

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 108**

51 Int. Cl.:

**C07D 475/06** (2006.01)  
**C07D 475/08** (2006.01)  
**C07D 475/12** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2009 E 09775438 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2364314**

54 Título: **Moduladores de receptores tipo toll**

30 Prioridad:

**09.12.2008 US 121061 P**  
**21.07.2009 US 227378 P**  
**09.07.2009 US 224386 P**  
**15.09.2009 US 242635 P**  
**17.04.2009 US 170404 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.06.2014**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)**  
**333 Lakeside Drive**  
**Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**DESAI, MANOJ, C.;**  
**HALCOMB, RANDALL, L.;**  
**HRVATIN, PAUL;**  
**HUI, HON CHUNG;**  
**MC FADDEN, RYAN;**  
**ROETHLE, PAUL, A. y**  
**YANG, HONG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 467 108 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

Moduladores de receptores tipo toll

5 **Campo de la Invención**

La presente solicitud se relaciona de manera general con derivados de pteridinona y pirimidinodiazepinona y composiciones farmacéuticas que modulan en forma selectiva los receptores tipo (tal como TLR7), y métodos para elaborar y utilizar dichos compuestos.

10

**Antecedentes de la Invención**

El sistema inmune innato proporciona al cuerpo una defensa de primera línea contra patógenos invasivos. En una respuesta inmune innata, se reconoce un patógeno invasivo a través de un receptor codificado por línea germinal, cuya activación inicia una cascada de señalización que conduce a la inducción de expresión de citocina. Los receptores del sistema inmune innato tienen amplia especificidad, reconociendo estructuras moleculares que están altamente conservadas entre diferentes patógenos. Una familia de estos receptores es conocida como receptores tipo (TLRs), debido a su homología con receptores que fueron identificados primero y nombrados en *Drosophila*, y están presentes en células tales como macrófagos, células dendríticas y células epiteliales.

15

20

Existen al menos diez diferentes TLRs en mamíferos. Los ligandos y cascadas de señalización correspondientes han sido identificadas por algunos de estos receptores. Por ejemplo, se activa TLR2 a través de la lipoproteína de bacteria (por ejemplo, *E. coli*), se activa TLR3 mediante ARN de hebra doble, se activa TLR4 mediante lipopolisacárido (por ejemplo, LPS o endotoxina) de bacteria Gram-negativa (por ejemplo, *Salmonella* y *E. coli* O157:H7), se activa TLR5 mediante flagelina de bacteria móvil (por ejemplo, *Listeria*), se reconoce TLR7 y responde a imiquimod y se activa TLR9 mediante secuencias CpG no metiladas de ADN de patógeno. La estimulación de cada uno de estos receptores conduce a la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, y a otras moléculas de señalización que están implicadas en regular la expresión de genes de citocina, incluyendo los que codifican el factor-alfa de necrosis de tumor (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1), y ciertas quimocinas. Los agonistas de TLR-7 son inmunoestimulantes e inducen a la producción de interferón- $\alpha$  endógeno in vivo.

25

30

Existe una cantidad de enfermedades, trastornos y condiciones enlazadas a TLRs, de modo que se consideran prometedoras las terapias que utilizan un agonista TLR, incluyendo pero sin limitarse a melanoma, carcinoma de pulmón de célula no pequeña, carcinoma hepatocelular, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula renal, mieloma, rinitis alérgica, asma, OPD, colitis ulcerativa, fibrosis hepática, e infecciones virales tal como virus de HBV, virus de *Flaviviridae*, VHC, HPV, RSV, SARS, HIV, o influenza.

35

El tratamiento de infecciones de virus *Flaviviridae* con agonistas TLR, es particularmente prometedor. Los virus de la familia *Flaviviridae* comprenden al menos tres géneros distinguibles incluyendo *pestiviruses*, *flaviviruses*, y *hepaciviruses* (Calisher, y asociados, *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43). Aunque los *pestiviruses* originan muchas enfermedades en los animales económicamente importantes, tal como virus de diarrea viral de bovino (BVDV), virus de fiebre de cerdo clásica (CSFV, cólera de porcino) y enfermedad de frontera de oveja (BDV), su importancia en enfermedades humanas está menos caracterizada (Moennig, V., y asociados, *Adv. Vir. Res.* 1992, 48, 53-98). Los *Flaviviruses* son responsables de importantes enfermedades humanas tal como fiebre de dengue y fiebre amarilla, en tanto que los *hepaciviruses* originan infecciones de virus de hepatitis C en humanos. Otras infecciones virales importantes originadas por la familia *Flaviviridae* incluyen virus West Nile (WNV) virus de encefalitis Japonesa (JEV), virus de encefalitis llevada por garrapata, virus de Junjin, encefalitis de Murray Valley, encefalitis de St Louis, virus de fiebre hemorrágica Omsk y virus Zika. Combinadas, las infecciones de la familia del virus *Flaviviridae* origina una mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas a nivel mundial. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar tratamientos efectivos para infecciones de virus *Flaviviridae*.

40

45

50

El virus de hepatitis C (VHC) es la causa principal de enfermedad crónica del hígado a nivel mundial (Boyer, N. y asociados, *J Hepatol.* 32:98-112, 2000), de modo que se dirige un enfoque significativo de investigación antiviral actual hacia el desarrollo de métodos mejorados para el tratamiento en humanos de infecciones VHC crónicas (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., y asociados, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; y asociados, *Nat. Rev. Micro.* 2007, 5(6), 453-463). Se ha revisado una cantidad de tratamientos VHC en la Publicación de Bymock y asociados, in *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000). Actualmente, existen principalmente dos compuestos antivirales, ribavirina, un análogo de nucleósido, e interferón- $\alpha$  ( $\alpha$ ) (IFN), que se utilizan para el tratamiento de infecciones VHC crónicas en humanos. La ribavirina sola no es efectiva para reducir los niveles de ARN viral, tiene toxicidad significativa y es conocida por inducir anemia. La combinación de IFN y ribavirina ha sido reportada por ser efectiva en el manejo de hepatitis C crónica (Scott, L. J., y asociados, *Drugs* 2002, 62, 507-556), aunque menos de la mitad de los pacientes a los que se les administró este tratamiento, muestran un beneficio persistente.

55

60

65

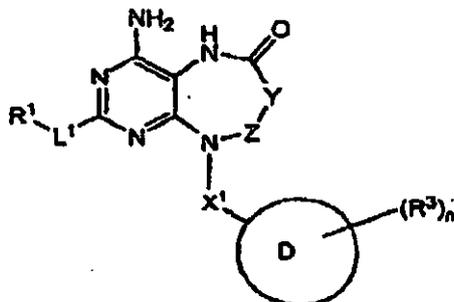
VHC es reconocido por mecanismos de sensibilización de virus innato que inducen una rápida respuesta IFN (Dustin, y asociados, *Annu. Rev. Immunol.* 2007, 25, 71-99). Es probable que las fuentes de IFN sean, al menos, los

hepatocitos infectados y particularmente las células dendríticas plasmacitoides (pDC), que expresan en alto nivel receptores TLR 7, y secretan altas cantidades de IFN. Horsmans, y asociados, (*Hepatology*, **2005**, 42, 724-731), demostró que un tratamiento de una vez al día durante 7 días con el agonista TLR 7, isatoribina, reduce las concentraciones de virus en plasma en pacientes infectados con VHC. Lee, y asociados (*Proc. Natl. Acad. Sci. E.U.A.*, **2006**, 103, 1828-1833), demostraron que la estimulación TLR 7 puede inducir la inmunidad VHC a través de mecanismos tanto IFN como independientes de IFN. Estos operadores han revelado que TLR 7 se expresa en hepatocitos normales, así como hepatocitos infectados con VHC. Estos resultados combinados soportan la conclusión de que la estimulación de receptores TLR 7, tal como a través de la administración de un agonista TLR 7, es un mecanismo variable para tratar efectivamente infecciones VHC naturales. Debido a la necesidad de tratamientos más efectivos para infecciones VHC, existe la necesidad de desarrollar agonistas TLR 7 seguros y terapéuticamente efectivos.

Las pterina-6,7-dionas estructuralmente relacionadas han sido descritas por Breault, y asociados, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18, 6100-6103. Las purineonas estructuralmente relacionadas descritas en las Publicaciones Internacionales EP 1 939 201 A1, WO 2006/117670 A1, y WO 2008/101867 A1.

### Breve Descripción de la Invención

Se proporciona un compuesto de la fórmula II:



Fórmula II

o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

- Y-Z es  $-CR^4R^5-$ ,  $-CR^4R^5-CR^4R^5-$ ,  $-C(O)CR^4R^5-$ ,  $-CR^4R^5C(O)-$ ,  $-NR^8C(O)-$ ,  $-C(O)NR^8-$ ,  $-CR^4R^5S(O)_2-$ , o  $-CR^5=CR^5-$ ;  
 $L^1$  es  $-NR^8-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(R^8)C(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-C(O)N(R^8)-$ ,  $-N(R^8)S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2N(R^8)-$  o un enlace covalente;  
 $R^1$  es alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, o heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo, o heteroarilheteroalquilo sustituido;  
 $X^1$  es alquilenilo, alquilenilo sustituido, heteroalquilenilo, heteroalquilenilo sustituido, alquenilenilo, alquenilenilo sustituido, alquinilenilo, alquinilenilo sustituido, carbocicileno, carbocicileno sustituido, heterocicileno, heterocicileno sustituido,  $-NR^8-$ ,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $S(O)_2-$ , o un enlace;  
D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido en donde dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, está sustituido con uno o dos  $-L^2-NR^8R^7$ ; o  
D es un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, en donde dicho heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido comprende uno a cuatro átomos de nitrógeno;  
cada  $L^2$  es independientemente alquilenilo, alquilenilo sustituido, heteroalquilenilo, heteroalquilenilo sustituido o un enlace covalente;  
cada  $R^3$  es independientemente halógeno, ciano, azido, nitro, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, amino, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi,  $-CHO$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-S(O)R^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $-N(R^9)C(O)R^8$ , carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido,  $-S(O)_2NR^9R^{10}$ ,  $-N(R^9)S(O)_2R^8$ ,  $-N(R^9)S(O)_2OR^{10}$ ,  $-OS(O)_2NR^9R^{10}$ ;  
n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;  
 $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo, o heteroarilheteroalquilo sustituido, ciano, azido,  $OR^3$ ,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-S(O)R^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ , o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ; o  
 $R^4$  y  $R^5$ , tomados junto con el carbono al que ambos están unidos, forman un carbociclo, carbociclo sustituido,

- heterociclo o heterociclo sustituido; o  
 $R^4$  y  $R^5$ , cuando están en el mismo átomo de carbono, tomados junto con el carbono la cual se adhieren son  $-C(O)-$  o  $-C(NR^3)-$ ; o  
 dos  $R^4$  o dos  $R^5$  en átomos de carbono adyacentes, cuando se toman junto con los carbonos a los que están  
 5 unidos, forman un carbociclo de 3 a 6 miembros, carbociclo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;  
 $R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo,  
 alquinilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo,  
 carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido,  
 10 heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido,  
 carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo  
 sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo, o heteroarilheteroalquilo sustituido,  
 $-C(O)H$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-S(O)R^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ , o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2NR^9R^{10}$ ; o  
 $R^6$  y  $R^7$ , tomados junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclo sustituido o no sustituido,  
 el cual puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, P, o S; o  
 15  $R^7$  tomados junto con  $L^2$ , y el N al que ambos están unidos, forman un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido o no  
 sustituido que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S, o P;  
 $R^8$  es H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido,  
 heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo  
 sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo  
 20 sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido,  
 heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido,  
 heteroarilheteroalquilo, o heteroarilheteroalquilo sustituido; y  
 $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo,  
 alquinilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido,  
 25 carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo,  
 heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido,  
 carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo  
 sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo, o heteroarilheteroalquilo sustituido;  
 o  
 30  $R^9$  y  $R^{10}$ , tomados junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclo sustituido o no  
 sustituido;  
 en donde cada alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, heteroalquilo sustituido, carbociclilo  
 sustituido, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido,  
 35 heteroarilalquilo sustituido, sustituido carbocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo  
 sustituido, heteroarilheteroalquilo sustituido, alquilenilo sustituido, heteroalquilenilo sustituido, alquilenilo sustituido,  
 alquilenilo sustituido, carbocicilileno sustituido, o heterocicilileno sustituido está independientemente sustituido con  
 uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -halógeno, -R,  $-O^-$ ,  $=O$ , -OR, -SR, -S<sup>-</sup>,  
 $-NR_2$ ,  $-N(+R)_3$ , =NR,  $-C(\text{halógeno})_3$ ,  $-CR(\text{halógeno})_2$ ,  $-CR_2(\text{halógeno})$ , -CN, -OCN, -SCN,  $-N=C=O$ , -NCS,  $-NO_2$ ,  
 $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NRC(=O)R$ ,  $-NRC(=O)OR$ ,  $-NRC(=O)NRR$ ,  $-C(=O)NRR$ ,  $-C(=O)OR$ ,  $-OC(=O)NRR$ ,  $-OC(=O)OR$ ,  
 40  $-C(=O)R$ ,  $-S(=O)_2OR$ ,  $-S(=O)_2R$ ,  $-OS(=O)_2OR$ ,  $-S(O)_2NR$ ,  $-S(=O)R$ ,  $-NRS(=O)_2R$ ,  $-NRS(=O)_2NRR$ ,  $-NRS(=O)_2OR$ ,  
 $-OP(=O)(OR)_2$ ,  $-P(=O)(OR)_2$ ,  $-P(O)(OR)(OR)$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=S)R$ ,  $-C(=O)OR$ ,  $-C(=S)OR$ ,  $-C(=O)SR$ ,  $-C(=S)SR$ ,  
 $-C(O)NRR$ ,  $-C(=S)NRR$ ,  $-C(=NR)NRR$ , y  $-NRC(=NR)NRR$ ; en donde cada R es independientemente H, alquilo,  
 cicloalquilo, arilo, arilalquilo, o heterociclilo.
- 45 Sin pretender limitarse a teoría alguna, los inventores consideran actualmente que los compuestos de la fórmula II son  
 agonistas de TLR-7 y también pueden ser agonistas de otros TLRs.
- Otro aspecto de la presente invención incluye un método para tratar una infección viral, en donde el método  
 comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula II. El compuesto se  
 50 administra a un sujeto humano que está en riesgo, tal como un humano quien está infectado con un virus de la familia  
 Flaviviridae, tal como virus de hepatitis C. En una realización, la infección viral es una infección HCV aguda o crónica.  
 En una realización, el tratamiento da como resultado uno o más de una reducción en la carga viral o despeje de ARN.
- Otro aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la fórmula II, para la fabricación de un  
 medicamento para el tratamiento de una infección viral. Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto  
 55 de la fórmula II para utilizarse en el tratamiento de una infección viral. En una modalidad, la infección viral es infección  
 de VHC aguda o crónica. En una modalidad, el tratamiento da como resultado una o más de una reducción en la carga  
 viral o despeje de ARN.
- 60 En otro aspecto, se proporciona un método para tratar infecciones virales de *Flaviviridae*, en donde el método  
 comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula II a un paciente que  
 necesita del mismo. El compuesto de la fórmula II se administra a sujeto humano que necesita del mismo, tal como un  
 humano que está infectado con virus de la familia *Flaviviridae*. En otra realización, el compuesto de la fórmula II se  
 administra a sujeto humano que necesita del mismo, tal como un humano que esté infectado con un virus VHC. En una  
 65 realización, el tratamiento da como resultado la reducción de una o más de cargas virales o despeje de ARN en el  
 paciente.

- 5 En otra realización, se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar y/o prevenir una enfermedad originada por una infección viral, en donde la infección viral es originada por un virus seleccionado del grupo que consiste en virus de dengue, virus de fiebre amarilla, virus de West Nile, virus de encefalitis Japonesa, virus de encefalitis transportada por garrapata, virus de Junjin, virus de encefalitis de Murray Valley, virus de encefalitis de St Louis, virus de fiebre hemorrágica Omsk, virus de diarrea viral de bovino, virus Zika y virus de Hepatitis C, administrando a un sujeto que necesita del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula II para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales *Flaviviridae*. En otro aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula II para utilizarse en el tratamiento de una infección viral *Flaviviridae*. En una realización, la infección viral *Flaviviridae* es infección VHC aguda o crónica. En una realización de cada aspecto de uso y compuesto, el tratamiento da como resultado la reducción de una o más de las cargas virales o despeje del ARN en el paciente.0
- 15 En otro aspecto, se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar o prevenir VHC, en donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula II a un paciente que necesita del mismo. En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de VHC.
- 20 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula II y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de la fórmula II puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser, sin limitación seleccionados de: interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa VHC NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa VHC  
25 NS5B, inhibidores de no nucleósido de polimerasa VHC NS5B, inhibidores VHC NS5A, agonistas TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de VHC IRES, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar VHC, o mezclas de los mismos.
- 30 En otro aspecto, se proporcionan compuestos para su uso en un método para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de una infección VHC en un animal infectado, en donde el método comprende administrar, por ejemplo tratar, al animal con una composición o formulación de combinación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la fórmula II, y un segundo compuesto que tiene propiedades anti-VHC.
- 35 En otra realización, se proporcionan compuestos de la fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos y formas amorfas de los mismos.
- 40 En otro aspecto, se proporcionan procesos e intermediarios novedosos aquí descritos los cuales son útiles para preparar los compuestos de la fórmula II.
- 45 En otros aspectos, se proporcionan métodos novedosos para la síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización y pruebas de los compuestos de la fórmula II.
- La presente invención incluye combinaciones de aspectos y realizaciones, así como preferencias, tal como aquí se describen a lo largo de la presente especificación.

### Descripción Detallada de la Invención

- 50 A continuación se hará referencia con detalle a ciertas reivindicaciones de la presente invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la presente invención se ha descrito junto con las reivindicaciones numeradas, quedará entendido que no se limita a dichas reivindicaciones. Por el contrario, la presente invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la misma tal como se define a través de las reivindicaciones.
- 55 Todos los documentos aquí referenciados, están incorporados cada uno en su totalidad como referencia para todos los propósitos.
- 60 En una realización de la Fórmula II,  $L^1$  es  $-NR^8$ -. En otra realización de la Fórmula II,  $L^1$  es  $-O$ -. En otra realización de la Fórmula II,  $L^1$  es  $-S$ -. En otra realización de la Fórmula II,  $L^1$  es  $-N(R^8)C(O)$ -. En otra realización de la Fórmula II,  $L^1$  es  $-S(O)$ -. En otra realización de la Fórmula II,  $L^1$  es  $-S(O)_2$ -. En otra realización de la Fórmula II,  $L^1$  es un enlace covalente. En otra realización de la Fórmula II,  $L^1$  es  $-C(O)N(R^8)$ -. En otra realización de la Fórmula II,  $L^1$  es  $-N(R^8)S(O)_2$ -. En otra realización de la Fórmula II,  $L^1$  es  $-S(O)_2N(R^8)$ -.  
65 En una realización de la Fórmula II,  $R^1$  es alquilo. En otra realización de la Fórmula II,  $R^1$  es alquilo sustituido. En otra realización de la Fórmula II,  $R^1$  es heteroalquilo. En otra realización de la Fórmula II,  $R^1$  es heteroalquilo sustituido.

5 En otra realización de la Fórmula II,  $X^1$  es alquileo. En otra realización de la Fórmula II,  $X^1$  es alquileo sustituido. En otra realización de la Fórmula II,  $X^1$  es heteroalquileo. En otra realización de la Fórmula II,  $X^1$  es heteroalquileo sustituido. En una realización de la Fórmula II,  $X^1$  es alquileo  $C_1-C_6$ . En otra realización de la Fórmula II,  $X^1$  es alquileo  $C_1-C_6$ . En otra realización de la Fórmula II,  $X^1$  es heteroalquileo  $C_1-C_6$ . En otra realización de la Fórmula II,  $X^1$  es heteroalquileo  $C_1-C_6$  sustituido. En otra realización de la Fórmula II,  $X^1$  es  $-CH_2-$ .

10 En una realización de la fórmula II, D es un carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido en donde el carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido es sustituido con uno o dos  $-L^2-NR^6R^7$ . En otra realización de la fórmula II, D es un heterociclilo o heteroarilo en donde el heterociclilo o heteroarilo comprenden uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otra realización de la fórmula II, D es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o un heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde el carbociclilo o heterociclilo es sustituido con  $-L^2-NR^6R^7$ . En otra realización de la fórmula II, D es fenilo, bifenilo o piridinilo en donde el fenilo, bifenilo o piridinilo es sustituido con  $-L^2-NR^6R^7$ . En otra realización de la fórmula II, D es un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido en donde el heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido comprende uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otra realización de la fórmula II, D es un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido en donde el heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido es piridinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido.

20 En una realización de la fórmula II, D es un carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido en donde el carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido es sustituido con uno o dos  $-L^2-NR^6R^7$  y  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente H, alquilo, heteroalquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al cual se adhiere, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido. En otra realización de la fórmula II, D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido en donde el carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido es sustituido con uno o dos  $-L^2-NR^6R^7$  y  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al cual se adhieren, forman un anillo mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, o S. En otra realización de la fórmula II, D es carbociclilo, sustituido carbociclilo, heterociclilo o heterociclilo sustituido en donde el carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido es sustituido con uno o dos  $-L^2-NR^6R^7$  y  $R^7$  tomado junto con  $L^2$ , y el N al que ambos están unidos, forman un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S, o P.

