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (50 ml) para formar un precipitado amarillo, se filtró y se secó para producir la sal de hidrocloreto de (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**13**) (2,5 g, sal de HCl) en forma de un sólido amarillo. Sistema de TLC: acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo Rf: 0,2 LCMS (ESI): m/z 468,0 (M+H)⁺

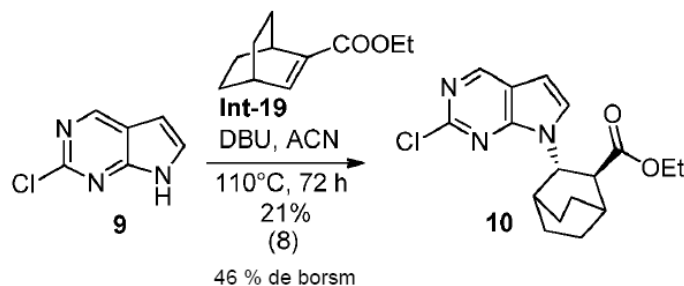
Ácido (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (14A)



A una solución agitada de sal de hidrocloreto de (2S, 3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo [2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**13**) (2,5 g, 4,97 mmol) en THF (30 ml) y MeOH (10 ml) se le adicionó una solución de hidróxido de litio.H₂O (2,08 g, 49,7 mmol) en agua (10 ml) a 0 °C, luego se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el bruto se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl 6 N para ajustar pH~3 para formar un sólido blanquecino, se filtró el sólido y se lavó con agua, se secó al aire para producir ácido (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (2,0 g, 4,55 mmol, 94 % durante dos etapas) como un sólido blanquecino. **Sistema de TLC:** MeOH al 10 % en DCM **Rf:** 0,5 **LCMS** (ESI): m/z 424,14 (M+H)⁺

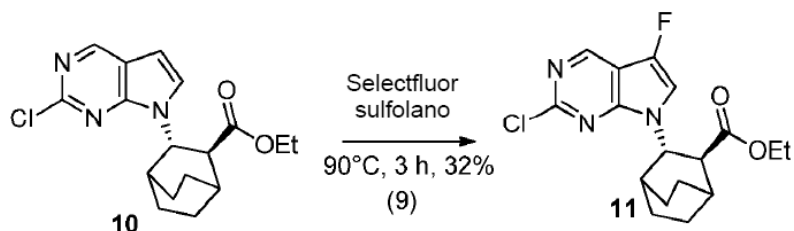


(2S,3S)-3-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (10)



En un tubo sellado, a una solución de 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **9** (15,0 g, 97,7 mmol) en ACN (150 ml) se le adicionó DBU (14,85 g, 97,7 mmol) (Se observó una solución transparente de color amarillo pálido). Luego se adicionó (1S,4S)-biciclo[2.2.2] ct-2-eno-2-carboxilato de etilo **Int-19** (19,34 g, 107,49 mmol) a la misma temperatura y se calentó a 110 °C durante 24 h. Luego, se eliminó el ACN bajo presión reducida, el residuo se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se trituro con éter dietílico (-100 ml) y se filtró para separar el material de partida **9** sin reaccionar y el sólido se lavó con éter dietílico (50 ml). Las capas de filtrado combinadas se concentraron bajo presión reducida y el compuesto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y se eluyó con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo para aislar el material de partida **Int-19** sin reaccionar (7 g), la elución adicional con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo produjo el (2S,3S)-3-(2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo **10** (7 g, 21,02 mmol, 21 %) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: EtOAc al 40 % en éter de petróleo Rf: 0,6 LCMS (ESI): m/z 334,1 (M+H)⁺

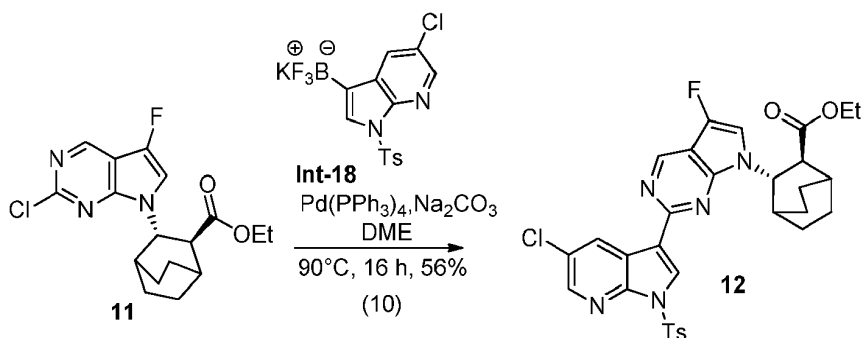
(2S,3S)-3-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (11)



A una solución agitada de (2S,3S)-3-(2-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**10**) (3 g, 9,00 mmol) en sulfolano (30 ml) se le adicionó Selectfluor (3,82 g, 10,8 mmol) y a temperatura ambiente. La reacción se sumergió en un baño de aceite previamente calentado y se mantuvo a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml), se lavó la capa orgánica con agua (30 ml), solución de salmuera (35 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se filtró a través de un tapón pequeño de sílice mediante el uso de EtOAc al 7-15 % en éter de petróleo y el bruto después de concentrado se volvió a purificar por cromatografía en columna mediante el uso de sílice 230-400 y el compuesto eluido con acetato de etilo al 7 % en éter de petróleo para producir (2S,3S)-3-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**11**) (1,0 g, 2,84 mmol, 31 %) como un sólido blanquecino. **Sistema de TLC:** EtOAc al 20 % en éter de petróleo **Rf:** 0,5 **LCMS** (ESI): m/z 352,0 (M+H)⁺

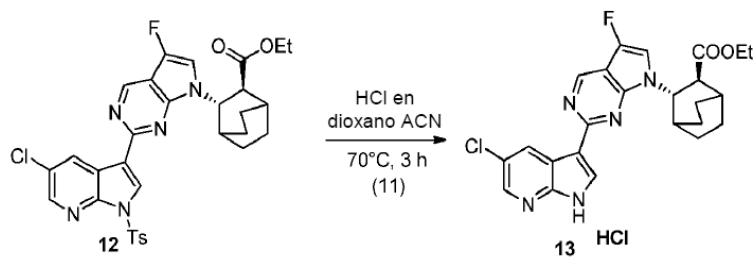
(2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (12**)**

d]pirimidin-7-



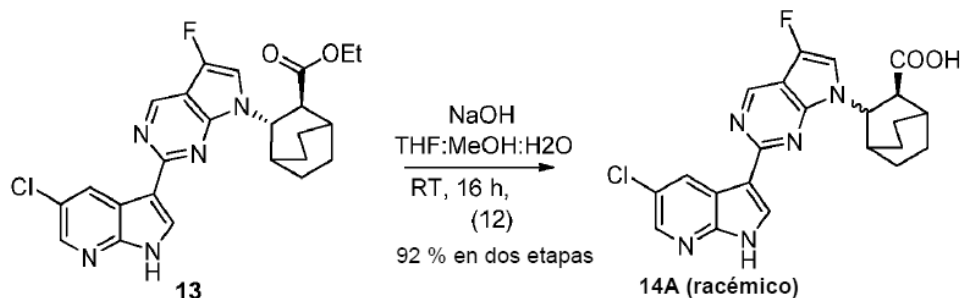
A una solución agitada de (2S,3S)-3-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**3**) (3 g, 8,54 mmol), **Int-18** (7,747 g, 18,8 mmol) y carbonato de sodio (4,52 g, 42,73 mmol) en agua (25 ml) y 1,2-DME (100 ml) se le desgasificó con argón durante 15 min. A continuación, se adicionó tetraquis (trifenilfosfina) paladio (1,48 g, 1,28 mmol) y se desgasificó de nuevo con argón durante 10 min. La reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 ml), los componentes orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y el compuesto eluido con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para producir (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**12**) (3 g, 4,83 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. **Sistema de TLC:** EtOAc al 40 % en éter de petróleo **Rf:** 0,4 **LCMS** (ESI): m/z 621,9 (M+H)⁺

Sal de hidrocloreuro de (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (13**)**



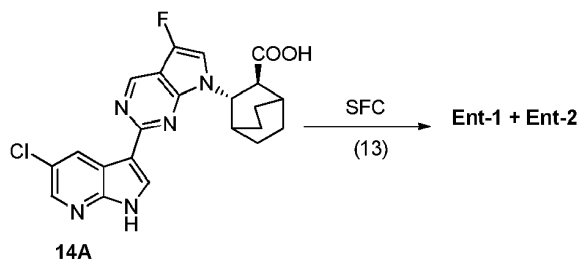
En un tubo sellado, una solución de (2S,3S)-3-(5-fluoro-2-(5-fluoro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**12**) (8,0 g, 12,88 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le adicionó 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (25 ml), se cerró bien la tapa y se calentó a 70 °C durante 3 h. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (50 ml) para formar un precipitado amarillo que se filtró y se secó al vacío para producir la sal de hidrocloreuro de (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**13**) (7,5 g) como un sólido amarillo. Sistema de TLC: acetato de etilo al 40 % en éter de petróleo Rf: 0,2 LCMS (ESI): m/z 468,0 (M+H)⁺

Ácido (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (14A racémico)



A una solución agitada de la sal de hidrocloreuro de (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**13**) (7,5 g, 14,89 mmol) en THF (75 ml) y MeOH (25 ml) se le adicionó una solución de sodio hidróxido (2,97 g, 74,47 mmol) en agua (25 ml) a 0 °C, luego se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el bruto se acidificó con HCl 1 N para ajustar el PH-3 para formar un precipitado blanco, se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para producir el ácido (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (5,2 g, 11,84 mmol, 92 % de rendimiento global para las dos etapas) como un sólido blanquecino. Nota: Se observó 4 % de transesterificación en LCMS, luego se usó hidróxido de litio en lugar de hidróxido de sodio, donde no se observó transesterificación. Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM Rf: 0,5 LCMS (ESI): m/z 440,14 (M+H)⁺

Ácido (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (Enantiómeros 14A)

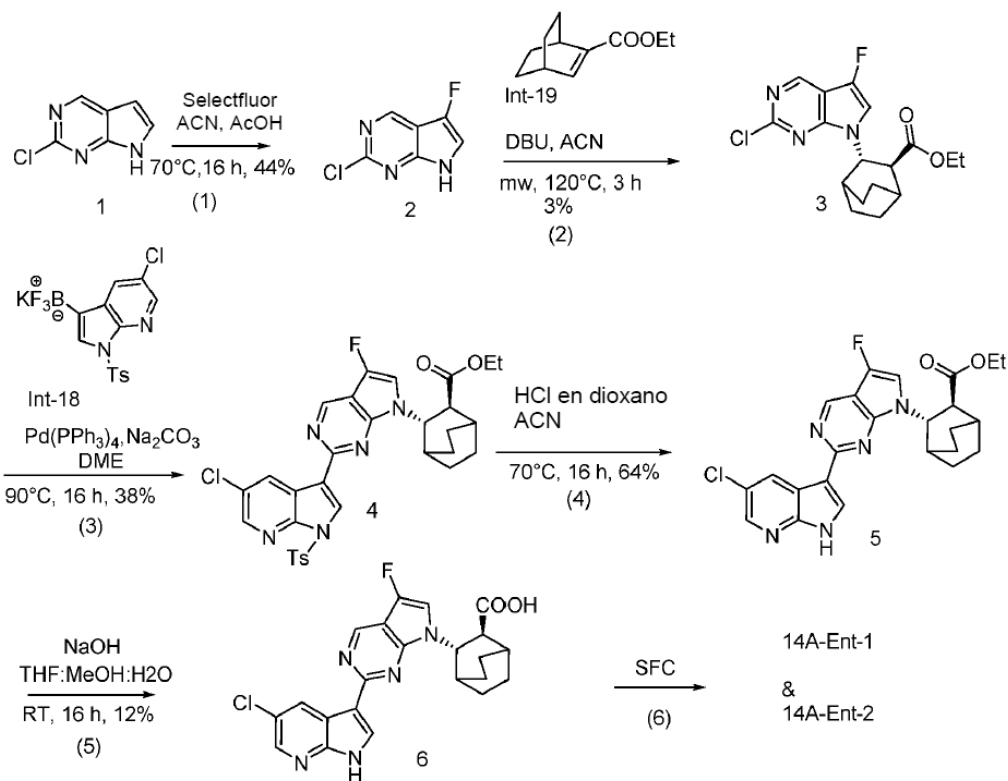


3,6 g de ácido (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico racémico (**14A**) se separaron mediante SFC quiral mediante el uso de una columna como Chiralcel-OD-H (250 x 30) mm, 5 μ para producir ácido (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (**14A**) (1 g, 95,8 % ee) como un sólido

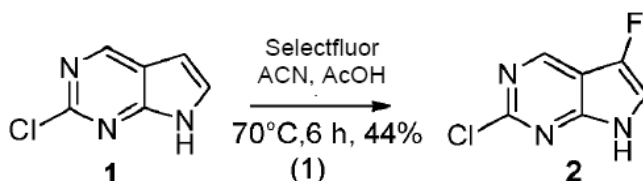
blanquecino. **Nota:** Se volvió a purificar 1,0 g/95,8 % ee de **14A** mediante SFC Chiralcel-AD-H para obtener (600 mg/99,04 % ee) como un sólido blanquecino.

Esquema de reacción que implica la fluoración antes de la adición de Michael

Enantiómeros 1 y 2 14A

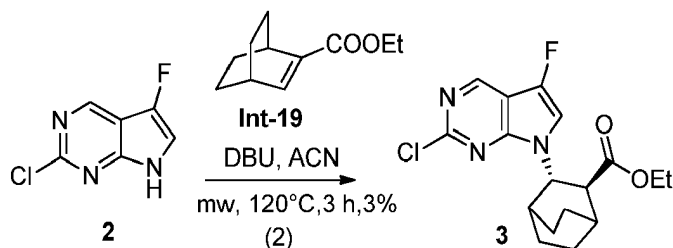


2-cloro-5-fluoro-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (2)



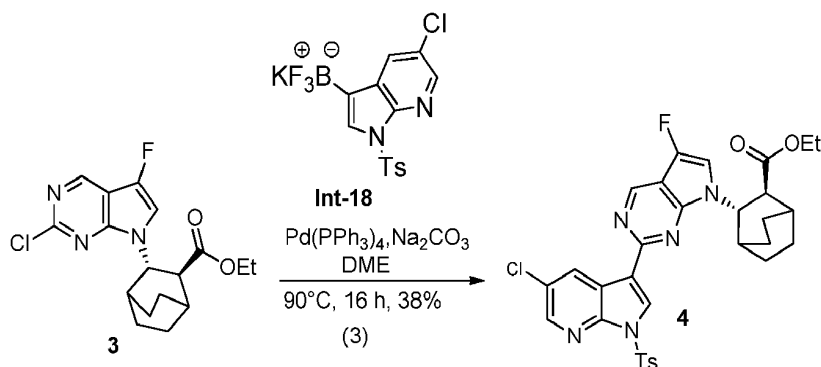
A una solución agitada de 2-cloro-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (1) (5,0 g, 32,57 mmol) en acetonitrilo (250 ml) y ácido acético (50 ml) se le adicionó 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanobis (**tetrafluoroborato**) (Selectfluor) (17,29 g, 48,85) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 6 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se concentró bajo presión reducida, el compuesto bruto se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 250 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 2-cloro-5-fluoro-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (**2**) (2,45 g, 14,32 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón. Sistema de TLC: EtOAc al 50 % en éter de petróleo Rf: 0,6 LCMS (ESI): m/z 172,0 (M+H)⁺

(2S,3S)-3-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (3)



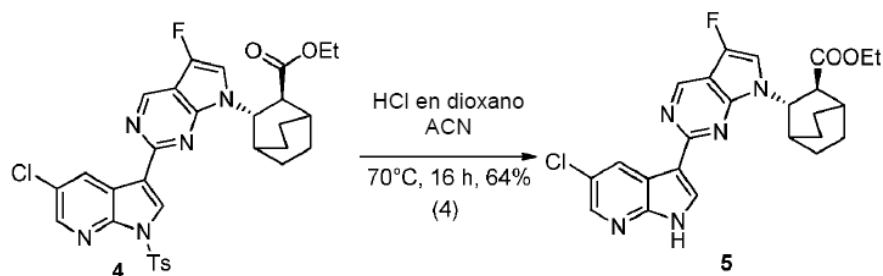
En un vial de microondas a una solución de (1S,4S)-bicyclo[2.2.2]oct-2-eno-2-carboxilato de etilo (**Int-19**) (1,157 g, 6,43 mmol) en ACN (7 ml) se le adicionó 2-cloro-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (**2**) (1,0 g, 5,84 mmol) y DBU (0,887 g, 5,84 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo en microondas a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. El compuesto bruto se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), los productos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo para producir (2S,3S)-3-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)bicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**3**) (50 mg, 0,14 mmol, 3 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Nota: Se recuperaron aproximadamente 700 mg del Int-19. Sistema de TLC: EtOAc al 20 % en éter de petróleo Rf: 0,6 LCMS (ESI): m/z 352,1 (M+H)⁺

(2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)bicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**4**)



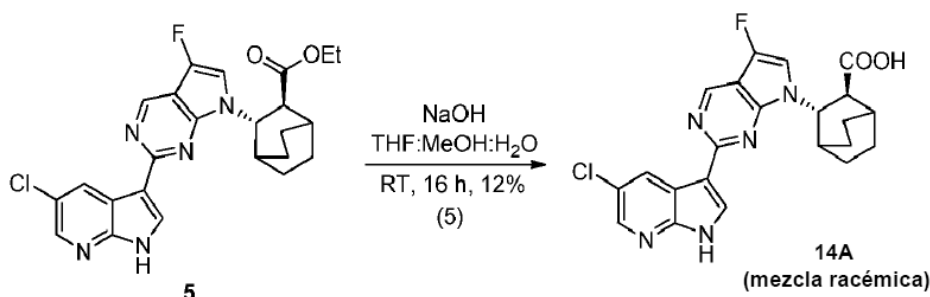
Una solución de (2S,3S)-3-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)bicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo **3** (95 mg, 0,2706 mmol), **Int-18** (334,5 mg, 0,812 mmol) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M (4 ml) en 1,2-DME (16 ml) se desgasificó con argón durante 15 min. Luego, se adicionó tetraquis (trifenilfosfina) paladio (31 mg, 1,3535 mmol) y se calentó a 90 °C durante 16 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml), solución de salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de sílice 100-200 y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo para producir (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)bicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo **4** (65 mg, 0,1046 mmol, 38,6 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: EtOAc al 30 % en éter de petróleo Rf: 0,3 LCMS (ESI): m/z 622,42 (M+H)⁺

(2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)bicyclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**5**)



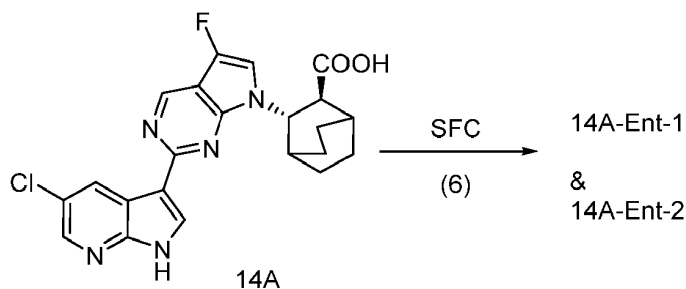
A una solución agitada de (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1-tosil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo **4** (65 mg, 0,1046 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le adicionó 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1 ml) a temperatura ambiente a 70 °C durante 16 h en un sello. Una vez completada la reacción según lo indicado por TLC, el disolvente volátil se eliminó al vacío. El bruto se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (2 x 50 ml) y se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para producir (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**5**) (31 mg, 0,066 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: MeOH al 5 % en DCM Rf: 0,4 LCMS (ESI): m/z 468,21 (M+H)⁺

Ácido (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (**14A**, mezcla racémica)



A una solución agitada de (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxilato de etilo (**5**) (25 mg, 0,0535 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) se le adicionó una solución hidróxido de sodio 2M (1 ml) a 0 °C. Luego se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se concentraron los volátiles al vacío. El bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir ácido (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (**14A**) (Mezcla racémica) (3,0 mg, 0,0068 mmol, 12 %) como un sólido blanquecino. Sistema de TLC: MeOH al 10 % en DCM Rf: 0,3 LCMS (ESI): m/z 440,21 (M+H)⁺

Ácido (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (Enantiómeros 1 y 2 de **14A**)



100 mg de ácido (2S,3S)-3-(2-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-fluoro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (**14A**) (Mezcla racémica) se solubilizaron en acetonitrilo, etanol y diclorometano separados cada enantiómero por Thar SFC-200-005 y mediante el uso de una columna como Chiralcel-OD-H (250 x 30) mm, 5 μ y se eluyeron con metanol al 100 %. Las fracciones del enantiómero se recogieron y concentraron bajo presión reducida, se secaron para producir 14A ENT-1 (20 mg) y 14A ENT-2 (20 mg) como sólidos blanquecinos.

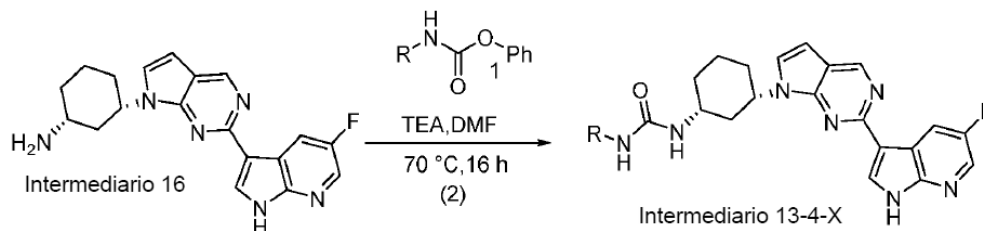
Condiciones de separación quiral de fluido supercrítico (SFC) preparativo:

5	Columna/dimensiones	: Chiralcel OD-H (250 X30) mm, 5µ
	% de CO2	: 65,0 %
	% Cosolvente	: 35,0 % (metanol al 100 %)
	Flujo total	: 70,0 g/min
	Contrapresión	: 100,0 bar
	UV	: 273 nm
10	Tiempo de pila	: 3,6 min
	Carga/Inyección	: 1,7 mg
Solubilidad: ACN+DCM+Etanol		
Núm. total de inyecciones: 60		

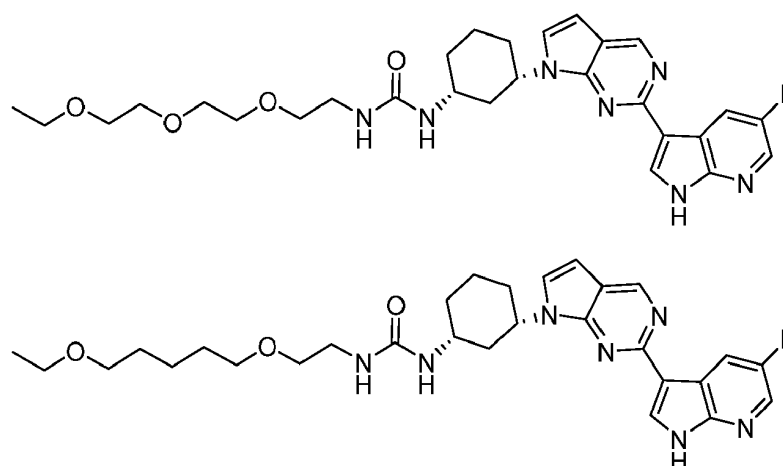
Condiciones de separación quiral de fluido supercrítico (SFC) preparativo:

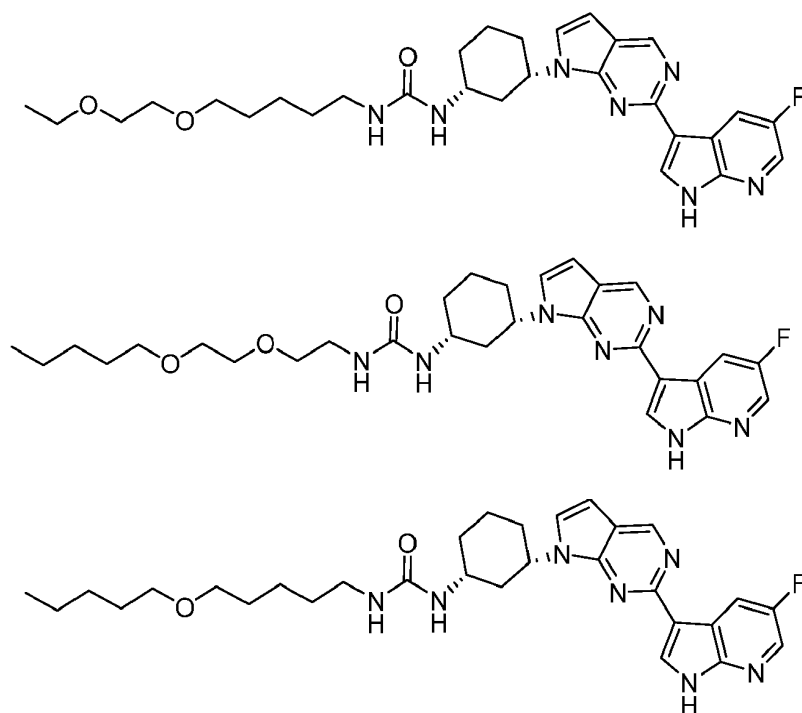
20	Columna/dimensiones	: Chiralcel OD-H (250 X30) mm, 5µ
	% de CO2	: 65,0 %
	% Cosolvente	: 35,0 % (metanol al 100 %)
	Flujo total	: 70,0 g/min
	Contrapresión	: 100,0 bar
	UV	: 273 nm
	Tiempo de pila	: 3,6 min
25	Carga/Inyección	: 1,7 mg
	Solubilidad: ACN+DCM+Etanol	
	Núm. total de inyecciones: 60	

Preparación del intermediario 13-4-X y compuestos finales derivados de este intermediario

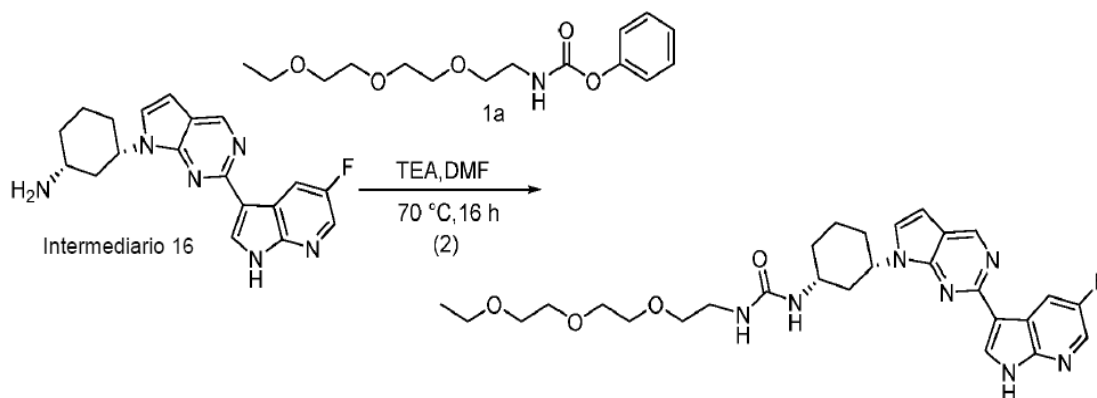


Compuestos diana



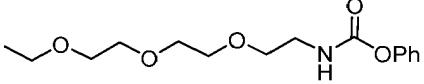
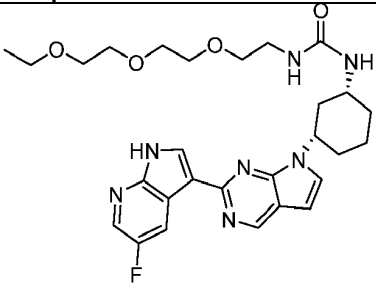
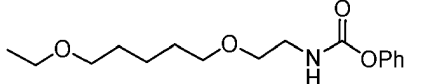
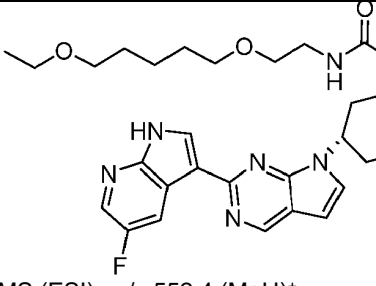
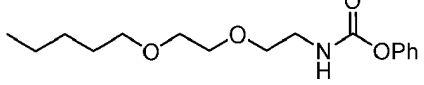
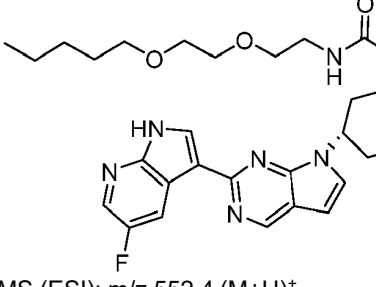
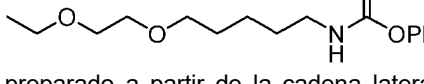
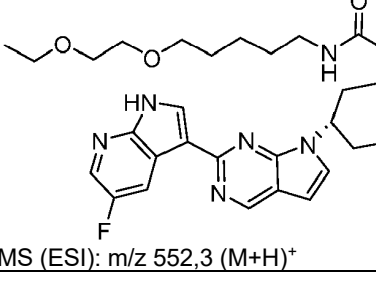
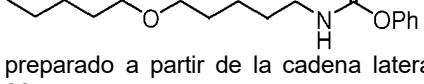
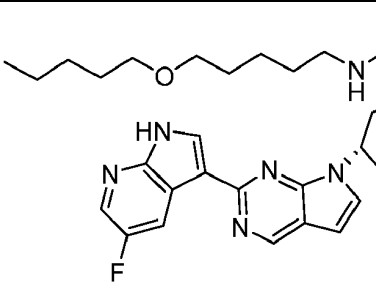


1-(2-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)etil)-3-((1R,3S)-3-(2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclohexil)urea (Intermediario-4-06)

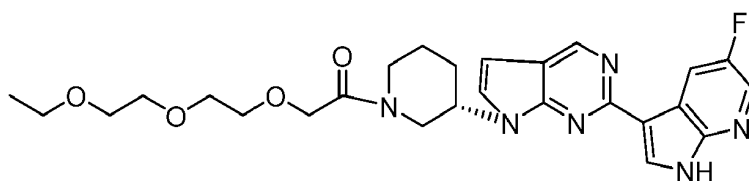


A una solución agitada de (1R,3S)-3-(2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclohexan-1-amina, **intermediario 16** (70 mg, 0,20 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le adicionó trietilamina (0,3 ml, 2,0 mmol) y (2-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)etilo)carbamato de fenilo (**1a**) (89 mg, 0,3 mmol) a 0 °C y después se agitó a 80 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le adicionó agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 1-(2-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)etil)-3-((1R,3S)-3-(2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b] piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclohexil)urea (20 mg, 0,036 mmol, 18 %) como un sólido blanquecino.

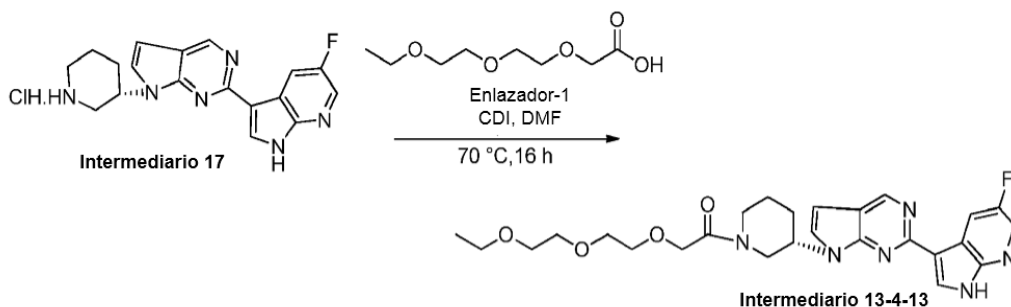
También se empleó este esquema sintético, mediante el uso del intermediario 16 pero diferentes carbamatos (RNHCOOPh) para producir una serie de compuestos finales (en rendimientos de alrededor del 8-19 %). Más abajo se proporciona una tabla que muestra estos compuestos intermediarios y finales.

Int. 16	RNHCOOPh (#1)	Compuesto final
(70 mg, 0,20 mmol)	 preparado a partir de la cadena lateral-2 (89 mg, 3,0 mmol)	 MS (ESI): m/z 554,4 (M+H) ⁺
(75 mg, 0,21 mmol)	 preparado a partir de la cadena lateral-19 (48 mg, 0,16 mmol)	 MS (ESI): m/z 552,4 (M+H) ⁺
(50 mg, 0,14 mmol)	 preparado a partir de la cadena lateral-23 (59 mg, 0,2 mmol)	 MS (ESI): m/z 552,4 (M+H) ⁺
(70 mg, 0,2 mmol)	 preparado a partir de la cadena lateral-15 (48 mg, 0,16 mmol)	 MS (ESI): m/z 552,3 (M+H) ⁺
(75 mg, 0,21 mmol)	 preparado a partir de la cadena lateral-36 (63 mg, 0,214 mmol)	 MS (ESI): m/z 550,4 (M+H) ⁺

Síntesis del intermediario 13-4-13

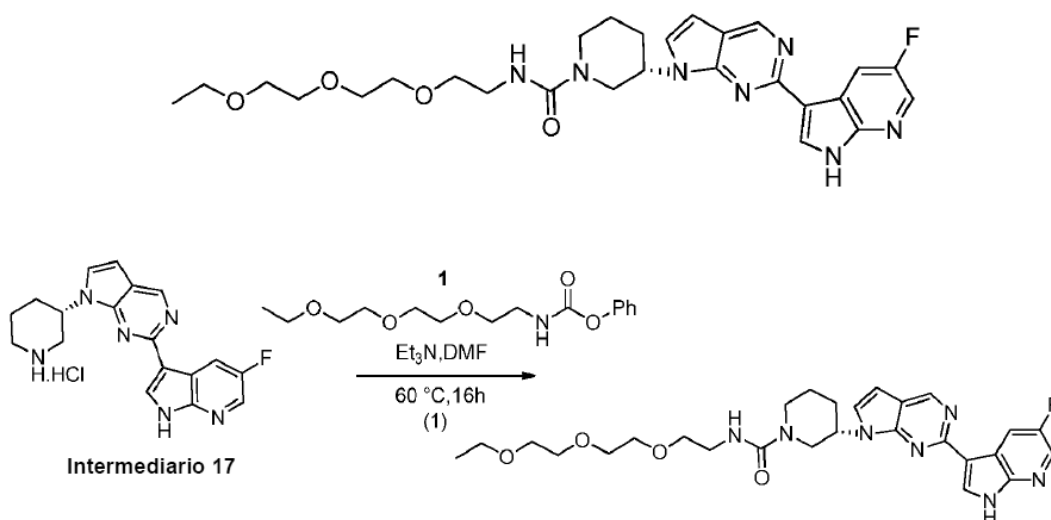


(S)-2-(2-(2-(2-etoxi)eto)eto)xi)-1-(3-(2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)etan-1-ona



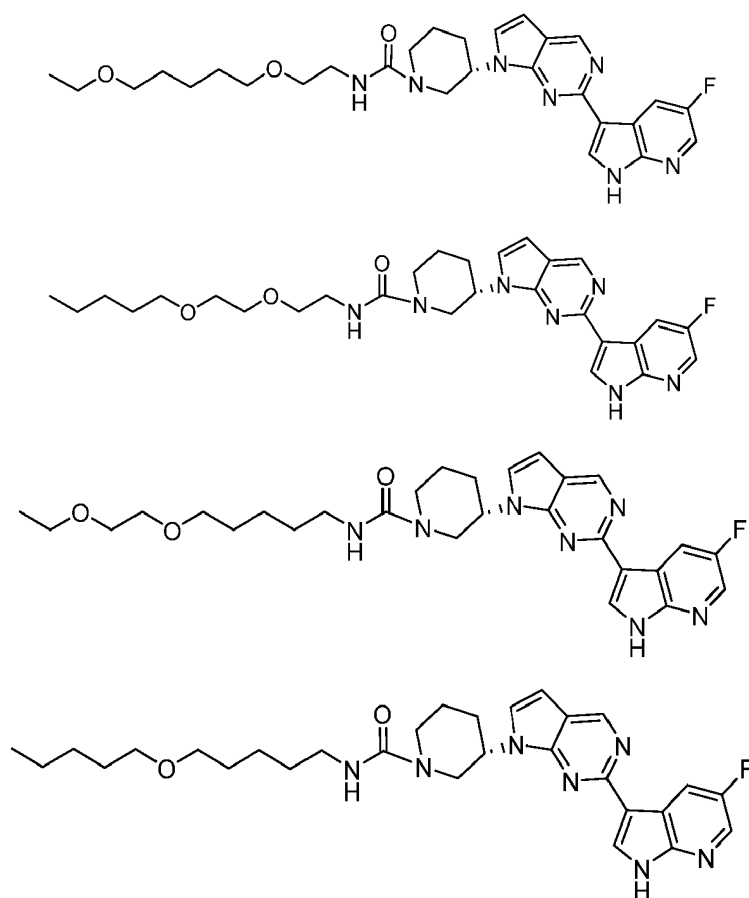
A una solución agitada de hidrocloreto de (S)-2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-7-(piperidin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina, **intermediario 17** (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml) se le adicionó ácido 2-(2-(2-etoxi)eto)xi)acético (**Cadena lateral 1**) (34 mg, 0,177 mmol), HATU (92 mg, 0,241 mmol) y diisopropiletilamina (62 mg, 0,483 mmol) a 0 °C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se le adicionó agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante el método de HPLC preparativa para producir (S)-2-(2-(2-(2-etoxi)eto)xi)-1-(3-(2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidin-1-il)etan-1-ona (**Intermediario 13-4-13**) (23 mg, 0,045 mmol, 34 % de rendimiento) como un líquido gomoso marrón. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano Rf: 0,5 LCMS (ESI): m/z 511,41 (M+H)⁺

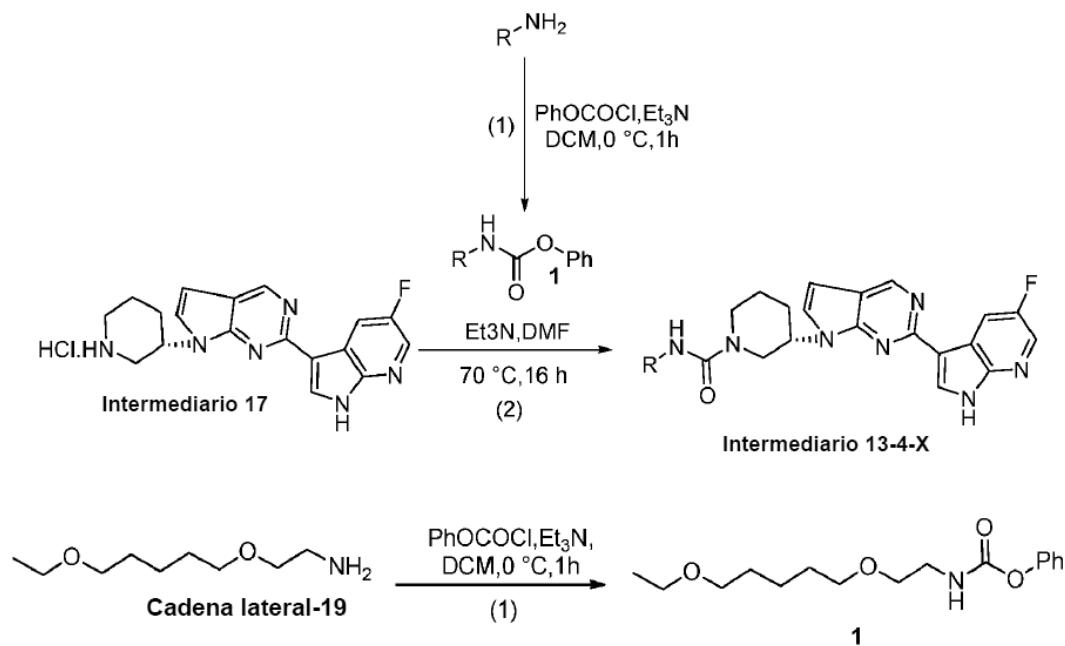
Síntesis de (S)-N-(2-(2-(2-etoxi)eto)xi)etil-3-(2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilo)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxamida



A una solución agitada de hidrocloreto de (S)-2-(5-fluoro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(piperidin-3-il)-7H-pirolo[2,3-d] pirimidina, **intermediario 17** (100 mg, 0,268 mmol) en DMF (2 ml) se le adicionó (2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etil)carbamato de fenilo (96 mg, 0,322 mmol) y trietilamina (0,11 ml, 0,805 mmol) y luego se agitó a 60 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le adicionó agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua helada (2 x 75 ml), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante purificación en columna de gracia mediante la elución con acetonitrilo al 54 % en 0,1 % de ácido fórmico en agua para producir (S)-N-(2-(2-(2-etoxietoxi)etoxi)etil)-3-(2-(5-fluoro-1H-pirolo[2,3-b]piridin-3-il)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxamida (20 mg, 0,037 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido gomoso de color marrón oscuro. Sistema de TLC: metanol al 10 % en diclorometano Rf: 0,5 LCMS (ESI): m/z 540,13 (M+H)⁺

Compuestos preparados a partir del intermediario 013



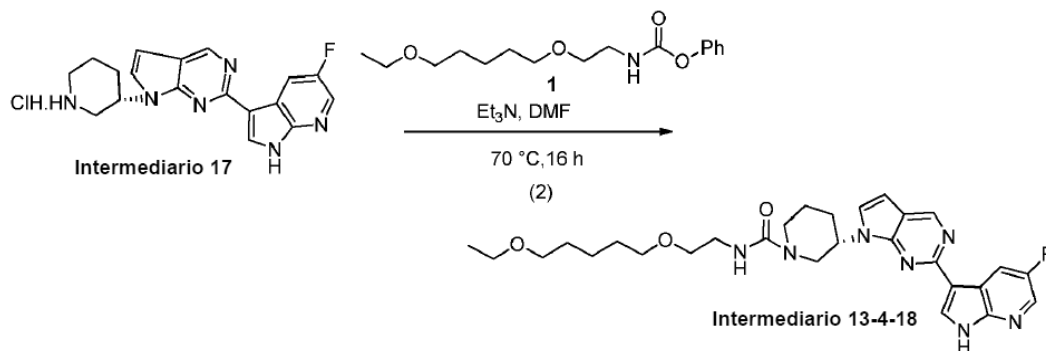


A una solución agitada de 2-((5-etoxipentil)oxi)etan-1-amina (**Cadena lateral-19**) (260 mg, 1,48 mmol) en diclorometano se le adicionó trietilamina (0,6 ml, 4,44 mmol) y cloroformiato de fenilo (460 mg, 2,96 mmol) a $0^\circ C$ y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le adicionó agua (50 ml) y se extrajo con un exceso de diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto 1 bruto (330 mg, 1,11 mmol, 75 %) como un líquido amarillo pálido.

Se prepararon una serie de compuestos adicionales mediante el uso de este esquema de reacción general, pero con diferentes cadenas laterales. El rendimiento osciló del 35-75 %.

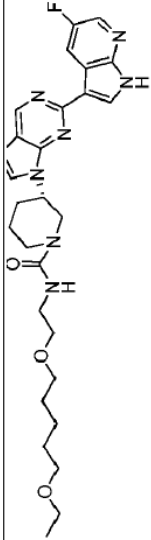
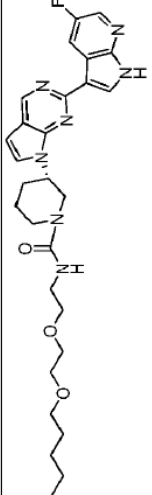
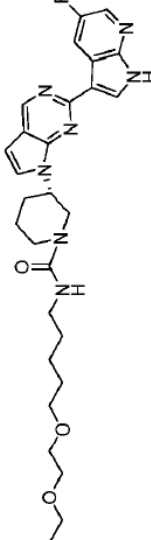
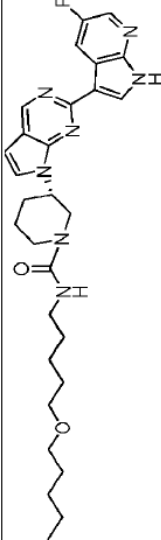
	R-NH ₂	Compuesto-1	
40	Cadena lateral-19 (260 mg, 1,48 mmol)	MS (ESI): m/z 296,1 (M+H)⁺	
45	Cadena lateral-23 (200 mg, 1,15 mmol)	MS (ESI): m/z 296,1 (M+H)⁺	N-((5-
50	Cadena lateral-16 (500 mg, 2,857 mmol)	MS (ESI): m/z 296,1 (M+H)⁺	
55	Cadena lateral-36 (250 mg, 1,44 mmol)	MS (ESI): m/z 294,1 (M+H)⁺	

etoxipentil)oxi)etil)-3-(2- (5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-ilo)piperidina-1-carboxamida (Intermediario 13-4-18)

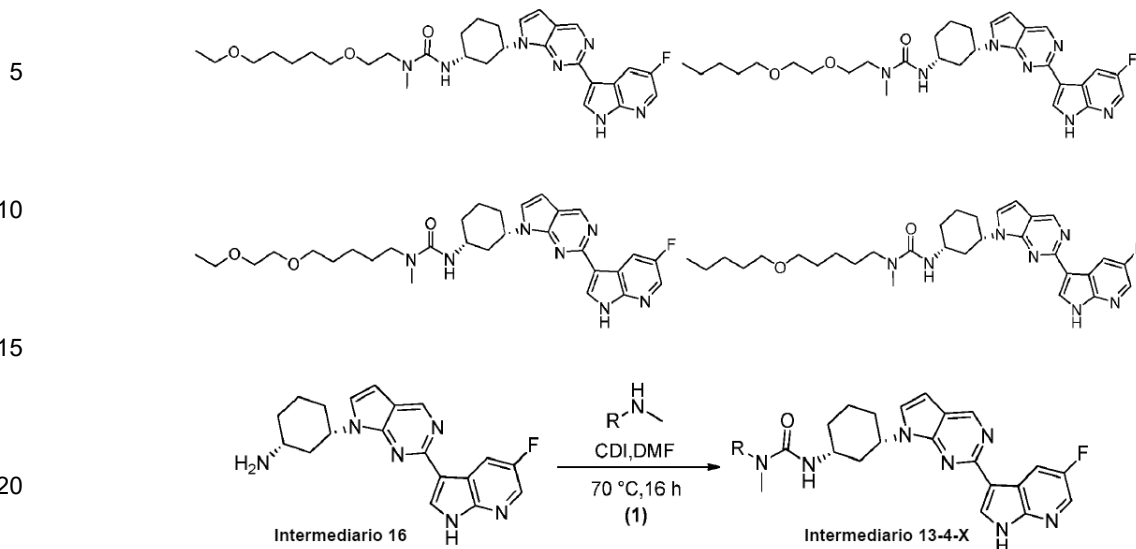


A una solución agitada de Hidrocloruro de (S)-2-(5-fluoro-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(piperidin-3-il)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina, **intermediario 17** (75 mg, 0,201 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le adicionó trietilamina (0,28 ml, 2,01 mmol) y 2-((5-etoxipentil)oxi)etilcarbamato de fenilo (**1**) (88 mg, 0,30 mmol) a 0 °C y luego se agitó a 80 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le adicionó agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener (S)-N-(2-((5-etoxipentil)oxi)etil)-3-(2-(5-fluoro-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-3-il)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-7-il)piperidina-1-carboxamida (**intermediario 18**) (20 mg, 0,036 mmol, 18 %) como un sólido blanquecino.

Se prepararon una serie de compuestos adicionales haciendo reaccionar el intermediario 17 con una amina diferente. Los rendimientos en esta etapa oscilaron del 18-37 %.

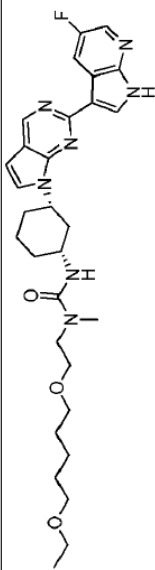
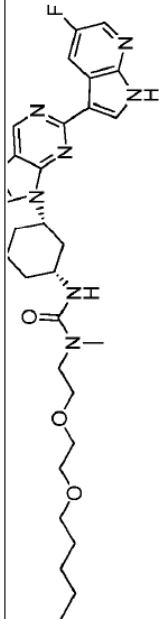
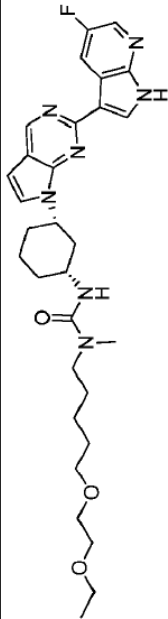
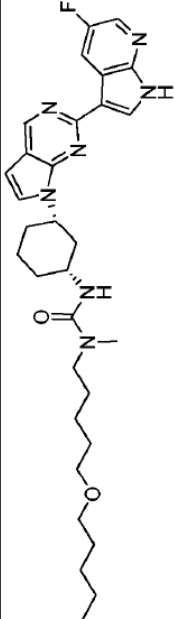
Intermediario-17	R-NH ₂	Intermediario-13-4-X
(75 mg, 0,201 mmol)	 (83 mg, 0,282 mmol)	 MS (ESI): m/z 538,38 (M+H) ⁺
(60 mg, 0,161 mmol)	 (52 mg, 0,177 mmol)	 MS (ESI): m/z 538,48 (M+H) ⁺
(75 mg, 0,201 mmol)	 (65 mg, 0,221 mmol)	 MS (ESI): m/z: 538,48 (M+H) ⁺
(75 mg, 0,201 mmol)	 (65 mg, 0,221 mmol)	 MS (ESI): m/z 536,5 (M+H) ⁺

Compuestos adicionales preparados con intermediario 13



A una solución agitada de (1R,3S)-3-(2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclohexan-1-amina (**Intermediario 16**) (70 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 ml) se le adicionó 2-((5-etoxipentil)oxi)-N-metiletan-1-amina (**Cadena lateral-20**) (38 mg, 0,2 mmol) y carbonildiimidazol (48 mg, 0,3 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 70 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le adicionó agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para producir 1-(2-((5-etoxipentil)oxi)etil)-3-((1R,3S)-3-(2-(5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclohexil)-1-metilurea (**Intermediario 13-4-17**) (26 mg, 23 %) como sólido blanquecino.

Se prepararon una serie de compuestos mediante el uso del esquema que se muestra arriba, y haciendo reaccionar el intermediario 16 con una variedad de cadenas laterales, con rendimientos generales que oscilan entre el 4-23 %.

Intermediario 16 (70 mg, 0,2 mmol)	 Cadena lateral-20 (38 mg, 0,2 mmol)	 MS (ESI): m/z 566,4 (M+H)⁺
(50 mg, 0,14 mmol)	 Cadena lateral-24 (27 mg, 0,14 mmol)	 MS (ESI): m/z 566,20 (M+H)⁺
(80 mg, 0,22 mmol)	 Cadena lateral-16 (52 mg, 0,27 mmol)	 MS (ESI): m/z 566,4 (M+H)⁺
(70 mg, 0,2 mmol)	 Cadena lateral-37 (38 mg, 0,2 mmol)	 MS (ESI): m/z 564,4 (M+H)⁺

Otros compuestos específicos descritos en la presente descripción se sintetizaron mediante el uso de los esquemas de reacción descritos anteriormente, con el uso de materiales de partida y cadenas laterales apropiados. Los espectros de masas de los compuestos descritos en la presente descripción se proporcionan más abajo en la Tabla E.

5

Cuadro E

10

15

20

25

Compuesto núm.	MS (ESI): m/z
A1	339,39
B1	339,39
B2	353,38
A2	340,35
B3	340,38
C1	339,42
A3	312,3
A4	353,45
A5	326,36
B4	312,3

Compuesto núm.	MS (ESI): m/z
B5	326,39
C2	353,42
C3	340,3
A6	369,3
A7	383,38
A8	473,4
A9	409,39
C4	312,3
C5	326,39
A10	397,44

Compuesto núm.	MS (ESI): m/z
A11	459,45
A12	454,8
B6	341,4
A13	412,98
A14	427,37
A15	423,41
A16	397,41
B7	397,47
B8	473,4
B9	313,93

ES 2 901 875 T3

Compuesto núm.	MS (ESI): m/z
A17	426,4
A18	487,44
A19	427,37
B10	382,93
B11	382,93
B12	355,4
B13	328,34
A20	399,39
B14	459,38
B15	380,35
B16	366,32
B17	380,35
B18	324,34
B19	380,45
B120	406,38
B20	394,37
B21	366,42
B22	366,42
B121	434,4
B23	338,37
B24	379,93
B122	406,32
B123	406,29
B25	539,15
B26	553,5
B28	525,09
B29	568,4
B30	539,1
B31	540,13
B32	511,41
B39	523,36
B43	523,36
B46	539,44

Compuesto núm.	MS (ESI): m/z
B47	539,44
B48	380,24
B49	550,4
B50	521,4
B51	408,29
B53	380,27
B125	622,33
B126	468,47
B127	440,35
B124	422,13
B128	450,25
B130	453,22
B131	424,14
B132	440,48
B133	440,28
B52	523,1
B136	455,9
B137	456
B138	424
B139	424
B140	422
B141	453
B142	483
B145	498
B146	510
B147	483
B148	510,1
B149	469
B150	482
B160	498
B161	472
B162	488
B163	420

Compuesto núm.	MS (ESI): m/z
B164	472
B165	498
C6	367,1
C7	340
C8	340,1
C9	325,09
B166	453
B167	411,18
B168	468
B169	483,2
B170	512,2
C10	326
C11	339
B171	482
B172	511
B173	486,2
B174	500,1
B54	411
B55	369,1
C12	339,1
C13	397
C14	354
C15	355,1
C16	368,1
C17	368
B56	422,1
B151	474
B152	484
B153	470
B154	498
C18	396,1
B57	408,2
B175	448,1

ES 2 901 875 T3

Compuesto número.	MS (ESI): m/z
B176	511
B177	502
B178	526
B179	472
B58	411
B59	422,1
B180	476,1
B181	511
B182	526
B183	516
B60	369,1
B61	426
B62	426,1
B63	440
B64	351,1
B65	408,1
B66	442
B67	408
B68	408
B69	351,1
B70	422,1
B71	394,1
B72	428
B73	476
B74	462
B184	539
B75	440,2
B76	369,1
B77	426
B185	532

Compuesto número.	MS (ESI): m/z
B186	511
B187	497
B78	469,1
B79	408,1
B80	422,1
B81	442
B82	441
B188	453
B83	428
B191	447
B192	508
B193	487
B194	453
B196	466,14
B197	479
B198	404
B199	433,1
B200	434
B84	368
B201	536
B202	515
B203	511
B85	426
B86	440
B204	493,28
B205	405
B206	420
B207	494
B87	414
B209	422

Compuesto número.	MS (ESI): m/z
B210	628
B88	456
B211	516,9
B212	532,9
B89	412
B90	440
B91	428
B92	441
B93	427
B94	427
B95	427,28
B214	431,07
B215	459,12
B216	474,28
B217	502,34
B218	447,07
B219	475,29
B96	490,27
B97	417,31
B220	524,29
B221	451,29
B98	440,23
B222	422,25
B101	548,32
B99	412,03
B102	530,3
B103	412,2
B144	440,3

Ejemplo 3: datos sobre los compuestos seleccionados

Como puede verse más abajo, muchos de los compuestos descritos en la presente descripción mostraron un efecto positivo sobre la supervivencia de las células infectadas con A/PR/8/34 y un efecto inhibitor sobre la replicación del virus de la influenza A/PR/8/34.

Ensayos antivirales in vitro

Ensayos antivirales contra la influenza:

Inhibición de los efectos citopáticos inducidos por virus (CPE) y la viabilidad celular después de la influenza tipo A (cepa A/PR/8/34, ATCC VR-95) o la influenza tipo B (cepa adaptada al cultivo celular B/Lee/40, ATCC VR- 1535) se midió mediante la replicación en células MDCK (epitelio renal de cocker spaniel hembra, ATCC CCL-34) mediante reducción de colorante XTT (Appleyard y otros. J Antimicrob Chemother. 1 (Supl. 4): 49-53, 1975 y Shigeta y otros. Antimicrob Agents Chemother. 41(7): 1423-1427, 1997.). Las células MDCK (1×10^4 células por pocillo) se cultivan en monocapas en placas de 96 pocillos de fondo plano de tejido de cultivo mediante el uso de medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero fetal bovino inactivado por calor al 10 % (FBS), L -glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml, piruvato de sodio 1 mM y NEAA 0,1 mM en un volumen de 100 µl por pocillo. El día de la preparación del ensayo, la monocapa celular se lavó tres veces con DPBS. Los virus se obtuvieron de ATCC y se cultivaron en células MDCK para la producción de grupos de virus stock. Los compuestos de prueba se diluyeron en medio de ensayo (DMEM, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml, TPCK tratada con tripsina 50 ng/ml, NEAA 0,1 mM y piruvato de sodio 1 mM) a 2x concentración inicial deseada y diluido en serie. El compuesto de prueba se adicionó a 100 µl por volumen de pocillo por triplicado para eficacia, por duplicado para citotoxicidad y un único pocillo por concentración para evaluación colorimétrica inmediatamente antes de la adición del virus diluido. La ribavirina y el carboxilato de oseltamivir se evaluaron en paralelo como compuestos de control. Se extrajo del congelador (-80 °C) una alícuota previamente titulada de virus y se descongeló rápidamente en una cabina de seguridad biológica. El virus se diluyó en medio de ensayo de manera que la cantidad de virus adicionada a cada pocillo en un volumen de 100 µl fuera la cantidad determinada para producir 85 a 95 % de muerte celular a los 4 días después de la infección. En los controles de células que contienen medio solo, los controles infectados por virus que contienen medio y virus, los controles de citotoxicidad que contienen medio y cada uno de incubación a continuación a 37 °C, 5 % de CO₂ durante cuatro días, la inhibición de CPE (aumento de la viabilidad celular) se midió por la reducción del colorante formazán XTT después de una incubación de 4 horas a 37 °C y medido espectrofotométricamente a 450 nm, con 650 nm como longitud de onda de referencia mediante el uso del software Softmax Pro 4.6. El porcentaje de reducción de CPE de los pocillos infectados con virus y el porcentaje de viabilidad celular de los pocillos de control de fármacos no infectados se calcularon mediante un análisis de ajuste de curva de cuatro parámetros mediante el uso de Microsoft Excel XLfit4.

El ensayo de unión a PB2 es para un ensayo de unión/desplazamiento homogéneo y de alto rendimiento diseñado para la determinación de IC₅₀ de inhibidores de PB2. El principio del ensayo responde al desplazamiento competitivo de la sonda fluorescente (análogos de m7GTP) de su complejo con el PB2 por un inhibidor de PB2. Brevemente, se incubó PB2 purificado con los análogos fluorescentes de m7GTP y se adicionaron inhibidores de prueba a las mezclas de reacción. El reemplazo de m7GTP fluorescente se leyó con Perkin Elmer Envision.