35 En una realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-CR^4R^5-$ . En otra realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-CR^4R^5-CR^4R^5-$ . En otra realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-CR^4R^5-$ , en donde cada  $R^4$  o  $R^5$  es independientemente H o alquilo  $C_1-C_6$ . En otra realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-CH_2-$ . En otra realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-(CH_2)_2-$ . En otra realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-C(O)-$ .

40 En una realización de la Fórmula II, -Y-Z es  $-CR^4R^5-$  o  $-CR^4R^5-CR^4R^5-$  y D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en donde dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización, D es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde dicho carbociclilo o heterociclilo está sustituido con  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente H, alquilo, heteroalquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, de 4 a 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización,  $R^7$  tomado junto con  $L^2$ , y el átomo de N al que ambos están unidos, forma un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido o sin sustituir que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S o P. En otro aspecto de esta realización, cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H, alquilo o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización,  $L^1$  es  $-NH-$  u  $-O-$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

55 En una realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-CR^4R^5-$  o  $-CR^4R^5-CR^4R^5-$  y D es un heterociclilo o heteroarilo, en donde dicho heterociclilo o heteroarilo comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otro aspecto de esta realización, D es piridinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización,  $L^1$  es  $-NH-$  u  $-O-$ . En otro aspecto preferido de esta realización  $R^1$  es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

65 En una realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-CR^4R^5-$ , en donde  $R^4$  o  $R^5$  es independientemente H o  $CH_3$  y D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en donde dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización, D es un carbociclilo o heterociclilo de 3 a 12 miembros de, en donde dicho carbociclilo o heterociclilo está

5 sustituido con  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente H, alquilo, heteroalquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman a

10 anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, de 4 a 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización,  $R^7$  tomado junto con  $L^2$ , y el átomo de N al que ambos están unidos, forma un heterociclo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S o P. En otro aspecto de esta realización, cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H, alquilo o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización,  $L^1$  es -NH- u -O-. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

15 En una realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-CR^4R^5-$ , en donde  $R^4$  o  $R^5$  es independientemente H o  $CH_3$  and D es un heterociclilo o heteroarilo, en donde dicho heterociclilo o heteroarilo comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otro aspecto de esta realización, D es piridinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización,  $L^1$  es -NH- u -O-. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo,

20 heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

En una realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-CR^4R^5-$ , en donde  $R^4$  y  $R^5$  tomado junto con el átomo de carbono al que están unidos es  $-C(O)-$  y D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en donde dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización, D es un carbociclilo o heterociclilo de 3 a 12 miembros de 3 a 12 miembros, en donde dicho carbociclilo o heterociclilo está sustituido con  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente H, alquilo, heteroalquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman a anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, de 4 a

25 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización,  $R^7$  tomado junto con  $L^2$ , y el átomo de N al que ambos están unidos, forma un heterociclo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S o P. En otro aspecto de esta realización, cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H, alquilo o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización,  $L^1$  es -NH- u -O-. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

30

35

40 En una realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-CR^4R^5-$ , en donde  $R^4$  y  $R^5$  tomado junto con el átomo de carbono al que están unidos es  $-C(O)-$  y D es un heterociclilo o heteroarilo, en donde dicho heterociclilo o heteroarilo comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otro aspecto de esta realización, D es piridinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización,  $L^1$  es -NH- u -O-. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

45

50 En una realización de la Fórmula II, -Y-Z- es  $-CH_2CH_2-$  y D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en donde dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización, D es un carbociclilo o heterociclilo de 3 a 12 miembros de 3 a 12 miembros, en donde dicho carbociclilo o heterociclilo está sustituido con  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con  $-L^2-NR^6R^7$ . En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente H, alquilo, heteroalquilo, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir. En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman a anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, de 4 a 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización,  $R^7$  tomado junto con  $L^2$ , y el átomo de N al que ambos están unidos, forma un heterociclo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S o P. En otro aspecto de esta realización, cada uno de  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H, alquilo o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización,  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización,  $L^1$  es -NH- u -O-. En otro aspecto de esta realización,  $R^1$  es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

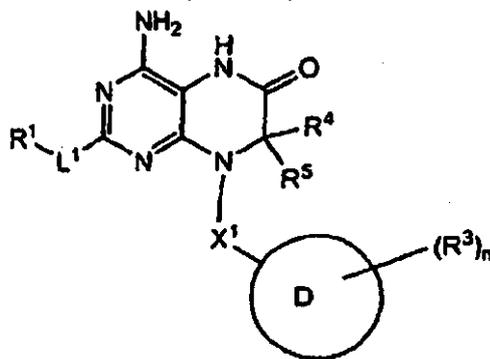
55

60

65

En una realización de la Fórmula II, -Y-Z- es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y D es un heterocicilo o heteroarilo, en donde dicho heterocicilo o heteroarilo comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno. En otro aspecto de esta realización, D es piridinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, L<sup>1</sup> es -NH- u -O-. En otro aspecto de esta realización, R<sup>1</sup> es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

En una realización, el compuesto de Fórmula II se representa por la Fórmula Ia:



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:  
L<sup>1</sup> es -NH- u -O-;

R<sup>1</sup> es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomado junto con el átomo de carbono al que están unidos es -C(O)-;

X<sup>1</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido;

D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o

D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo;

n es 0 o 1;

R<sup>3</sup> es halógeno, ciano, alquilo, carbocicilo, carbociclilalquilo, haloalquilo, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -CHO;

L<sup>2</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en un enlace covalente;

cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo o heteroarilo; o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

En una realización de Fórmula Ia, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H u alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otra realización de la Fórmula Ia, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es H. En otra realización de la Fórmula Ia, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomado junto con el átomo de carbono al que están unidos es -C(O)-. En otra realización de la Fórmula Ia, L<sup>1</sup> es -O-. En otra realización de la Fórmula Ia, L<sup>1</sup> es -NH-. En otra realización de la Fórmula Ia, X<sup>1</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otra realización de la Fórmula Ia, X<sup>1</sup> es heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otra realización de la Fórmula Ia, X<sup>1</sup> es heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido. En otra realización de la Fórmula Ia, X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otra realización de la Fórmula Ia, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. En otra realización de la Fórmula Ia, D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo. En otra realización de la Fórmula Ia, L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otra realización de la Fórmula Ia, cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo o heteroarilo. En otra realización de la Fórmula Ia, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

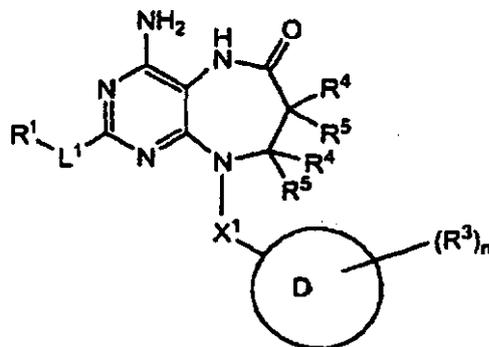
En una realización de Fórmula Ia, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H u CH<sub>3</sub> y D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización, L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otro aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otro aspecto de esta realización, L<sup>1</sup> es -O-. En otro aspecto de esta realización, L<sup>1</sup> es -NH-.

En una realización de la Fórmula Ia, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H u CH<sub>3</sub> y D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo. En otro aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otro aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otro aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> es heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otro aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> es heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido. En otro aspecto de esta realización, L<sup>1</sup> es -O-. En otro aspecto de esta realización, L<sup>1</sup> es -NH-.

En una realización de Fórmula Ia, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomado junto con el átomo de carbono al que están unidos es -C(O)- y D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización, L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otro aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otro aspecto de esta realización, L<sup>1</sup> es -O-. En otro aspecto de esta realización, L<sup>1</sup> es -NH-.

En una realización de Fórmula Ia, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomado junto con el átomo de carbono al que están unidos es -C(O)- and D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo. En otro aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otro aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquileno. En otro aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> es heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otro aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> es heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido. En otro aspecto de esta realización, L<sup>1</sup> es -O-. En otro aspecto de esta realización, L<sup>1</sup> es -NH-.

En una realización, el compuesto de Formula II se representa por la Fórmula IIa:



IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

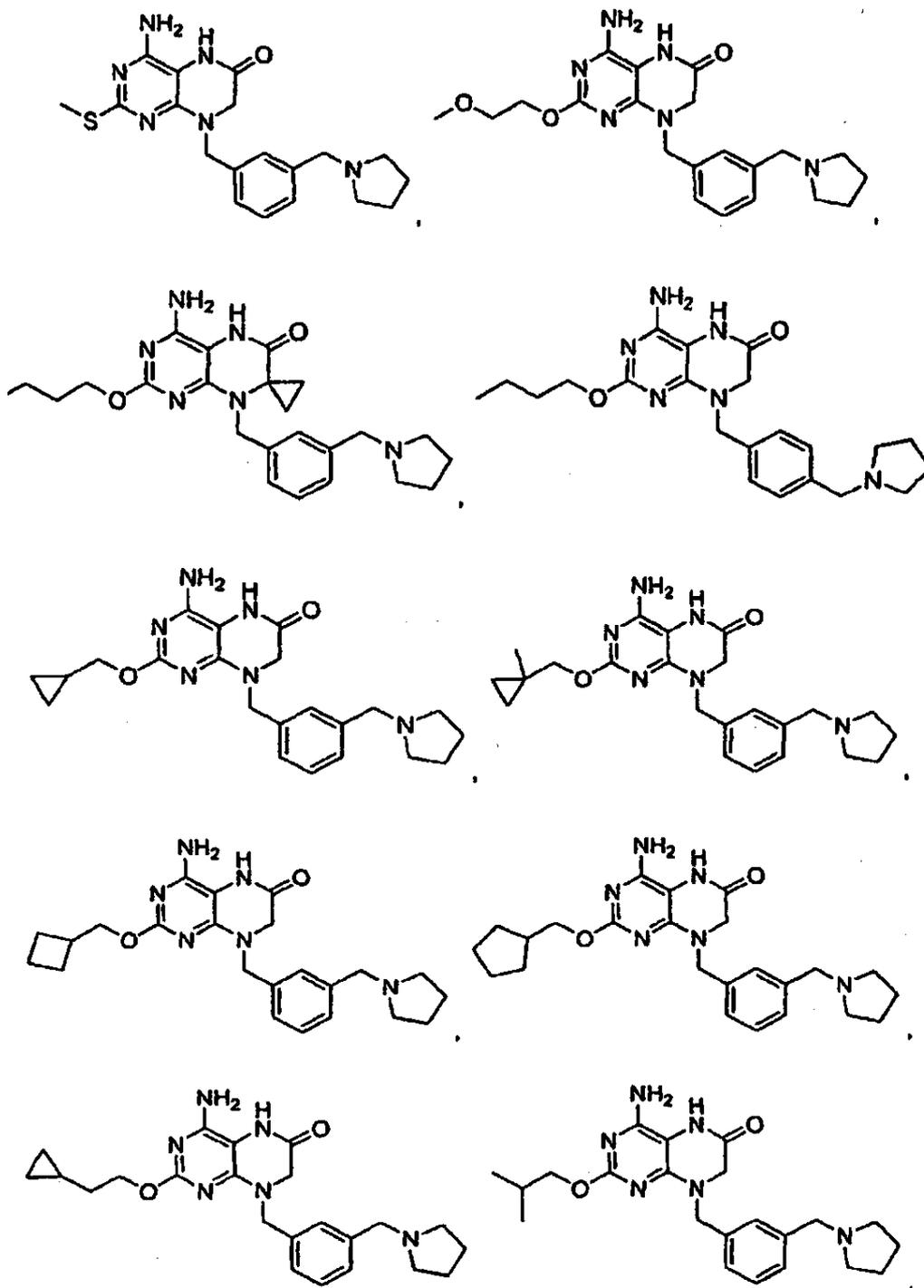
- L<sup>1</sup> es -NH- u -O-;
- R<sup>1</sup> es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido;
- cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H u C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o cualquier R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> en el mismo átomo de carbono cuando se toma junto con el átomo de carbono al que están unidos es -C(O)-;
- X<sup>1</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;
- D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo;
- n es 0 o 1;
- R<sup>3</sup> es halógeno, ciano, alquilo, carbociclo, carbociclilalquilo, haloalquilo, -C(O)OR<sup>3</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -CHO;
- L<sup>2</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en un enlace covalente;
- cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo o heteroarilo; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

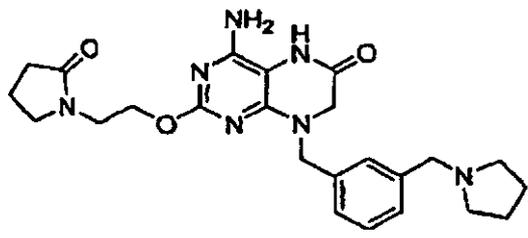
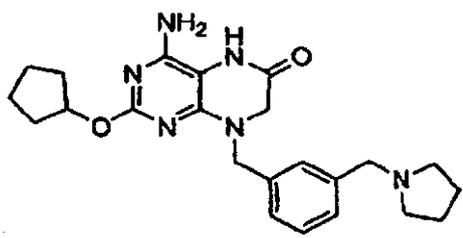
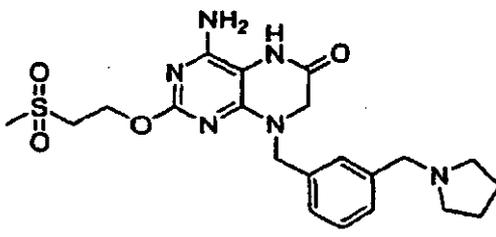
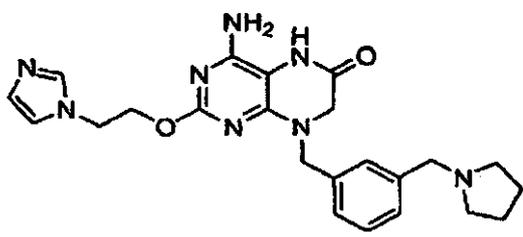
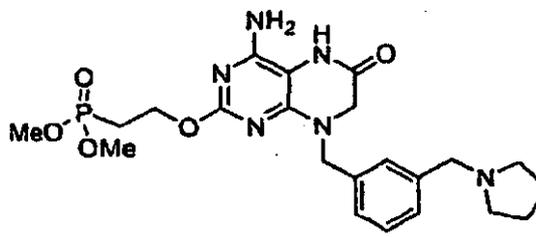
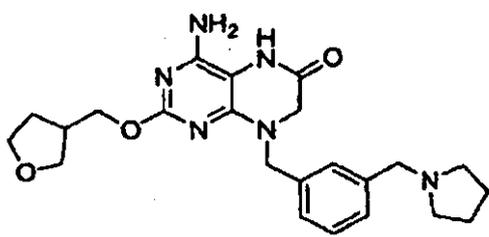
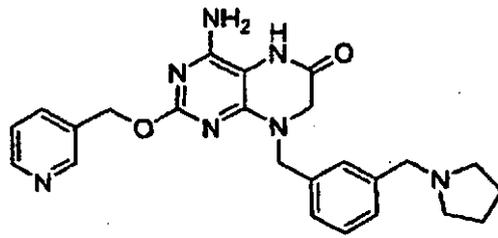
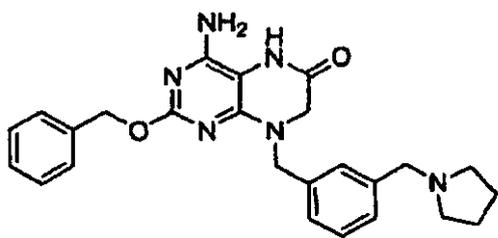
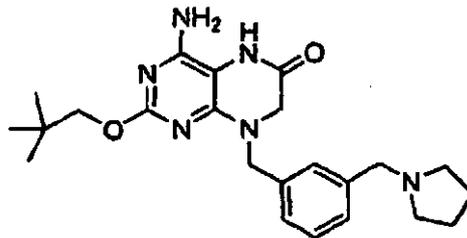
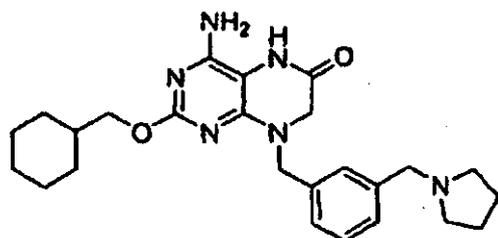
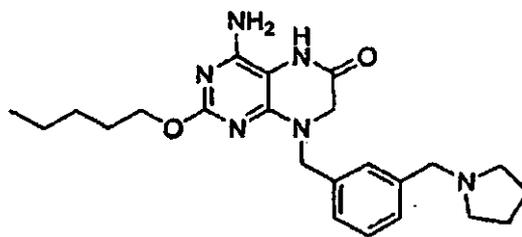
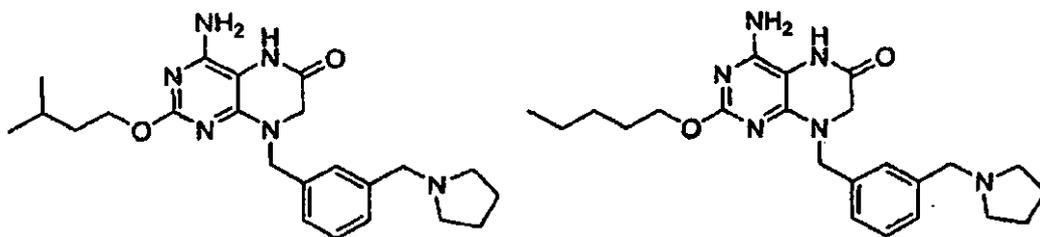
En una realización de la Fórmula IIa, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H u alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otra realización de la Fórmula IIa, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es H. En otra realización de la Fórmula IIa, L<sup>1</sup> es -O-. En otra realización de la Fórmula IIa, L<sup>1</sup> es -NH-. En otra realización de la Fórmula IIa, X<sup>1</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otra realización de la Fórmula IIa, X<sup>1</sup> es heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otra realización de la Fórmula IIa, X<sup>1</sup> es heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido. En otra realización de la Fórmula IIa, X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otra realización de la Fórmula IIa, D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. En otra realización de la Fórmula IIa, D es piridinilo, piperidinilo, o piperazinilo. En otra realización de la Fórmula IIa, L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otra realización de la Fórmula IIa, cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo o heteroarilo. En otra realización de la Fórmula IIa, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

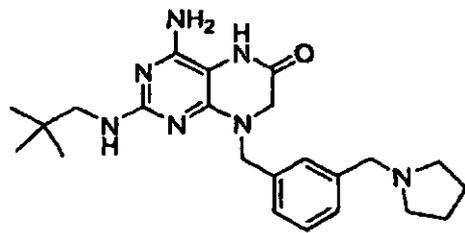
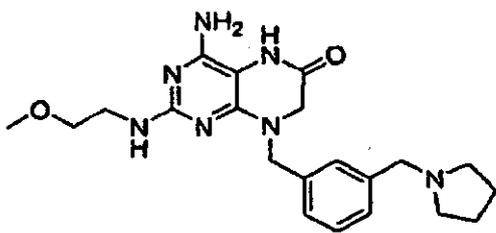
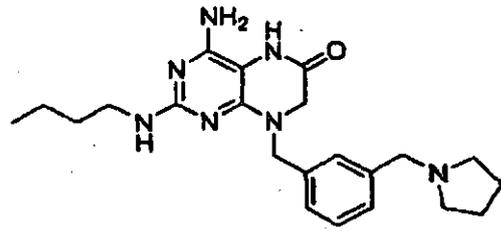
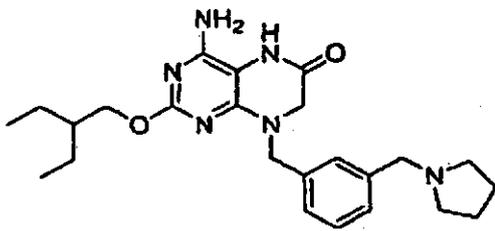
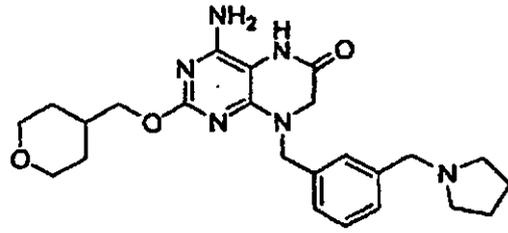
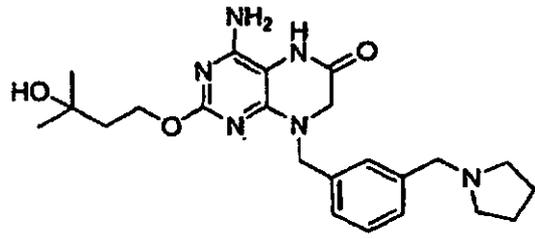
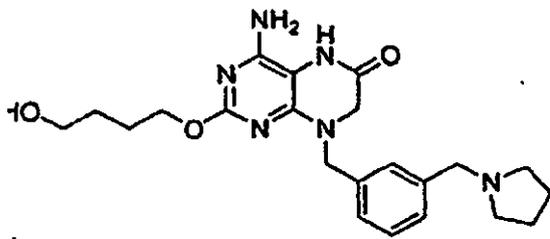
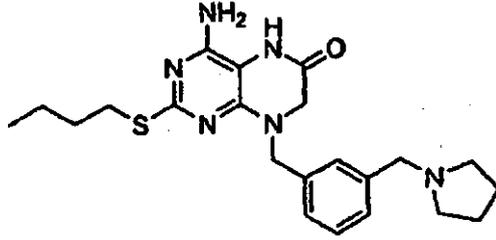
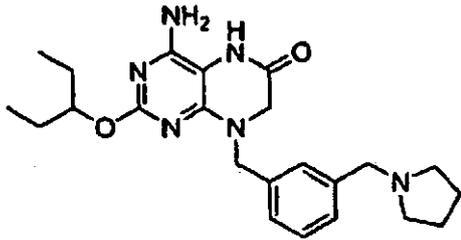
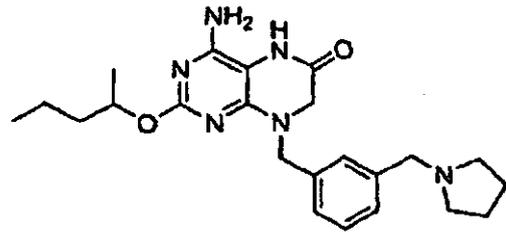
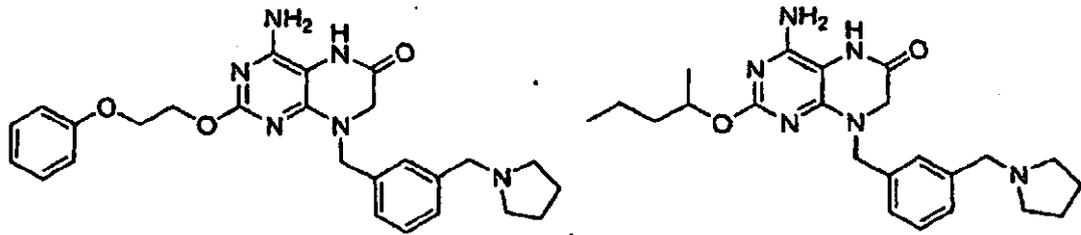
En una realización de la Fórmula IIa, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H u CH<sub>3</sub> y D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. En otro aspecto de esta realización, cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo o heteroarilo. En otro aspecto de esta realización, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir de 4-6 miembros que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S. En otro aspecto de esta realización, L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otro aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-. En otro aspecto de esta realización, L<sup>1</sup> es -O-. En otro aspecto de esta realización, L<sup>1</sup> es -NH-.