Los datos sobre un número de compuestos se proporcionaron más abajo en la Tabla F. Afinidad de Influenza PB2, como el IC₅₀ se indicó como sigue: ++++: IC₅₀, <1 µM; +++: IC₅₀, 1-10 µM; ++: IC₅₀, 10-100 µM; +: IC₅₀ > 100 µM

Tabla F

Compuesto núm.	Afinidad de influenza PB2, IC50
A1	++
B1	++
B2	++
A2	++
B3	+
C1	++
A3	+++
A4	++
A5	++
B4	++
B5	++
C2	+
C3	+
A6	++
A7	++
A8	+
A9	++
C4	+
C5	+
A10	++
A11	++
A12	+
B6	++
A13	+
A14	+++
A15	+

Compuesto núm.	Afinidad de influenza PB2, IC50
A16	+
B7	+
B8	+
B9	+
A17	+++
A18	+
A19	++
B10	+
B11	++
B12	++
B13	++
A20	+++
B14	++
B15	+++
B16	+++
B17	++++
B18	++
B19	+++
B120	++++
B20	++
B21	+++
B22	+++
B121	++
B23	++
B24	++++
B122	+++

Compuesto núm.	Afinidad de influenza PB2, IC50
B123	+++
B25	+++
B26	++
B27	++
B28	++
B29	++
B30	++
B31	++
B32	++
B33	++
B34	+
B35	++
B36	+
B37	+
B38	+
B39	++
B40	+
B41	++
B42	+
B43	+
B44	+
B45	++
B46	++
B47	+
B48	+++
B49	+
B50	+
B51	+
B53	+++
B125	+
B126	+
B127	++++
B124	+++
B128	++
B129	++
B130	+++
B131	++++
B132	++++
B133	++++
B134	+

Compuesto núm.	Afinidad de influenza PB2, IC50
B135	++++
B100	++
B52	+
B136	+++
B137	++++
B138	++++
B139	+++
B140	++++
B141	+++
B142	++++
B143	++++
B144	++++
B145	++++
B146	+++
B147	+++
B148	+++
B149	+++
B150	+++
B160	+++
B161	++++
B162	++++
B163	++++
B164	++++
B165	+++
C6	++
C7	++
C8	++
C9	++
B166	++
B167	+++
B168	+++
B169	++++
B170	++
C10	+
C11	+
B171	+++
B172	+
B173	+++
B174	++
B54	+++

Compuesto núm.	Afinidad de influenza PB2, IC50
B55	+
C12	+
C13	+
C14	+
C15	+
C16	+
C17	+
B56	++
B151	++++
B152	++
B153	++++
B154	++
B57	++
B175	++++
B176	++
B177	++
B178	++
B179	++++
B58	++
B59	++
B180	++
B181	+++
B182	+++
B183	++
B60	++
B61	+++
B62	+
B63	++
B65	+++
B66	++
B67	++
B68	+++
B69	++
B70	++
B71	++++
B72	++++
B73	++
B74	++++
B184	++
B75	++

Compuesto núm.	Afinidad de influenza PB2, IC50
B76	++
B77	++
B185	+
B186	++++
B187	+++
B78	+
B79	+
B80	+
B81	+
B82	++
B188	+++
B189	+++
B190	+++
B83	+++
B191	++++
B192	++++
B193	++++
B194	+++
B195	++
B196	+++
B197	++++
B198	++
B199	++
B200	++
B84	+++
B201	+
B202	+
B203	++
B85	+++
B86	+++
B204	++++
B205	+++
B206	+++
B207	++++
B208	+++
B87	++++
B209	+++
B210	+++
B88	+
B211	+++

5

10

15

20

Compuesto núm.	Afinidad de influenza PB2, IC50
B212	+++
B89	++++
B90	+
B91	++++
B92	++
B93	+++
B94	++
B95	++
B213	++++
B214	+++
B215	+
B216	+++
B217	+

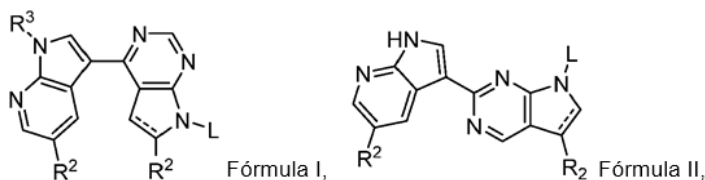
Compuesto núm.	Afinidad de influenza PB2, IC50
B218	+
B219	+
B96	+
B97	+
B220	++
B221	+++
B98	+
B222	++++
B101	+
B99	++++
B102	+
B103	++++

25 Como se usa en la presente descripción, todas las abreviaturas, símbolos y convenciones son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea. Véase, por ejemplo, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors*, 2da Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997.

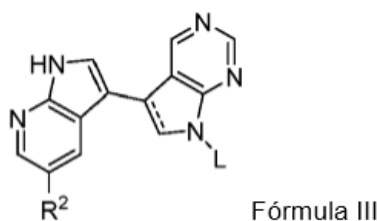
30 Debe entenderse que, aunque la descripción se ha descrito junto con la descripción detallada de esta, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la descripción, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de una de las siguientes fórmulas:



o



en donde

una línea discontinua representa un enlace simple o doble,

L es:

i) H,

ii) -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-OCONR₂, -alquilo C₁₋₆-CONR₂, -alquilo C₁₋₆-CO₂R, -alquilo C₁₋₆-COR, -alquilo C₁₋₆-NRC(O)NR₂, -alquilo C₁₋₆-NRC(O)OR, -alquilo C₁₋₆-NRC(O)R y -alquilo C₁₋₆-NR₂, en donde el alquilo C₂₋₆ puede incluir opcionalmente un doble enlace;

iii) cicloalquilo C₅₋₆-OCONR₂, cicloalquilo C₅₋₆-CONR₂, cicloalquilo C₅₋₆-CO₂R, cicloalquilo C₅₋₆-COR, cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)NR₂, cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)OR, cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)R y cicloalquilo C₅₋₆-NR₂, donde el anillo cicloalquilo puede estar sustituido con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₆, y donde el anillo cicloalquilo C₅₋₆ puede incluir opcionalmente un doble enlace, un oxígeno o un grupo NR;

iv) -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-OCONR₂, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-CONR₂, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-CO₂R, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-COR, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)NR₂, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)OR, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-NRC(O)R y -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₅₋₆-NR₂, donde el anillo cicloalquilo puede estar sustituido con de uno a tres grupos alquilo C₁₋₆, y donde el anillo cicloalquilo C₅₋₆ puede incluir opcionalmente un doble enlace, un oxígeno o un nitrógeno; o

v) 2.2.2 biciclooctil-OCONR₂, 2.2.2 biciclooctil-CONR₂, 2.2.2 biciclooctil-CO₂R, 2.2.2 biciclooctil-COR, 2.2.2 biciclooctil-NRC(O)NR₂, 2.2.2 biciclooctil-NRC(O)OR, 2.2.2 biciclooctil-NRC(O)R y 2.2.2 biciclooctil-NR₂, en donde el anillo 2.2.2 biciclooctilo puede incluir opcionalmente un doble enlace; 1

R es H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-CO₂R¹, -CO₂R¹, CON(R¹)₂ o alquilo C₁₋₆-CON(R¹)₂ y R¹ es H o alquilo-C₁₋₆;

cada R² es independientemente H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, CO₂R, CONR₂, fenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo o imidazolilo, en donde el fenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo o imidazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxialquilo C₂₋₈, alcoxycarbonilo, alquilo C₁₋₈, arilalcoxycarbonilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carboxi, halógeno, haloalquilo (por ejemplo, CF₃), N₃, CN, N(R¹)₂, SR', OCOR', N(COR')R', N(COR')COR', SCOR', S(O)₂NR₂, S(O)₂R' y cada R' es independientemente H o alquilo C₁₋₆; y

R³ es H, o -SO₂-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcoxialquilo C₂₋₈, alcoxycarbonilo, alquilo

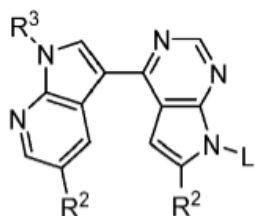
C₁₋₈, arilalcoxycarbonilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carboxi, halógeno, haloalquilo, N₃, CN, N(R')₂, SR', OCOR', N(COR')R', N(COR')COR', SCOR', S(O)₂NR'₂, y S(O)₂R' y cada R' es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

en donde un resto alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, dondequiera que ocurra, puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes que no están más sustituidos y que se seleccionan independientemente del grupo que consiste de -CN, tio, aril-alquilo C₁₋₆, piridinilo, etoximetil-piridinilo, indolinilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -tioalquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -hidroxialquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, CO₂H, CO₂ alquilo C₁₋₆, CONH₂, CONHalquilo C₁₋₆ alquilo y -CON(alquilo C₁₋₆)₂; y

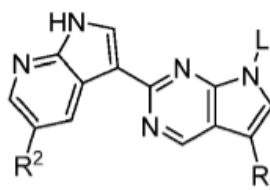
en donde si dos grupos alquilo residen en un resto amida, opcionalmente pueden formar juntos un anillo de 5-7 miembros con el nitrógeno del resto amida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que tiene una estructura de Fórmula IA, IIA o IIIA:

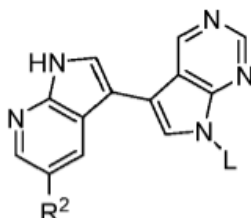


Fórmula IA,



Fórmula IIA,

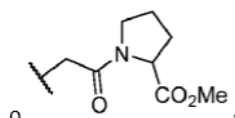
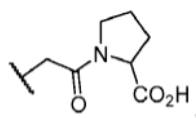
o



Fórmula IIIA

3. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde L es

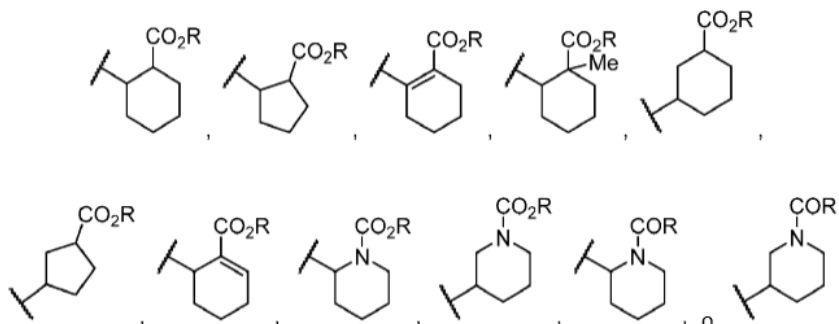
(i) alquilo C₁₋₆CONR₂, preferentemente en donde L es CH₂CONHMe, CH₂CONMe₂, CH₂CH₂CONHMe, CH₂CH₂CONMe₂, CH₂CH(Me)CONHMe, CH₂CH(Me)CONMe₂, C(Me)(Et)CONHCH₂CF₃, CH₂CONHCH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH₂CO₂H, CH₂CONHCH(Me)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(Me)CO₂H, CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂H, CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CONH₂, CH₂CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CONH₂, CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂H, CH₂CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂H, CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CONH₂, CH₂CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CONH₂, CH₂CONHCH₂CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH₂CO₂Me, CH₂CONHCH(Me)CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(Me)CO₂Me, CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(CH₂OH)CO₂Me, CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(CH₂Ph)CO₂Me, CH₂CONHCH(CO₂Me)CH₂CO₂Me, CH₂CH₂CONHCH(CO₂H)CH₂CO₂Me,



o

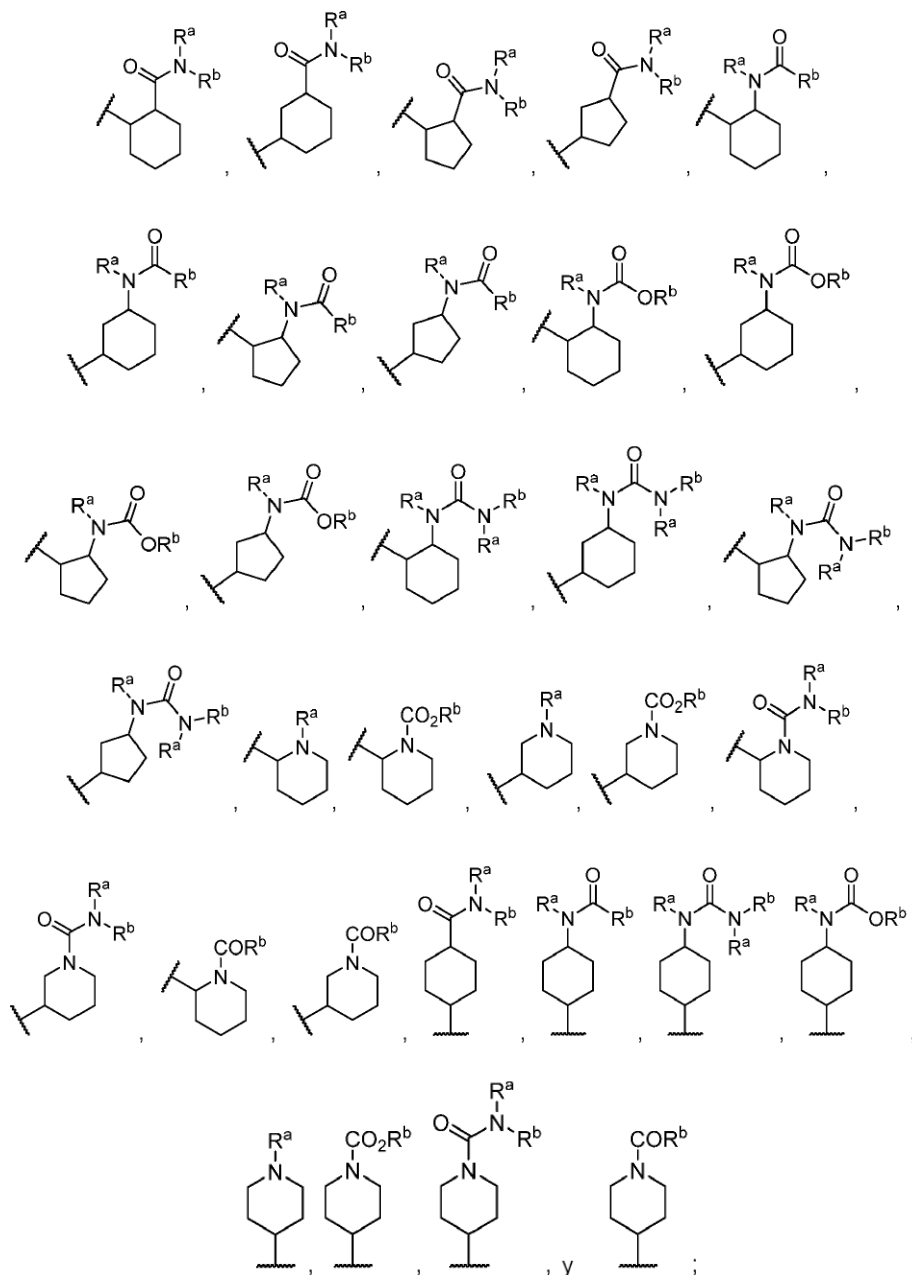
(ii) alquilo C_{1-6} -CO₂R, preferentemente en donde L es CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH=CHCO₂H, CH₂CH=CHCO₂H, CH(CMe₃)CO₂H, CH₂CH(CMe₃)CO₂H, CH₂CH(Me)CO₂H, CH(Me)CO₂H, CH(Me)CH₂CO₂H, CH₂CO₂Me, CH₂CH₂CO₂Me, CH=CHCO₂Me, CH₂CH=CHCO₂Me, CH(CMe₃)CO₂Me, CH₂CH(CMe₃)CO₂Me, CH₂CH(Me)CO₂Me, CH(Me)CO₂Me, CH(Me)CH₂CO₂Me, CH₂CO₂Et, CH₂CH₂CO₂Et, CH=CHCO₂Et, CH₂CH=CHCO₂Et, CH(CMe₃)CO₂Et, CH₂CH(CMe₃)CO₂Et, CH₂CH(Me)CO₂Et, CH(Me)CO₂Et, CH(Me)CH₂CO₂Et, CH₂CO₂CMe₃, CH₂CH₂CO₂CMe₃, CH=CHCO₂CMe₃, CH₂CH=CHCO₂CMe₃, CH(CMe₃)CO₂CMe₃, CH₂CH(CMe₃)CO₂CMe₃, CH₂CH(Me)CO₂CMe₃, CH(Me)CO₂CMe₃ o CH(Me)CH₂CO₂CMe₃.

4. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde L es alquilo C_{1-6} -NRC(O)R, alquilo C_{1-6} -NRC(O)OR o alquilo C_{1-6} -NRC(O)NR, preferentemente en donde L es CH₂CH₂NHCOMe, CH₂CH₂NHCO₂CMe₃, CH₂CH₂NHCONHMe, CH₂CH₂NHCO₂Me o CH₂CH₂NHCONMe₂.
5. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde L es X-A; X es un enlace, CH₂ o CH₂CH₂; y A es



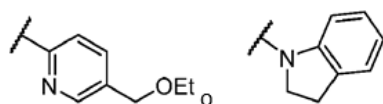
preferentemente en donde R es H, Me, Et o CMe₃.

6. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde L es cicloalquilo C_{5-6} -CONR₂, cicloalquilo C_{5-6} -NRCONR₂, cicloalquilo C_{5-6} -NRCOR, cicloalquilo C_{5-6} -COR o cicloalquilo C_{5-6} -NR₂.
7. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y 6, en donde L es X-A; X es un enlace, CH₂ o CH₂CH₂; y A es



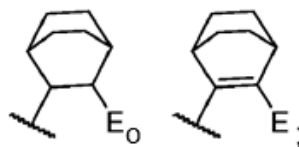
cada R^a es independientemente H o Me; y

cada R^b es independientemente H, Me, CMe_3 , $(CH_2CH_2O)_3Et$, $CH_2O(CH_2CH_2O)_2Et$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_3Me$, $(CH_2)_5O(CH_2)_4Me$, $(CH_2)_4O(CH_2)_4Me$, $CH_2CH_2O(CH_2)_5OEt$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_4Me$, $(CH_2)_5OCH_2CH_2OEt$, $(CH_2)_4OCH_2CH_2OEt$, $CH_2OCH_2CH_2O(CH_2)_4Me$, piridinilo o



8. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde

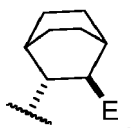
L es



E es CO_2R^a , CONR^aR^b , NR^aR^b , $\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^b$, NR^aCOR^a o $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^a$;

cada R^a es independientemente H, Me, Et o CMe_3 ; y

cada R^b es independientemente H, Me, Et, CH_2CONHMe , $\text{CH}_2\text{CONMe}_2$ o CH_2CONH_2 , preferentemente en donde L es



9. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde:

(i) al menos un R^2 es F; o

(ii) al menos un R^2 es Cl; o

(iii) un R^2 es F y el otro R^2 es Cl o F; o

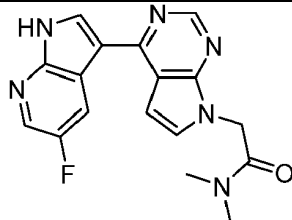
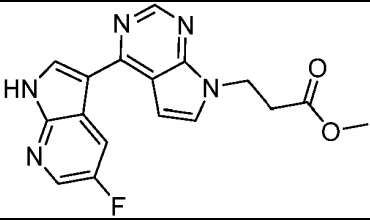
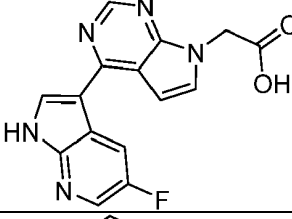
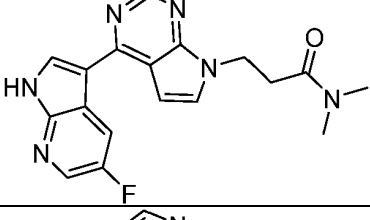
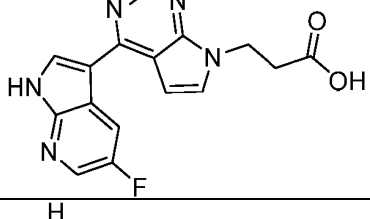
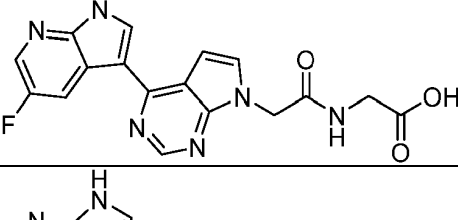
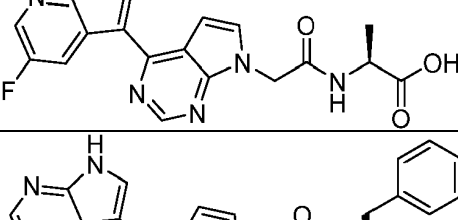
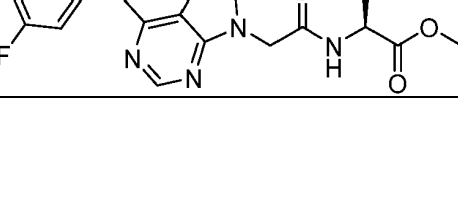
(iv) al menos un R^2 es H, preferentemente en donde cada R^2 es H; o

(v) al menos un R^2 es fenilo, piridinilo, hidroxifenilo, CF_3 , $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{ciclopropilo}$, $-\text{C}=\text{C}-\text{ciclopropilo}$, furanilo, tienilo, metilo, imidazolilo, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{piridinilo}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, CN, $-(\text{CH}_2)_4\text{SCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CN}$, CO_2H , CONHCH_3 , $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2\text{CN}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, fluoropiridinilo, cloropiridinilo o cianopiridinilo; o

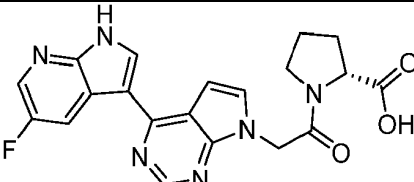
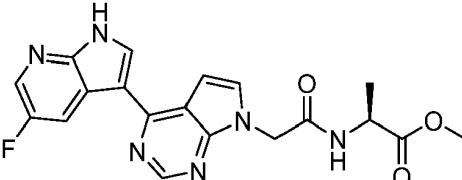
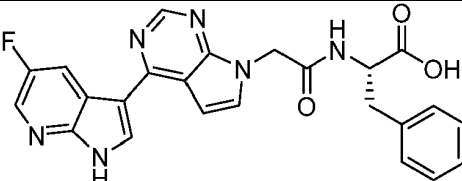
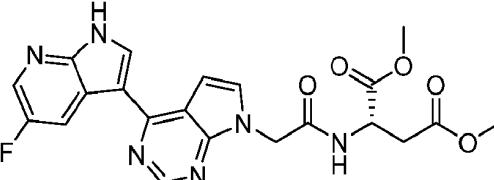
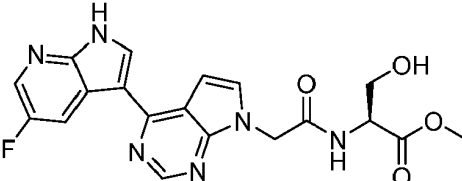
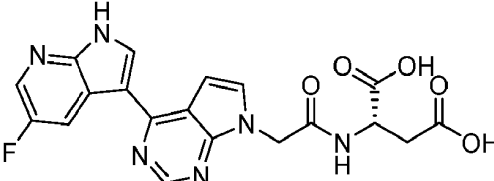
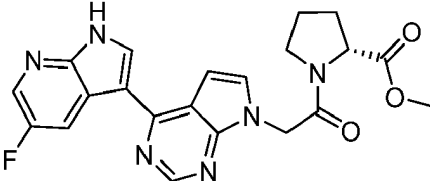
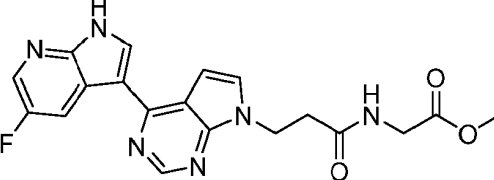
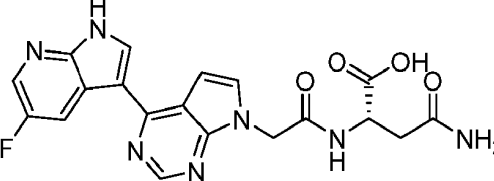
(vi) R^3 es H.

10. El compuesto de la reivindicación 1, como se indica en la Tabla A, Tabla B, Tabla C o Tabla D, o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

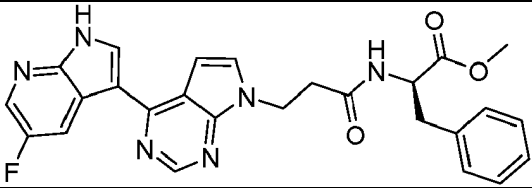
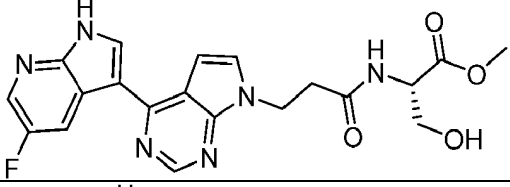
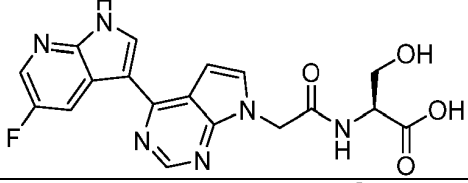
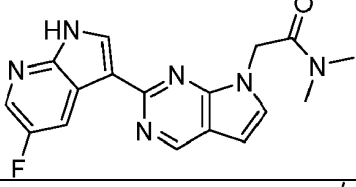
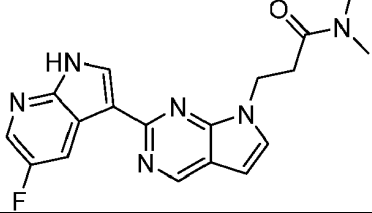
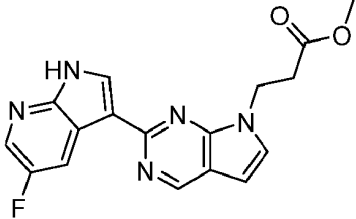
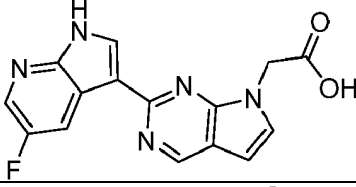
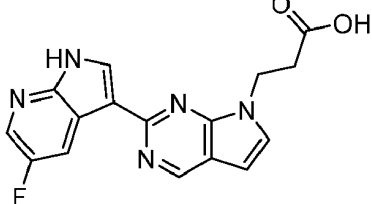
TABLA A

A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	

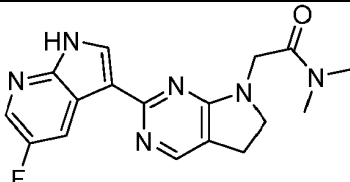
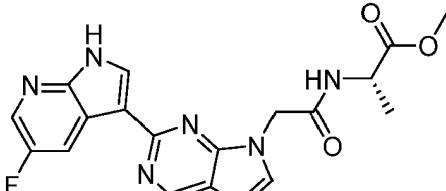
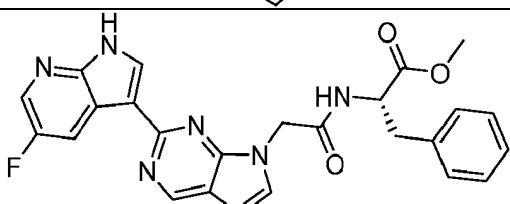
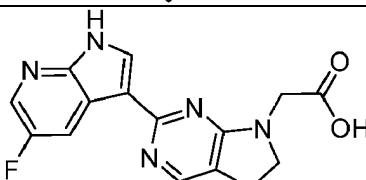
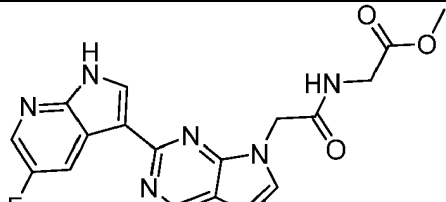
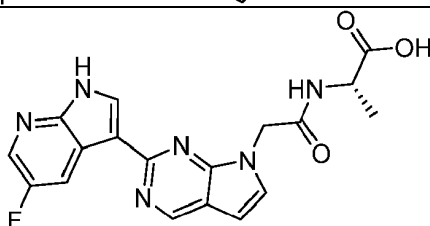
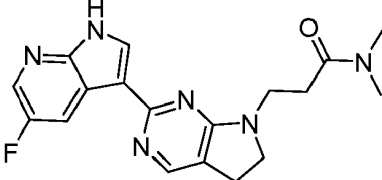
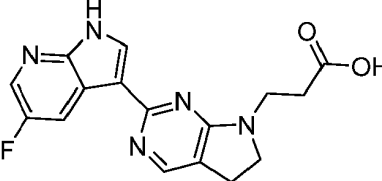
(Continuación)

A9	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	
A15	
A16	
A17	

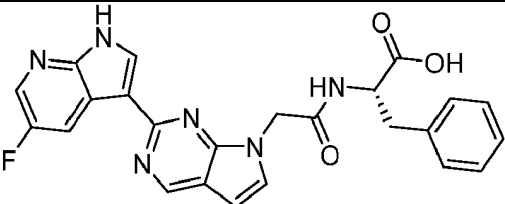
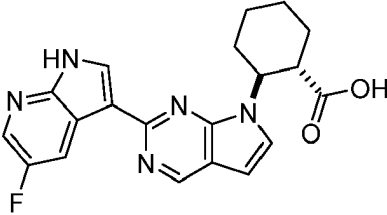
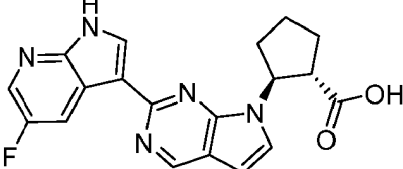
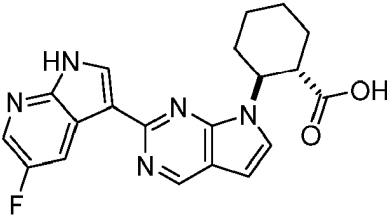
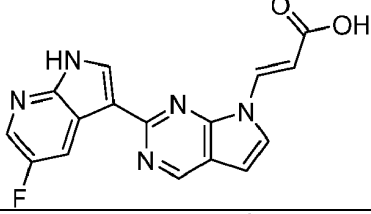
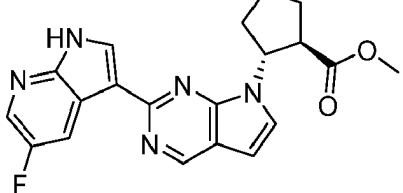
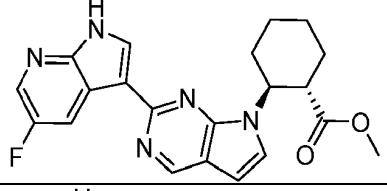
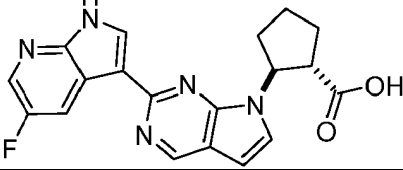
(Continuación)

A18	
A19	
A20	
B1	
B2	
B3	
B4	
B5	

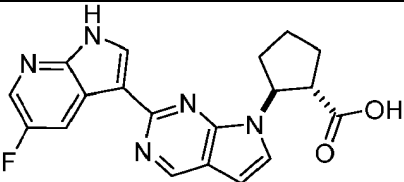
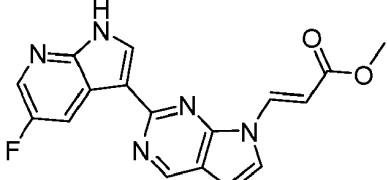
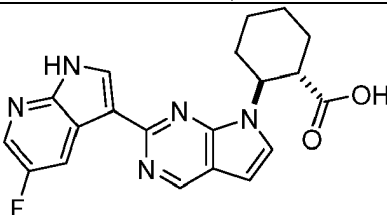
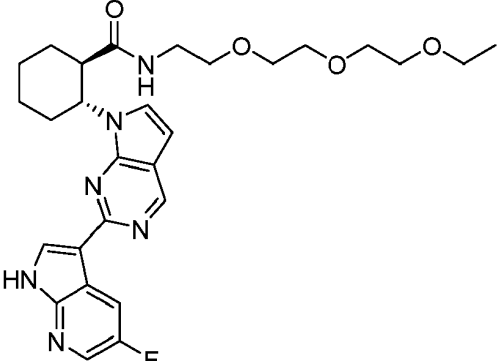
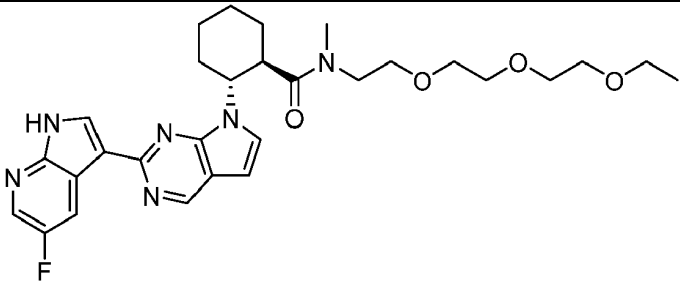
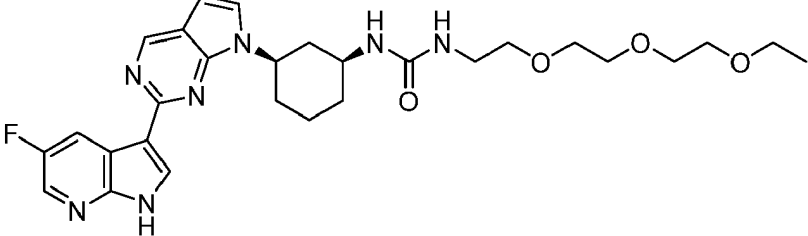
(Continuación)

B6	
B7	
B8	
B9	
B10	
B11	
B12	
B13	

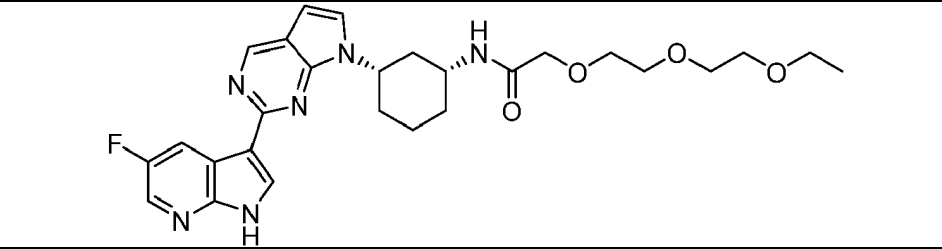
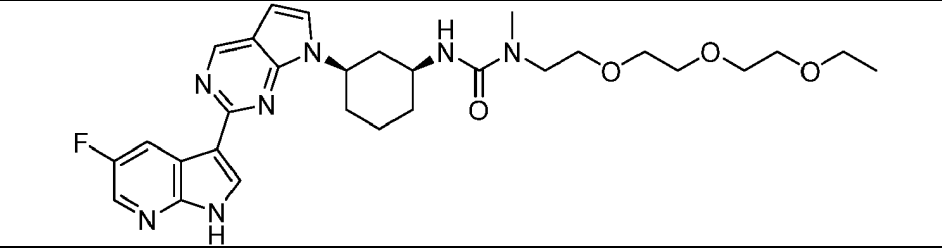
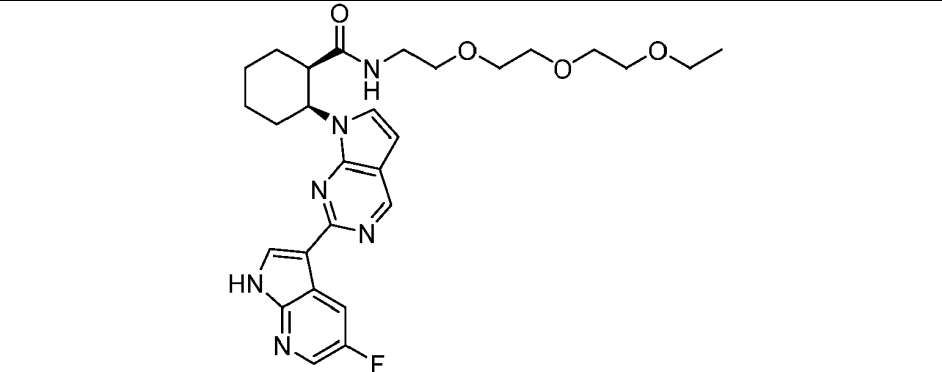
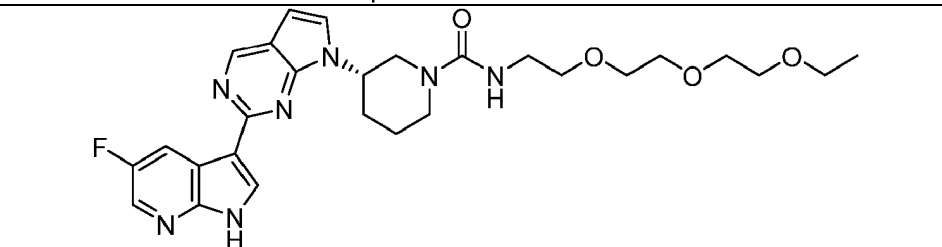
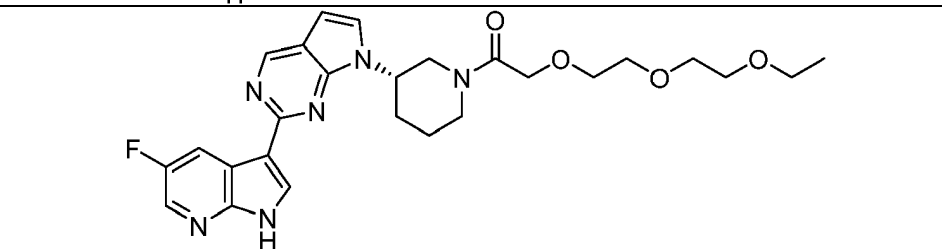
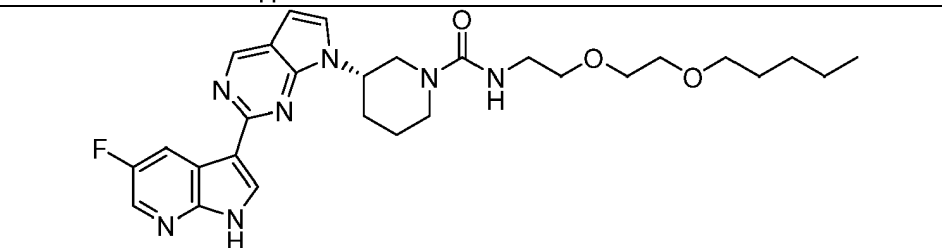
(Continuación)

B14	
B15	
B16	
B17	
B18	
B19	
B20	
B21	

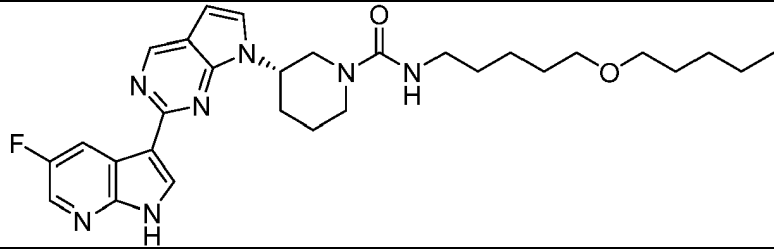
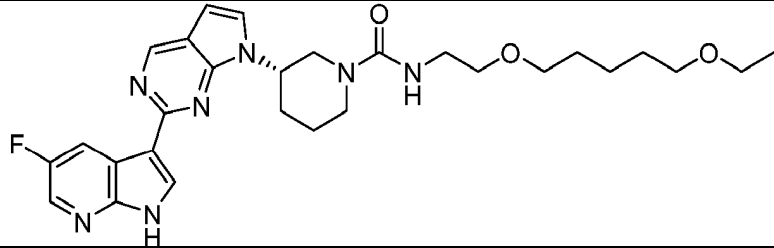
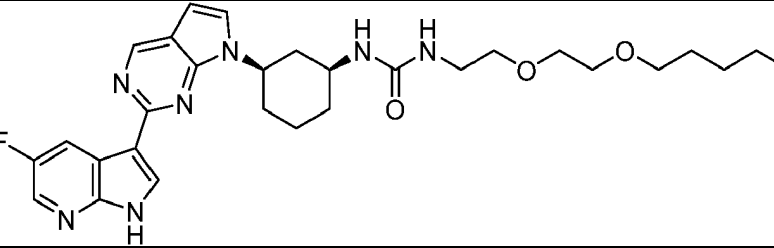
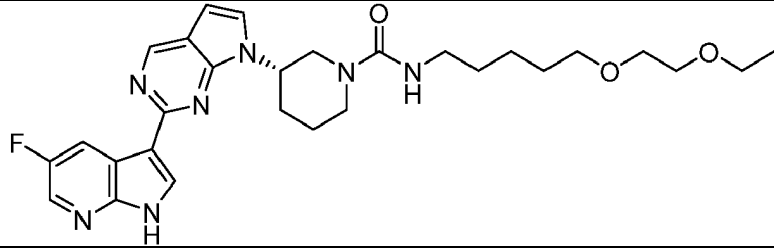
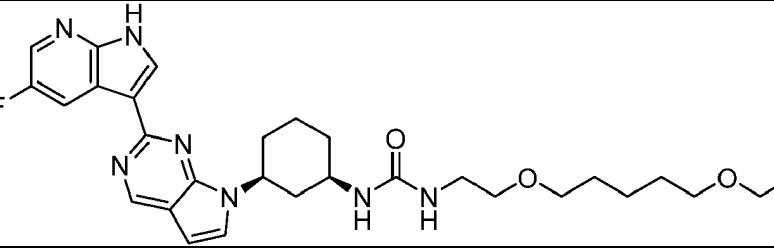
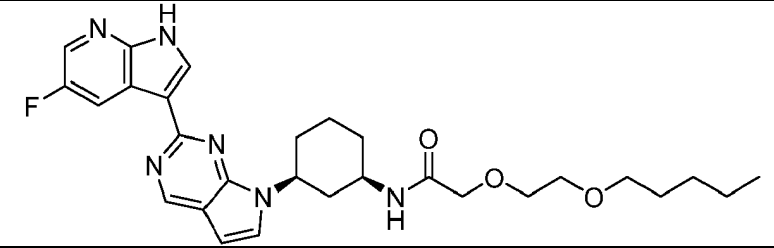
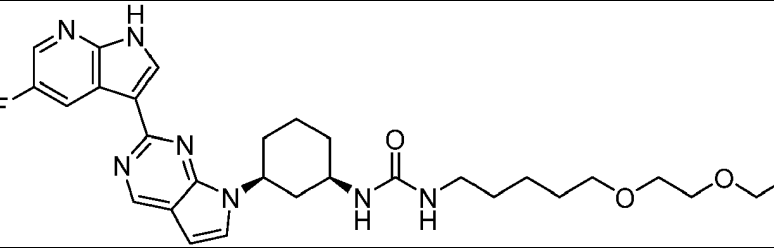
(Continuación)

B22	
B23	
B24	
B25	
B26	
B27	

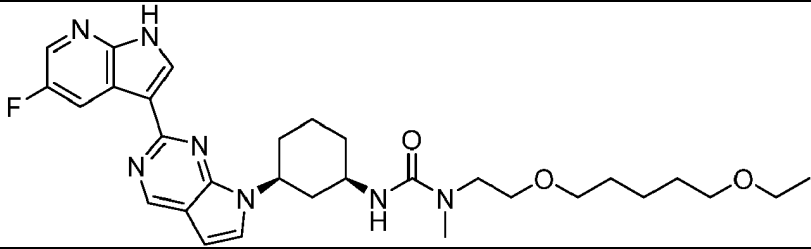
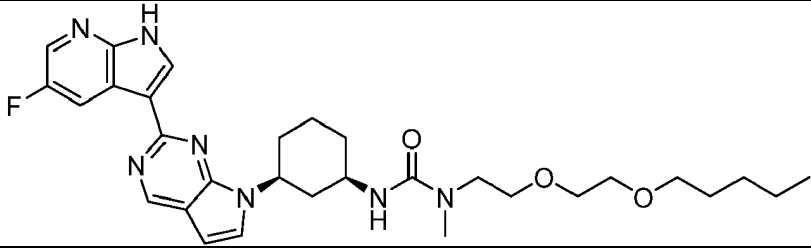
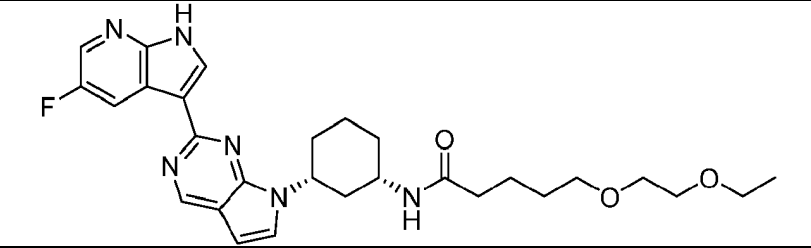
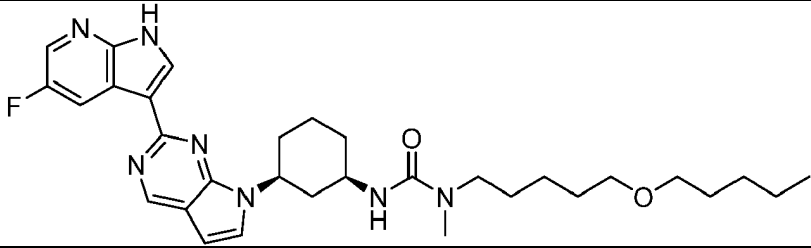
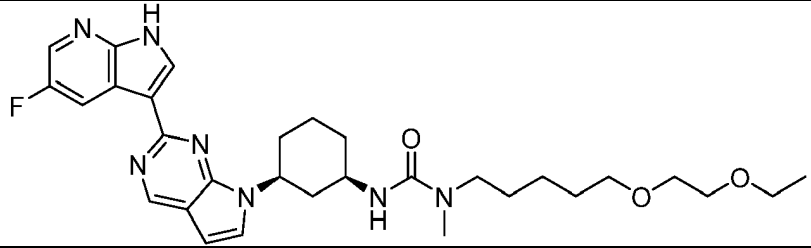
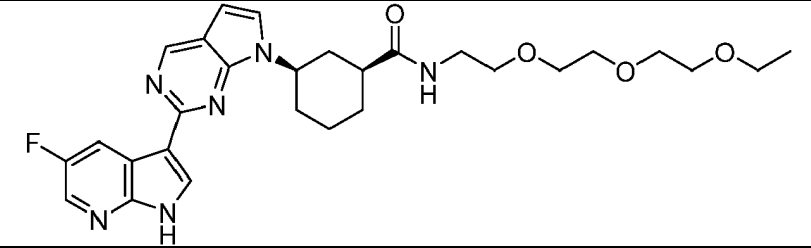
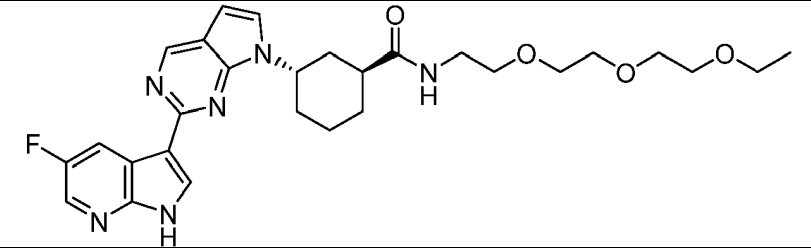
(Continuación)

B28	
B29	
B30	
B31	
B32	
B33	

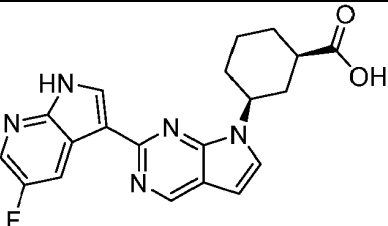
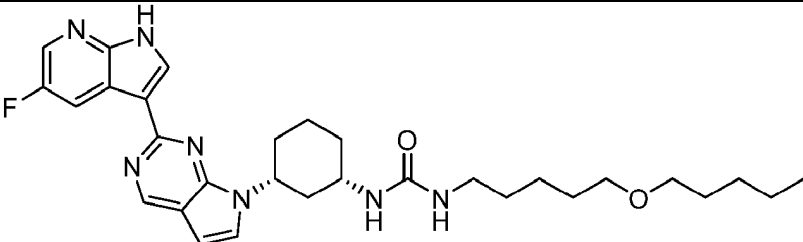
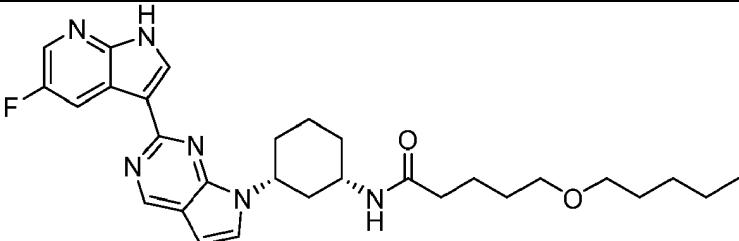
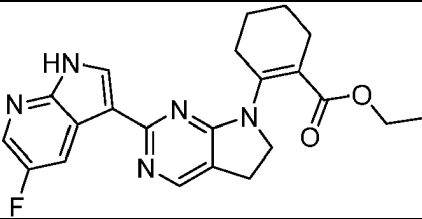
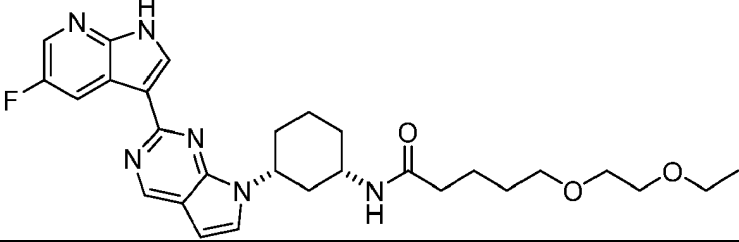
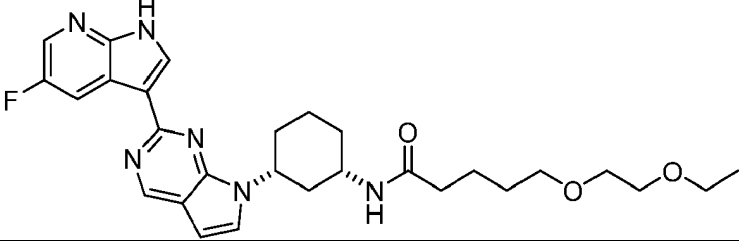
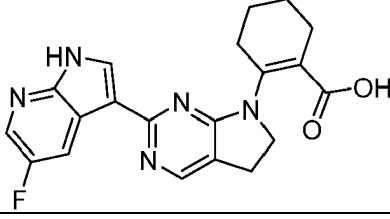
(Continuación)

B34	
B35	
B36	
B37	
B38	
B39	
B40	

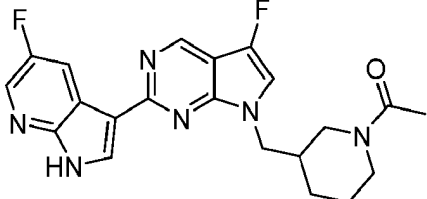
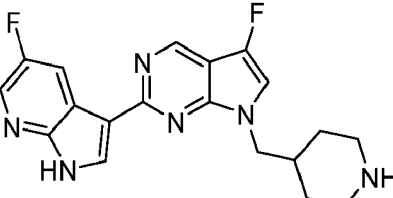
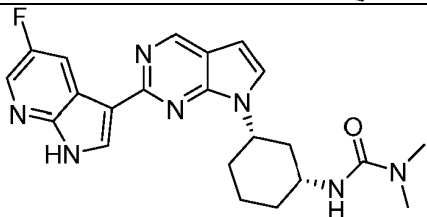
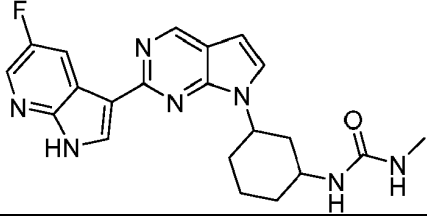
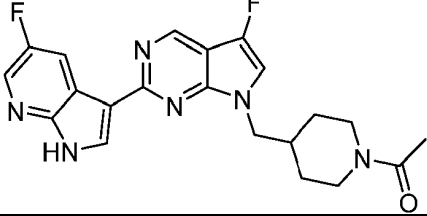
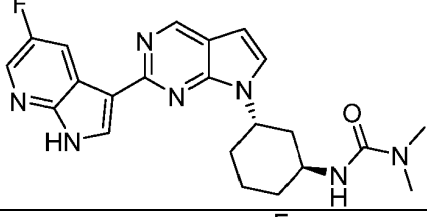
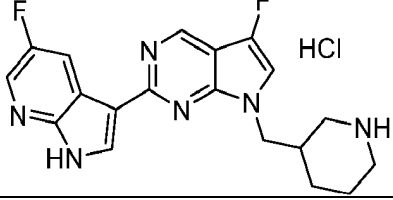
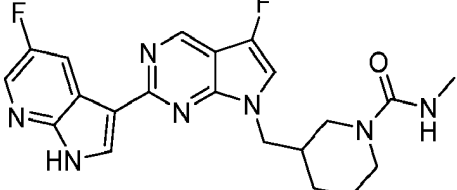
(Continuación)

B41	
B42	
B43	
B44	
B45	
B46	
B47	

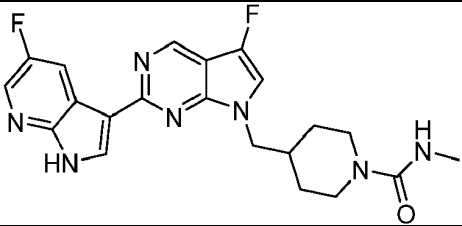
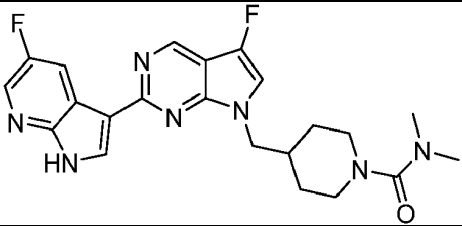
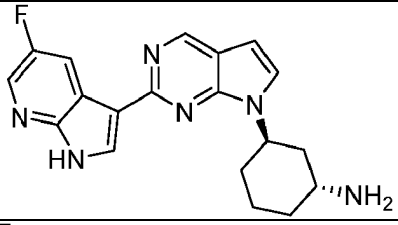
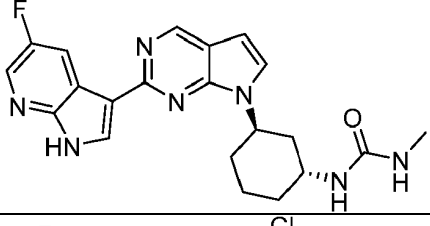
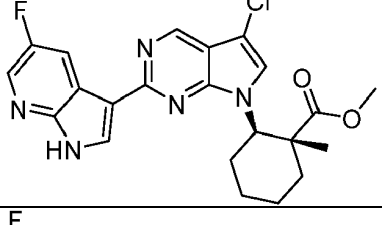
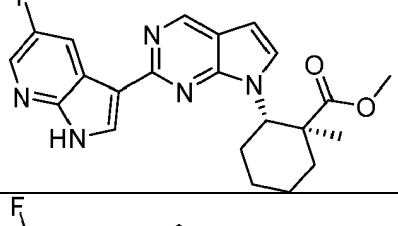
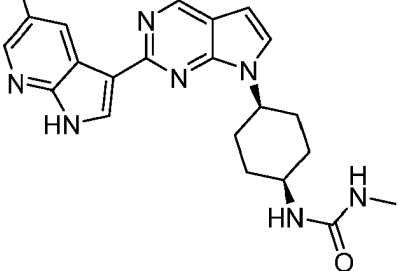
(Continuación)

B48	
B49	
B50	
B51	
B100	
B52	
B53	

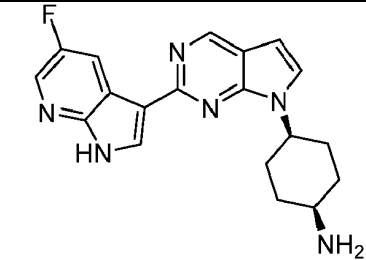
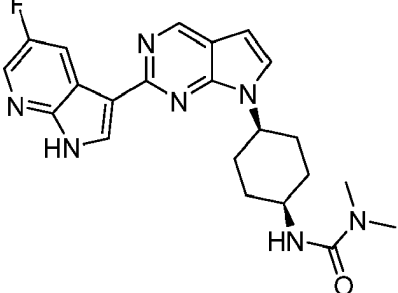
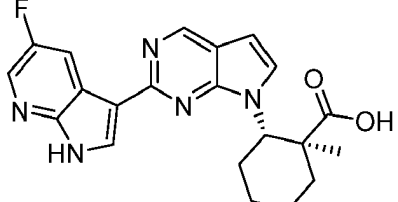
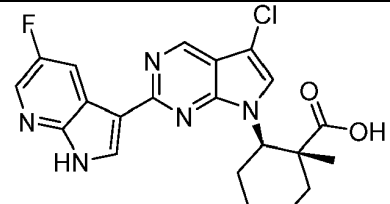
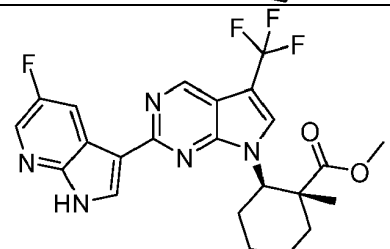
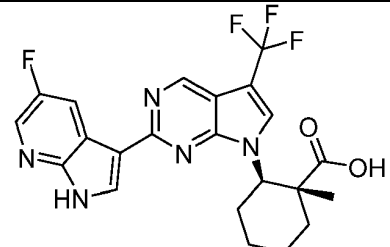
(Continuación)

B54	
B55	
B56	
B57	
B58	
B59	
B60	
B61	

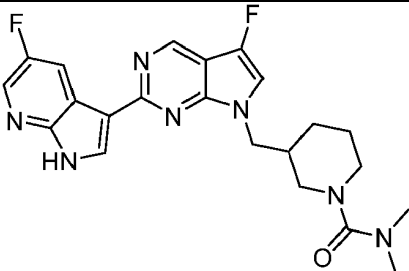
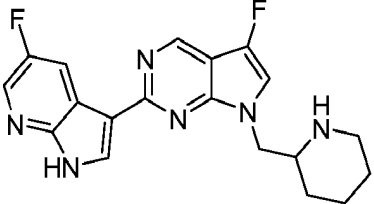
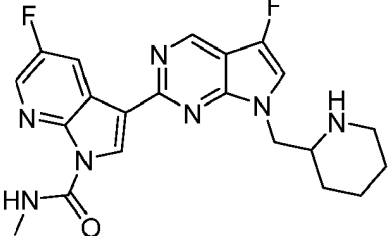
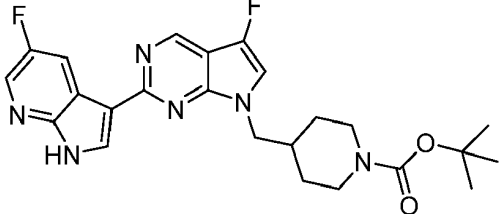
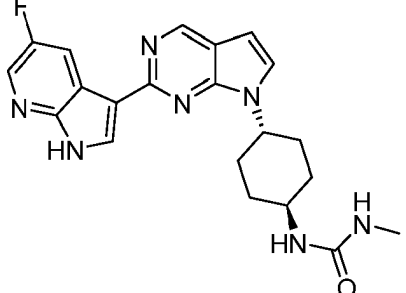
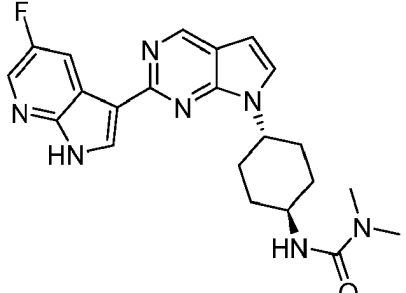
(Continuación)

B62	
B63	
B64	
B65	
B66	
B67	
B68	

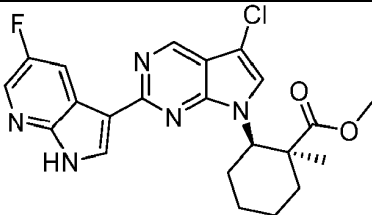
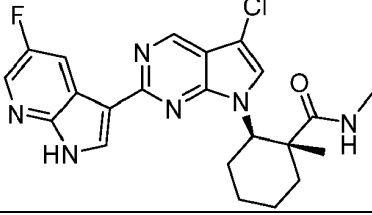
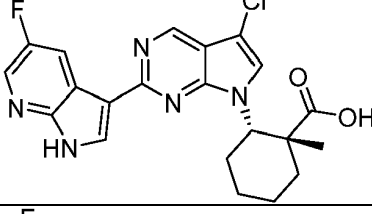
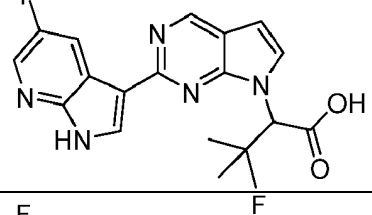
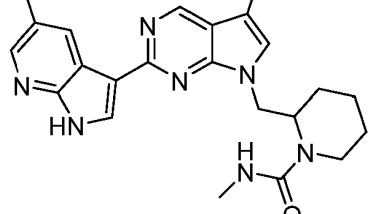
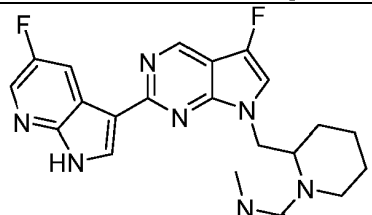
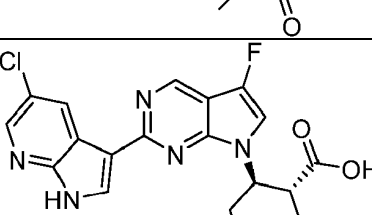
(Continuación)