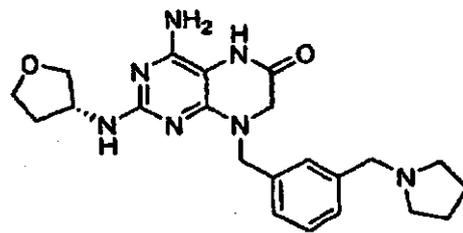
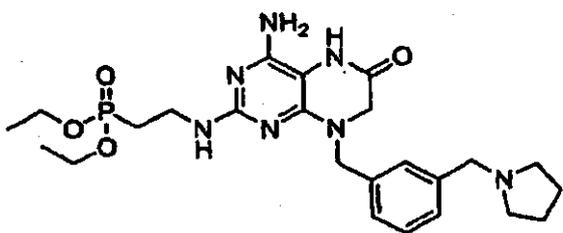
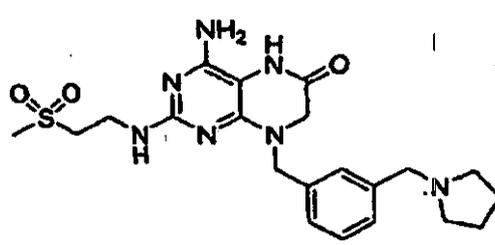
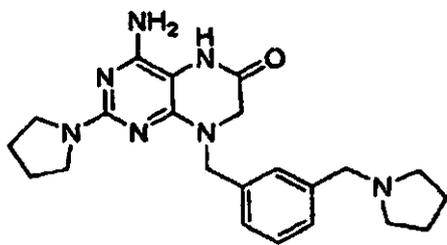
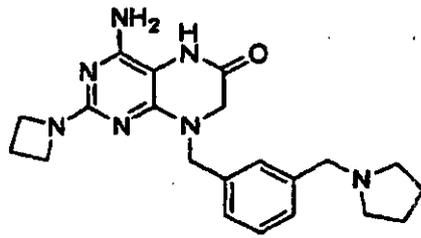
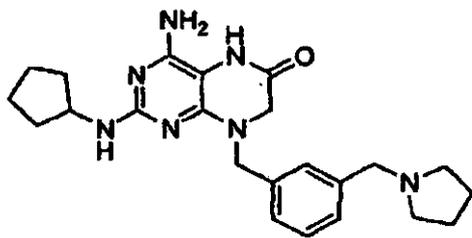
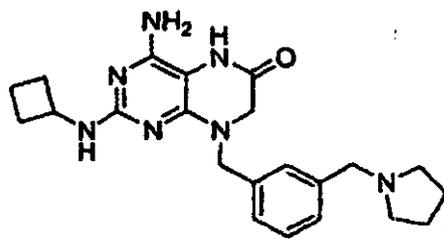
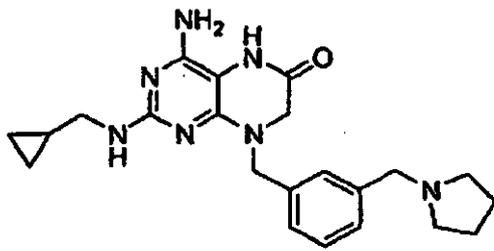
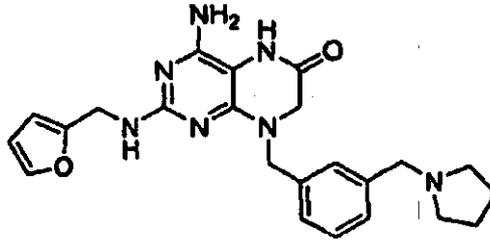
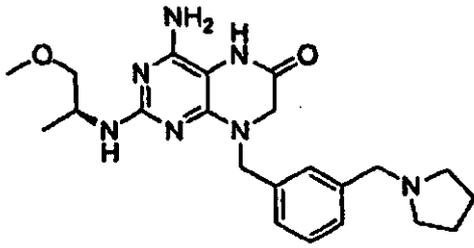
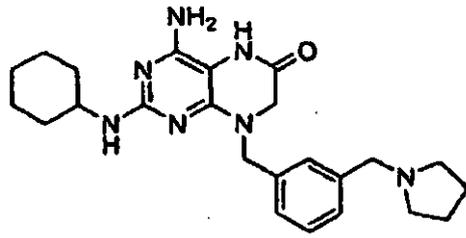
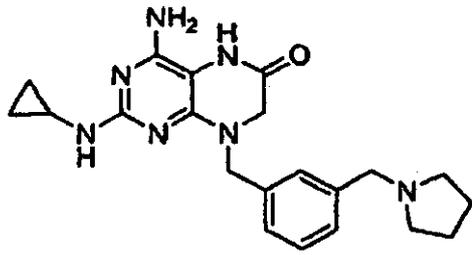
5 En una realización de la Fórmula IIa, cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente H u  $CH_3$ , y D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo. En otro aspecto de esta realización,  $X^1$  es  $-CH_2-$ . En otro aspecto de esta realización,  $X^1$  es alquileo  $C_1-C_6$ . En otro aspecto de esta realización,  $X^1$  es heteroalquileo  $C_1-C_6$ . En otro aspecto de esta realización,  $X^1$  es heteroalquileo  $C_1-C_6$  sustituido. En otro aspecto de esta realización,  $L^1$  es  $-O-$ . En otro aspecto de esta realización,  $L^1$  es  $-NH-$ .

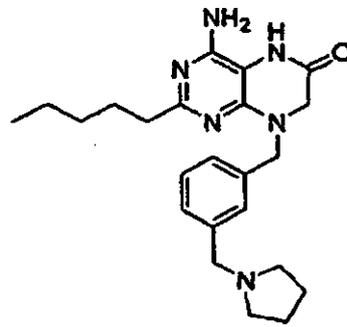
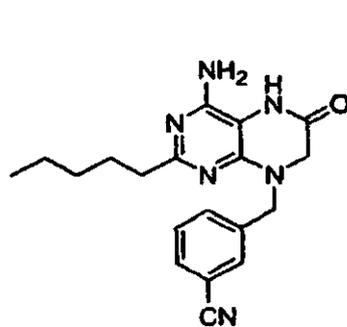
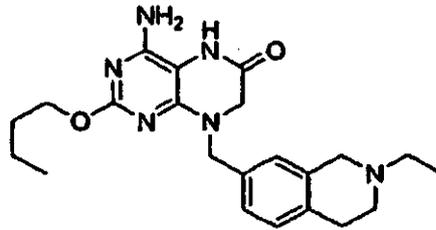
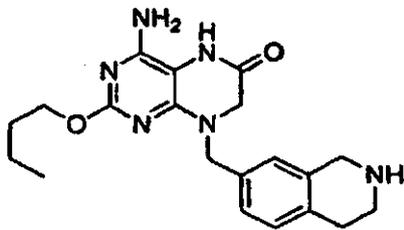
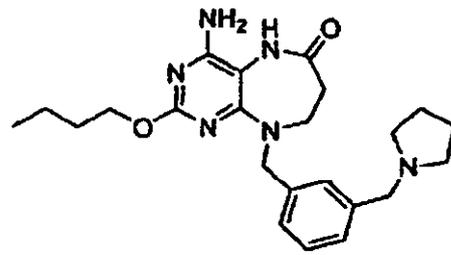
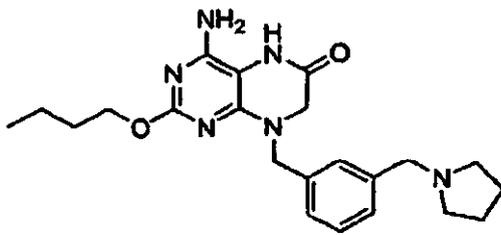
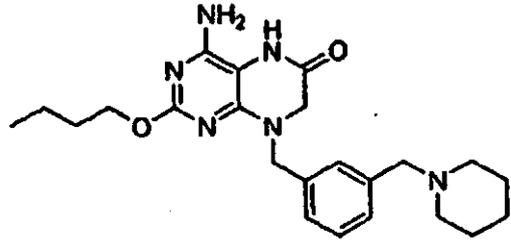
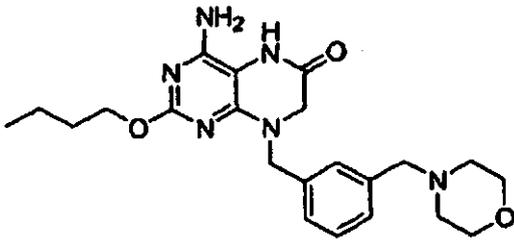
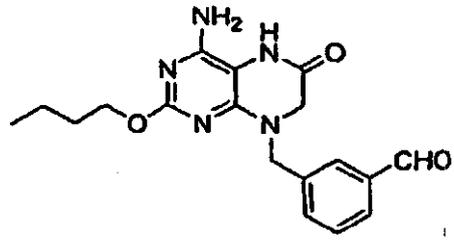
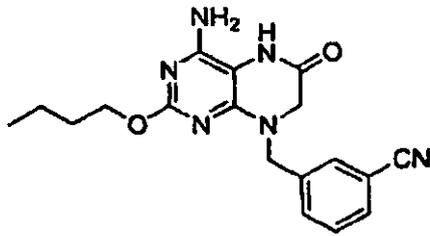
En otra realización, se proporcionan compuestos de la Fórmula II seleccionados entre el grupo que consiste en

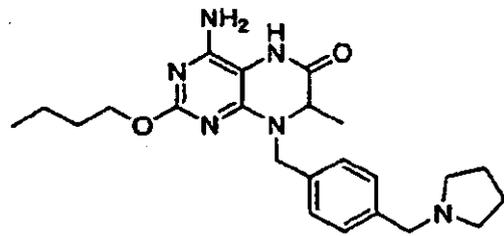
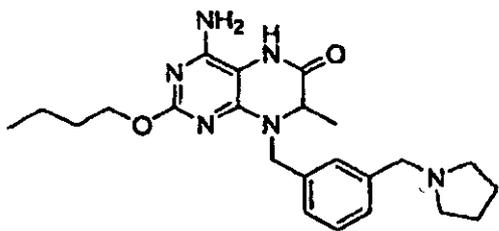
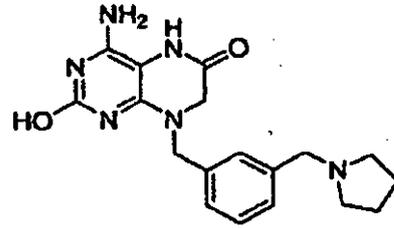
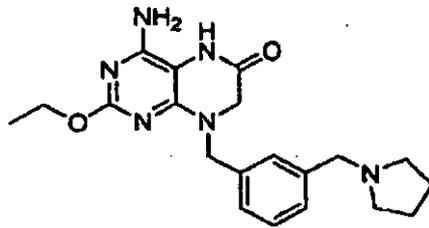
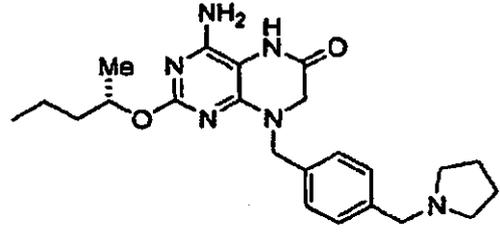
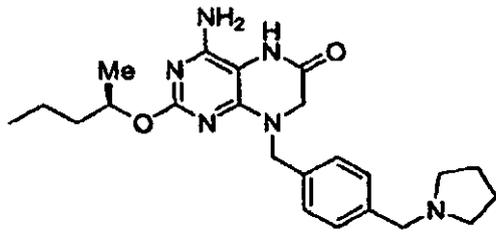
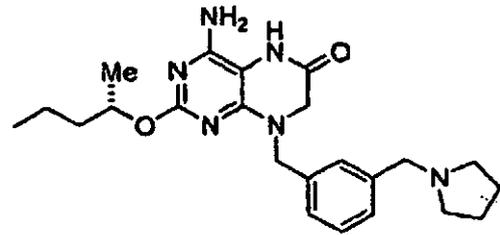
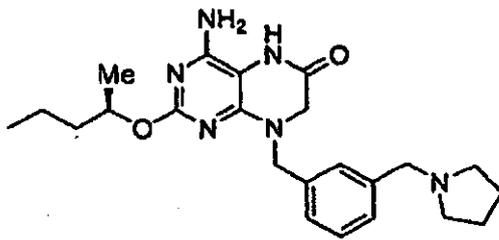
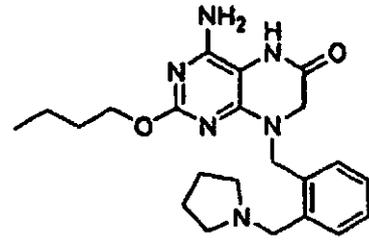
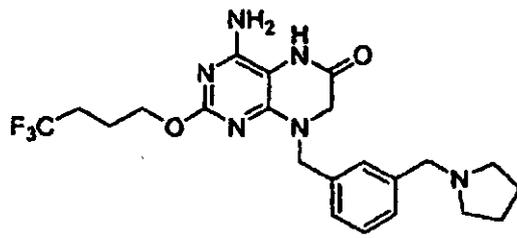
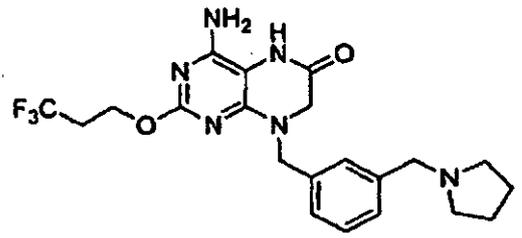
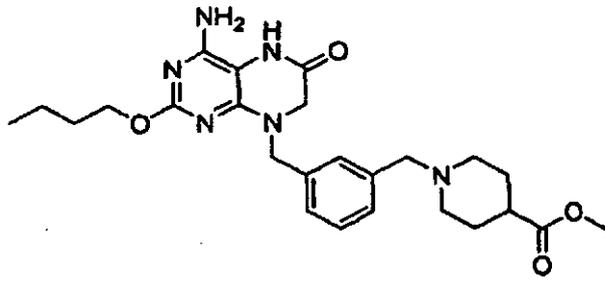


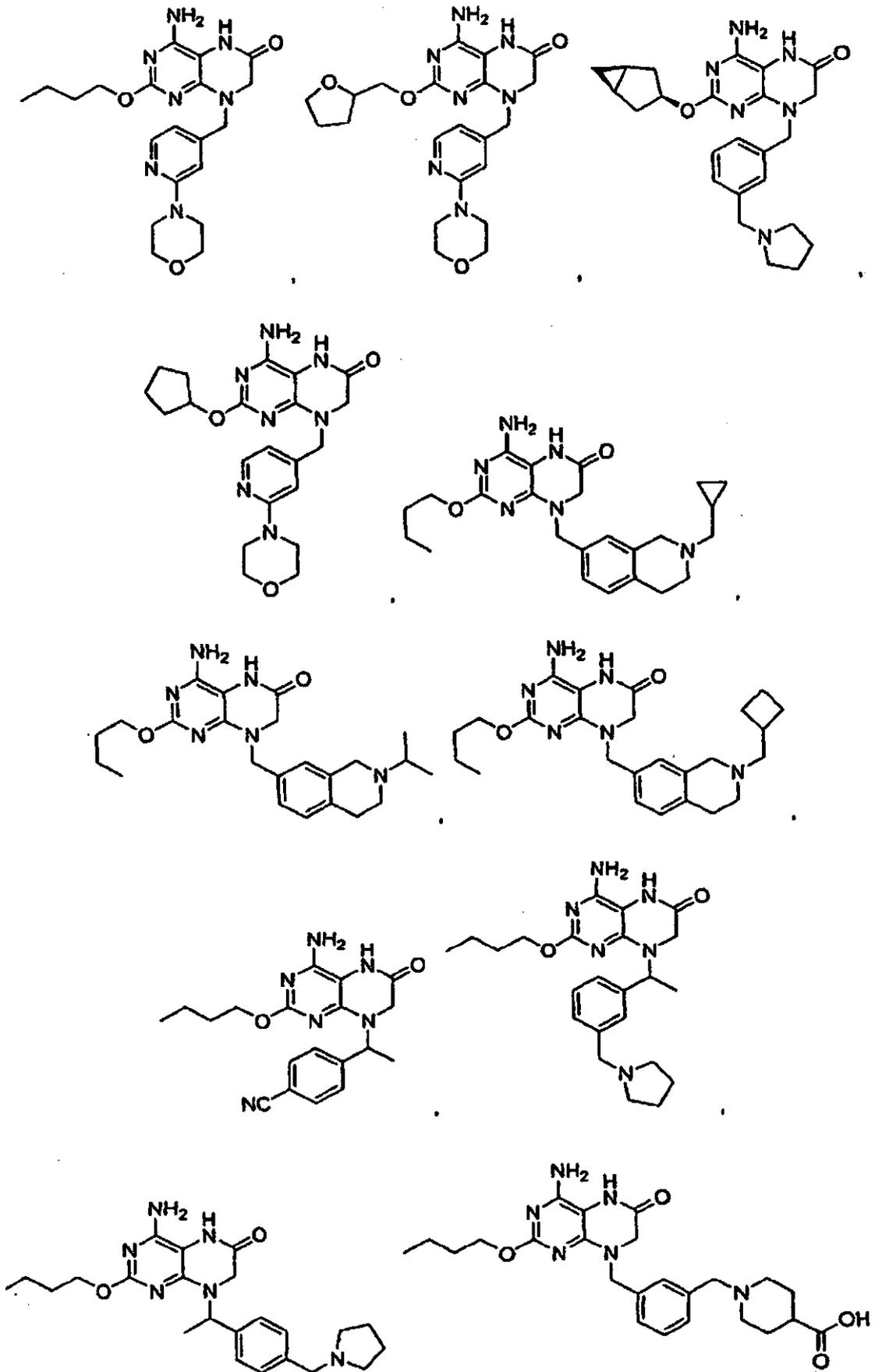


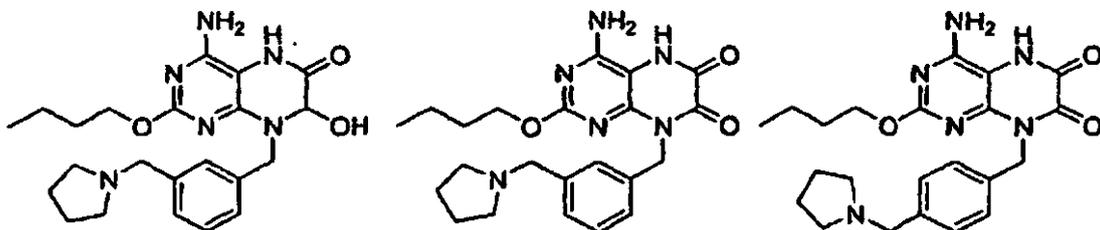
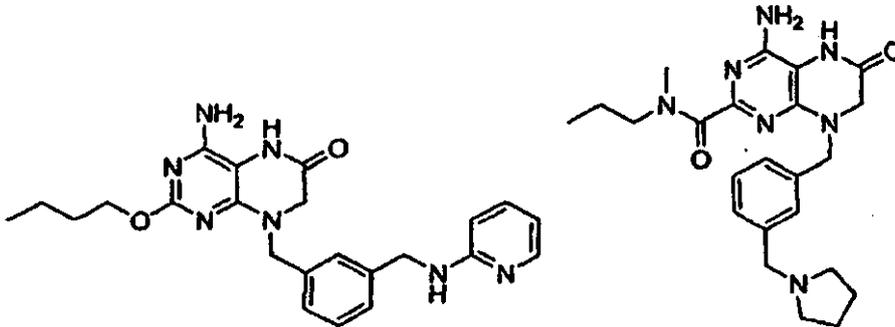
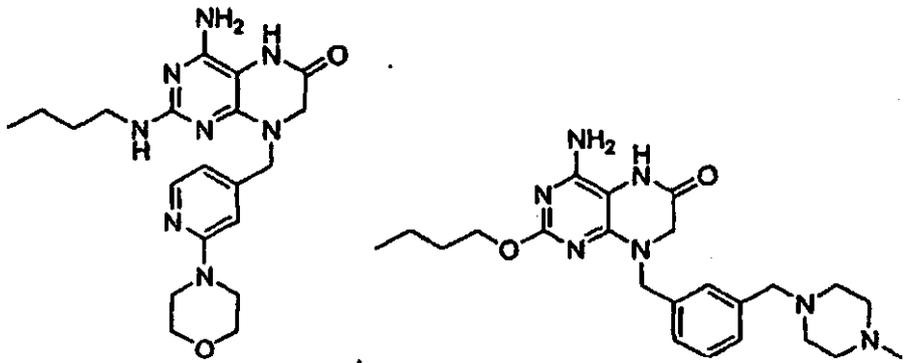
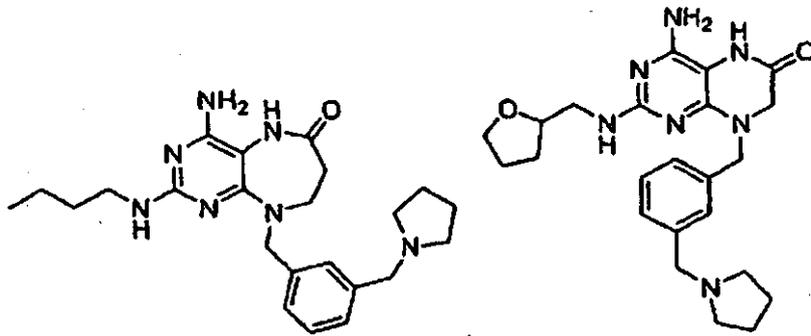