B69	
B70	
B71	
B72	
B73	
B74	

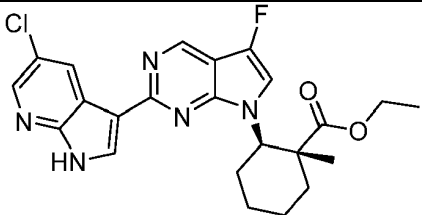
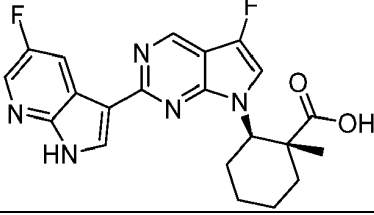
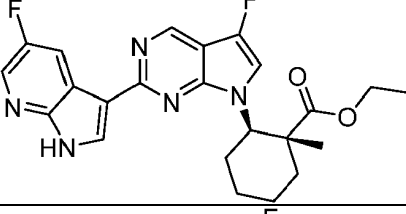
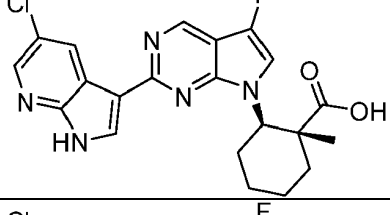
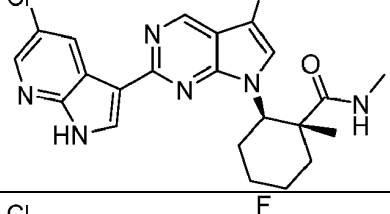
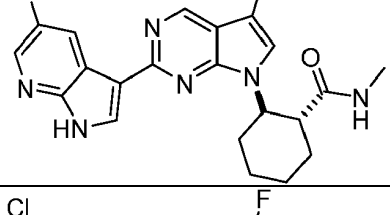
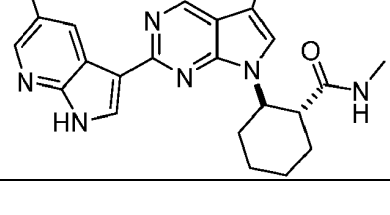
(Continuación)

B75	
B76	
B77	
B78	
B79	
B80	

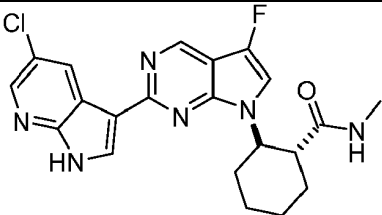
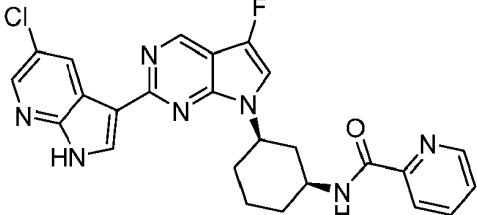
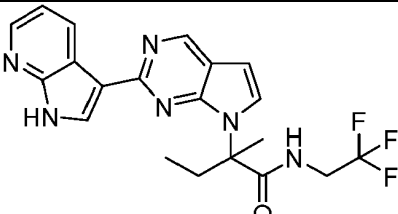
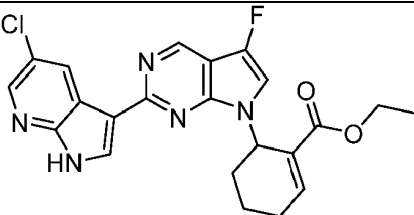
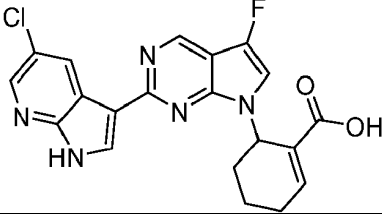
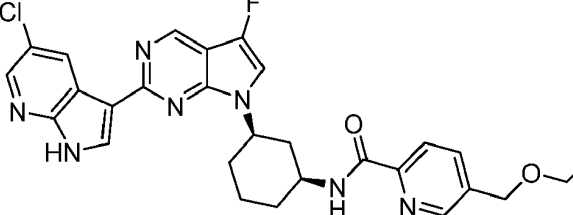
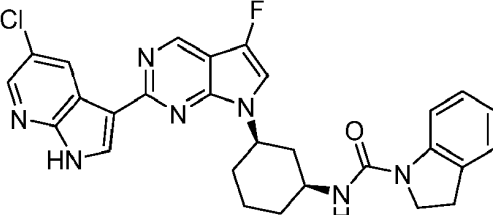
(Continuación)

B81	
B82	
B83	
B84	
B85	
B86	
B87	

(Continuación)

B88	
B89	
B90	
B91	
B92	
B93	
B94	

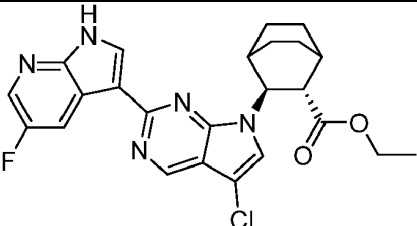
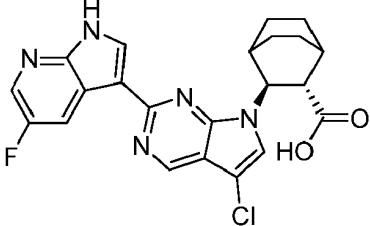
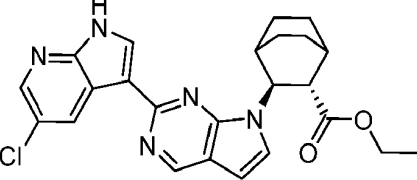
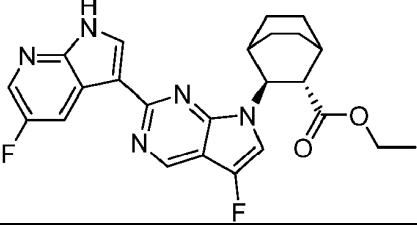
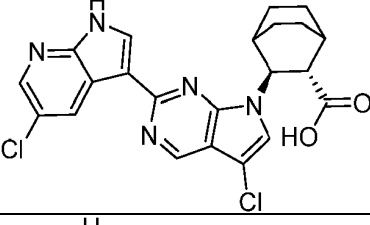
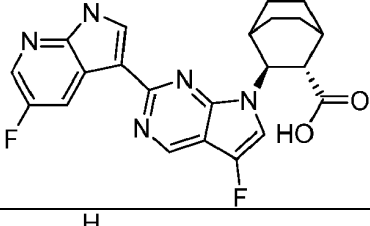
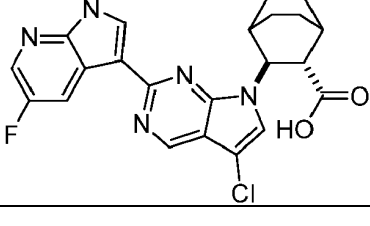
(Continuación)

B95	
B96	
B97	
B98	
B99	
B101	
B102	

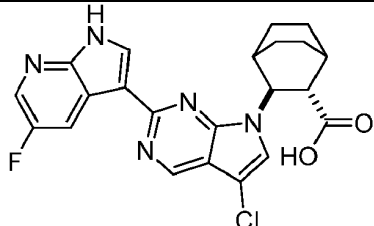
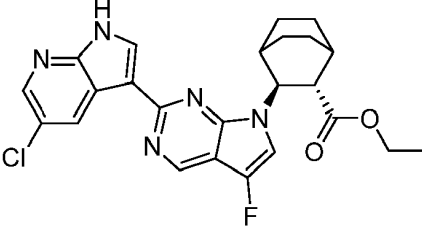
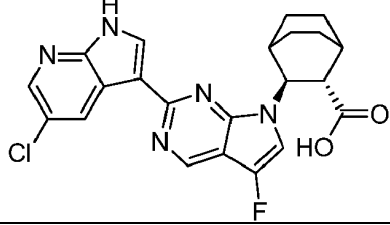
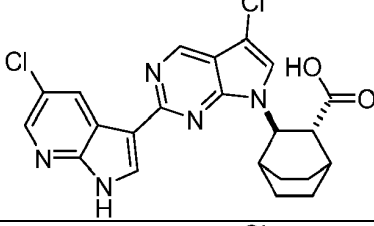
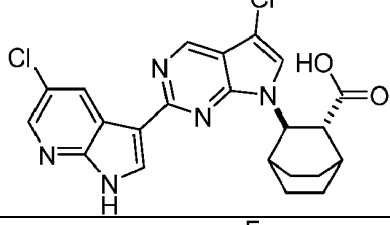
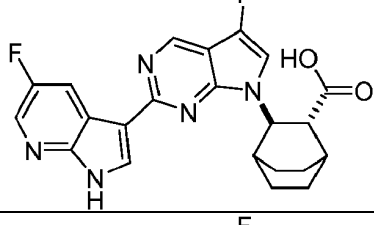
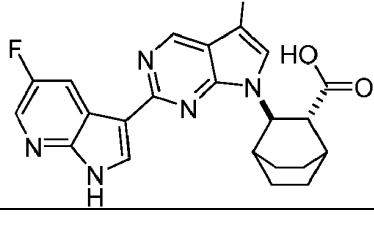
(Continuación)

B103	
B109	
B120	
B121	
B122	
B123	
B124	
B125	

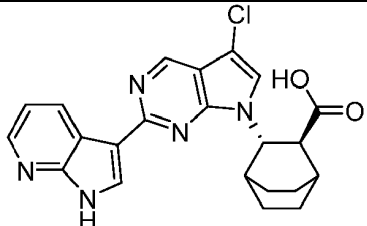
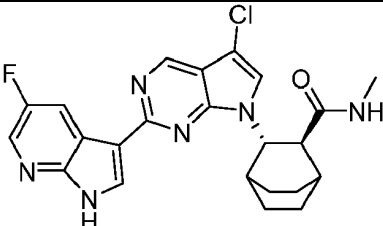
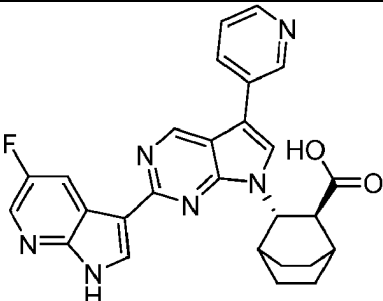
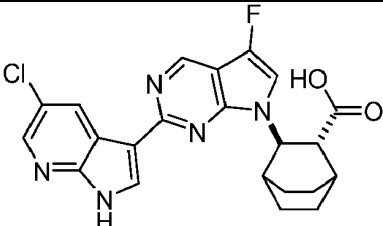
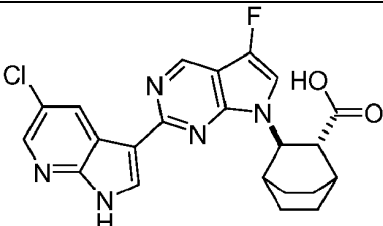
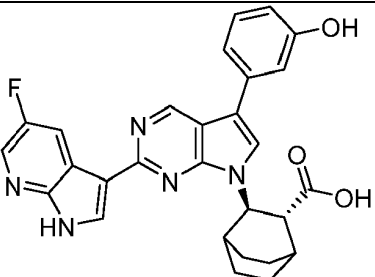
(Continuación)

B126	
B127	
B128	
B129	
B130	
B131	
B132	

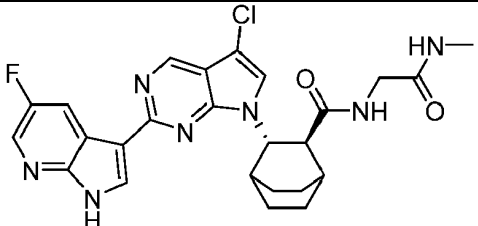
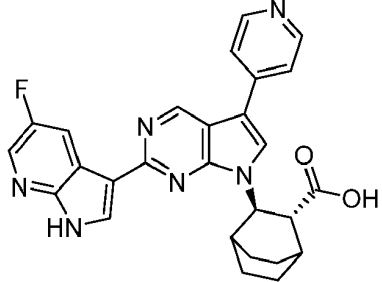
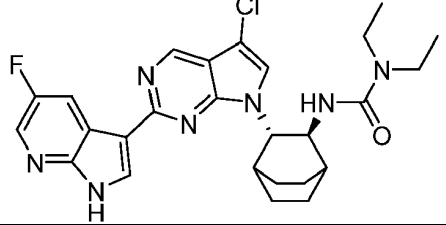
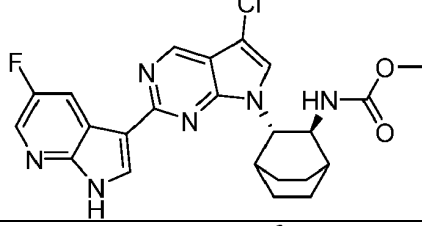
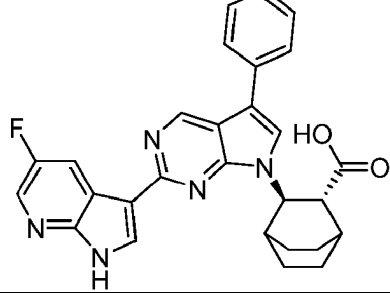
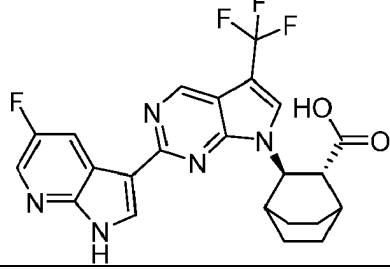
(Continuación)

B133	
B134	
B135	
B136	
B137	
B138	
B139	

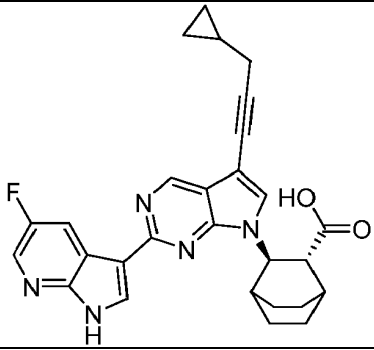
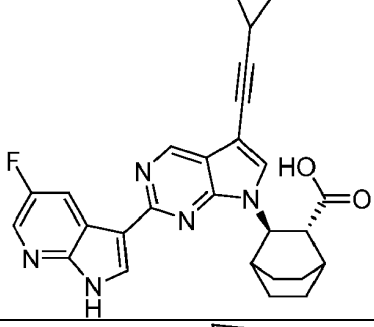
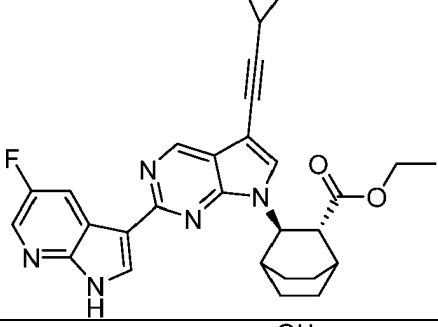
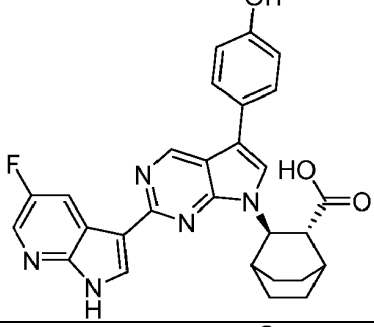
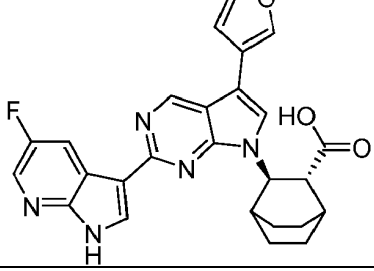
(Continuación)

B140	
B141	
B142	
B143	
B144	
B145	

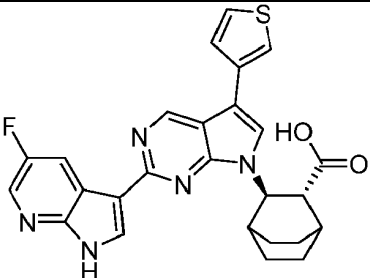
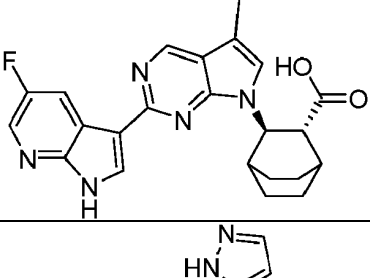
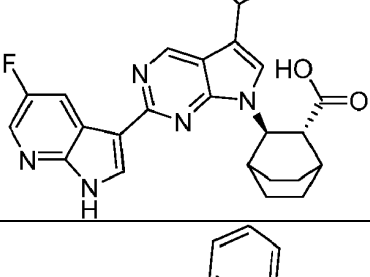
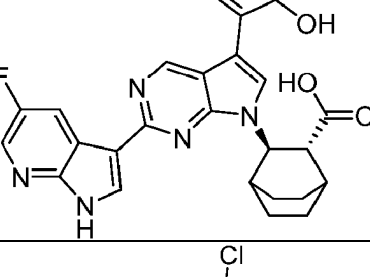
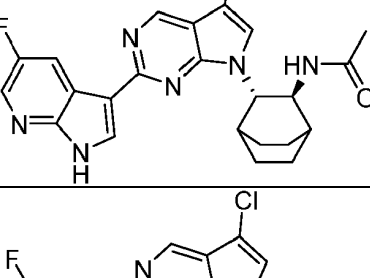
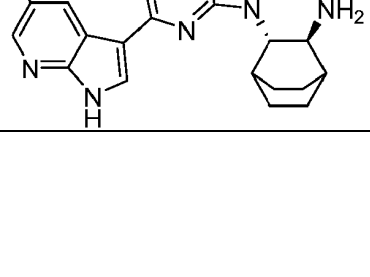
(Continuación)

B146	
B147	
B148	
B149	
B150	
B151	

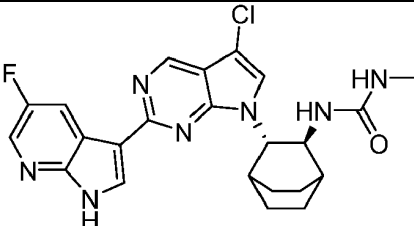
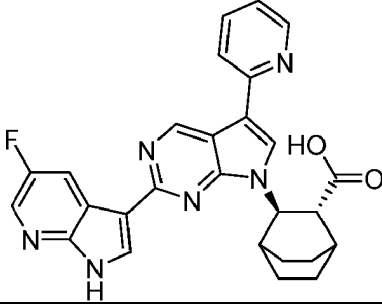
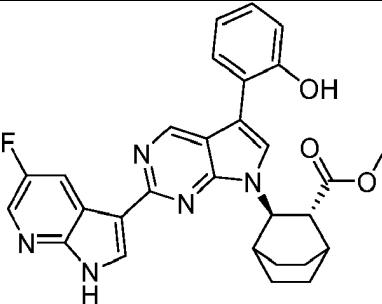
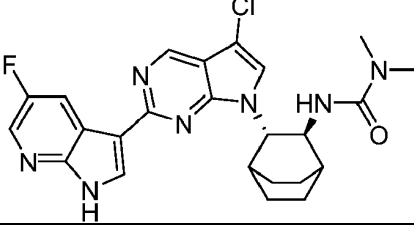
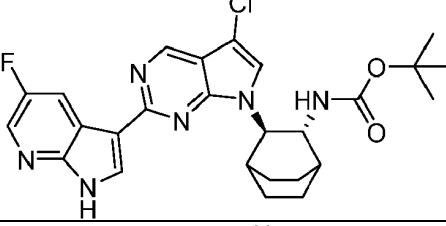
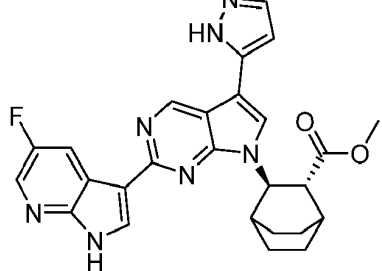
(Continuación)

B152	
B153	
B154	
B160	
B161	

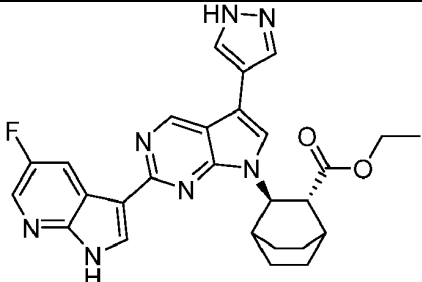
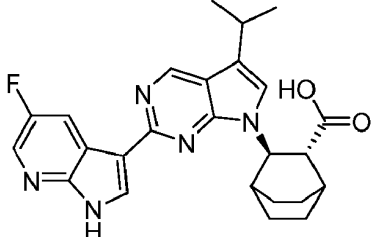
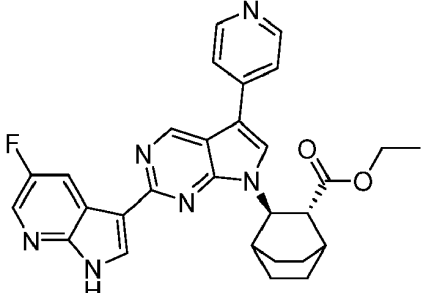
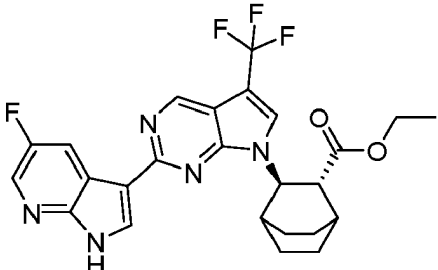
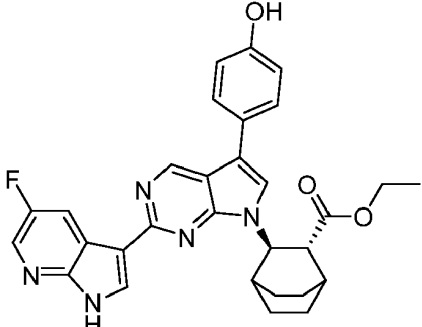
(Continuación)

B162	
B163	
B164	
B165	
B166	
B167	

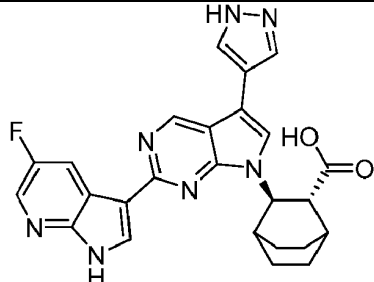
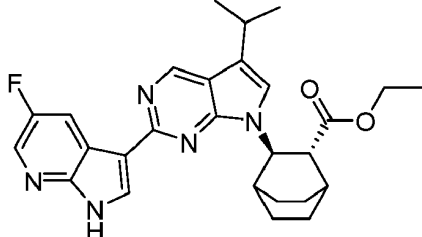
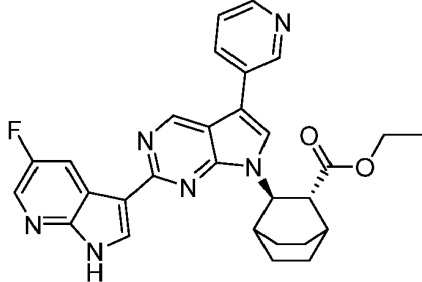
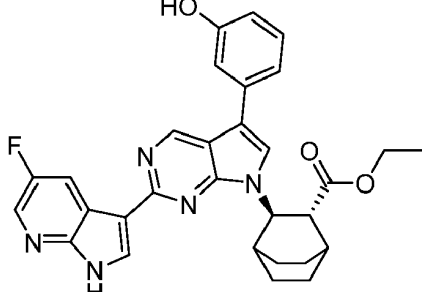
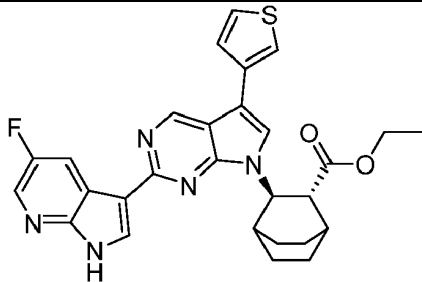
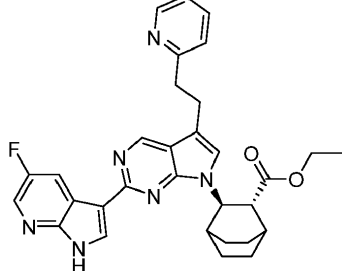
(Continuación)

B168	
B169	
B170	
B171	
B172	
B173	

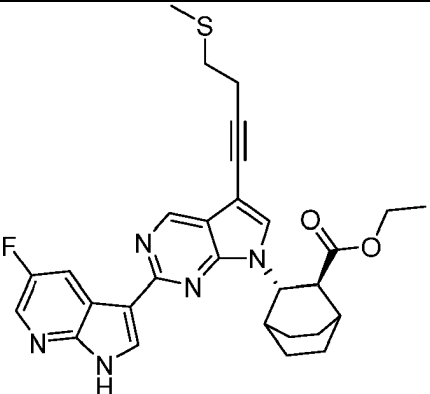
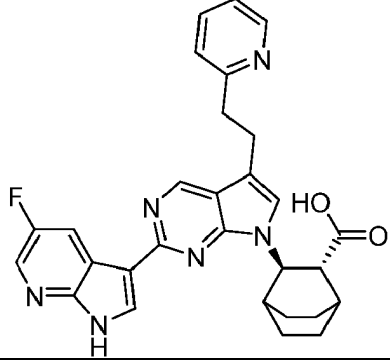
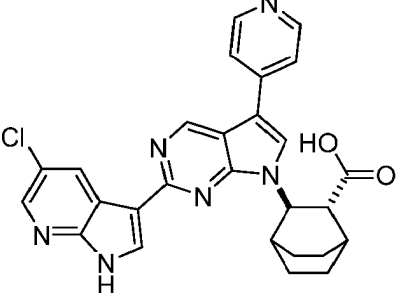
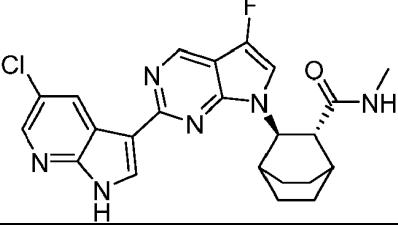
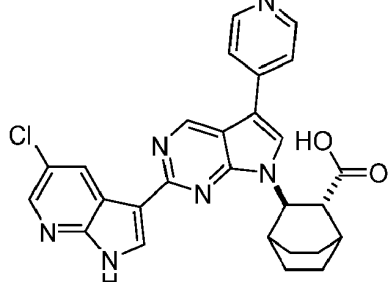
(Continuación)

B174	
B175	
B176	
B177	
B178	

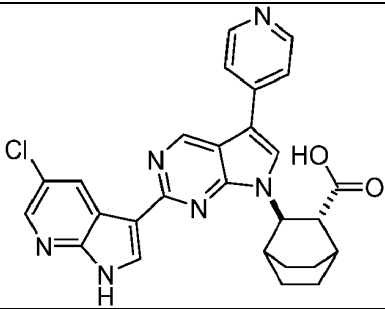
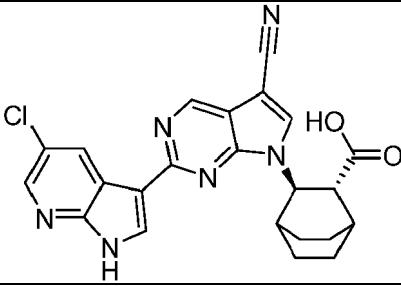
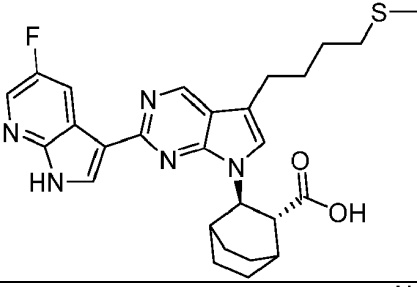
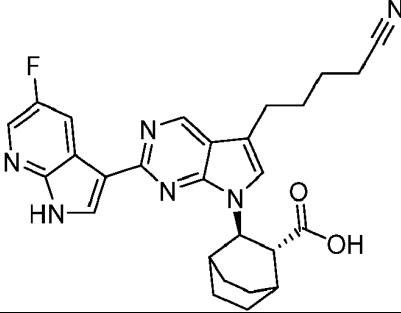
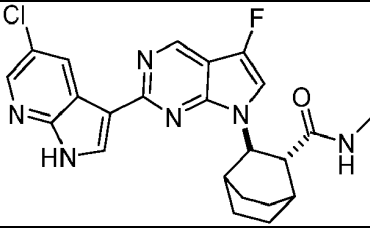
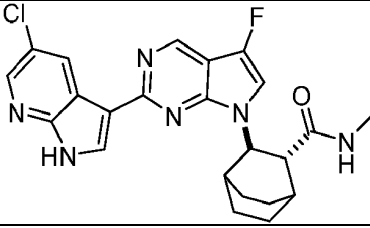
(Continuación)

B179	
B180	
B181	
B182	
B183	
B184	

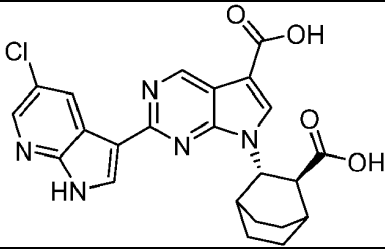
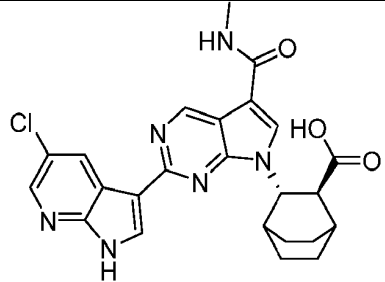
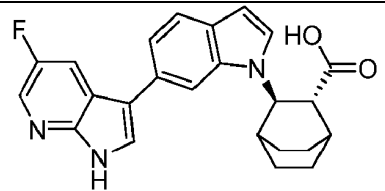
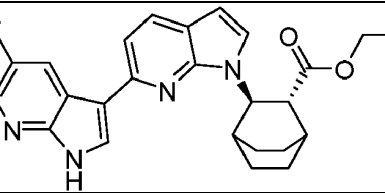
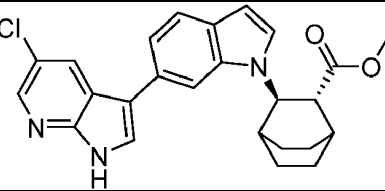
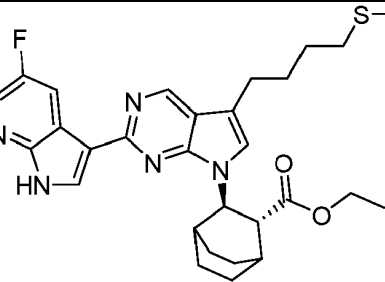
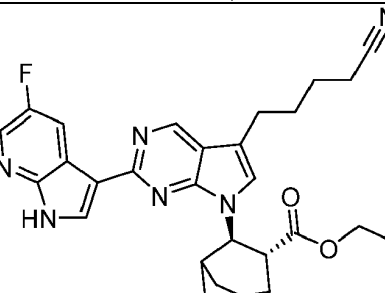
(Continuación)

B185	
B186	
B187	
B188	
B189	

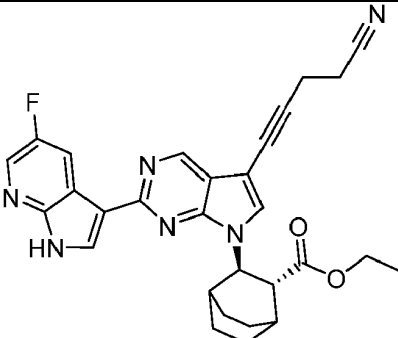
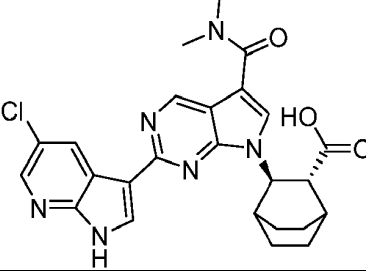
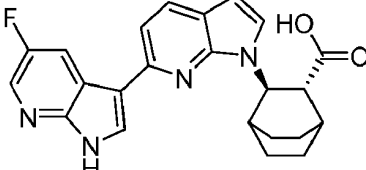
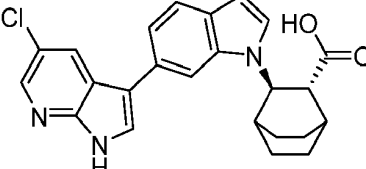
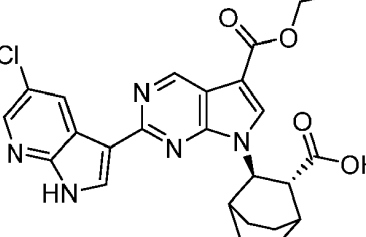
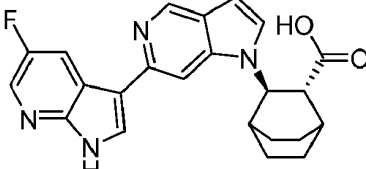
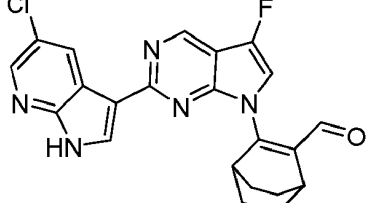
(Continuación)

B190	
B191	
B192	
B193	
B194	
B195	

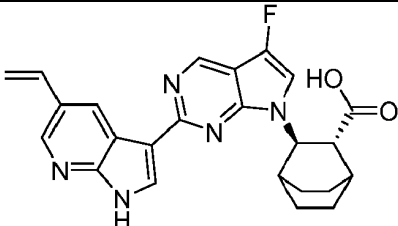
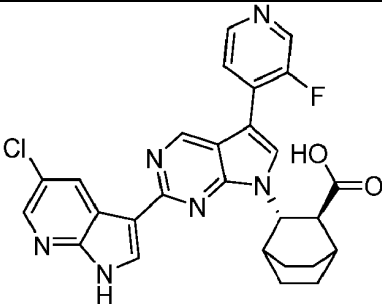
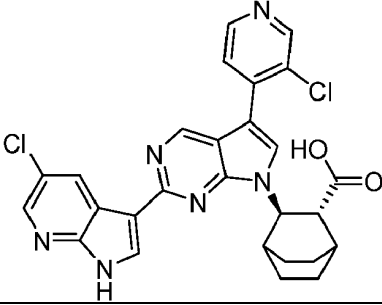
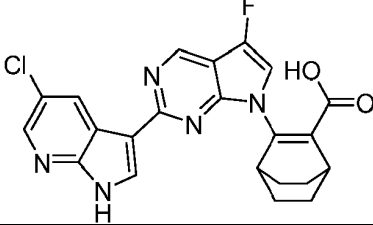
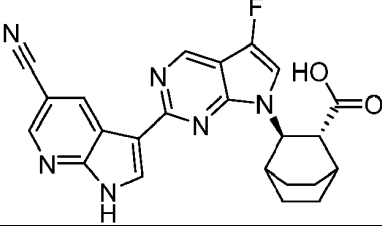
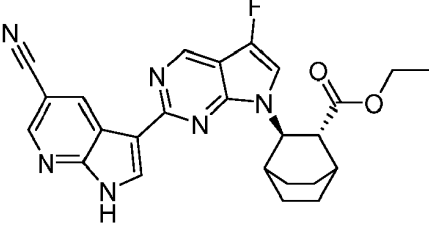
(Continuación)

B196	
B197	
B198	
B199	
B200	
B201	
B202	

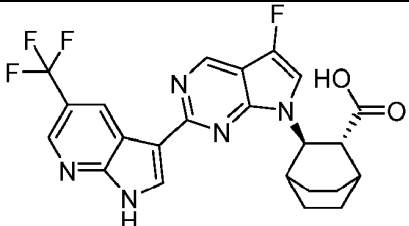
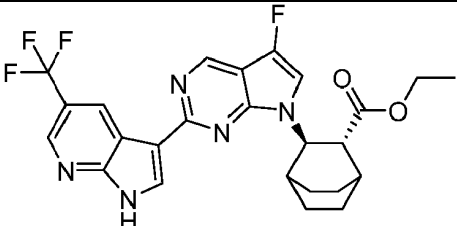
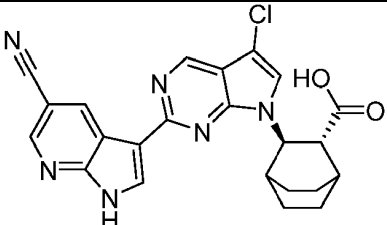
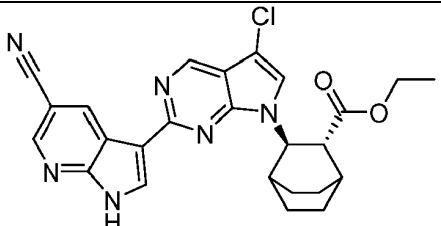
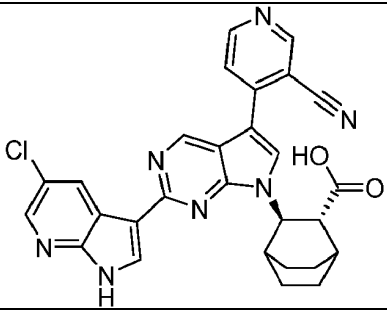
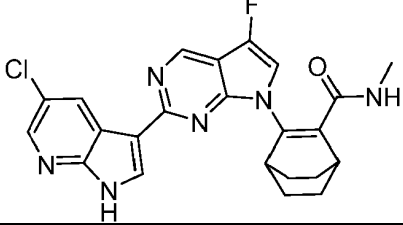
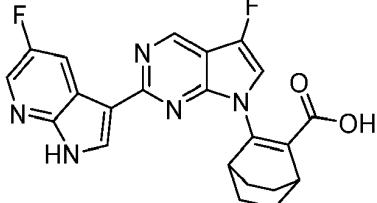
(Continuación)

B203	
B204	
B205	
B206	
B207	
B208	
B209	

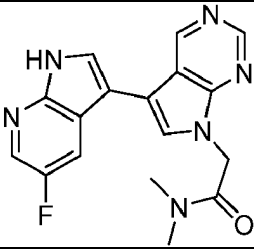
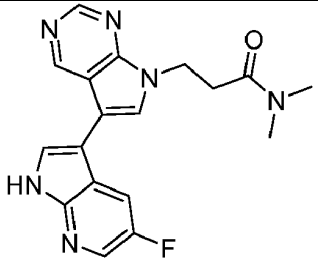
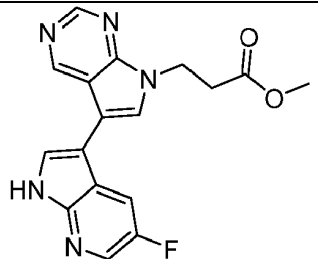
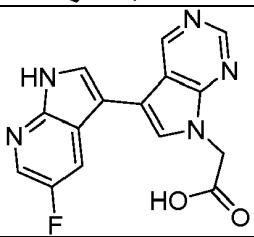
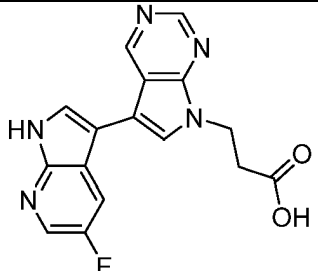
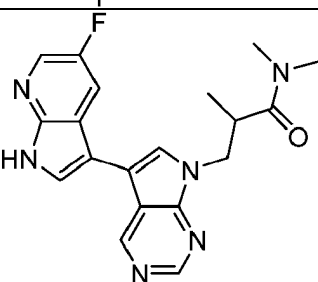
(Continuación)

B210	
B211	
B212	
B213	
B214	
B215	

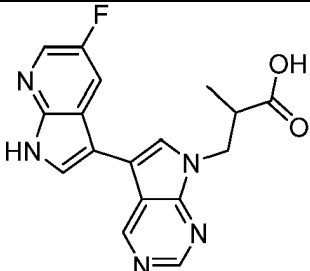
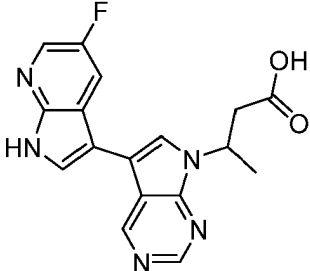
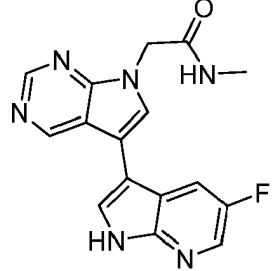
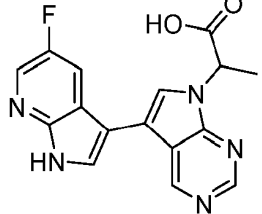
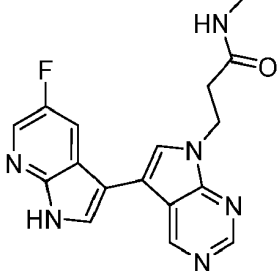
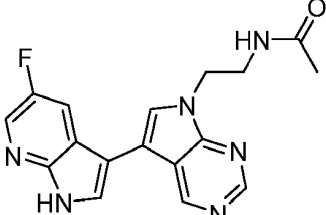
(Continuación)

B216	
B217	
B218	
B219	
B220	
B221	
B222	

(Continuación)

C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	

(Continuación)

C7	
C8	
C9	
C10	
C11	
C12	

(Continuación)

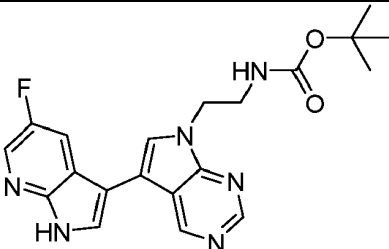
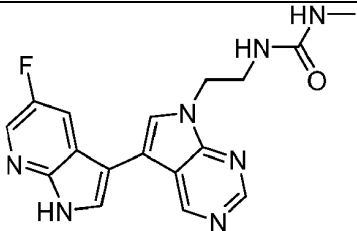
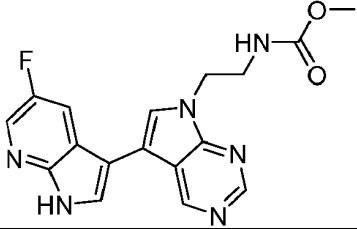
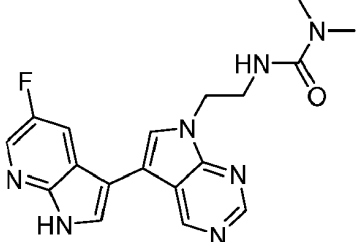
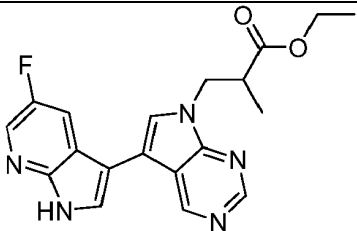
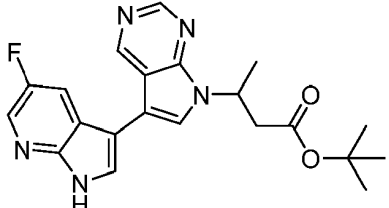
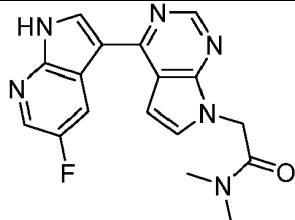
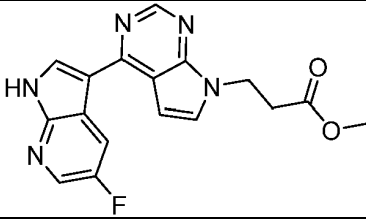
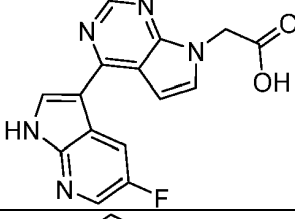
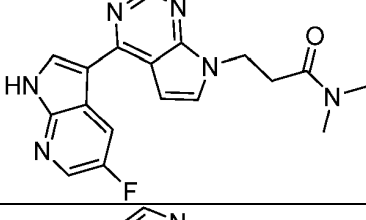
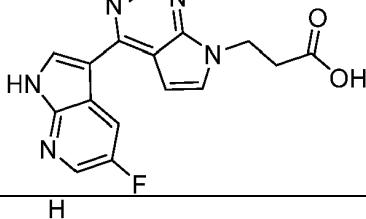
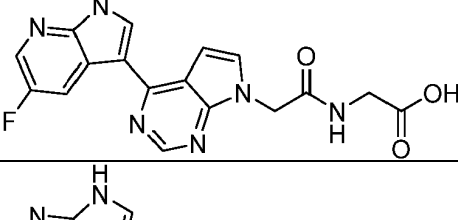
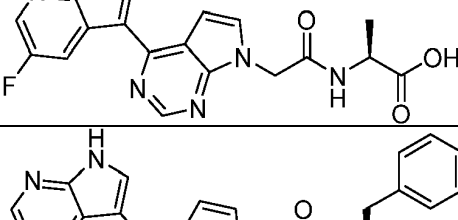
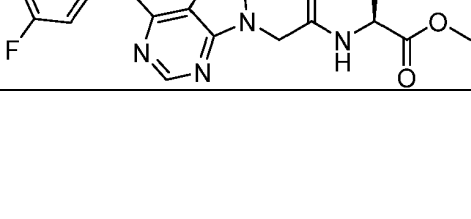
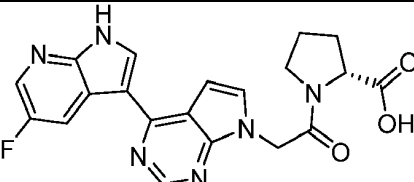
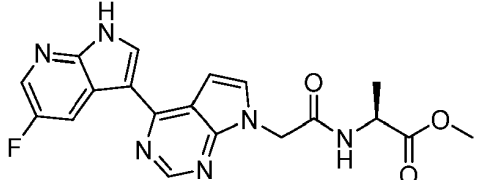
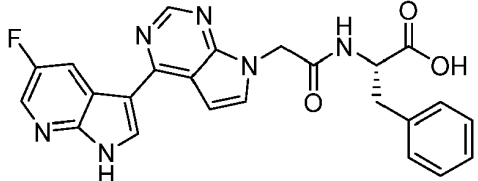
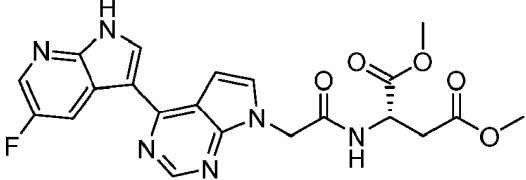
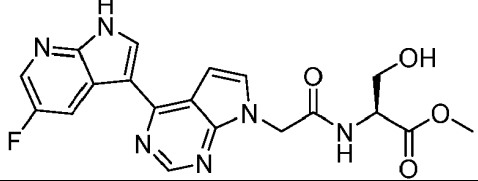
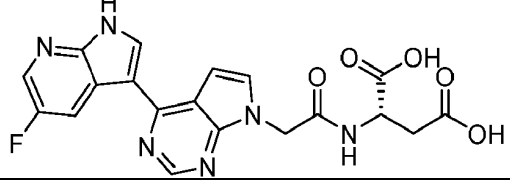
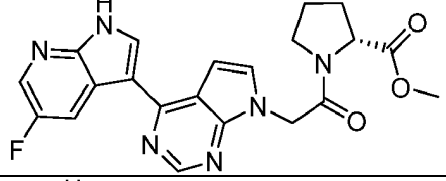
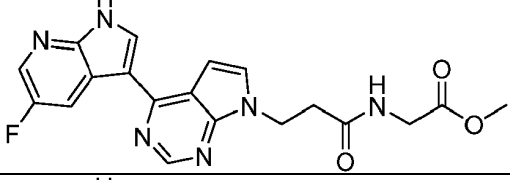
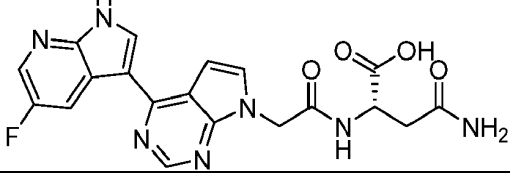
C13	
C14	
C15	
C16	
C17	
C18	

TABLA B

A1	
A2	
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	
A8	

(Continuación)

A9	
A10	
A11	
A12	
A13	
A14	
A15	
A16	
A17	

(Continuación)

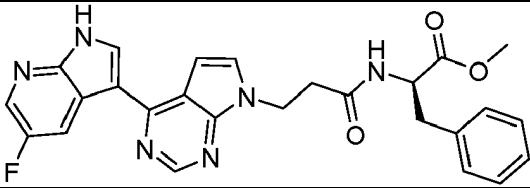
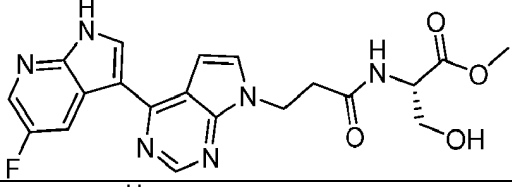
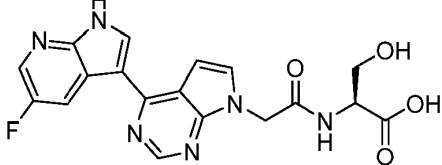
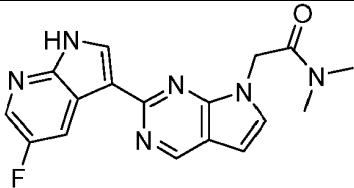
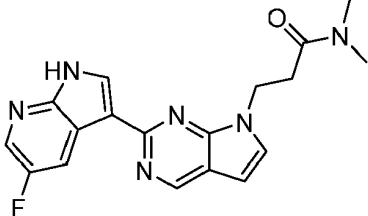
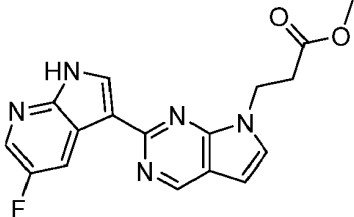
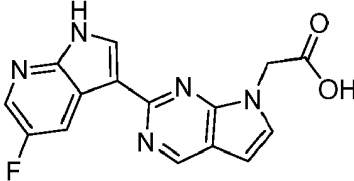
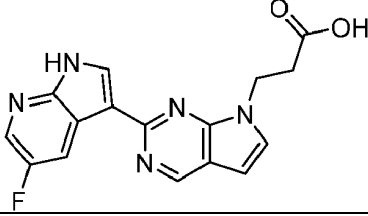
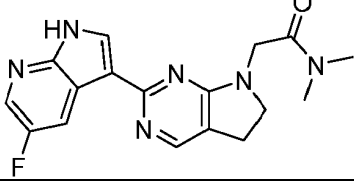
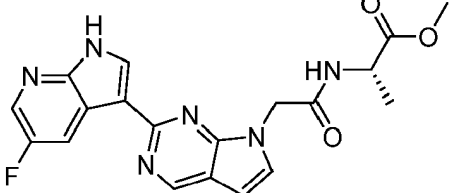
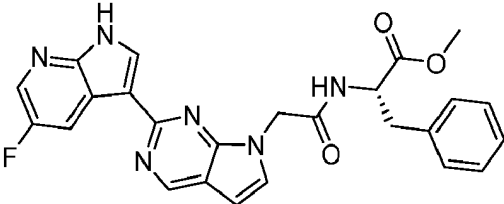
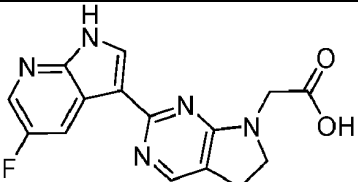
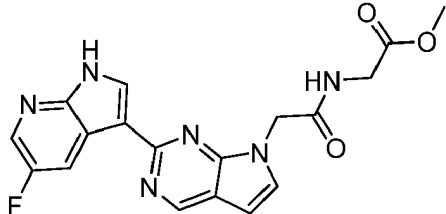
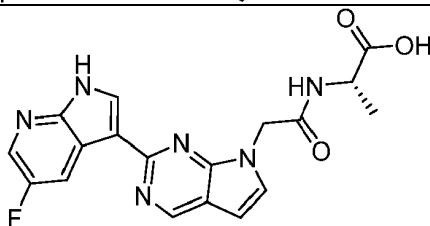
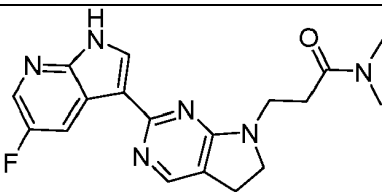
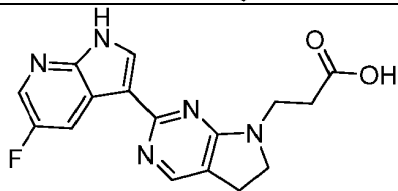
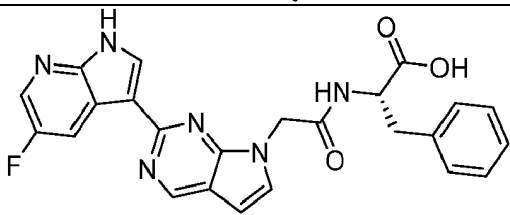
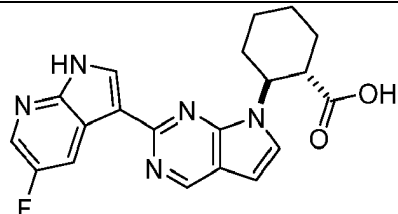
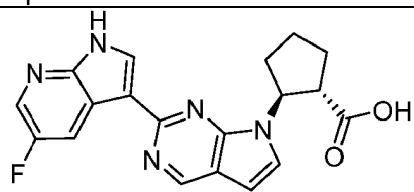
A18	 <chem>COC(=O)[C@H](Cc1ccccc1)NC(=O)CCN2C=CN=C2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
A19	 <chem>OC[C@H](O)NC(=O)CCN2C=CN=C2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>
A20	 <chem>OC(=O)[C@H](O)NC(=O)CCN2C=CN=C2c3c[nH]c4cc(F)nc34</chem>

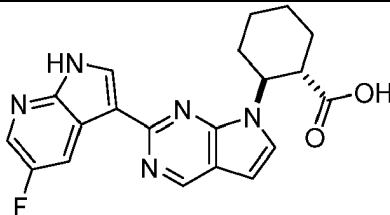
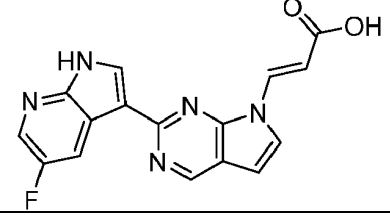
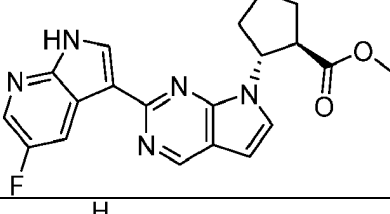
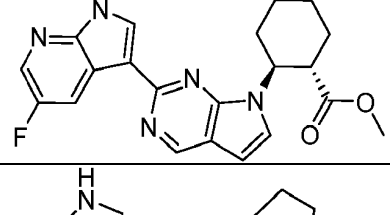
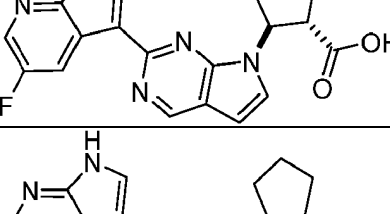
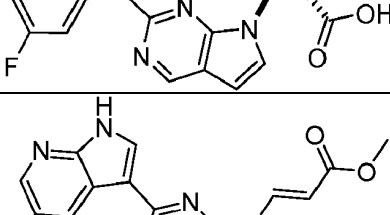
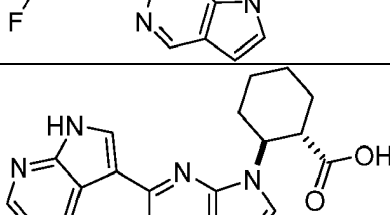
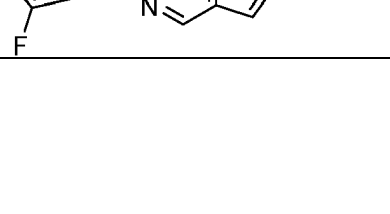
TABLA C

B1	
B2	
B3	
B4	
B5	
B6	
B7	
B8	

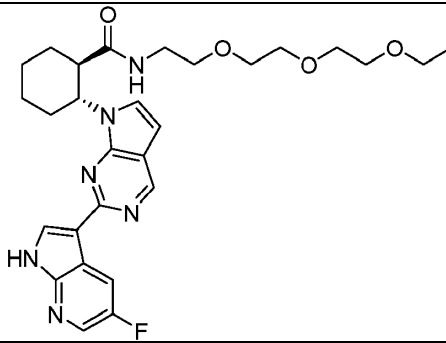
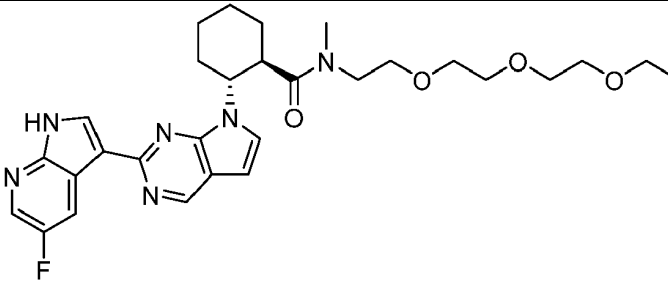
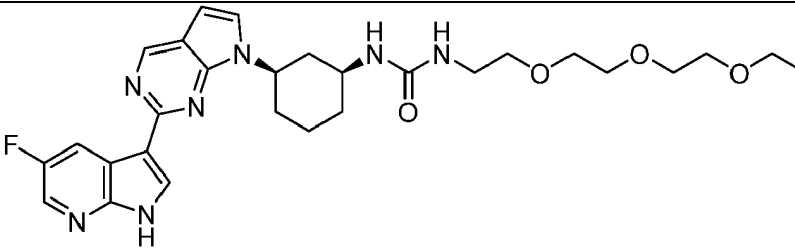
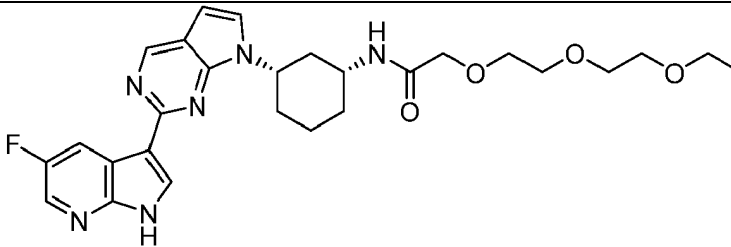
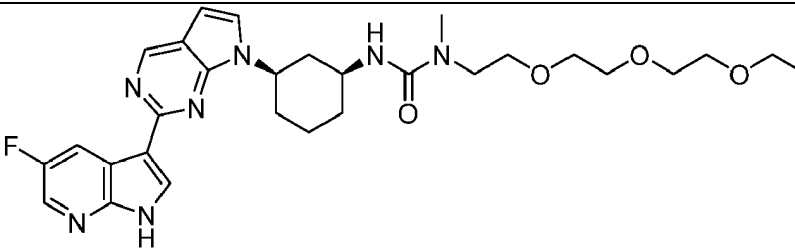
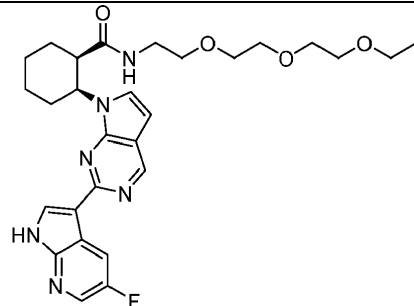
(Continuación)