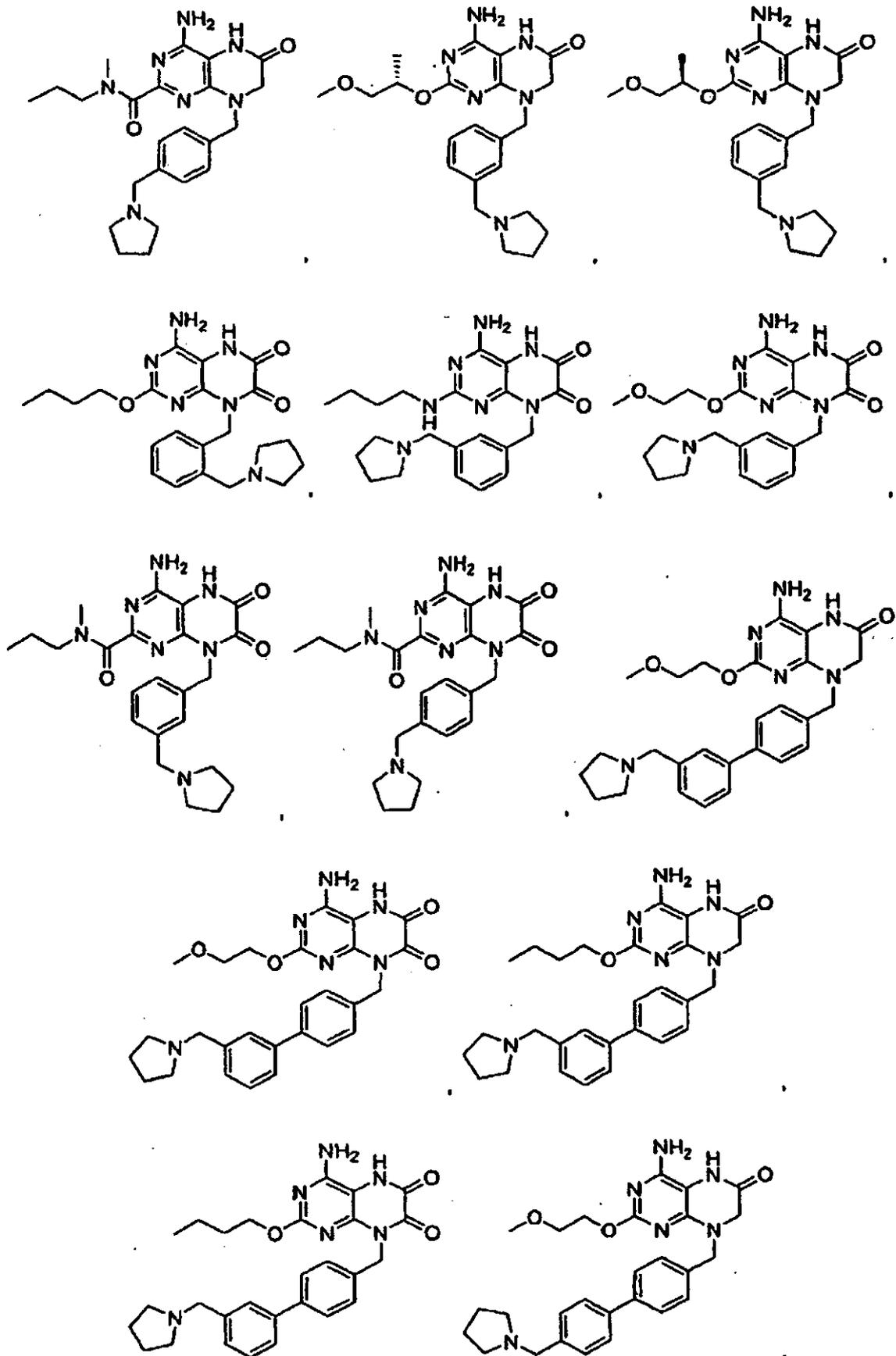


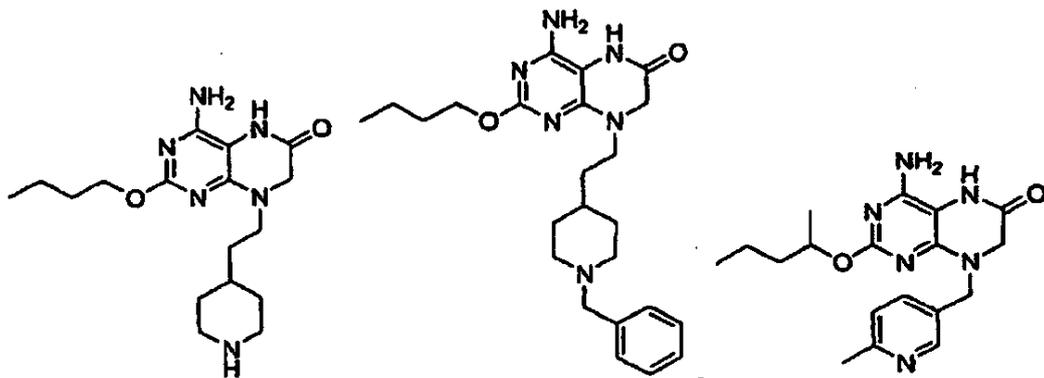
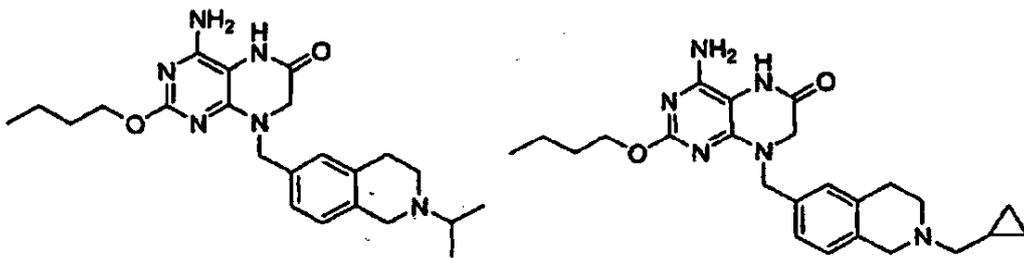
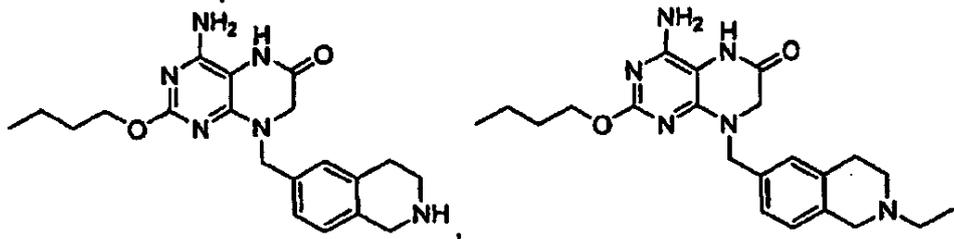
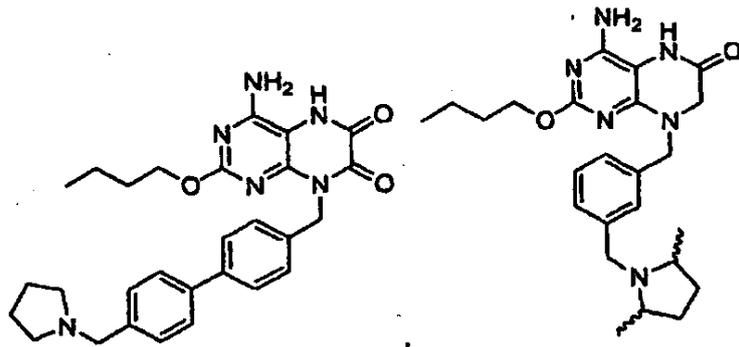
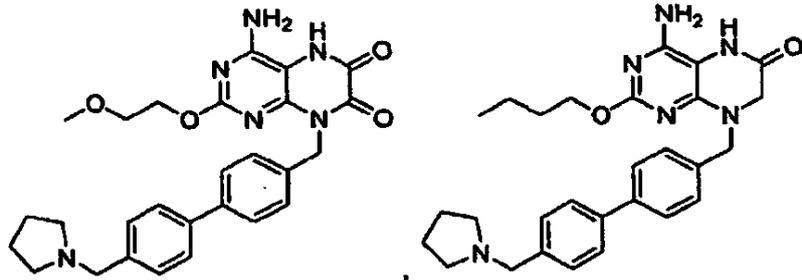


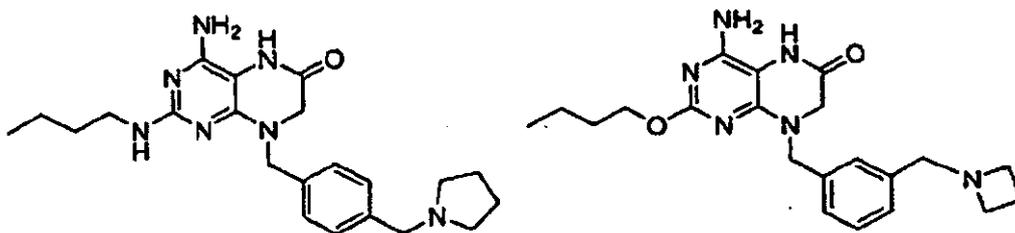
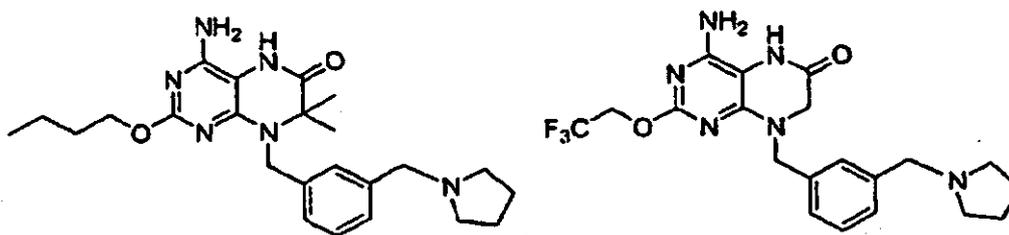
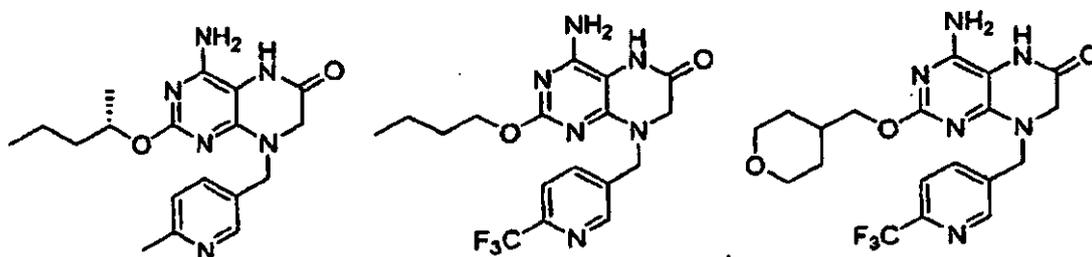
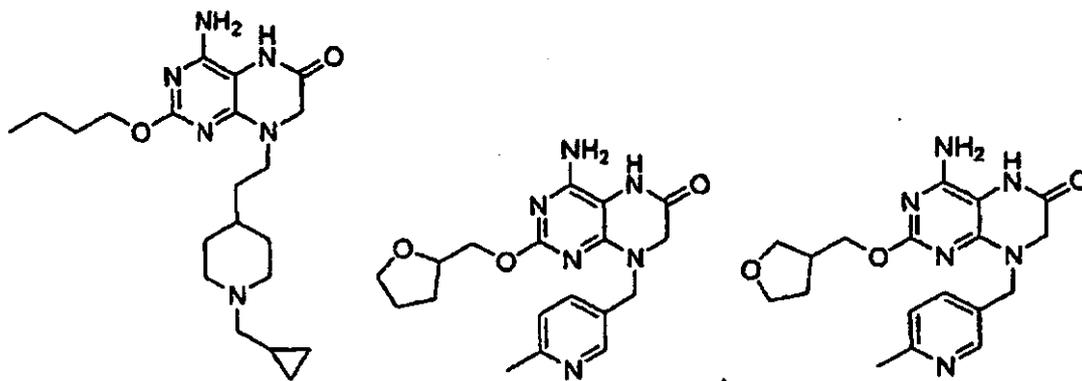
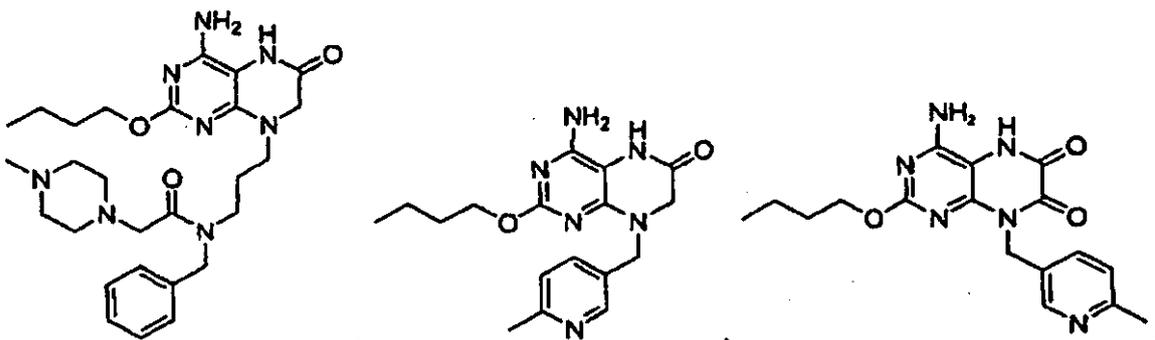


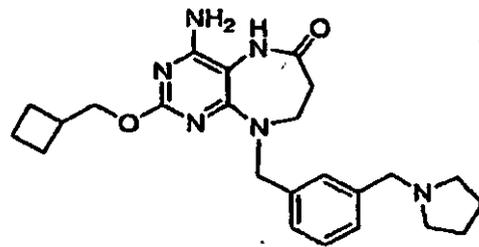
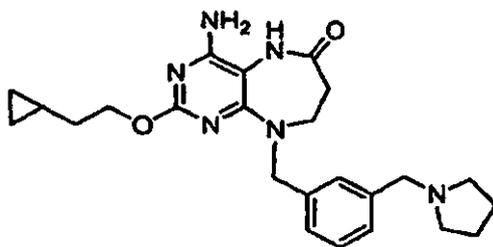
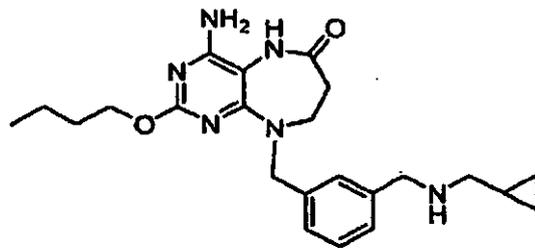
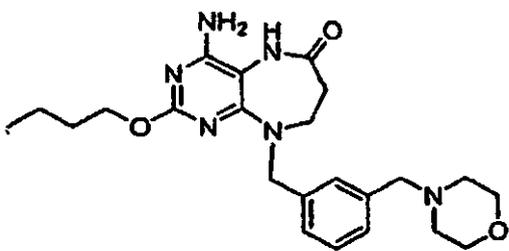
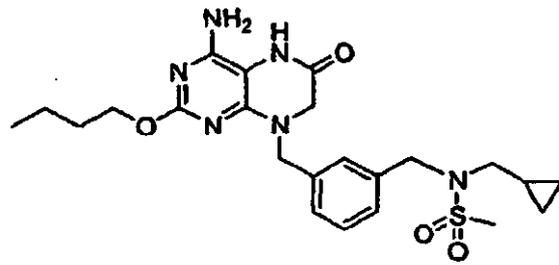
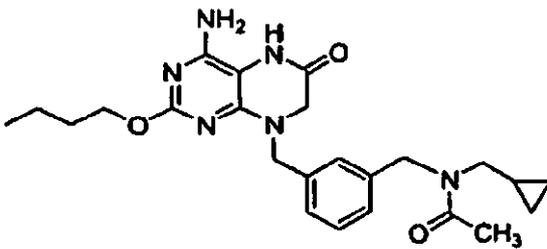
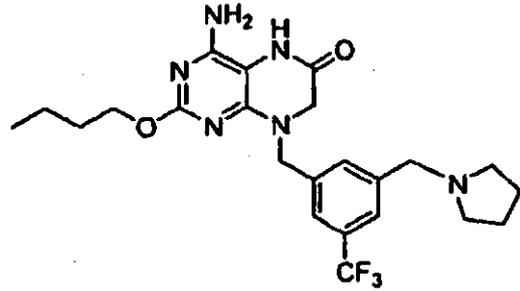
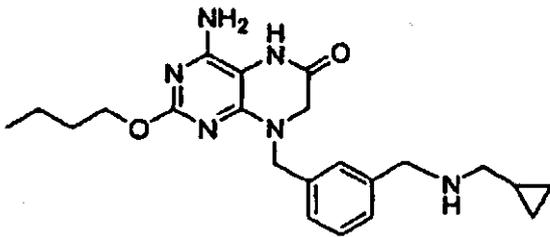
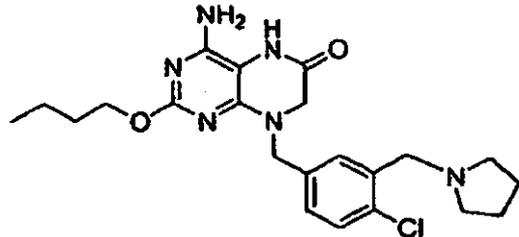
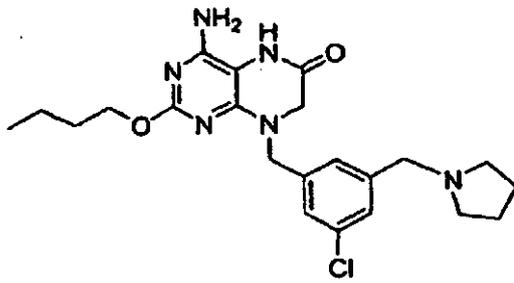


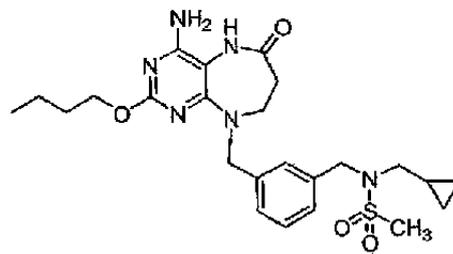
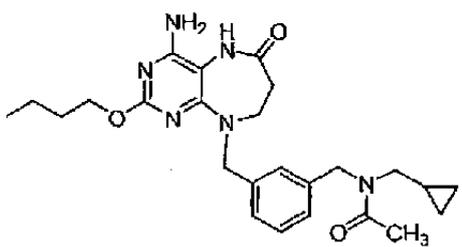
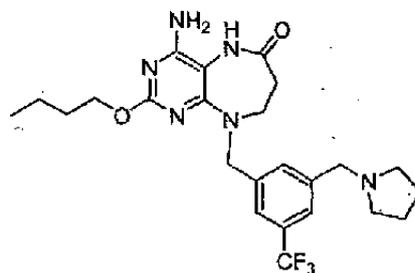
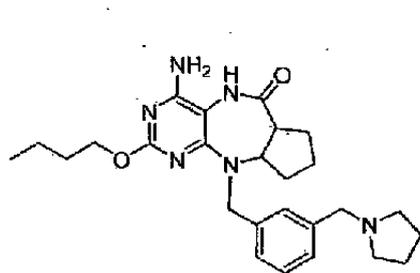
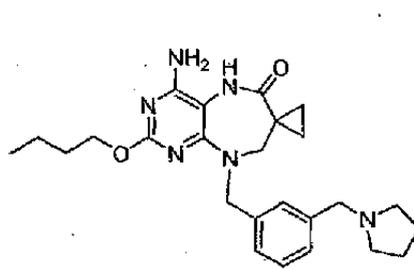
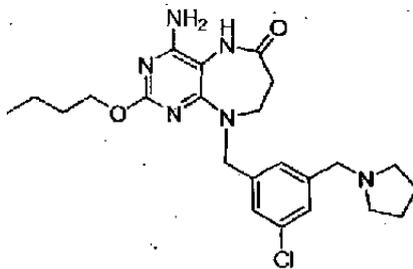
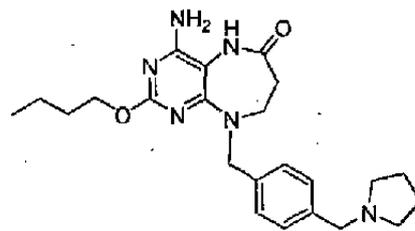
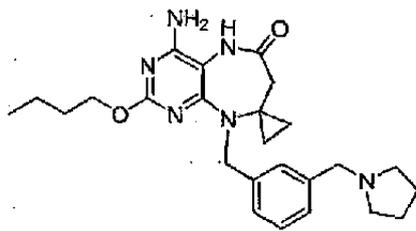
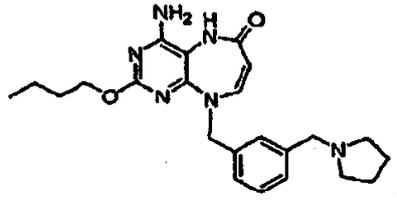
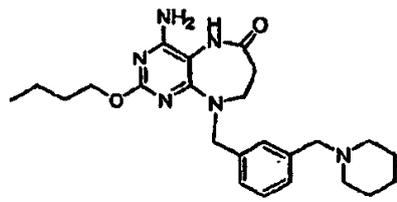
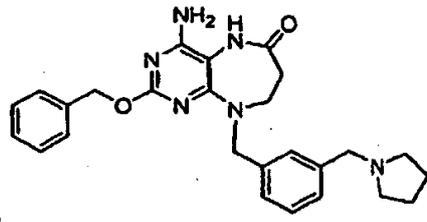
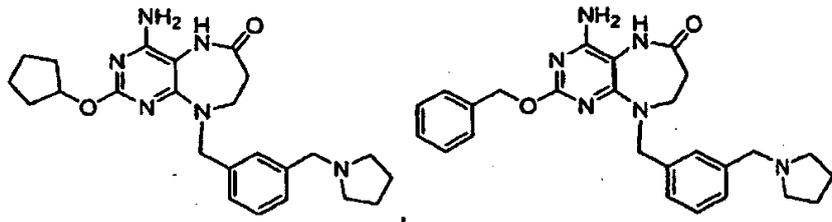












o tautómeros; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

### Definiciones

5 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases tal como se utilizan en la presente invención, están destinados a tener los siguientes significados. El hecho de que un término o frase en particular no sea definido específicamente, no deberá ser correlacionado con una indefinición o que carece de claridad, sino más bien los términos aquí utilizados están dentro de su significado ordinario. Cuando en la presente invención se utilicen marcas comerciales, los solicitantes pretenden incluir de manera independiente la marca comercial del producto y el  
10 ingrediente(s) farmacéutico activo del producto de la marca comercial.

El término "tratamiento", y equivalentes gramáticas del mismo, cuando se utilizan dentro del contexto de tratar una enfermedad, significa disminuir o detener el progreso de una enfermedad, o disminuir al menos un síntoma en una enfermedad, más preferentemente disminuir más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de infección de virus de hepatitis C puede incluir la reducción de la carga viral VHC en un ser humano infectado con VHC, y/o reducir la severidad de la ictericia presente en un ser humano infectado con VHC.  
15

Tal como se utiliza en la presente invención, "un compuesto de la presente invención" o "un compuesto de la fórmula la o fórmula II o fórmula Ila" significa un compuesto de la fórmula la o II o Ila, incluyendo las formas alternativas del mismo, tal como formas solvatadas, formas hidratadas, formas esterificadas, o derivados fisiológicamente funcionales del mismo. Los compuestos de la presente invención también incluyen formas tautoméricas de la misma, por ejemplo, "enoles" tautoméricos tal como aquí se describe. En forma similar, con respecto a los intermediarios aislables, la frase "un compuesto de la fórmula (número)" significa un compuesto de dicha fórmula y las formas alternativas de la misma.  
20

El término "alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), o 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen pero no se limitan a, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), y octilo (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>.  
25  
30  
35

El término "alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en donde un grupo alquilo, es tal como se definió anteriormente, se adhiere a la moléculas de origen a través de un átomo de oxígeno. La parte de alquilo de un grupo alcoxi puede tener 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), 1 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), o 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen pero no se limitan a, metoxi (-O-CH<sub>3</sub> o -OMe), etoxi (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OEt), *t*-butoxi (O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -OtBu), y similares.  
40  
45

El término "haloalquilo" es un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> haloalquilo), 1 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> haloalquilo), o 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen pero no se limitan a, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y similares.  
50

El término "alqueno" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, por ejemplo un enlace doble sp<sup>2</sup> de carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alqueno puede tener 2 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), 2 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), o 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen pero no se limitan a, etileno, vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), ciclopentenilo (-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>), y 5-hexenilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).  
55

El término "alquino" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono, normales secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un enlace triple sp de carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquino puede tener 2 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), 2 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), o 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquino adecuados incluyen pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH), y similares.  
60

El término "alqueno" se refiere a un radical de hidrocarburo saturado, de cadena recta o ramificada o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos  
65

diferentes átomos de carbono de un alcano de origen. Por ejemplo, un grupo alquileo puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquileo típicos incluyen pero no se limitan a, metileno ( $-\text{CH}_2-$ ), 1,1-etileno ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ), 1,2-etileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,1-propileno ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ), 1,2-propileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ), 1,3-propileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,4-butileno ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), y similares.

El término "alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena recta o ramificada o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos diferentes átomos de carbono de un alqueno de origen. Por ejemplo, un grupo alquenileno que tiene 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquenileno típicos incluyen pero no se limitan a, 1,2-etileno ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ ).

El término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena recta o ramificada, o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos diferentes átomos de carbono de un alquino de origen. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquinileno típicos incluyen pero no se limitan a, acetileno ( $-\text{C}\equiv\text{O}$ ), propargilo ( $-\text{CH}_2\text{OC}-$ ), y 4-pentinilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}-$ ).

El término "aminoalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en donde uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $\text{sp}^3$ , es reemplazado con un radical amino.

El término "amidoalquilo" se refiere a un radical de alquilo atípico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $\text{sp}^3$ , es reemplazado con un grupo  $-\text{NR}^a\text{COR}^b$  en donde  $\text{R}^a$  es hidrógeno o alquilo y  $\text{R}^b$  es alquilo, alquilo sustituido, arilo, o sustituido arilo tal como se define en la presente invención, por ejemplo,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ , y similares.

El término "arilo" significa un radical de hidrocarburo aromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo carbono simple de un sistema de anillo aromático de origen. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, o 6 a 12 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

El término "arileno" se refiere a un arilo, tal como se definió anteriormente, que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos diferentes átomos de carbono de un arilo de origen. Los radicales arileno típicos incluyen pero no se limitan a, fenileno.

El término "arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico, en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $\text{sp}^3$ , se reemplaza con un radical arilo. Los grupos de arilalquilo típicos incluyen pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo la porción alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "arilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $\text{sp}^3$ , aunque también un átomo de carbono  $\text{sp}^2$ , se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo de arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualesquiera de los grupos arilo aquí descritos, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualesquiera de los grupos alquenilo aquí descritos. El grupo arilalquenilo puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "arilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, normalmente a un átomo de carbono terminal o  $\text{sp}^3$ , aunque también a un átomo de carbono  $\text{sp}$ , se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualesquiera de los grupos arilo aquí descritos, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualesquiera de los grupos alquinilo aquí descritos. El grupo arilalquinilo puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo es 6 a 14 átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br, o I.

Tal como se utiliza en la presente invención el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en la presente invención, que es sustituido con al menos un halógeno. Los ejemplos de grupos "haloalquilo" de cadena recta o ramificada, tal como se utiliza en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, y t-butilo sustituido independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, y yodo. El término "haloalquilo" deberá ser interpretado para incluir sustituyentes tales como grupos perfluoroalquilo, tal como  $-\text{CF}_3$ .

Tal como se utiliza en la presente invención, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo  $-\text{OR}^a$ , en donde  $\text{R}^a$  es un grupo haloalquilo tal como aquí se define. Como ejemplos no limitantes, los grupos haloalcoxi incluyen  $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{F}$ ,

-O(CH)F<sub>2</sub>, y -OCF<sub>3</sub>.

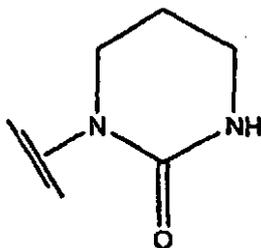
El término "sustituido" en referencia a alquilo, arilo, arilalquilo, carbociclilo, heterociclilo, y otros grupos aquí utilizados, por ejemplo, "alquilo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" significa un grupo, alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en donde uno o más átomos de hidrógeno cada uno son reemplazados independientemente con un sustituyente de no hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen pero no se limitan a, -X, -R, -O-, =O, -OR, -SR, -S-, -NR<sub>2</sub>, -N(+)<sub>3</sub>, =NR, -CX<sub>3</sub>, -CRX<sub>2</sub>, -CR<sub>2</sub>X, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NRC(O)R, -NRC(=O)OR, -NRC(=O)NRR, -C(=O)NRR, -C(O)OR, -OC(=O)NRR, -OC(O)OR, -C(O)R, -S(O)<sub>2</sub>OR, -S(O)<sub>2</sub>R, -OS(=O)<sub>2</sub>OR, -S(O)<sub>2</sub>NR, -S(O)R, -NRS(=O)<sub>2</sub>R, -NRS(=O)<sub>2</sub>NRR, -NRS(=O)<sub>2</sub>OR, -OP(O)(OR)<sub>2</sub>, -P(O)(OR)<sub>2</sub>, -P(O)(OR)(O)R, -C(O)R, -C(=S)R, -C(O)OR, -C(=S)OR, -C(O)SR, -C(=S)SR, -C(O)NRR, -C(=S)NRR, -C(=NR)NRR, -NRC(=NR)NRR, en donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo de protección o porción de profármaco. Los grupos divalentes también pueden ser similarmente sustituidos.

Los expertos en la técnica, reconocerán que cuando las porciones tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. son sustituidos con uno o más sustituyentes, pueden ser referidas en forma alternativa como porciones de "alquileno", "arileno", "heterociclileno", etc (por ejemplo, indicando que al menos uno de los átomos de hidrógeno de las porciones "alquilo", "arilo", "heterociclilo" de origen, han sido reemplazados con el sustituyente(s) indicado). Cuando las porciones tales como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc, son referidas en la presente invención como "sustituidas", o se muestran en forma de diagrama para ser sustituidas (u opcionalmente sustituido, por ejemplo, cuando el número de sustituyentes fluctúa de cero a un entero positivo), entonces los términos "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc, quedarán entendidos como intercambiables con "alquileno", "arileno", "heterociclileno", etc.

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo, tal como, O, N, o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que se adhiere a la molécula de origen se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH<sub>3</sub>, etc.), una amina (por ejemplo, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y similares), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH<sub>3</sub>). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo el cual no se ha adherido a la molécula de origen es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) y los grupos heteroalquilo resultante son respectivamente un éter alquílico (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, etc.), una alquilamina (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y similares), o un éter tioalquilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes, son respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), o un grupo alquiltiol (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroalquilo significa un grupo heteroalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

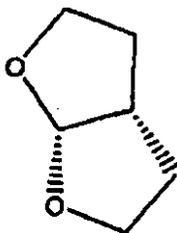
"Heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en el presente documento, incluye a modo de ejemplo y no de limitación, aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta hoy), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo (por ejemplo, O, N, P o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente saturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclos incluyen anillos aromáticos y no aromáticos, mono, bi y policíclicos, condensados, puenteados o espirocíclicos. Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" abarca, pero no se limita a "heteroarilo".

Los heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento, incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Los ejemplos de heterociclos incluyen a modo de ejemplo, y no de limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, azetidino, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, iso-tiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizino, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizino, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranilo:



A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados a carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3 o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aun más normalmente, los heterociclos enlazados a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 8-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados a nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol o isoindolina, posición 4 de una morfolina y posición 9 de un carbazol, o  $\beta$ -carbolina. Aun más normalmente, los heterociclos enlazados a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

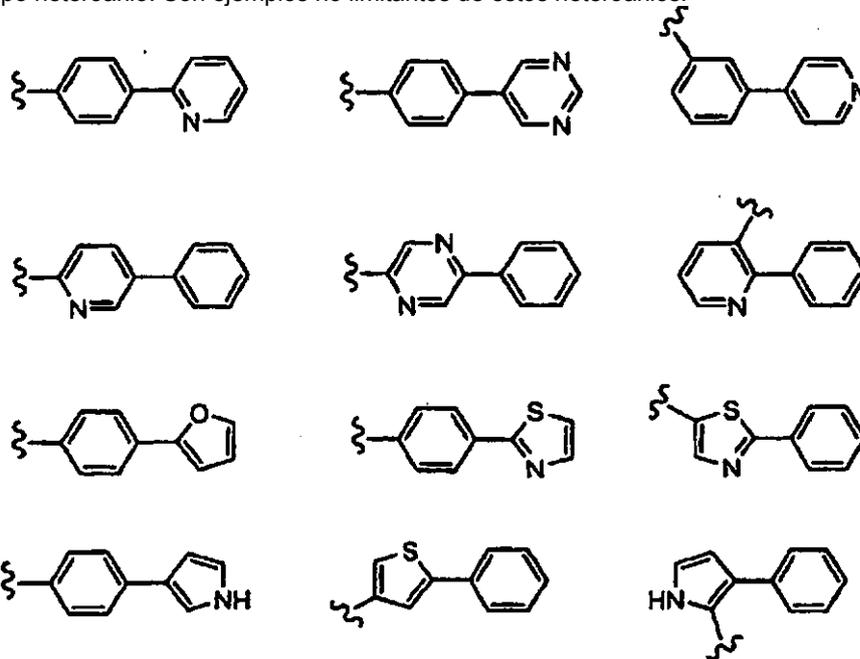
"Heterociclileno" se refiere a un heterociclilo, como se define en el presente documento, obtenido por el reemplazo de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono o heteroátomo de un heterociclilo, con una valencia abierta. De forma similar, "heteroarileno" se refiere a un heterociclileno aromático.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , está reemplazo por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclil-alquileo). Los grupos heterociclil alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, heterociclil- $CH_2$ -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo, y similares, en donde la porción de "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluyendo los que se describen en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la técnica también comprenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquilo del heterociclil alquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen a modo de ejemplo y no de limitación heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno que contienen heterociclos, tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo y similares, heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno, tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, y similares.

"Heterociclilalqueno" se refiere a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo de carbono  $sp^2$ , está reemplazo por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilalqueno). La porción heterociclil alqueno incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, incluyendo los que se describen en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alqueno del grupo heterociclil alqueno incluye cualquiera de los grupos alqueno que se desvelan en el presente documento. Un experto en la técnica también comprenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alqueno del heterociclil alqueno por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalqueno comprende de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alqueno del grupo heterociclilalqueno comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclicilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un carbono  $sp$ , está reemplazado por un radical heterociclicilo (es decir, un resto heterociclicilalquinileno). La porción heterociclicilo del grupo heterociclicilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclicilo descritos en el presente documento, incluyendo los que se describen en Principios of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinilo del grupo heterociclicilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo descritos en el presente documento. Un experto en la técnica también comprenderá que el grupo heterociclicilo puede estar unida a la porción alquinilo del heterociclicilalquinilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclicilo alquinilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclicilalquinilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclicilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un heterociclicilo aromático divalente que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen todos los enumerados en la definición de "heterociclicilo", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofeno, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, piridazilo y similares. Heteroarilo también incluye heterociclicilo aromático monovalente que comprende un resto arilo y un grupo heteroarilo. Son ejemplos no limitantes de estos heteroarilos:



"Carbociclo" o "carbocicliilo" se refiere a un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos de anillo, todavía más normalmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos en forma de un sistema bicíclico (4,5), (5,5), (5,6) o (6,6), o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo (5,6) o (6,6). Los carbociclos incluyen anillos aromático y no aromático, mono, bi y policíclicos, condensados, puenteados o espirocíclicos. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen los grupos cicloalquilo, tales como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo o arilo, tales como fenilo y similares. Por tanto, "carbociclo", como se usa en el presente documento, abarca, pero sin limitación, "arilo", "fenilo" y "bifenilo".

El término "carbociclicileno" se refiere a un carbociclicilo o carbociclo definido anteriormente que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos diferentes átomos de carbono de una carbociclicilo de origen. Los radicales de carbociclicileno típicos incluyen pero no se limitan a, fenileno. Por lo tanto, el "carbociclicileno," tal como se utiliza en la presente invención, comprende pero no se limita a "arileno".

El "carbociclicilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , es reemplazado con un radical carbociclicilo tal como se definió anteriormente. Los grupos carbociclicilalquilo típicos incluyen pero no se limitan a los grupos arilalquilo

tales como grupos bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo o los grupos cicloalquiloalquilo tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclohexilmetilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo es de 6 a 14 átomos de carbono. El grupo cicloalquiloalquilo puede comprender 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo cicloalquilo es de 3 a 14 átomos de carbono.

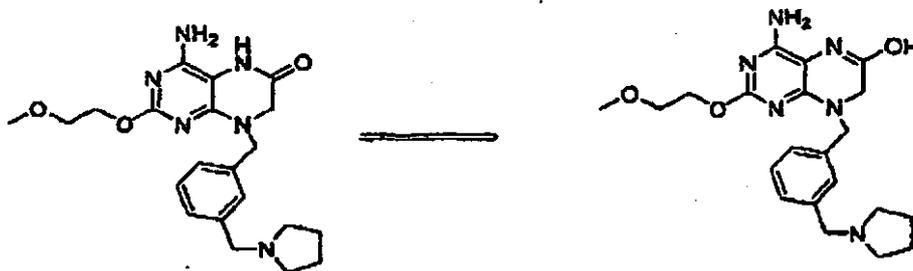
El término "arilheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo tal como aquí se define, en el cual un átomo de hidrógeno, el cual puede ser adherido ya sea a un átomo de carbono o un heteroátomo, ha sido reemplazado con un grupo arilo tal como aquí se define. Los grupos arilo pueden ser unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre que el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione una porción químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener las fórmulas generales de -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, y similares. Además, cualesquiera de las porciones alquilen en las fórmulas generales anteriores pueden ser sustituidas en forma adicional con cualesquiera de los sustituyentes definidos o aquí ejemplificados.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como aquí se define, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo heteroarilo tal como aquí se define. Los ejemplos no limitantes de heteroarilo alquilo incluyen -CH<sub>2</sub>-piridinilo, -CH<sub>2</sub>-pirroilo, -CH<sub>2</sub>-oxazolilo, -CH<sub>2</sub>-indolilo, -CH<sub>2</sub>-isoindolilo, -CH<sub>2</sub>-purinilo, -CH<sub>2</sub>-furanilo, -CH<sub>2</sub>-tienilo, -CH<sub>2</sub>-benzofuranilo, -CH<sub>2</sub>-benzotiofenilo, -CH<sub>2</sub>-carbazolilo, -CH<sub>2</sub>-imidazolilo, -CH<sub>2</sub>-tiazolilo, -CH<sub>2</sub>-isoxazolilo, -CH<sub>2</sub>-pirazoilo, -CH<sub>2</sub>-isotiazolilo, -CH<sub>2</sub>-quinolilo, -CH<sub>2</sub>-isoquinolilo, -CH<sub>2</sub>-piridazilo, -CH<sub>2</sub>-pirimidilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirazilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-piridinilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirroilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-oxazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-indolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-isoindolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-purinilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-furanilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-tienilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-benzofuranilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-benzotiofenilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-carbazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-imidazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-tiazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-isoxazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-isotiazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-quinolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-isoquinolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-piridazilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirimidilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirazilo, y similares.

La expresión "opcionalmente sustituido" en referencia a una porción particular del compuesto de las fórmulas de la presente invención, por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido, se refiere a una porción que tiene 0, 1, o más sustituyentes.

Tal como lo apreciarán los expertos en la técnica, los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de existir en una forma solvatada o hidratada. El alcance de la presente invención incluye dichas formas. El alcance de la presente invención también incluye formas tautoméricas, es decir, "enoles" tautoméricos tal como aquí se describe.

El término "éster" significa cualquier éster de un compuesto en el cual cualesquiera de las funciones -COOH de la molécula es reemplazada por una función -C(O)OR, o en la cual cualesquiera de las funciones -OH de la molécula es reemplazada con una función -OC(O)R, en donde la porción R del éster es cualquier grupo que contiene carbono que forma una porción de éster estable, incluyendo pero sin limitarse a alquilo, alquilenilo, alquiniilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y derivados sustituidos de los mismos. Los ésteres también pueden incluir ésteres - tal como se describió anteriormente - de "enoles tautoméricos", por ejemplo como se muestra a continuación:



Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otras porciones de los compuestos de la fórmula I o II, deben ser seleccionados con el objeto de proporcionar un compuesto el cual sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda ser formulado en una composición farmacéutica, aceptablemente estable. Los compuestos de la fórmula I o II, que tienen dicha estabilidad, están contemplados como dentro del alcance de la presente invención.