B9	
B10	
B11	
B12	
B13	
B14	
B15	
B16	

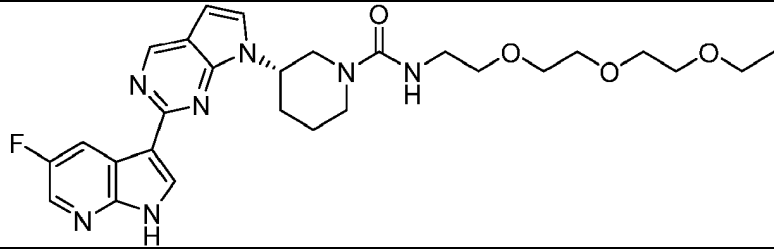
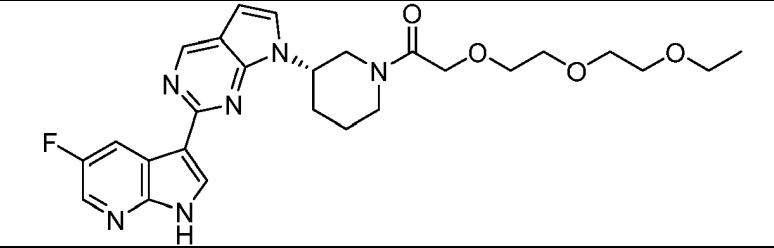
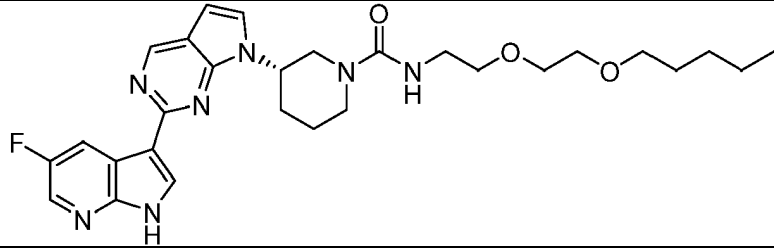
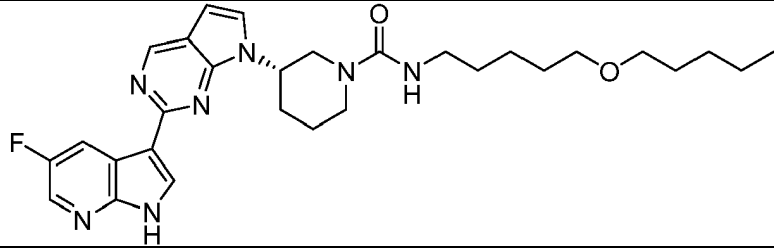
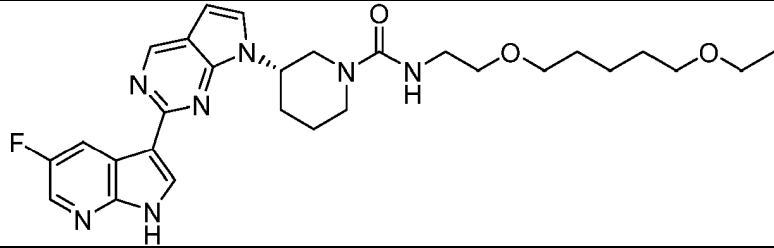
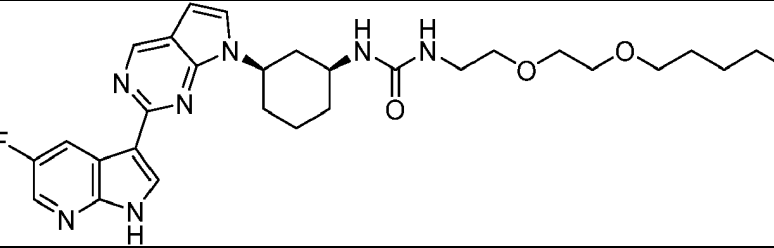
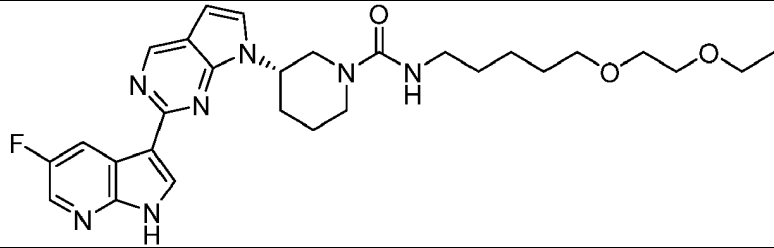
(Continuación)

B17	
B18	
B19	
B20	
B21	
B22	
B23	
B24	

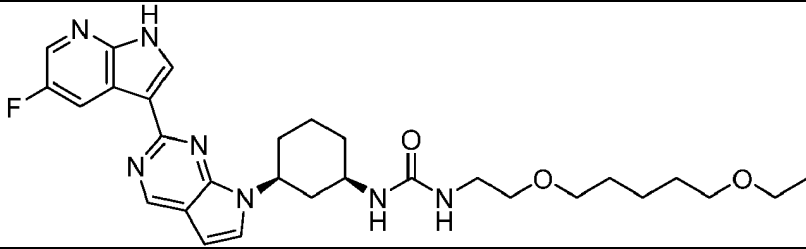
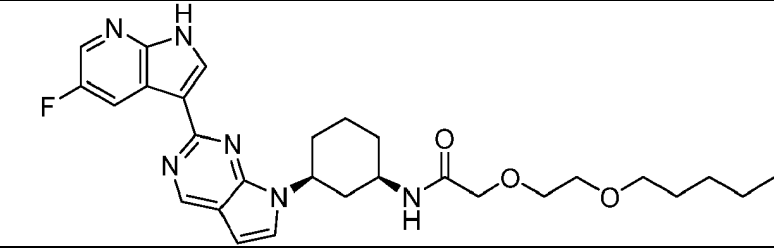
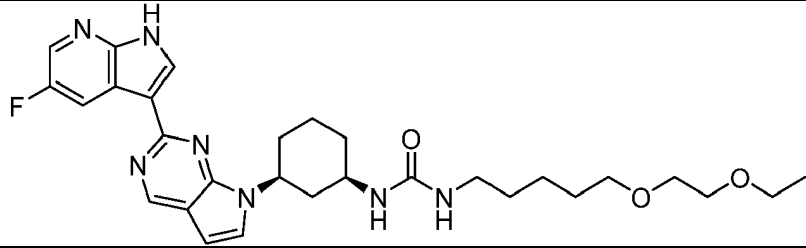
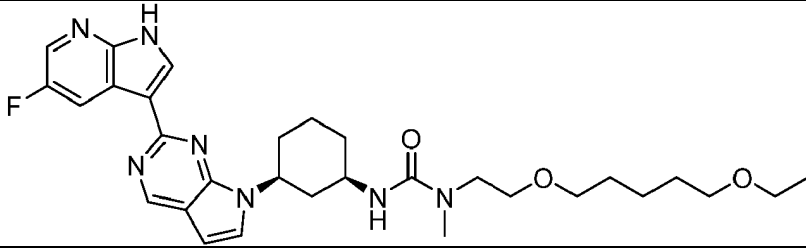
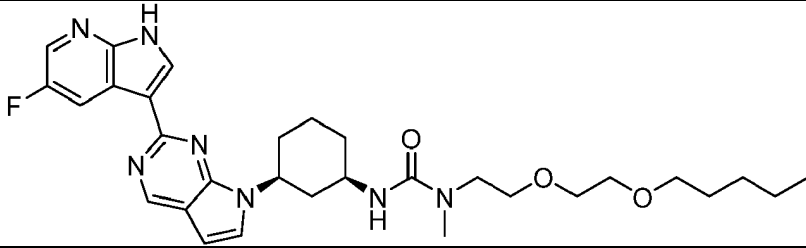
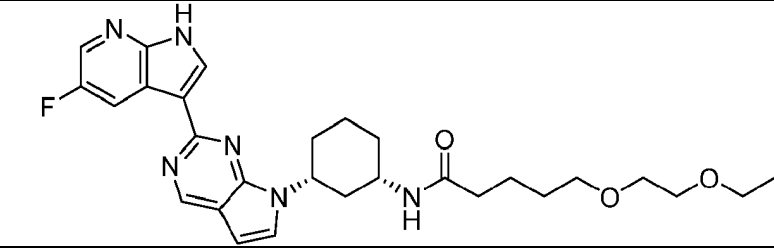
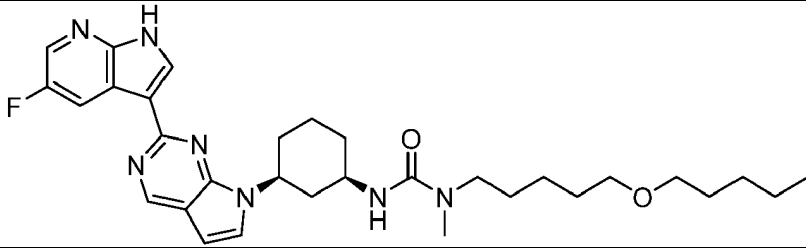
(Continuación)

B25	
B26	
B27	
B28	
B29	
B30	

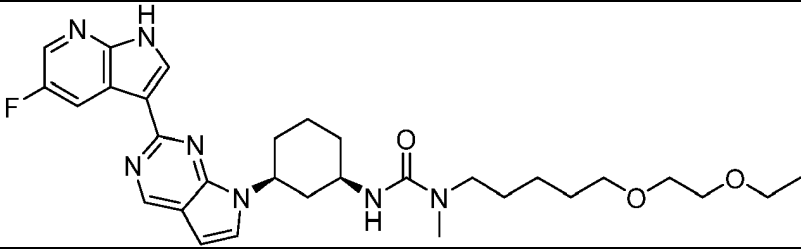
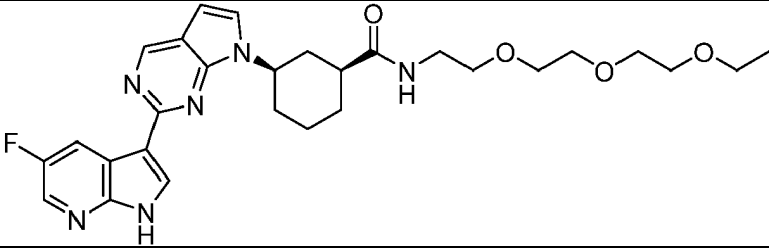
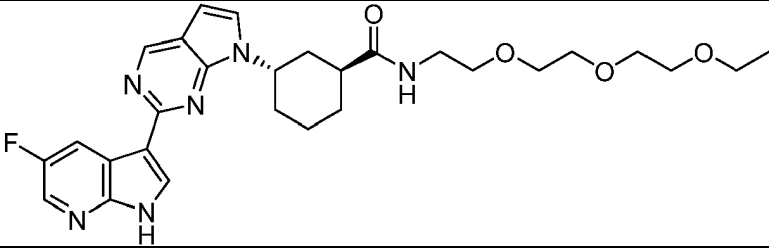
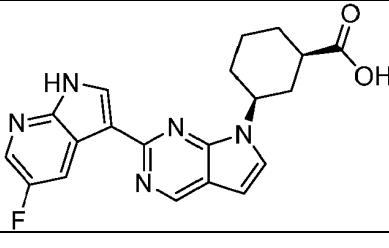
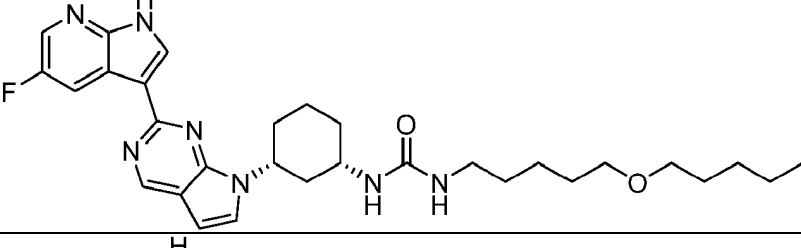
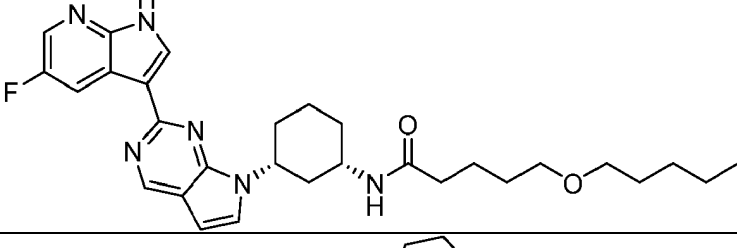
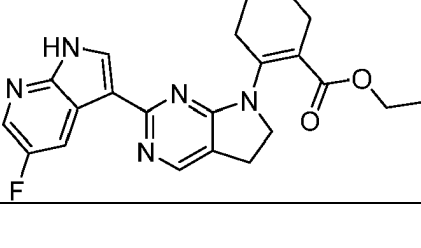
(Continuación)

B31	
B32	
B33	
B34	
B35	
B36	
B37	

(Continuación)

B38	
B39	
B40	
B41	
B42	
B43	
B44	

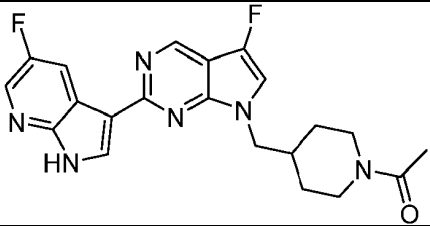
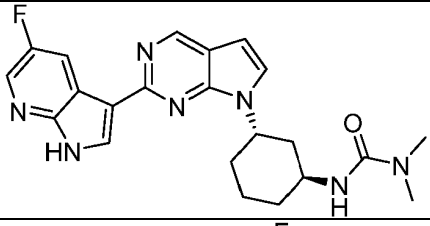
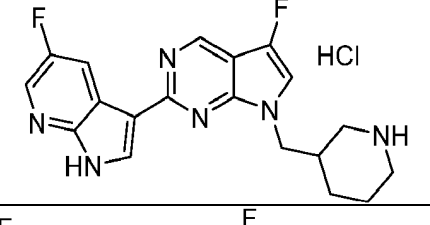
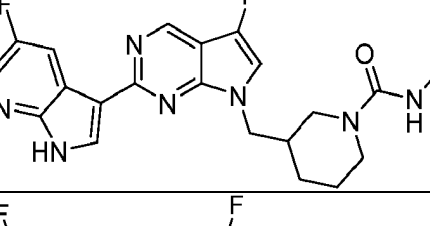
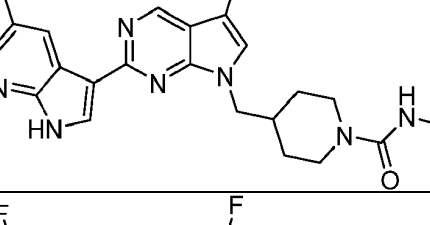
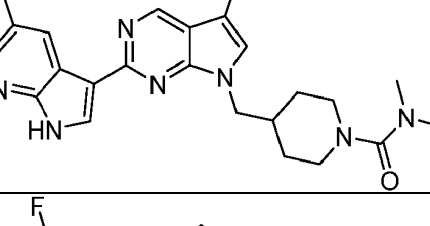
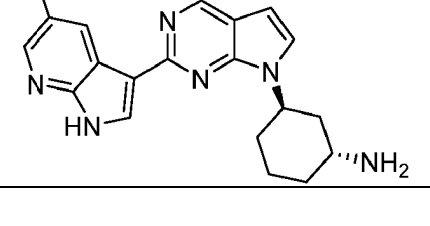
(Continuación)

B45	
B46	
B47	
B48	
B49	
B50	
B51	

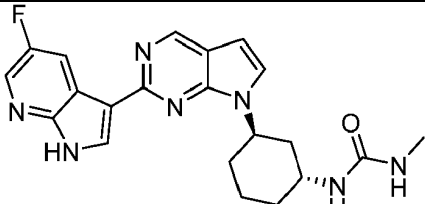
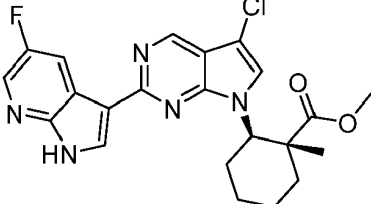
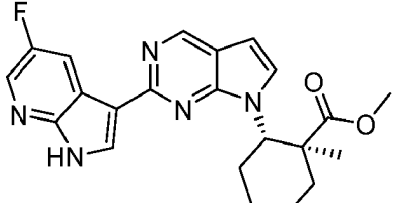
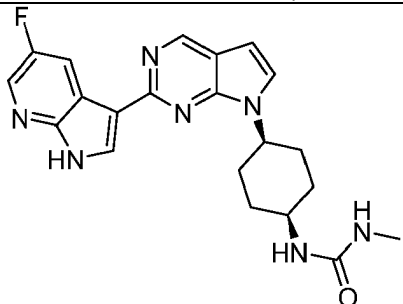
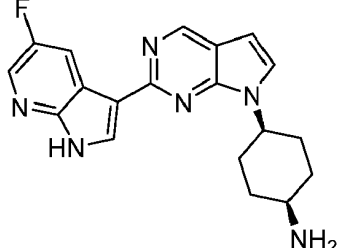
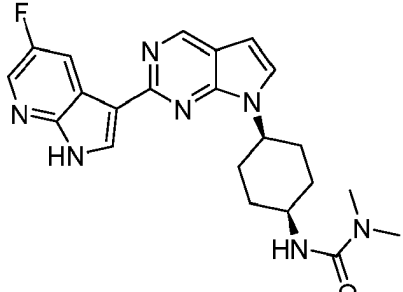
(Continuación)

B100	
B52	
B53	
B54	
B55	
B56	
B57	

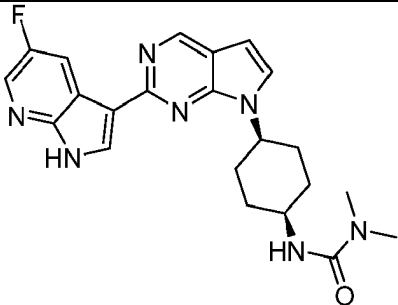
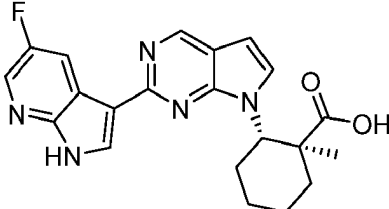
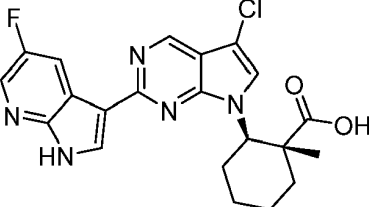
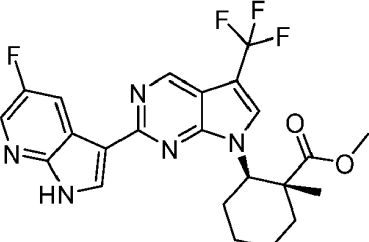
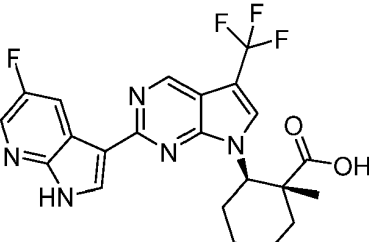
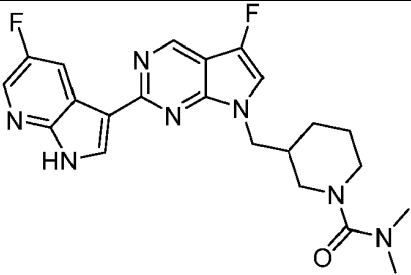
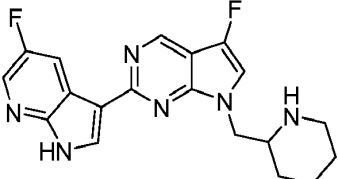
(Continuación)

B58	
B59	
B60	
B61	
B62	
B63	
B64	

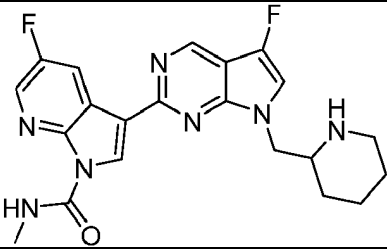
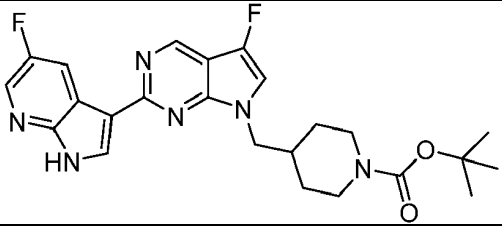
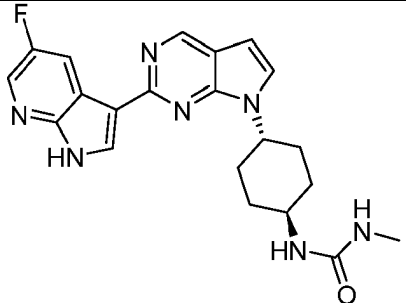
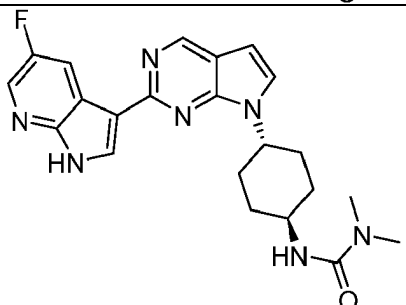
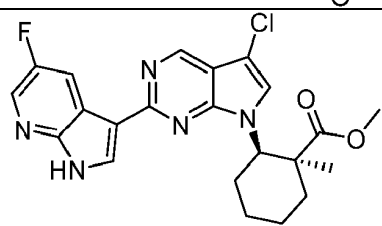
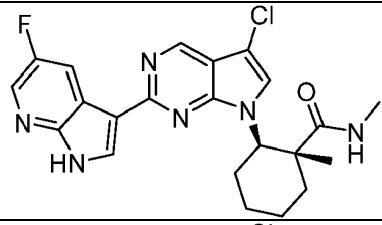
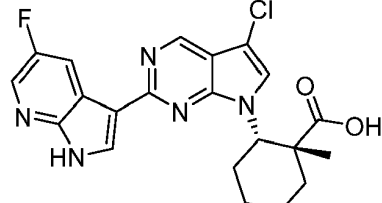
(Continuación)

B65	
B66	
B67	
B68	
B69	
B70	

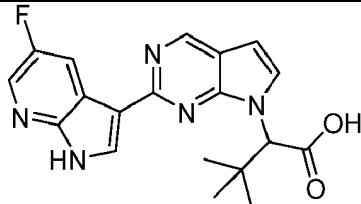
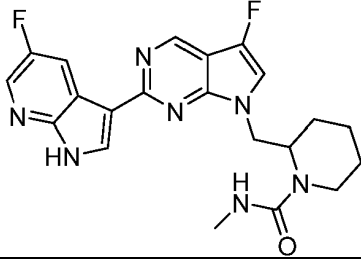
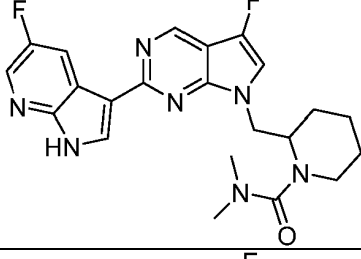
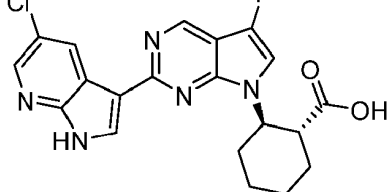
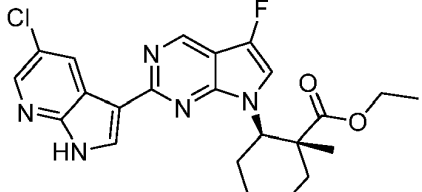
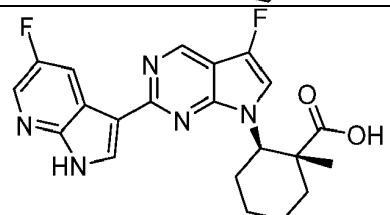
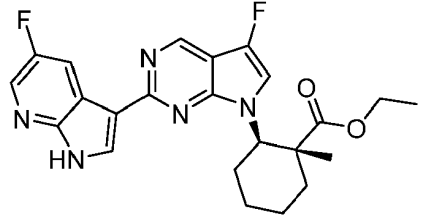
(Continuación)

B70	
B71	
B72	
B73	
B74	
B75	
B76	

(Continuación)

B77	
B78	
B79	
B80	
B81	
B82	
B83	

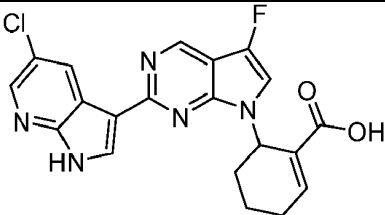
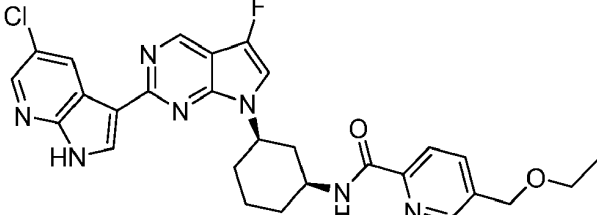
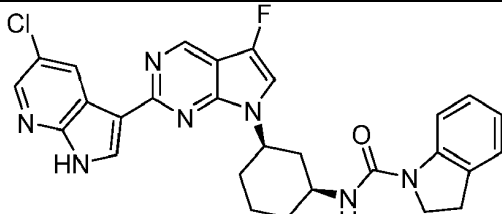
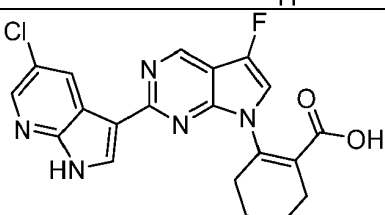
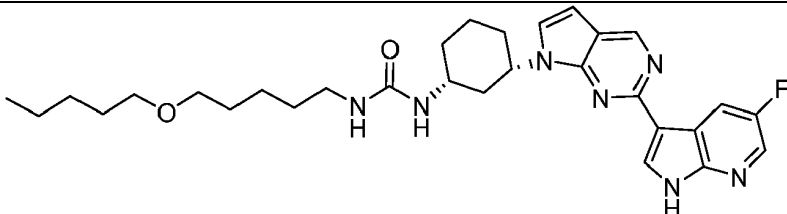
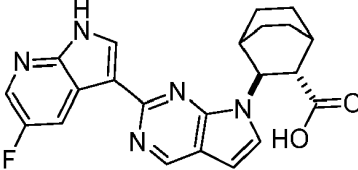
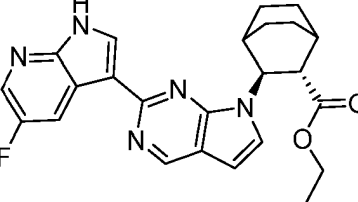
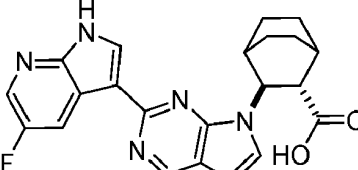
(Continuación)

B84	
B85	
B86	
B87	
B88	
B89	
B90	

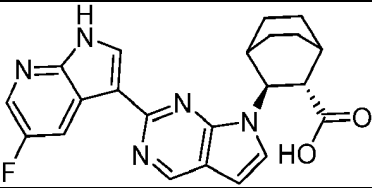
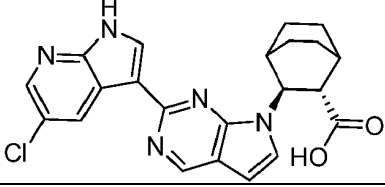
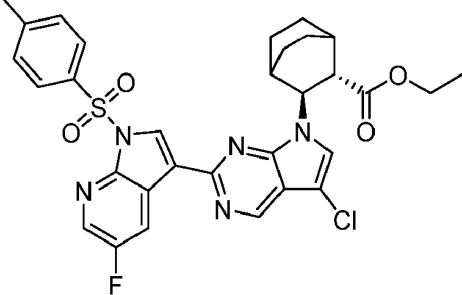
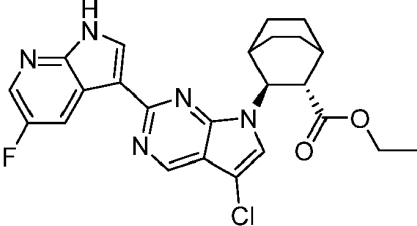
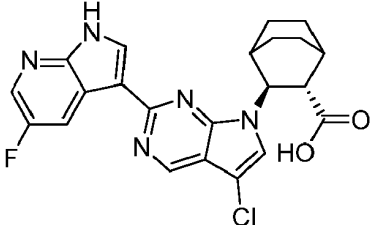
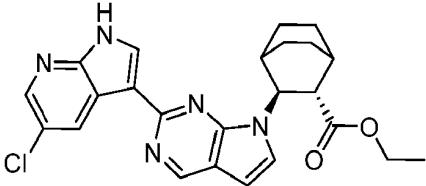
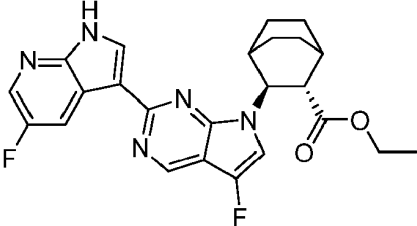
(Continuación)

B91	
B92	
B93	
B94	
B95	
B96	
B97	

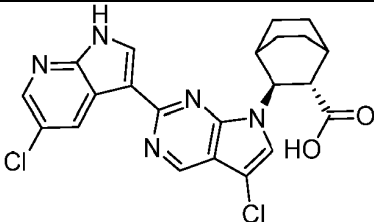
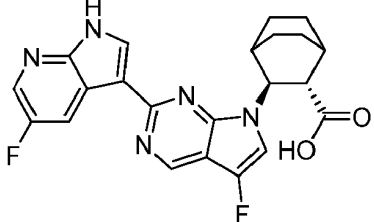
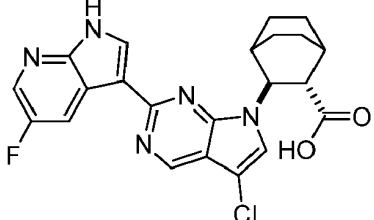
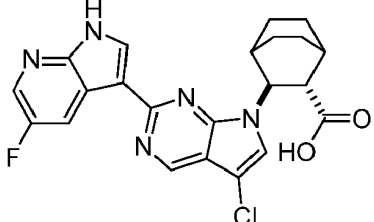
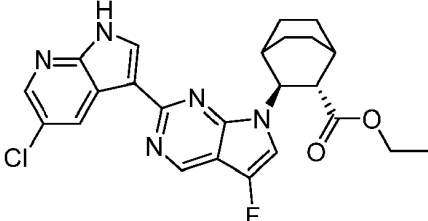
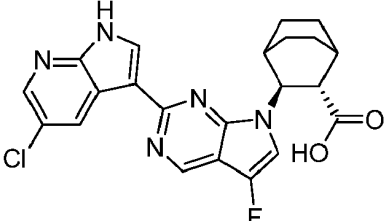
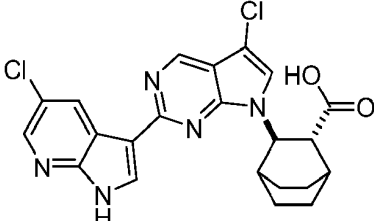
(Continuación)