Tal como lo podrán apreciar los expertos en la técnica, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirálicos. El alcance de la presente invención incluye dichas formas. El alcance de la presente invención también incluye formas tautoméricas, es decir, "enoles" tautoméricos tal como aquí se describe.

Un compuesto de la fórmula Ia, IIa, o II y sus sales farmacéuticamente aceptables puede existir como polimorfos o pseudopolimorfos diferentes. Tal como se utiliza en la presente invención, el polimorfismo cristalino significa la

capacidad que tiene un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras de cristal. El polimorfismo generalmente puede ocurrir como una respuesta a los cambios en temperatura, presión, o ambos. El polimorfismo también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden ser distinguidos a través de varias características físicas conocidas en la técnica, tal como patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión. El polimorfismo cristalino puede resultar de las diferencias en el empaque de cristal (polimorfismo de empaque) o diferencias en el empaque entre los diferentes conformadores de la misma molécula (polimorfismo de conformación). Tal como se utiliza en la presente invención, el pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad que tiene un hidrato o solvato de un compuesto de estructura en diferentes estructuras de cristal. Los pseudomorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el empaque de cristal (pseudopolimorfismo de empaque) o debido a diferencias en el empaque entre diferentes conformadores de la misma molécula (pseudomorfismo de conformación). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de la fórmula I-II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la fórmula Ia, IIa, o II y sus sales farmacéuticamente aceptables también puede existir como un sólido amorfo. Tal como se utiliza en la presente invención, un sólido amorfo es un sólido en el cual no existe un orden de rango largo de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición aplica también cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Los aditivos, incluyendo solventes, se pueden utilizar para crear formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de la fórmula Ia, IIa, o II y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ciertos de los compuestos aquí descritos contienen uno o más centros quirálicos, o de otra manera pueden tener la capacidad de existir como estereoisómeros múltiples. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantiomérica/diastereoméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como cualesquiera mezclas completa o parcialmente equilibradas de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores, como mezclas con isómeros de los mismos, en donde se invierten uno o más centros quirálicos.

El término "quirálico" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no-superposición de la parte de imagen de espejo, en tanto que el término "aquirálico" se refiere a las moléculas que tienen la capacidad de superposición en su parte de imagen de espejo.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto al ajuste de los átomos o grupos en espacio.

El término "diastereómeros" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes de espejo una de la otra. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades de espectro y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tal como electroforesis y cromatografía.

Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes de espejo de super-imposición una de la otra.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas aquí utilizadas, generalmente siguen los lineamientos de las Publicaciones de Parker, Ed., Diccionario McGraw-Hill de Términos Químicos (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York, y Eliel, E. y Wilen, S, Estereoquímica de Compuestos Orgánicos (1994) John Wiley & Sons, inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, por ejemplo, tienen la capacidad de girar el plano de luz polarizada por el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, se utilizan los prefijos D y L o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro(s) quirálico. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada por el plano a través del compuesto, con (-) o 1 significando que el compuesto es levorotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrorotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes de espejo uno del otro. Un estereoisómero específico también puede ser referido como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros con frecuencia es llamada una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros es referida como una mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir en donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

La presente invención incluye una sal o solvato de los compuestos aquí descritos, incluyendo combinaciones de los mismos tal como un solvato o una sal. Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatada, por ejemplo hidratada, así como forma no solvatada, y la presente invención comprende todas de dichas formas.

Normalmente, pero no de manera absoluta, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales comprendidas en el término "sales farmacéuticamente aceptables", se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido inorgánico tal como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato, y nitrato, sales de adición de ácido inorgánico tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y ascorbato, sales con aminoácido ácido tal como aspartato y glutamato; sales de metal alcali tal como sal de sodio y sal de potasio; sales de metal de tierra alcalina tal como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales de base orgánica tal como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitohexilamina y sal de N,N'-dibenciletlenodiamina, y sales con aminoácidos básicos tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales en algunos casos pueden ser hidratos o solvatos de etanol.

#### Grupos de protección

Dentro del contexto de la presente invención, los grupos de protección incluyen porciones de profármaco y grupos de protección química.

Los grupos de protección están disponibles, comúnmente son conocidos y utilizados, y se utilizan opcionalmente para evitar reacciones secundarias con el grupo protegido durante procedimientos de síntesis, es decir, rutas o métodos para tratar los compuestos de la presente invención. En la mayoría de los casos, el tomar las decisiones con respecto a cuáles grupos proteger, cuando realizar esto, y la naturaleza del grupo de protección química "PG", dependerá de la química de la reacción contra la cual se protegerá (por ejemplo condiciones ácidas, básicas, oxidativas, reductivas u otras) y la dirección de la síntesis proyectada. Los grupos PG no necesitan ser, y generalmente no lo son, los mismos si el compuesto es sustituido con PG múltiple. En general, PG será utilizado para proteger grupos funcionales tal como grupos carboxilo, hidroxilo, tio, o amino y por lo tanto evita reacciones secundarias o de otra manera facilitar la eficacia de síntesis. El orden de desprotección para producir grupos desprotegidos, libres, depende de la dirección proyectada de la síntesis y las condiciones de reacción que se encuentren, y puede ocurrir en cualquier orden tal como lo determine un experto en la técnica.

Se pueden proteger varios grupos funcionales de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los grupos de protección para grupos -OH (ya sea funciones de hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico y otras) incluyen "grupos que forman éter o éster". Los grupos que forman éter o éster tienen la capacidad de funcionar como grupos de protección química en los esquemas de síntesis aquí establecidos. Sin embargo, algunos grupos de protección hidroxilo y tio no son grupos que forman ni éter ni éster, tal como lo comprenderán los expertos en la técnica, y están incluidos con amidas, tal como se describe más adelante.

Se describe un número muy grande de grupos de protección hidroxilo y grupos que forman amida y las reacciones de disociación química correspondientes en la Publicación de Grupos de Protección en Síntesis Orgánica, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). También ver la Publicación de Kocienski, Philip J.; Grupos de Protección (Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994), la cual está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia. En particular, el Capítulo 1, de Grupo de Protección: Revisión General, páginas 1 a 20, Capítulo 2 de Grupo de Protección Hidroxilo, páginas 21 a 94, Capítulo 3 de Grupos de Protección Diol, páginas 95 a 117, Capítulo 4 de Grupo de Protección Carboxilo, páginas 118 a 154, Capítulo 5, Grupo de Protección Carbonilo, páginas 155 a 184. Para grupos de protección de ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico, y otros grupos de protección para ácidos, consultar la Publicación de Greene tal como se describe más adelante. Dichos grupos incluyen a manera de ejemplo y no de limitación, ésteres, amidas, hidrazidas y similares.

#### Grupos de protección que forman éter y éster

Los grupos que forman éster, incluyen: (1) grupos que forman éster de fosfonato, tal como ésteres de fosfonamidato, ésteres de fosforotioato, ésteres de fosfonato, y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos que forman éster de carboxilo, y (3) grupos que forman éster de azufre, tal como sulfonato, sulfato, y sulfinato.

#### Compuestos de la Fórmula Ia o II o IIa

Las definiciones y sustituyentes para los diversos géneros y subgéneros de los compuestos de la presente invención, se describen e ilustran en la misma. Deberá quedar entendido para los expertos en la técnica, que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes descritas anteriormente no debe dar como resultado una especie o compuesto inoperable. Las "especies o compuestos inoperables" significan estructuras de compuesto que violan los principios científicos relevantes (tal como, por ejemplo, un átomo de carbono que conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el aislamiento y formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptable.

#### Formulaciones Farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que serán seleccionados de acuerdo con la práctica ordinaria. Las tabletas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos,

enlazadores y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se proyectan para suministro a través de una administración diferente a administración oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes, tal como los establecidos en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, (1986), incorporado en su totalidad a la presente invención como referencia. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes de quelación tal como EDTA, carbohidratos tal como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones fluctúa de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 11, aunque normalmente es de aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible que los ingredientes activos sean administrados solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la presente invención, tanto para uso veterinario como humano, comprenden al menos un ingrediente activo, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El/los vehículo(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación, y fisiológicamente inocuo(s) para el receptor del mismo.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para la ruta de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse en forma conveniente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar a través de cualesquiera de los métodos conocidos en la técnica en el arte de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en la Publicación de Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), incorporado en su totalidad a la presente invención como referencia. Dichos métodos incluyen el paso de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan mediante asociar de manera uniforme y profunda el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y posteriormente, si es necesario, formar el producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades separadas tales como cápsulas, sellos o tabletas que contienen cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

Se elabora una tableta mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar, comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un enlazador, lubricante, diluyente inerte, conservador, agente de dispersión o superficie activa. Las tabletas moldeadas se pueden elaborar, moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden ser opcionalmente recubiertas o surcadas y se formulan opcionalmente para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

Para administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento tópico o crema que contiene el ingrediente(s) activo en una cantidad de por ejemplo, 0,075 a 20 % p/p (incluyendo el ingrediente(s) activo en un rango de entre 0,1 % y 20 % en incrementos de 0,1 % p/p tal como 0,6 % p/p, 0,7 % p/p, etc.), preferentemente 0,2 % a 15 % p/p y lo más preferentemente 0,5 % a 10 % p/p. Cuando se formulan un ungüento, los ingredientes activos pueden ser empleados ya sea con una base de ungüento parafínico o mezclable en agua. Como alternativa, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % p/p del alcohol polihídrico, es decir como un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir en forma deseable un compuesto que aumenta la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

La fase de aceite de las emulsiones de la presente invención, se pueden constituir de ingredientes conocidos en una forma conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsificante (conocidos de otra manera como emulgente), comprende en forma deseable una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite, o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsificante hidrofílico junto con un emulsificante lipofílico que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsificante(s) con o sin el estabilizador(s), elaboran la llamada tinta emulsificante, y la cera junto con el aceite y grasa elaboran la llamada base de ungüento emulsificante, que forma la fase dispersa aceitosa de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para utilizarse en la formulación de la presente invención, incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetostearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y sulfato laurilo de sodio.

La elección de los aceites o grasa adecuados para la formulación se basa en el logro de las propiedades cosméticas

- deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no grasoso, que no manche y lavable con consistencia adecuada, para evitar la filtración de tubos u otros contenedores. Los ésteres alquílicos mono o dibásicos, de cadena recta o ramificada, tal como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP pueden ser utilizados, siendo los últimos tres los preferidos. Estos se pueden utilizar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se utilizan lípidos de alto punto de fusión, tal como parafina blanda color blanco y/o parafina líquida u otros aceites minerales.
- 5
- 10 Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la presente invención, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo, pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración proyectado. Cuando se utiliza para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar tabletas, grageas, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersibles, emulsiones,
- 15 cápsulas duras y blandas, jarabes o elixires. Las composiciones proyectadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes de saborización, agentes de coloración y agentes de conservación, con el objeto de proporcionar una preparación de sabor agradable. Son aceptables las tabletas que contienen el ingrediente activo en una mezcla en adiciones con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico, las cuales son adecuadas para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, monohidrato lactosa, sodio de croscarmelosa, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación o desintegración tal como almidón de maíz o ácido algínico, aceites de enlace tal como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes de lubricación tal como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no cubiertas o se pueden cubrir a través de técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, y de esta forma proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo y diestearato de glicerilo solo o con una cera.
- 20
- 25
- 30 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolina o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, tal como aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.
- 35
- 40 Las suspensiones acuosas de la presente invención, contienen los materiales activos en mezcla en adiciones con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen una agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidina, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes de dispersión o humectación tal como fosfatida que ocurre naturalmente (por ejemplo lecitina) un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán de polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservadores tal como p-hidroxi-benzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes de coloración, uno o más agentes de saborización y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa o sacarina.
- 45
- Las suspensiones aceitosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente engrosador, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tal como los establecidos en la presente invención, y agentes de saborización pueden agregarse para proporcionar una preparación oral con sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar a través de la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.
- 50
- Los polvos y gránulos dispersibles de la presente invención, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua, proporcionan el ingrediente activo en mezcla en adiciones con un agente de dispersión o humectación, un agente de suspensión y uno o más conservadores. Los agentes de dispersión o humectación adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican a través de los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, de saborización y coloración.
- 55
- 60 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, también puede estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de araquis, un aceite mineral, tal como parafina líquida o una mezcla de los dos. Los agentes de emulsificación adecuados incluyen gomas que ocurren naturalmente tal como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfatidas que ocurren naturalmente, tal como lecitina de frijol soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como monooleato sorbitano y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de sorbitano de polioxietileno. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y de
- 65

saborización. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservador, un agente de saborización o de coloración.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosas inyectables estériles. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión o humectación adecuados, y agentes de suspensión que han sido mencionados en la presente invención. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butano-diol, o prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles, como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden utilizar de igual manera en la preparación inyectables, ácidos grasos tal como ácido oleico.

15 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma de dosificación simple, variará dependiendo del receptor tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación con tiempo proyectada para administración oral a humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo, elaborar un compuesto con una cantidad adecuada y conveniente del material vehículo, que puede variar de 5 hasta aproximadamente 95 % de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa proyectada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 hasta 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución, con el objeto de que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado en un rango de aproximadamente 30 ml/h.

25 Las formulaciones adecuadas para administración al ojo, incluyen gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferentemente en formulaciones en una concentración de 0,5 % a 20 %, en forma conveniente 0,5 % a 10 % particularmente 1,5 % p/p.

30 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grajeas, que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y los enjuagues bucales comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

35 Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo mantequilla de cacao o un salicilato.

40 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo dentro del rango de 0,1 a 500 µm (incluyendo tamaños de partícula en un rango de entre 0,1 y 500 µm en incrementos tal como 0,5 µm, 1 µm, 30 µm, 35 µm, etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal o mediante inhalación a través de la boca, para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales, y se pueden suministrar con otros agentes terapéuticos, tal como los compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones tal como aquí se describe.

50 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de rocío que contienen, además del ingrediente activo, los vehículos que son conocidos en la técnica como adecuados.

55 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosa y no acuosa que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostatos, y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor proyectado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes de engrosamiento.

60 Las formulaciones se presentan en contenedores de dosis unitaria o dosis múltiple, por ejemplo, ampollitas y frascos sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada), se requiere únicamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de utilizarse. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea, se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o subdosis diaria de unidad, tal como se mencionó anteriormente, o una fracción adecuada de la misma, del ingrediente activo.

65 Deberá quedar entendido que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, que tengan

correspondencia con el tipo de la formulación en cuestión, por ejemplo las que son adecuadas para administración oral pueden incluir agentes de saborización.

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden formular para proporcionar la liberación controlada del ingrediente activo, para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o toxicidad del ingrediente activo. Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la presente invención, formuladas para liberación o sostenida o controlada.

10 La dosis eficaz de un ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición que esté siendo tratada, la toxicidad, si el compuesto está siendo utilizado en forma profiláctica (dosis más baja) o contra una enfermedad o condición activa, el método de suministro y la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico utilizando estudios de escala de dosis convencionales. La dosis eficaz puede esperarse que sea de aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, normalmente de aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, más normalmente de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, incluso más normalmente de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal fluctuará de aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 100 mg, o entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 25 mg, o entre aproximadamente 0,4 mg y aproximadamente 4 mg, y puede tomar la forma de dosis simples o múltiples.

20 Aún en otra realización, la presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la fórmula I o II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### 25 Rutas de Administración

Se administran uno o más compuestos de la presente invención (aquí referidos como los ingredientes activos) a través de cualquier ruta adecuada para la condición que esté siendo tratada. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se podrá apreciar que la ruta preferida puede variar como por ejemplo con la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención, es que son oralmente biodisponibles y se pueden dosificar en forma oral.

#### 35 Terapia de Combinación

En una realización, los compuestos de la presente invención se utilizan en combinación con un ingrediente o agente terapéutico activo adicional.

40 En una realización, las combinaciones de los compuestos de la fórmula Ia, II o Ila y los agentes activos adicionales se pueden seleccionar para tratar pacientes con una infección viral, por ejemplo, infección HBV, VHC, o HIV.

Los agentes terapéuticos activos útiles para HBV incluyen inhibidores de transcriptasa inversa, tal como lamivudina (Epivir®), adefovir (Hepsera®), tenofovir (Viread®), tefbivudina (Tyzeka®), entecavir (Baraciude®), y Clevudine®. Otros agentes terapéuticos útiles incluyen inmunomoduladores tales como interferón alfa-2b (Intron A®), interferón alfa-2a pegilado (Pegasys®), interferón alfa 2a (Roferon®), interferón alfa N1, prednisona, prednisolona, Thymalfasin®, agonistas de receptor de ácido retinoico, 4-metilumbeliferona, Alamifovir®, Metacavir®, Albuferon®, agonista de TLRs (por ejemplo, agonistas TLR-7), y citocinas.

50 Las combinaciones de los compuestos normalmente se seleccionan con base en la condición que será tratada, y las reactividades cruzadas de los ingredientes y fármaco-propiedades de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, VHC), las composiciones de la presente invención se combinan con otros agentes activos (tal como los descritos en la presente invención).

55 Las combinaciones de los compuestos normalmente se seleccionan con base en la condición que será tratada, y las reactividades cruzadas de los ingredientes y fármaco-propiedades de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, VHC), las composiciones de la presente invención se combinan con otros agentes activos (tal como los descritos en la presente invención).

60 Los agentes activos adecuados que se pueden combinar con los compuestos de la fórmula I o II o una sal de los mismos, pueden incluir uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

(1) interferones seleccionadas del grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilada (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilada (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanativa, Multiferon, subalina), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alpha-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-8S3 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glucosilado (AVI-005),

- PEG-Infergen, interferón lambda-1 Pegilado (IL-29 Pegilado), belerofon, y mezclas de los mismos;
- (2) ribavirina y sus análogos seleccionados entre el grupo que consiste en ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina), y mezclas de los mismos;
- 5 (3) inhibidores de proteasa VHC NS3 seleccionados entre el grupo que consiste en boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, y mezclas de los mismos;
- (4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1 seleccionados entre el grupo que consiste en celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B, y mezclas de los mismos;
- 10 (5) hepatoprotectores seleccionados entre el grupo que consiste en IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ, y mezclas de los mismos;
- (6) inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa VHC NS5B seleccionados entre el grupo que consiste en R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, y mezclas de los mismos;
- 15 (7) inhibidores de no nucleósido de polimerasa VHC NS5B seleccionados entre el grupo que consiste en PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190, y mezclas de los mismos;
- (8) inhibidores VHC NS5A seleccionados entre el grupo que consiste en AZD-2836 (A-831), A-689, y mezclas de los mismos;
- 20 (9) agonistas TLR-7 seleccionados entre el grupo que consiste en ANA-975, SM-360320, y mezclas de los mismos;
- (10) inhibidores de ciclofilina seleccionados entre el grupo que consiste en DEBIO-025, SCY-635, N1M811, y mezclas de los mismos;
- (11) inhibidores VHC IRES seleccionados entre el grupo que consiste en MCI-067,
- 25 (12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados entre el grupo que consiste en BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina, y mezclas de los mismos; y
- (13) otros fármacos para tratar VHC seleccionados entre el grupo que consiste en timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE020Q3002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, VX-497 (merimepodib), y mezclas de los mismos.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o profilaxis de AIDS y/o una o más de otras enfermedades presentes en un sujeto humano que padece de AIDS (por ejemplo, infecciones bacterianas y/o fúngicas, otras infecciones virales tales como hepatitis B o hepatitis C, o cánceres tales como sarcoma de Kaposi). El agente(s) terapéutico adicional se puede formular junto con una o más sales de la presente invención (por ejemplo formularse juntos en una tableta).

Los ejemplos de dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes que son efectivos para el tratamiento o profilaxis de infecciones virales, de parásitos o bacterianas, o condiciones asociadas, o para el tratamiento de tumores o condiciones relacionadas, incluyen 3'-azido-3'-desoxitimidina (zidovudina, AZT), 2'-desoxi-3'-tiacitidina (3TC), 2',3'-didesoxi-2',3'-didehidroadenosina (D4A), 2',3'-didesoxi-2',3'-didehidrotimidina (D4T), carbovir (2',3'-didesoxi-2',3'-didehidroguanosina carbocíclica), 3'-azido-2',3'-didesoxiuridina, 5-fluorotimidina, (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina (BVDU), 2-clorodesoxiadenosina, 2-desoxicoformicina, 5-fluorouracilo, 5-fluorouridina, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, 5-trifluorometil-2'-desoxiuridina, 6-azauridina, ácido 5-fluoroorótico, metotrexato, triacetiluridina, 1-(2'-desoxi-2'-fluoro-1-β-arabinosil)-5-yodocitidina (FIAC), tetrahidro-imidazo(4,5,1-jk)-(1,4)-benzodiazepin-2(1H)-tiona (TIBO), 2'-nor-ciclicGMP, arabinosida de 6-metoxipurina (ara-M), 2'-O-valerato de arabinosida de 6-metoxipurina; arabinosida de citosina (ara-C), 2',3'-didesoxinucleósidos tales como 2',3'-didesoxicitidina (ddC), 2',3'-didesoxiadenosina (ddA) y 2',3'-didesoxiinosina (ddl); nucleósidos acíclicos tales como aciclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, HPMPD, PME, PMEG, PMPA, PMPDAP, FPMPA, HPMPA, HPMPDAP, (2R,5R)-9→tetrahidro-5-(fosfonometoxi)-2-furaniladenina, (2R,5R)-1→tetrahidro-5-(fosfonometoxi)-2-furaniltimina; otros antivirales que incluyen ribavirina (arabinosida de adenina), 2-tio-6-azauridina, tubercidina, ácido aurintricarboxílico, 3-deazaneoplanocina, neoplanocina, rimantidina, adamantina y foscarnet (fosfonoformato de trisodio); agentes antibacterianos que incluyen fluoroquinolonas bactericidas (ciprofloxacina, pefloxacina y similares); antibióticos bactericidas de aminoglucósido (estreptomocina, gentamicina, ampicacina y similares); inhibidores de β-lactamasa (cefalosporinas, penicilinas y similares); otros antibacterianos que incluyen tetraciclina, isoniazid, rifampin, cefoperazona, claitromicina y azitromicina, agentes antiparásitos o antifúngicos que incluyen pentamidina (1,5-bis(4'-aminofenoxi)pentano), 9-deaza-inosina, sulfametoxazol, sulfadiazina, quinapiramina, quinina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, Amfotericina B, 5-fluorocitosina, clotrimazol, hexadecilfosfocolina y nistatina; inhibidores de excreción renal tal como probenicid; inhibidores de transporte de nucleósidos tal como dipiridamol, dilazep y nitrobenclitioinosina, inmunomoduladores tales como FK506, ciclosporina A, timosina α-1; citocinas incluyendo TNF y TGF-β; interferones incluyendo IFN-α, IFN-β y IFN-γ; interleucinas incluyendo diversas interleucinas, factores de estimulación de colonia de macrófago/granulocito que incluyen GM-CSF, G-CSF, M-CSF, antagonistas de citocina incluyendo anticuerpos anti-TNF, anticuerpo de anti-leucina, receptores de interleucina soluble, inhibidores de proteína de cinasa C y similares.

- Los ejemplos de agentes o ingredientes terapéuticos activos adecuados que se pueden combinar con compuestos de la presente invención, y que tienen actividad contra HIV, incluyen 1) inhibidor de proteasa HIV, por ejemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, breacanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor sin nucleósido HIV de transcriptasa inversa, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor de nucleósido HIV de transcriptasa inversa, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, eivucitabina, alovedina, MIV-210, racivir (-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, tidoxil de fozivudina, tidoxil de fosalvudina, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor de nucleótido HIV de transcriptasa inversa, por ejemplo, tenofovir, fumarato de disoproxil tenofovir + emtricitabina, fumarato disoproxil tenofovir + emtricitabina + efavirenz y adefovir, 5) un inhibidor de integrasa HIV, por ejemplo curcumina, derivados de curcumina, ácido quicórico, derivados de ácido quicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido cafeico, derivados de éster fenetílico de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX y REP 9, 7) un inhibidor CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, por ejemplo, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y oxidasa NADH, por ejemplo, imunitina, 10) un inhibidor CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 y maraviroc, 11) una interferona, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, rIFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, ferón, referón, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimune, IFN-omega con DUROS y albuferón, 12) análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, levovirin, VX-497 y viramidina (taribavirina) 13) inhibidores NS5a, por ejemplo, A-831 y A-689, 14) inhibidores de polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), HIV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125, 15) inhibidores de proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, 16) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, 18) inhibidores de no nucleósido de HIV, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar HIV, por ejemplo, zadaxina, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975 (isatoribina), XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacina, EHC-18 y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de RNase, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes HIV, por ejemplo, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, citolin, polimun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889 y PA-1050040.
- Meramente a manera de ejemplo, la lista que se encuentra a continuación describe antivirales HIV de ejemplo con sus números de Patente Norteamericana correspondientes, incorporados como referencia con respecto a la preparación de dichos antivirales, que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención.

#### Antivirales HIV de Ejemplo y Números de Patente

- 45 Ziagen (Sulfato de abacavir, US 5,034,394)  
 Epzicom (Sulfato de abacavir/lamivudina, US 5,034,394)  
 Hepsera (Dipivoxil de adefovir, US 4,724,233)  
 Agenerasa (Amprenavir, US 5,646,180)  
 50 Reyataz (Sulfato de atazanavir, US 5,849,911)  
 Rescriptor (Mesilato de delavirdin, US 5,563,142)  
 Hivid (Didesoxicitidina; Zalcitabina, US 5,028,595)  
 Videx (Didesoxiinosina; Didanosina, US 4,861,759)  
 Sustiva (Efavirenz, US 5,519,021)  
 55 Emtriva (Emtricitabina, US 6,642,245)  
 Lexiva (Calcio de fosamprenavir, US 6,436,989)  
 Virudina, Triapten, Foscavir (Sodio de foscarnet, US 6,476,009)  
 Crixivan (Sulfato de indinavir, US 5,413,999)  
 Epivir (Lamivudina, US 5 047,407)  
 60 Combivir (Lamivudina/Zidovudina, US 4,724,232)  
 Aluviran (Lopinavir)  
 Kaletra (Lopinavir/ritonavir, US 5,541,206)  
 Viracept (Mesilato de nelfinavir, US 5,484,926)  
 Viramune (Nevirapina, US 5,366,972)  
 65 Norvir (Ritonavir, US 5,541,206)  
 Invirasa; Fortovasa (Mesilato de saquinavir, US 5,196,438)

Zeri (Estavudina, US 4,978,655)  
 Truvada (Fumarato de diisoproxil de tenofovir/emtricitabina, US 5,210,085)  
 Aptivus (Tipranavir)  
 Retrovir (Zidovudina, Azidotimidina, US 4,724,232)

5 Cuando el trastorno es cáncer, se considera la combinación con al menos otra terapia anti-cáncer. En particular, en  
 terapia anti-cáncer, se considera la combinación con otro agente anti-neoplástico (incluyendo agentes  
 10 quimioterapéuticos, hormonales o de anticuerpo) así como la combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. Las  
 terapias de combinación de acuerdo con la presente invención, comprenden por lo tanto la administración de al menos  
 un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, y el uso de al menos otro método de tratamiento de  
 15 cáncer. Preferentemente, la terapia de combinación de acuerdo con la presente invención, comprende la  
 administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, y al menos otro agente  
 farmacéuticamente activo, preferentemente un agente anti-neoplástico. El compuesto(s) de la fórmula (I), y el otro  
 agente(s) farmacéuticamente activo, se pueden administrar juntos o por separado, y cuando se administran por  
 separado esto puede ocurrir en forma simultánea o en secuencias en cualquier orden (incluyendo la administración en  
 20 diferentes días de acuerdo con el régimen de terapia) y a través de cualquier ruta conveniente. Las cantidades del  
 compuesto(s) de la fórmula (II) y el otro agente(s) farmacéuticamente activo y las programaciones de administración  
 relativas, serán seleccionadas con el objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

20 En una realización, la terapia anti-cáncer adicional es al menos un agente antineoplástico adicional. Cualquier agente  
 anti-neoplástico que tenga actividad versus un tumor susceptible que esté siendo tratado, se puede utilizar en la  
 combinación. Los agentes anti-neoplásticos típicos útiles incluyen, pero no se limitan a, agentes de anti-microtúbulo  
 tales como diterpenoides y alcaloides vinca; complejos de coordinación de platino; agentes de alquilación tal como  
 25 mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como  
 antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tal como epipodofilotoxinas; antimetabolitos  
 tales análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tal como camptotecinas;  
 análogos de hormonas y hormonales; inhibidores de trayectoria de transducción de señal; inhibidores de angiogénesis  
 de cinasa de tirosina sin receptor; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos e inhibidores de señalización  
 30 de ciclo celular.

Los agentes de anti-microtúbulo o anti-mitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de  
 células de tumor durante M o la fase de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes de anti-microtúbulo incluyen  
 pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides vinca.

35 Los diterpenoides, los cuales se derivan de fuentes naturales, son agentes anti-cáncer específicos de  
 fase que operan en las fases G<sub>2</sub>/M del ciclo celular. Se considera que los diterpenoides estabilizan la subunidad  
 β-tubulina de los microtúbulos, enlazando con esta proteína. El desensamble de la proteína posteriormente parece no  
 ser inhibido con la mitosis que está siendo detenida, y la muerte celular que sigue. Los ejemplos de diterpenoides  
 40 incluyen pero no se limitan a paclitaxel y su análogo docetaxel.

Paclitaxel, 13-éster de 2-benzoato de 4,10-diacetato de 5β,20-epoxi-1,2a,4,7β,10β,13a-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona  
 con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado de la brevífolia Taxus del árbol de  
 Tejo del Pacífico y está comercialmente disponible como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la  
 familia taxano de los terpenos. Paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario  
 45 refractario en los Estados Unidos (Markman y asociados, Yale Journal of Biology and Medicina, 64:583, 1991; McGuire  
 y asociados, Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) y para el tratamiento de cáncer de seno (Holmes y asociados, J. Nat.  
 Cancer Inst, 83:1797,1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig y  
 asociados, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire y asociados, Sem. Oncol.,  
 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de enfermedad de riñón poliquística (Woo y  
 50 asociados, Nature, 368:750, 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel da como  
 resultado la supresión de médula ósea (linajes de célula múltiple, Ignoff, R.J. y asociados, Cancer Chemotherapy Pocket  
 Guide<sub>A</sub> 1998) relacionado con la duración de la dosificación arriba de una concentración de valor de umbral (50 nM)  
 (Kearns, CM. y asociados, Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

55 Docetaxel, éster (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina,N-te/f-butilo, éster N-te/f-butílico, 13-éster con 2-benzoato de  
 4-acetato de 1-en-9-ona de 5β-20-epoxi-1,2a,4,7β,10β,13a-hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato; está  
 comercialmente disponible como una solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel es indicado para el  
 tratamiento de cáncer de seno. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel q.v., preparado utilizando un  
 precursor natural, 10-deacetil-baccatin III, extraído de la aguja del árbol de Tejo Europeo.

60 Los alcaloides Vinca son agentes anti-neoplásticos específicos de fase derivados de la planta de hierba doncella. Los  
 alcaloides Vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular, enlazando específicamente a tubulina. En  
 consecuencia, la molécula de tubulina enlazada no tiene la capacidad de polimerizar los microtúbulos. Se considera  
 que la mitosis será detenida en la metafase con la subsecuente muerte celular. Los ejemplos de alcaloides vinca  
 65 incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, está comercialmente disponible como VELBAN®, en la forma de una solución inyectable. Aunque, tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento de cáncer testicular y diversos linfomas, incluyendo enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario de vinblastina que limita la dosis. La vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, está comercialmente disponible como ONCOVIN® en la forma de una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también tiene uso en el tratamiento de regímenes para linfomas malignos de Hodgkin y no-Hodgkin. La alopecia y efectos neurológicos son el efecto secundario más común de vincristina, y en un menor grado ocurren efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dihidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R',R'')-2,3-dihidroibutanodioato (1:2)(sal)], comercialmente disponible como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como un agente simple o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tal como cisplatino, en el tratamiento de varios tumores sólidos, particularmente cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de seno avanzado y cáncer de próstata refractario hormonal. La mielosupresión es el efecto secundario de vinorelbina más común que limita la dosis.

Los complejos de coordinación de platino, son agentes anti-cáncer específicos de no fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino ingresan a las células de tumor, pasando por acuosidad y forman reticulaciones intra e interhebra con ADN, originando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de los complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, oxaliplatino, cisplatino y carboplatino. Cisplatino, cis-diaminodichloroplatino, está comercialmente disponible como PLATINOL® en la forma de una solución inyectable. Cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer testicular y de ovario metastático, y cáncer de vejiga avanzado. Carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está comercialmente disponible como PARAPLATIN® en la forma de una solución inyectable. Carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea de carcinoma de ovario avanzado.

Los agentes de alquilación son agentes específicos anti-cáncer de no fase y electrofilos fuertes. Normalmente, los agentes de alquilación forman ligaduras covalentes mediante alquilación al ADN a través de porciones nucleofílicas de la molécula de ADN, tal como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Dicha alquilación interrumpe la función de ácido nucleico que conduce a muerte celular. Los ejemplos de agentes de alquilación incluyen, pero no se limitan a mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, melfalan y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfano; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina. Ciclofosfamida, monohidrato de 2-óxido de 3,2-oxazafosforina, está comercialmente disponible como una solución inyectable o tabletas como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un agente simple o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Melfalan, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está comercialmente disponible como una solución inyectable o tabletas como ALKERAN®. Melfalan está indicado para el tratamiento paliativo de mieloma múltiple y carcinoma epitelial no extirpable del ovario. La supresión de médula ósea es el efecto secundario de melfalan más común que limita la dosis. Clorambucil, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está comercialmente disponible como tabletas LEUKERAN®. Clorambucil está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica, y linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. Busulfano, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está comercialmente disponible como tabletas MYLERAN®. Busulfano está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. Carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está comercialmente disponible como frascos simples de material liofilizado como BiCNU®. Carmustina está indicado para el tratamiento paliativo como un agente simple o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas de no Hodgkin. Dacarbazina 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está comercialmente disponible como frascos simples de material como DTIC-Dome®. Dacarbazina está indicada para el tratamiento de melanoma maligno metastático y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de enfermedad de Hodgkin.

Los antineoplásicos antibióticos son agentes específicos de no fase, que enlazan o se pueden intercalar con el ADN. Normalmente, dicha acción da como resultado complejos de ADN estables o ruptura de hebra, que interrumpe la función ordinaria de los ácidos nucleicos que conducen a muerte celular. Los ejemplos de agentes anti-neoplásicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a actinomicinas tales como dactinomicina, antroci-clinas tal como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas. Dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está comercialmente disponible en forma inyectable como COSMEGEN®. Dactinomicina está indicada para el tratamiento de tumor de Wilm y rhabdomiosarcoma. Daunorubicina, (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5, clorhidrato de 12 naftaceno-diona, está comercialmente disponible como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME®, o como un inyectable como CERUBIDINE®. Daunorubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado con HIV avanzado. Doxorubicina, (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicoliloil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftaceno-diona, está comercialmente disponible como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. Doxorubicina está indicado principalmente para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, aunque también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas, aunque también es un

componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. Bleomicina, una mezcla de antibióticos de glucopéptido citotóxico aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está comercialmente disponible como BLENOXAN E®. Bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un agente simple o en combinación con otros agentes, de carcinoma de célula escamosa, linfomas y carcinomas testiculares.

5 Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son agentes anti-neoplásticos específicos de fase derivados de la planta de mandrágora. Las epipodofilotoxinas normalmente afectan células en las fases S y G<sub>2</sub> del ciclo celular formando un complejo ternario con topoisomerasa II y ADN que origina rompimientos de la hebra de ADN. Estos rompimientos de hebra se acumulan y ocurre posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etoposida y teniposida. Etoposida, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etilideno-β-D-glucopiranosida], está comercialmente disponible como una solución inyectable o cápsulas como VePESID®, y es comúnmente conocida como VP-16. Etoposida está indicado como un agente simple o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cánceres testiculares y de pulmón de célula no pequeña. Teniposida, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranosida], está comercialmente disponible como una solución inyectable como VUMON® y es comúnmente conocida como VM-26. Teniposida es indicada como un agente simple o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemia aguda en niños.

20 Los agentes neoplásticos antimetabolito, son agentes anti-neoplásticos específicos de fase que actúan en la fase (síntesis de ADN) del ciclo celular, inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de base de purina o pirimidina y de esta forma limitando la síntesis de ADN. En consecuencia, la fase S no procede y sigue la muerte celular. Los ejemplos de agentes anti-neoplásticos de antimetabolito incluyen, pero no se limitan a fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, tioguanina y gemcitabina. 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidinediona, está comercialmente disponible como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de síntesis de timidilato y también está incorporada tanto en el ARN como ADN. El resultado normalmente es la muerte celular. 5-fluorouracilo está indicado como un agente simple o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas del seno, colon, recto, estómago y páncreas. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen desoxiuridina 5-fluoro (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

30 Citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está comercialmente disponible como CYTOSAR-U® y es comúnmente conocida como Ara-C. Se considera que citarabina exhibe especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la elongación de la cadena de ADN mediante incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un agente simple o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La mecaptopurina, monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está comercialmente disponible como PURINETHOL®. La mecaptopurina exhibe especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la síntesis de ADN a través de un mecanismo aún no específico. La tioguanina está indicada como un agente simple o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Un análogo de mecaptopurina útil es azatioprina. Tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está comercialmente disponible como TABLOID®. Tioguanina exhibe especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN a través de un mecanismo aún no específico. La tioguanina está indicada como un agente simple o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina. Gemcitabina, monohidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (β-isómero), está comercialmente disponible como GEMZAR®. Gemcitabina exhibe especificidad de fase celular en la fase S, y bloquea el progreso de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado en forma local, y sólo en el tratamiento de cáncer pancreático avanzado en forma local. Metotrexato, ácido N-[4[[[2,4-diamino-6-pteridinil]metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está comercialmente disponible como sodio de metotrexato. El metotrexato exhibe efectos de fase celular específicamente en la fase S, inhibiendo la síntesis de ADN, reparando y/o replicándose a través de la inhibición de la reductasa de ácido dihidrofólico que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un agente simple o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia de meninge, linfoma de no Hodgkin y carcinomas del seno, cabeza, cuello, ovario y vejiga.

55 Las camptotecinas, incluyendo camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o bajo desarrollo como inhibidores de Topoisomerasa I. La actividad citotóxica de las camptotecinas se considera que está relacionada con su actividad inhibitoria de Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen pero no se limitan a irinotecan, topotecan, y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20-camptotecina que se describe más adelante. Irinotecan HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonil-oxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está comercialmente disponible como la solución inyectable CAMPTOSAR®. Irinotecan es un derivado de camptotecina que enlaza, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de ADN de topoisomerasa. Se considera que la citotoxicidad ocurre con un resultado de rompimientos de hebra doble irreparables originados por la interacción de la topoisomerasa I: ADN: irinotecan o el complejo ternario SN-38 con enzimas de réplica. Irinotecan está indicado para el tratamiento de cáncer metastático del colon o recto. Topotecan HCl, monoclóhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está comercialmente disponible como la

solución inyectable HYCAMTI N®. Topotecan es un derivado de camptotecina que enlaza al complejo de ADN de topoisomerasa I y evita la religadura de los rompimientos de hebra simple originados por Topoisomerasa I en respuesta a la deformación por torsión de la molécula de ADN. Topotecan está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastático de cáncer de ovario y de pulmón de célula pequeña.

5 Las hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres, en donde existe una relación entre la hormona(s) y el crecimiento y/o carencia de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento de cáncer incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticoesteroides tal como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasas tal como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano, útil en el tratamiento de carcinoma adrenocortical y carcinoma de seno dependiente de hormonas que contienen receptores de estrógenos; progesterinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento de cáncer de seno dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y anti-andrógenos tales como glutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 $\alpha$ -reductasas, tal como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento de carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna, anti-estrógenos tales como tamoxifen, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores del receptor de estrógeno selectivo (SERMS) tal como los descritos en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,681,835, 5,877,219 y 6,207,716, útiles en el tratamiento carcinoma de seno dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona de leutinización (LH) y/o hormona de estimulación de folículo (FSH) para el tratamiento de carcinoma protastático, por ejemplo, agonistas y antagonistas LHRH, tal como acetato de goserelina y luprolida.

Los inhibidores de la trayectoria de transducción de señal, son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que evoca un cambio intracelular. Tal como se utiliza en la presente invención este cambio es proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de transducción de señal útiles en la presente invención incluyen inhibidores de las cinasas de tirosina receptora, cinasas de tirosina no receptora, bloqueadores de dominio SH2/SH3, cinasas de serina/treonina, cinasas de inositol-3 de fosfotidilo, señalización de mio-inositol y oncogenes Ras.

Diversas cinasas de tirosina de proteína catalizan la fosforilación de residuos de tirosilo específicos en varias proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas cinasas de tirosina de proteína pueden ser clasificadas ampliamente como cinasas receptoras y no receptoras.