B99	
B101	
B102	
B103	
B109	
B120	
B121	
B122	

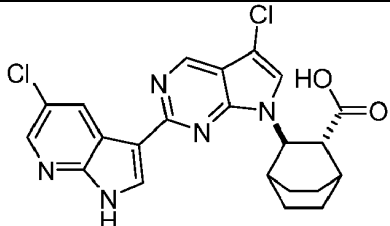
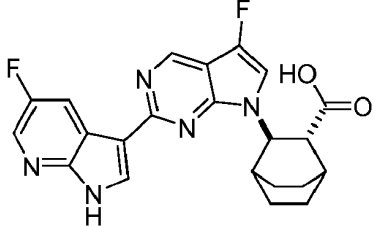
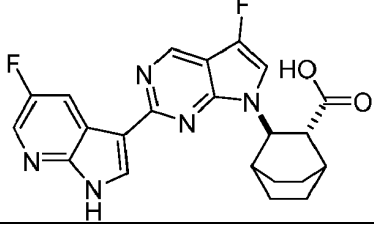
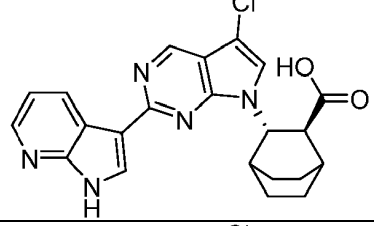
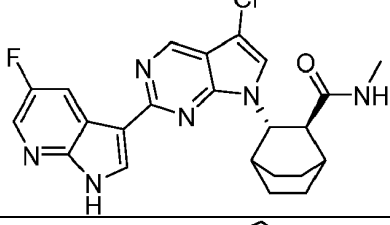
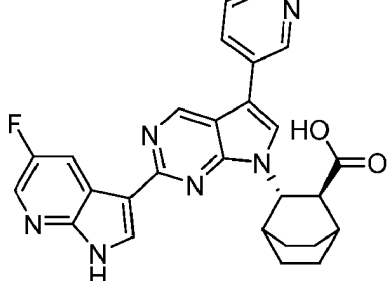
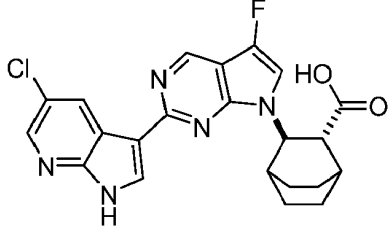
(Continuación)

B123	
B124	
B125	
B126	
B127	
B128	
B129	

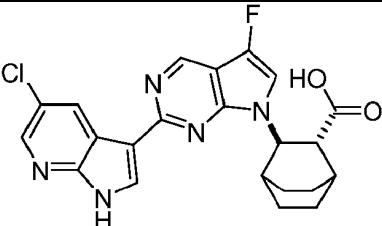
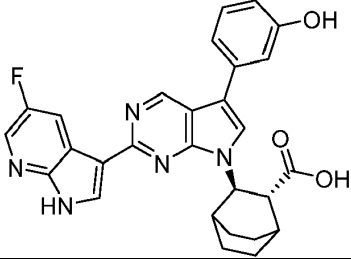
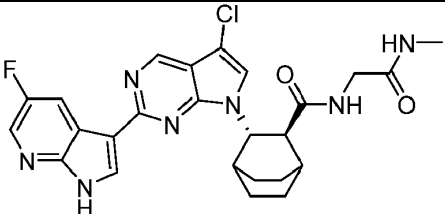
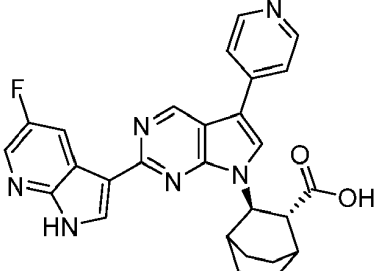
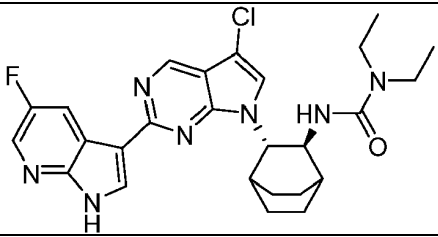
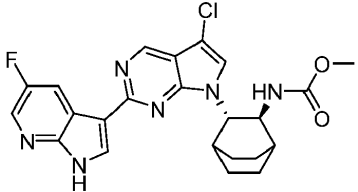
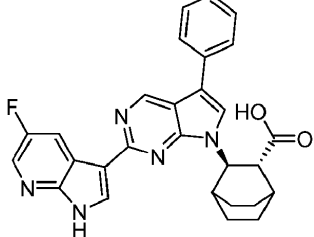
(Continuación)

B130	
B131	
B132	
B133	
B134	
B135	
B136	

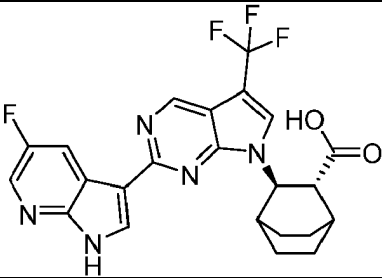
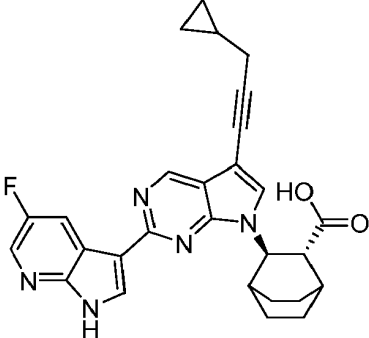
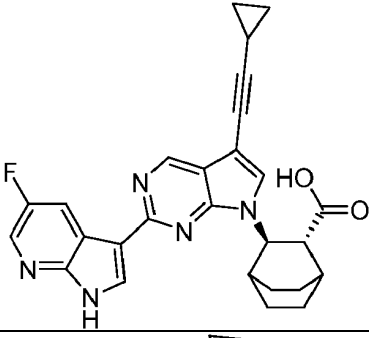
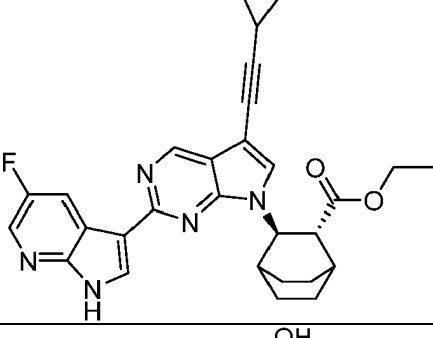
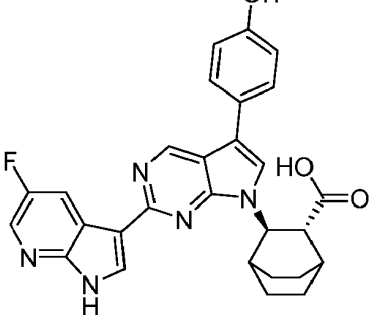
(Continuación)

B137	
B138	
B139	
B140	
B141	
B142	
B143	

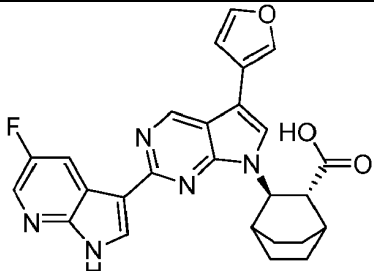
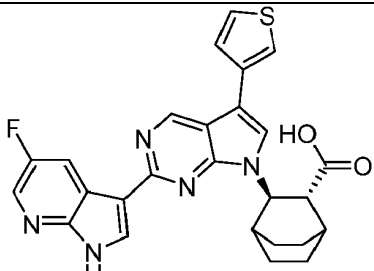
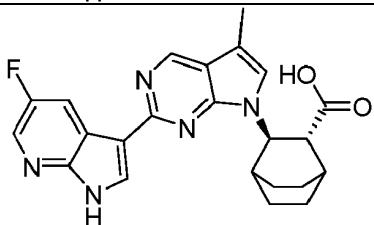
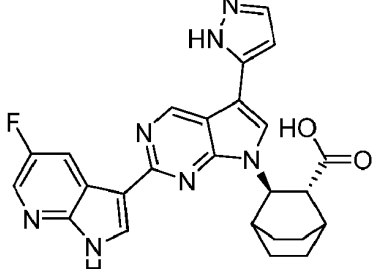
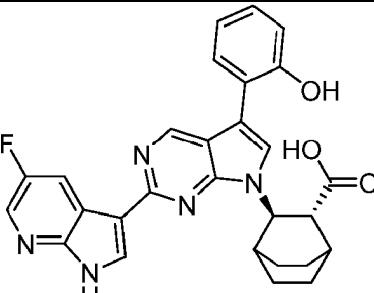
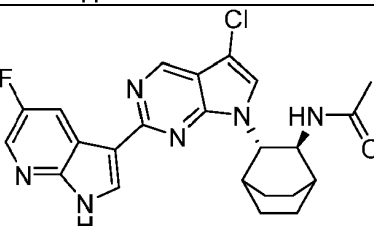
(Continuación)

B144	
B145	
B146	
B147	
B148	
B149	
B150	

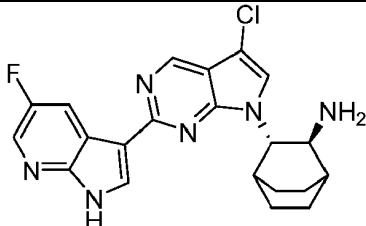
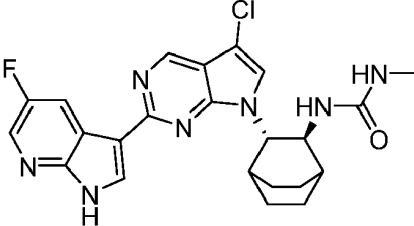
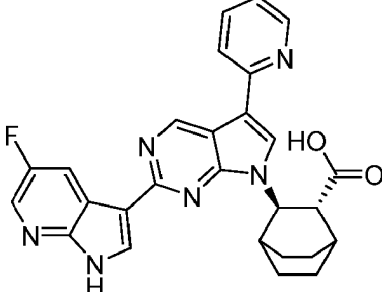
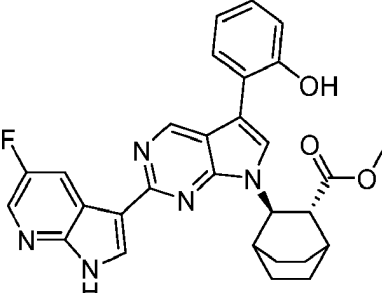
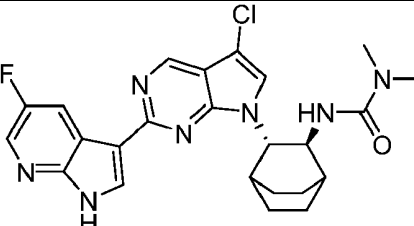
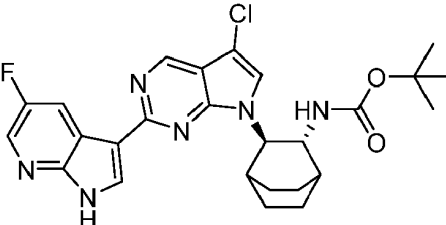
(Continuación)

B151	
B152	
B153	
B154	
B160	

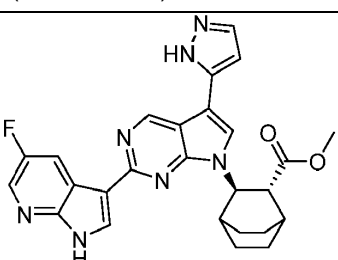
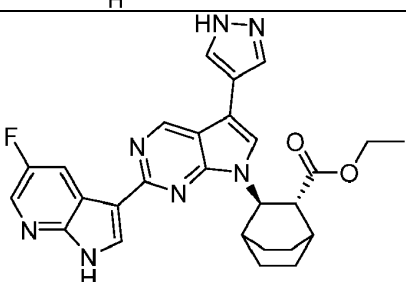
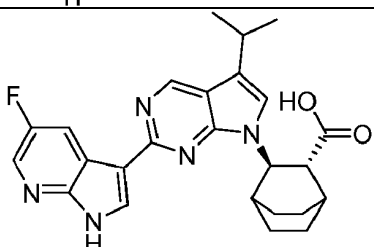
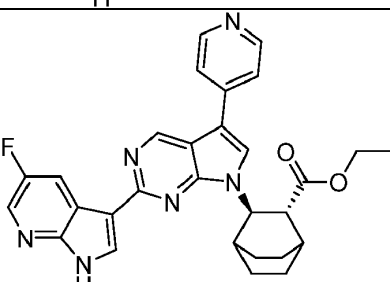
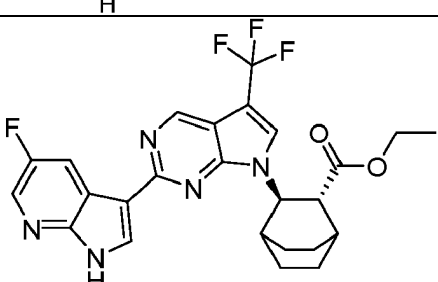
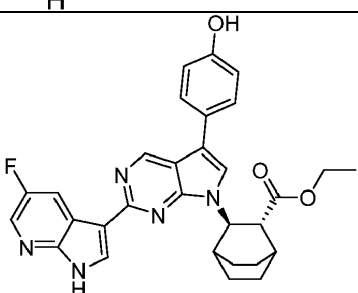
(Continuación)

B161	
B162	
B163	
B164	
B165	
B166	

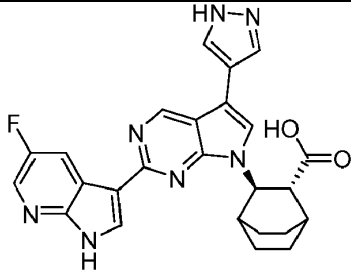
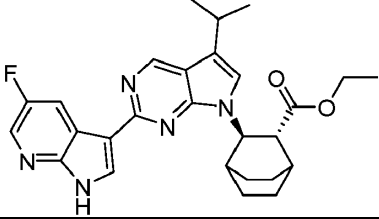
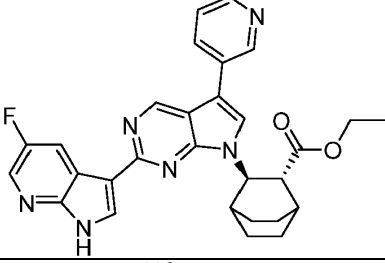
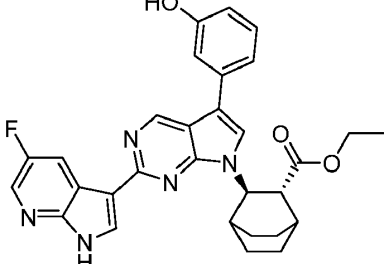
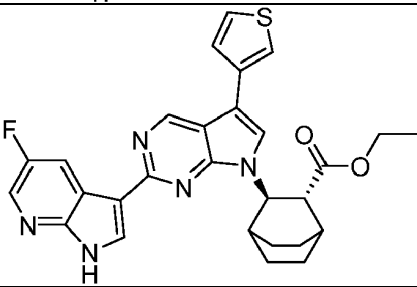
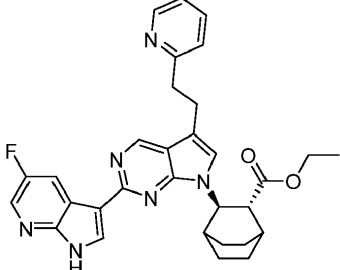
(Continuación)

B167	
B168	
B169	
B170	
B171	
B172	

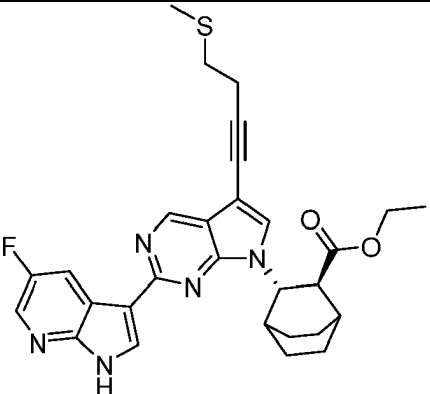
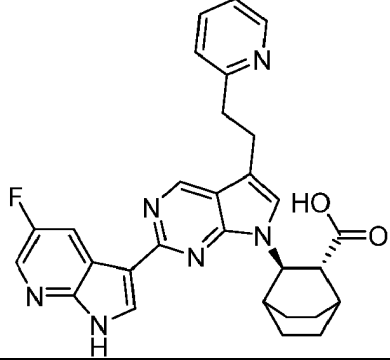
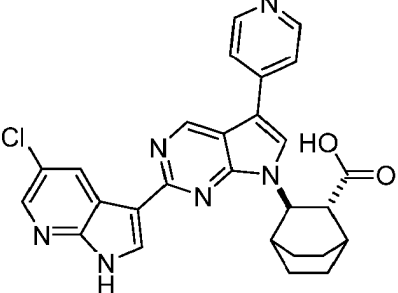
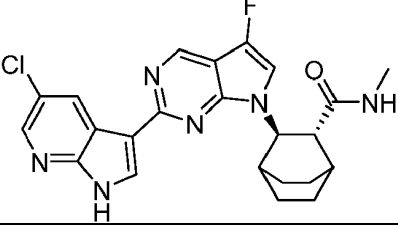
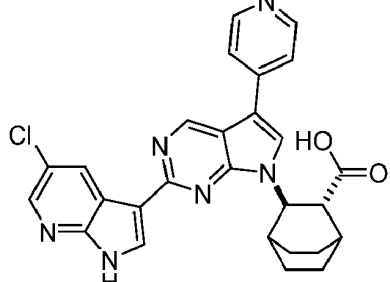
(Continuación)

B173	
B174	
B175	
B176	
B177	
B178	

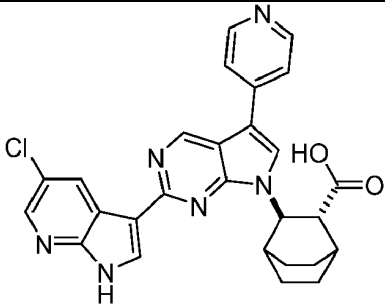
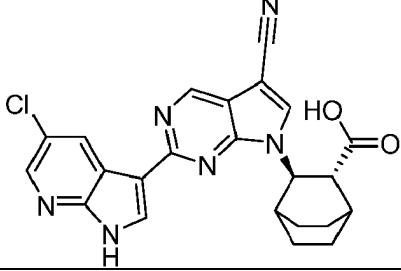
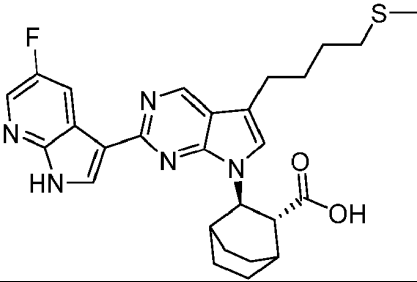
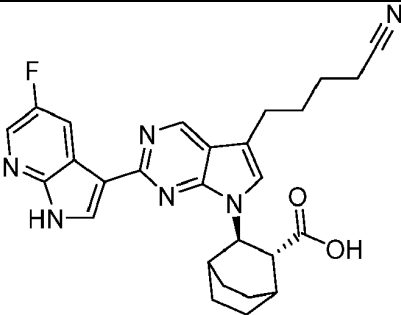
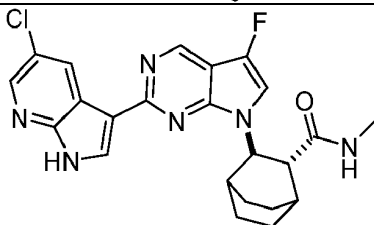
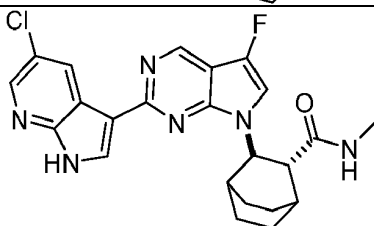
(Continuación)

B179	
B180	
B181	
B182	
B183	
B184	

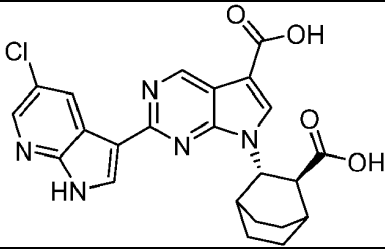
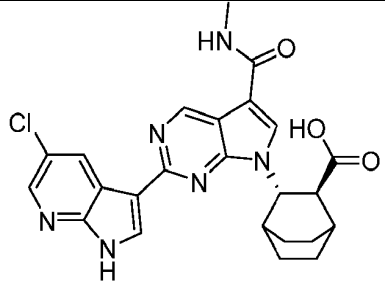
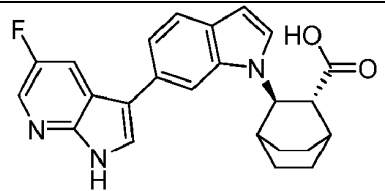
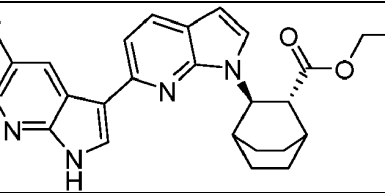
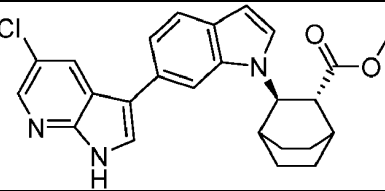
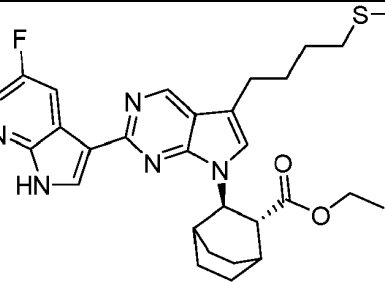
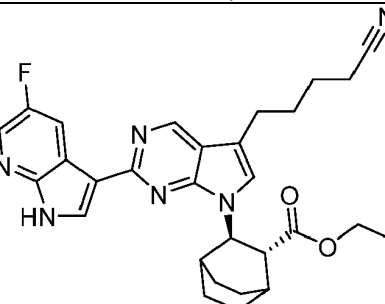
(Continuación)

B185	
B186	
B187	
B188	
B189	

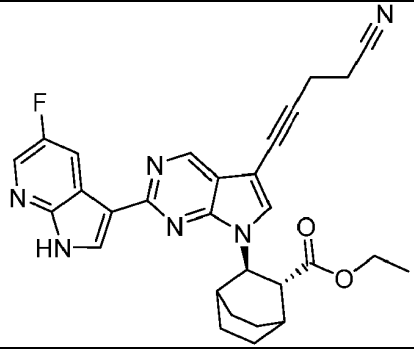
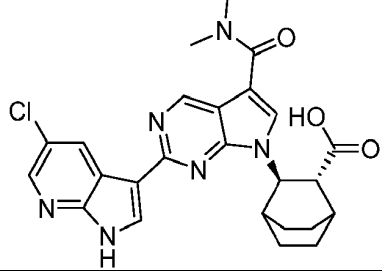
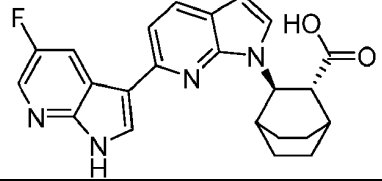
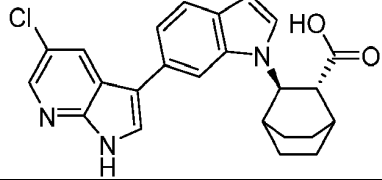
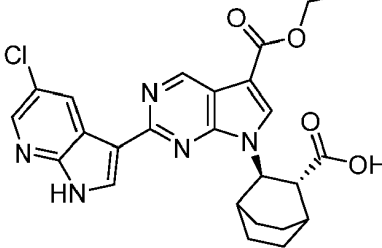
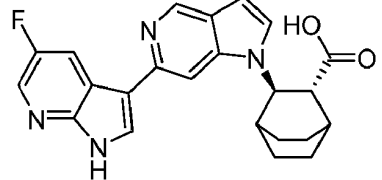
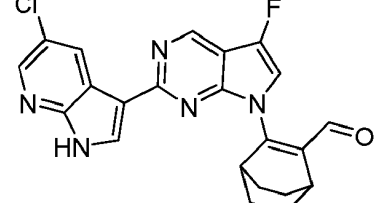
(Continuación)

B190	
B191	
B192	
B193	
B194	
B195	

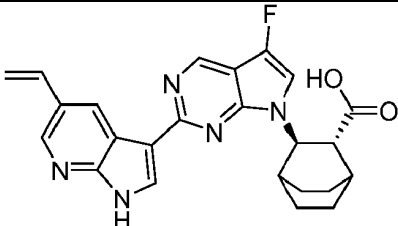
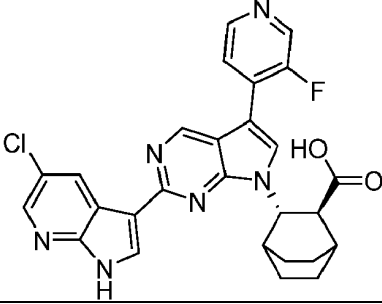
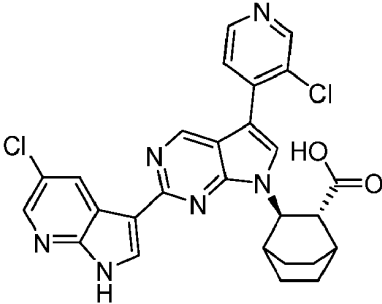
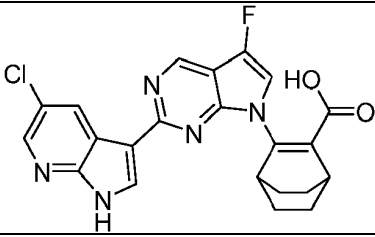
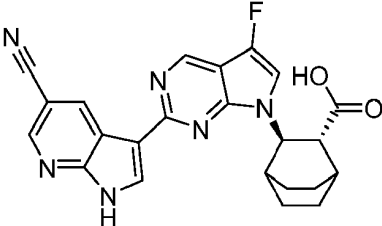
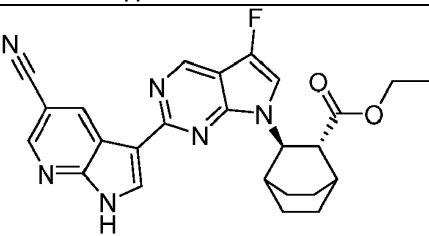
(Continuación)

B196	
B197	
B198	
B199	
B200	
B201	
B202	

(Continuación)

B203	
B204	
B205	
B206	
B207	
B208	
B209	

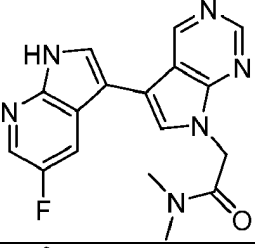
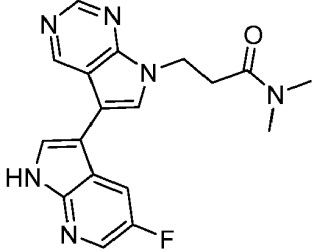
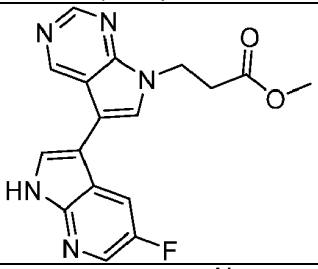
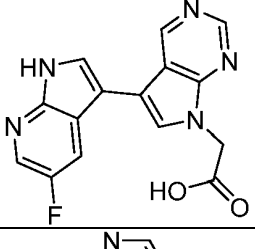
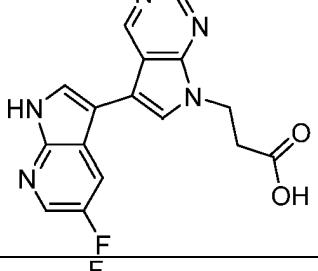
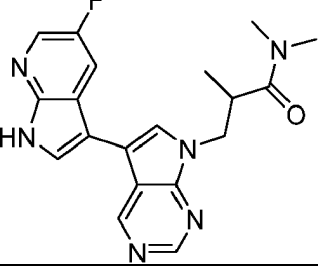
(Continuación)

B210	
B211	
B212	
B213	
B214	
B215	

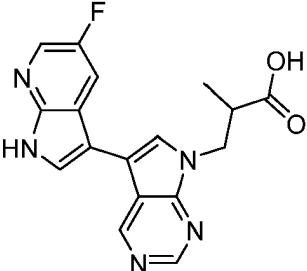
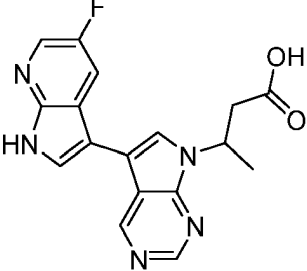
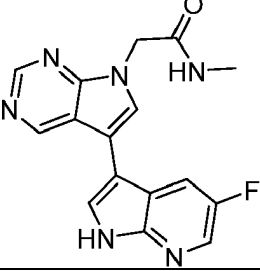
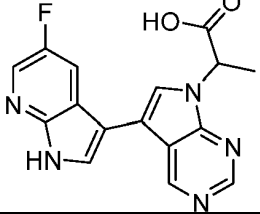
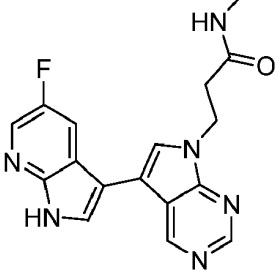
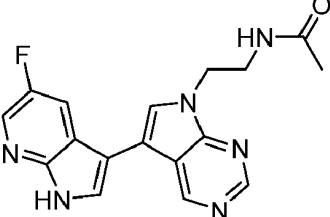
(Continuación)

B216	
B217	
B218	
B219	
B220	
B221	
B222	

TABLA D

C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	

(Continuación)

C7	 <chem>CC(C)(O)CNc1cc2ncnc2c(c1)-c3cc[nH]c4cc(F)nc34</chem>
C8	 <chem>CC(O)CNc1cc2ncnc2c(c1)-c3cc[nH]c4cc(F)nc34</chem>
C9	 <chem>CC(N)C(=O)Nc1cc2ncnc2c(c1)-c3cc[nH]c4cc(F)nc34</chem>
C10	 <chem>CC(C)(O)Cn1cc2ncnc2c(c1)-c3cc[nH]c4cc(F)nc34</chem>
C11	 <chem>CC(N)C(=O)CNc1cc2ncnc2c(c1)-c3cc[nH]c4cc(F)nc34</chem>
C12	 <chem>CC(N)C(=O)CCNc1cc2ncnc2c(c1)-c3cc[nH]c4cc(F)nc34</chem>

(Continuación)

C13	
C14	
C15	
C16	
C17	
C18	

11. El compuesto o sal de la reivindicación 10 seleccionado del grupo que consiste en B120, B122, B123, B124, B127, B130, B131, B132, B133, B135, B136, B137, B138, B139, B140, B143, B144, B213, B221 y B222.
12. El compuesto o sal de la reivindicación 10 seleccionado de B143.
13. Un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende opcionalmente uno o más agentes activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de neuraminidasa (NA), inhibidores de canal iónico (M2) e inhibidores de la polimerasa (PB1), para su uso en el tratamiento o la prevención de la influenza.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el compuesto o sal y el uno o más agentes activos adicionales se formulan conjuntamente, opcionalmente en la forma de una formulación liposomal, y además opcionalmente en donde la formulación liposomal comprende pequeñas vesículas unilaminares.

- 5 15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, formulado para (i) administración intravenosa o (ii) administración pulmonar o intranasal.

10