Las cinasas de tirosina receptoras son proteínas de transmembrana que tienen un dominio de enlace de ligando extracelular, un dominio de transmembrana, y un dominio de cinasa de tirosina. Las cinasas de tirosina receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y generalmente son denominadas receptores de factor de crecimiento. La activación inadecuada o no controlada de muchas de estas cinasas, es decir, actividad aberrante del receptor de factor de crecimiento de cinasa, por ejemplo, mediante sobreexpresión o mutación, ha mostrado dar como resultado un crecimiento celular no controlado. Por consiguiente, la actividad aberrante de dichas cinasas ha estado ligada con crecimiento de tejido maligno. En consecuencia, los inhibidores de dichas cinasas pueden proporcionar métodos de tratamiento para cáncer. Los receptores de factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), cinasa de tirosina con dominios de homología del factor de crecimiento epidérmico y tipo inmunoglobulina (TIE-2), receptor de factor-I de crecimiento de insulina (IGFI), factor de estimulación de colonia de macrófago (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblasto (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogen RET. Varios inhibidores de los receptores de crecimiento están bajo desarrollo e incluyen antagonistas de ligando, anticuerpos, inhibidores de cinasa de tirosina y oligonucleótidos anti-sentido. Los receptores del factor de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen por ejemplo en las Publicaciones de Kat, John C, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver y asociados DDT Vol 2, No. 2 Febrero 1997; y Lofts, F. J. y asociados, "Receptores de factor de crecimiento como objetivos", New Molecular Targets for Cancer Chemoterapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

Las cinasas de tirosina, las cuales no son cinasas del receptor de factor de crecimiento se llaman cinasas de tirosina no receptora. Las cinasas de tirosina no receptora útiles en la presente invención, las cuales son objetivos u objetivos potenciales de fármacos anti-cáncer, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), cinasa de tirosina de Brutons y Bcr-Abl. Dichas cinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de la cinasa de tirosina no receptora se describen en las Publicaciones de Sinh, S. y Corey, S. J., (1999) Journal of Hematology and Stem Cell Research 8 (5): 465-80; y Bolen, J. B., Brugge, J. S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404. Los bloqueadores del dominio SH2/SH3 son agentes que interrumpen el dominio SH2 o SH3 enlazando varias enzimas o proteínas adaptadoras, incluyendo la subunidad PI3-K p85, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nek, Grb2) y dominios Ras-GAP. SH2/SH3, como objetivos para fármacos anti-cáncer y se describen en la Publicación de Smitgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de cinasas de Serina/Treonina incluyendo bloqueadores de la cascada de cinasa MAP que incluyen bloqueadores de las cinasas Raf (rafk), Cinasa Regulada Extracelular o por Mitógeno (MEKs) y Cinasas Reguladas Extracelulares (ERKs); y los bloqueadores del miembro de la familia de cinasa de proteína C incluyendo bloqueadores

- PKCs (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). La familia de cinasa I $\kappa$ B (IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ ), cinasas de la familia PKB, miembros de la familia de cinasa akt y cinasas receptoras beta TGF. Dichas cinasas de serina/treonina e inhibidores de los mismos se describen en las Publicaciones de Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L (1995), *Cancer Treatment y Research*. 78: 3-27, Lackey, K. y asociados *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Patente Norteamericana No. 6,268,391; y Martinez-Iacaci, L., y asociados, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.
- Los inhibidores de los miembros de la familia de cinasa de inositol-3 de fosfolipasa C y análogos de Mioinositol. Dichos inhibidores de señal se describen en las Publicaciones de Abraham, RT. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C. E., Lim, D. S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S. P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; y Zhong, H. y asociados, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.
- También útiles en la presente invención son los inhibidores de señalización de Mio-inositol tal como bloqueadores de fosfolipasa C y análogos de Mioinositol. Dichos inhibidores de señal se describen en la Publicación de Powis, G, y Kozikowski A., (1994) *Nueva Molecular Targets for Cancer Chemoterapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.
- Otro grupo de inhibidores de trayectoria de transducción de señal son inhibidores del Oncogen Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, transferasa de geranil-geranil y proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Dichos inhibidores has mostrado bloquear la activación ras en células que contienen el mutante tipo natural ras, estando de esta forma como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogen Ras se describe en las Publicaciones de Scharovsky, O. G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; y *BioChim. Biophys. Acta*, (19899) 1423(3):19-30.
- Tal como se mencionó anteriormente, los antagonistas de anticuerpo para el enlace de ligando cinasa de receptor, también pueden servir como inhibidores de transducción de señal. Este grupo de inhibidores de la trayectoria de transducción de señal incluye el uso de anticuerpos humanizados para el dominio de enlace de ligando extracelular de las cinasas de tirosina de receptor. Por ejemplo, el anticuerpo específico de Imclone C225 EGFR (ver la Publicación de Green, M. C. y asociados, *Terapia de Anticuerpo Monoclonal para Tumores Sólidos*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); anticuerpo Herceptin® erbB2 (ver la Publicación de Señalización de Cinasa de Tirosina en Cinasas de Tirosina de Receptor de Familia erbB de Cáncer de Seno, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y anticuerpo específico de 2CB VEGFR2 (ver la Publicación de Brekken, R.A. y asociados, *Inhibición Selectiva de Actividad VEGFR2 mediante anticuerpo Anti-VEGF monoclonal bloquea el crecimiento de tumor en ratones*, *Cancer Res.* (2000) 60, 51 17-5124).
- Los agentes anti-angiogénicos que incluyen inhibidores de angiogénesis de cinasa no receptora también pueden ser útiles. Los agentes anti-angiogénicos tal como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin™], y los compuestos que trabajan a través de otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de integrina  $\alpha\beta_3$ , endostatina y angiostatina).
- Los agentes utilizados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la fórmula (I). Los métodos de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo métodos ex vivo e in vivo para incrementar la inmunogenicidad de células de tumor de paciente, tal como transfección con citocinas tal como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonia de granulocito-macrófago, métodos para disminuir la alergia de célula-T, métodos que utilizan células inmune transfectadas, tal como células dendríticas transfectadas-citocina, métodos que utilizan líneas celulares de tumor transfectadas-citocina y métodos que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.
- Los agentes utilizados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2) también se pueden utilizar en la combinación de la presente invención.
- Los inhibidores de la señalización del ciclo celular, inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de cinasas de proteínas, llamada, cinasas dependientes de ciclina (CDKs) y su interacción con una familia de proteínas, llamada ciclinas, controlan el progreso a través del ciclo celular eucariótico. La activación y desactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK, es necesaria para el progreso normal a través del ciclo celular. Están bajo desarrollo diversos inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, los ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6, e inhibidores para los mismos se describen por ejemplo en la Publicación de Rosania y asociados, *Exp Opin Ther Patents* (2000) 10(2) 215-230.

- Para el tratamiento o profilaxis de trastornos pulmonares, los anticolinérgicos de uso potencial para tratar asma, COPD, bronquitis y similares, y por consiguiente útiles como un agente terapéutico adicional, incluyen antagonistas del receptor muscarínico (particularmente del subtipo M3) que han mostrado eficacia terapéutica en hombres para el control del tono colinérgico en COPD (Witek, 1999), (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido
- 5 1-{4-hidroxil-1-[3,3,3-tris-(4-fluoro-fenil)-propionil]-pirrohdina-2-carbonil}-pirrolidina-2-carboxílico; 3-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano (Ipratropio-N,N-dietilglicinato), éster 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico de ácido
- 10 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (Solifenacin); éster 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ílico de ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfinil-2-fenil-butírico (Revatropato);
- 2-{1-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il}-2,2-difenil-acetamida (Darifenacin);
- 4-Azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (Buzepida);
- 7-[3-(2-Dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3,3.1,02,4]nonano (Oxitropio-N,N-dietilglicinato);
- 15 7-[2-(2-Dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3,3.1,02,4]nonano (Tiotropio-N,N-dietilglicinato);, éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-metil-fenílico de ácido dimetilamino-acético (Tolterodina-N,N-dimetilglicinato);
- 3-[4,4-Bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio;
- 1-[1-(3-Fluoro-bencil)-pipendin-4-ik]-4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona;
- 1-Ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol;
- 20 3-[2-(2-Dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano (Aclidinio-N,N-dietilglicinato); o éster 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-ílico de ácido
- (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético; el agonista beta-2 utilizado para tratar bronco-constricción en asma, COPD y bronquitis incluye salmeterol y albuterol, modulares de transducción de señal anti-inflamatoria para asma.
- 25 Con respecto a la condición pulmonar del asma, los expertos en la técnica apreciarán que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que resulta de la infiltración de células pro-inflamatorias, en su mayoría eosinófilos y T-linfocitos activados en la mucosa y submucosa bronquial. La secreción de transmisores químicos potentes, incluyendo citocinas, a través de estas células pro-inflamatorias alteran la permeabilidad de la mucosa, la producción de moco y originan contracción muscular suave. Todos estos factores conducen a una reactividad
- 30 incrementada de las vías respiratorias a una amplia variedad de estímulos irritantes (Kaliner, 1988). La dirección de las trayectorias de transducción de señal, es un método atractivo para tratar enfermedades inflamatorias, ya que las mismas trayectorias normalmente están implicadas en diversos tipos de células y regulan diversos procesos inflamatorios coordinados, por lo tanto los moduladores tienen el prospecto de un amplio espectro de efectos benéficos. Las señales inflamatorias múltiples activan varios receptores de superficie celular que activan un número
- 35 limitado de trayectorias de transducción de señal, cuya mayor parte implica cascadas de cinasas. Estas cinasas a su vez, pueden activar factores de transcripción que regulan genes inflamatorios múltiples. El aplicar "moduladores de transducción de señal antiinflamatorio" (referidos en este texto como AISTM), tipo inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo específicos de PDE-4, PDE-5 o PDE-7), inhibidores de factor de transcripción (por ejemplo que bloquean NFκB a través de la inhibición de IKK) o inhibidores de cinasa (por ejemplo que bloquean P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR
- 40 o Syk) es un método lógico para desactivar la inflamación en estas moléculas pequeñas, dirigiendo un número limitado de trayectorias intracelulares comunes-las trayectorias de transducción de señal que son puntos críticos para la intervención terapéutica anti-inflamatoria (ver la revisión de P J Barnes, 2006).
- Los agentes terapéuticos adicionales incluyen: (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido
- 45 5-(2,4-Difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (inhibidor de cinasa Map P38 ARRY-797); 3-Ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor PDE-4 Roflumilast);
- 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor PDE-4 CDP-840);
- N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonyl)amino]-1-dibenzofurancarboxamida (inhibidor PDE-4 Oglemilast), N-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida (inhibidor PDE-4
- 50 AWD 12-281); (3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-amida de ácido 8-metoxi-2-trifluorometil-quinolina-5-carboxílico (inhibidor PDE-4 Sch 351591), 4-[5-(4-Fluorofenil)-2-(4-metanosulfinil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor P38 SB-203850);
- 4-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-ol (inhibidor P38 RWJ-67657); éster 2-dietilamino-etílico de ácido 4-Ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico (profármaco de éster
- 55 2-dietil-etílico de Cilomilast, inhibidor PDE-4);
- (3-Cloro-4-fluorofenil)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (Gefitinib, inhibidor EGFR); y
- 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, inhibidor EGFR).
- Además, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias producida por infiltración de células
- 60 pro-inflamatorias, en su mayoría eosinófilos y T-linfocitos activados (Poston, Am. Rev. Respir. Dis., 145 (4 Pt 1), 918-921, 1992; Walker, J. Allergy Clin. Immunol., 88 (6), 935-42, 1991) en la mucosa y submucosa bronquial. La secreción de transmisores químicos potentes, incluyendo citocinas, a través de estas células proinflamatorias altera la permeabilidad de la mucosa, producción de moco y origina contracción de músculo liso. Todos estos factores conducen a una reactividad incrementada de las vías respiratorias a una amplia variedad de estímulos irritantes
- 65 (Kaliner, "Asma bronquial, Enfermedades inmunológicas", E. M. Samter, Boston, Little, Brown and Company: 117-118. 1988).

Los glucocorticoides, que fueron introducidos primero como una terapia antiasma en el año de 1950 (Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), permanecen como la terapia más potente y consistentemente eficaz para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción aún no es completamente comprendido (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias glucocorticoides orales están asociadas con profundos efectos secundarios indeseables, tal como obesidad truncal, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de formación de cataratas, pérdida mineral ósea y efectos psicológicos, los cuales todos limitan su uso como agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman y Gilman, 10<sup>o</sup> edición, 2001). Una solución a estos efectos secundarios sistémicos, es proporcionar fármacos esteroides directamente al sitio de inflamación. Se han desarrollado corticoesteroides inhalados (ICS) para mitigar los efectos adversos severos de los esteroides orales. Aunque ICS son muy efectivos para controlar la inflamación en asma, tampoco se administran en forma precisa a sitios de acción óptimos en los pulmones y producen efectos secundarios no deseados en la boca y faringe (candidiasis, úlceras en la garganta, disfonía). Las combinaciones de broncodilatadores del agonista  $\beta_2$ -adrenorreceptor, tal como formoterol o salmeterol con ICS, también se utilizan para tratar tanto la broncoconstricción, la inflamación asociada con asma y COPD (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Sin embargo, estas combinaciones tienen los efectos secundarios tanto de los ICS como del agonista  $\beta_2$ -adrenorreceptor, debido a la absorción sistémica (taquicardia, disritmias ventriculares, hipocalcemia) principalmente debido a que ningún agente se suministra en los sitios de acción óptimos en los pulmones. En consideración a todos los problemas y desventajas relacionados con el perfil de efectos secundarios adversos de CIS y de los agonistas- $\beta_2$ , puede ser altamente conveniente proporcionar un profármaco del agonista- $\beta_2$  esteroide mutuo para cubrir las propiedades farmacológicas tanto de los esteroides como de los agonistas- $\beta_2$ , hasta que el profármaco llegue a los pulmones, mitigando de esta forma los efectos secundarios orofaríngeos de ICS y los efectos secundarios cardiovasculares de los agonistas- $\beta_2$ . En un aspecto, dicho profármaco de agonista- $\beta_2$  esteroide mutuo puede ser suministrado en forma eficaz al espacio intrabronquial y convertirse a fármacos activos a través de la acción de las enzimas del pulmón, para suministrar de esta forma en el sitio de inflamación y broncoconstricción, una cantidad terapéutica de ambos fármacos. Un agente anti-inflamatorio para terapia de combinación incluye dexametasona, fosfato de sodio de dexametasona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisonas, triamcinolona, acetonida de triamcinolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, metilprednisolona, fluocinolona, acetonida de fluocinolona, flunisolida, fluocortin-21-butilato, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La respuesta inmune a ciertos antígenos se puede mejorar a través del uso de potenciadores inmune, conocidos como adyuvantes de vacuna. Se pueden encontrar una descripción de los adyuvantes inmunológicos en la Publicación de "Estado Actual de Adyuvantes Inmunológicos", Ann. Rev. Immunol, 1986, 4, pp. 369-388 y "Avances Recientes en Adyuvantes de Vacuna y Sistemas de Suministro" de D. T. O'Hagan y N. M. Valiante. Las descripciones de las Patentes Norteamericanas Nos. 4,806,352; 5,026,543; y 5,026,546, describen diversos adyuvantes de vacuna que aparecen en la literatura de patentes. Cada una de estas referencias está incorporada en su totalidad a la presente invención como referencia.

En una realización de la presente invención, se proporcionan métodos para administrar una vacuna, administrando un compuesto de la fórmula II solo o en combinación con antígenos y/o otros agentes. En otra realización, las respuestas inmune a vacunas utilizando epítopes antigénicos de fuentes tales como péptidos sintéticos, antígenos bacterianos o virales se mejoran mediante la co-administración de los compuestos de la fórmula II. En otras realizaciones, la presente invención proporciona composiciones inmunogénicas que comprenden uno o más antígenos y un compuesto de la fórmula II efectivo para estimular una respuesta transmitida por células al uno o más antígenos.

En otra realización, los compuestos de la fórmula II se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para aumentar la respuesta inmune a un antígeno. Otras realizaciones proporcionan el uso del compuesto de la fórmula II en la fabricación de un medicamento para estimulación inmune, y otro agente, tal como un antígeno, para administración simultánea, separada o en secuencias.

En otra realización, se proporciona una preparación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de la fórmula II y (b) un antígeno, en donde (a) y (b) están ya sea en mezcla en adiciones o son composiciones separadas. Estas realizaciones son para la administración simultánea, separada o en secuencias. Cuando están en composiciones separadas, el compuesto de la fórmula II se puede administrar en forma enteral, oral, parenteral, sublingual, intradérmica, mediante rocío de inhalación, rectal o tópica en formulaciones de unidad de dosificación que incluyen vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, convencionales, según se desee. Por ejemplo, los modos de administración adecuados incluyen administración oral, subcutánea, transdérmica, transmucosa iontoforética, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, subdérmica, rectal y similar. La administración tópica también puede incluir el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de ionoforesis. El término parenteral tal como se utiliza en la presente invención, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión, administración oral, tópica, nasal, rectal, mediante inhalación o mediante inyección.

En otra realización, los compuestos de la fórmula II se utilizan como activadores policlonales para la producción de antígenos. Más particularmente, la presente invención se refiere a un método para preparar anticuerpos monoclonales con una especificidad de antígeno deseada que comprende contactar un compuesto de la fórmula con células B de

memoria inmortalizadas. Los anticuerpos monoclonales producidos de las mismas, o fragmentos de los mismos, se pueden utilizar para el tratamiento de la enfermedad, para la prevención de la enfermedad o para el diagnóstico de la misma.

5 Las vacunas o composiciones inmunogénicas de la presente invención que comprenden un compuesto de la fórmula II, se pueden administrar junto con uno o más agentes inmunorreguladores. En particular, las composiciones pueden incluir otro adyuvante. Los adyuvantes para utilizarse con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, composiciones que contienen minerales tales como sales de calcio o aluminio, por ejemplo  $AlK(SO_4)_2$ ,  $Al(OH)_3$ ,  $AlPO_4$ , o combinaciones de los mismos. Otros adyuvantes incluyen emulsiones-aceite, particularmente emulsiones de aceite  
10 en agua de submicras, tal como las descritas en las Publicaciones de Patente WO90/14837, US 6,299,884 y US 6,452,325. Otros adyuvantes incluyen formulaciones de saponina tales como QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QH-B y QH-C, ver la Patente Norteamericana No. 5,057,540 y la Publicación de Barr, y asociados, Advanced Drug Delivery Reviews (1998), 32:247-271. Otros adyuvantes incluyen virosomas y partículas tipo virus (VLPs) (Gluck, y asociados, Vaccines (2002) 20:B10-B16, US 20090263470); derivados bacterianos o microbianos, derivados de Lípido A, oligonucleótidos inmunoestimuladores, toxinas de ribosilación-ADP y derivados destoxificados de los mismos, bioadhesivos y mucoadhesivos, micropartículas, liposomas, polifasfaceno (PCPP), y otros inmunopotenciadores de molécula pequeña. Se pueden utilizar uno o más de los adyuvantes nombrados anteriormente en una combinación de vacunas con un compuesto de la fórmula II.

20 La presente invención también se dirige a métodos para administrar las composiciones inmunogénicas de la presente invención, en donde la composición inmunogénica incluye en una realización, uno o más adyuvantes y antígenos, tal como aquí se describe, en combinación con un compuesto de la fórmula II. En algunas realizaciones, la composición inmunogénica se administra al sujeto en una cantidad eficaz para estimular una respuesta inmune. La cantidad que constituye una cantidad eficaz depende, entre otras cosas, de la composición inmunogénica particular usada, el compuesto adyuvante particular que está siendo administrado y la cantidad del mismo, la respuesta inmune que será mejorada (humoral o transmitida por célula), el estado del sistema inmune (por ejemplo, suprimido, comprometido, estimulado) y el resultado terapéutico deseado. Por consiguiente, no es práctico establecer de manera general la cantidad que constituye una cantidad eficaz de la composición inmunogénica. Sin embargo, los expertos en la técnica podrán determinar fácilmente la cantidad adecuada, con una consideración debida de dichos factores.

30 Las composiciones inmunogénicas de la presente invención, se pueden utilizar en la fabricación de una vacuna. Las vacunas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cualquier material que eleve cualquiera de o ambas de las respuestas inmune transmitidas por células o humorales. Las vacunas adecuadas pueden incluir antígenos virales y bacterianos vivos y antígenos virales desactivados, derivados de tumor, de protozooario, derivados de organismos, fúngicos y bacterianos, toxoides, toxinas, polisacáridos, proteínas, glucoproteínas, péptidos y similares.

35 Las composiciones de un compuesto de la fórmula II se pueden administrar junto con uno o más antígenos para utilizarse en métodos terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico de la presente invención. En otro aspecto de esta realización, estas composiciones se pueden utilizar para tratar o prevenir infecciones originadas por patógenos. En otro aspecto de la presente realización, estas composiciones también se pueden combinar con un adyuvante, tal como se describe supra.

40 Los antígenos para utilizarse con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los antígenos que comprenden antígenos bacterianos, antígenos virales, antígenos fúngicos, antígenos de enfermedades de transmisión sexual (STD), antígenos respiratorios, antígenos de vacunas pediátricas, antígenos adecuados para utilizarse en individuos de edad avanzada o inmunocomprometidos, antígenos adecuados para utilizarse en vacunas para adolescentes y antígenos de tumor.

45 Aún en otra realización, la presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente aditivo adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona una combinación de agente farmacéutico con dos o más agentes terapéuticos en una forma de dosificación unitaria. Por lo tanto, también es posible combinar cualquier compuesto de la presente invención con uno o más de otros agentes activos en una forma de dosificación unitaria.

50 La terapia de combinación se puede administrar como un régimen simultáneo o en secuencias. Cuando se administra en secuencias, la combinación puede ser administrada en dos o más administraciones.

55 La co-administración de un compuesto de la presente invención, con uno o más de otros agentes activos, se refiere de manera general a la administración simultánea o en secuencias de un compuesto de la presente invención y uno o más de otros agentes activos, de modo que las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la presente invención y uno o más agentes activos, ambos estén presentes en el cuerpo del paciente.

60 La co-administración incluye administración de dosificaciones de unidad de los compuestos de la presente invención, antes o después de la administración de dosificaciones de unidad de uno o más de otros agentes activos, por ejemplo, administración de los compuestos de la presente invención dentro de algunos segundos, minutos u horas de la

administración de uno o más de otros agentes activos. Por ejemplo, una dosificación de unidad de un compuesto de la presente invención se puede administrar primero, seguido de algunos segundos o minutos de la administración de una dosis de unidad de uno o más de otro agentes activos. Como alternativa, una dosis de unidad de uno o más de otro agentes activos se puede administrar primero, seguido de administración de una dosis de unidad de un compuesto de la presente invención en algunos segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis de unidad de un compuesto de la presente invención primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo de 1 a 12 horas) de la administración de una dosis de unidad de uno o más de otros agentes activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis de unidad de uno o más de otros agentes activos primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo 1 a 12 horas) de la administración de una dosis de unidad de un compuesto de la presente invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efectos sinérgicos", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos utilizados juntos son mayores a la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) formulados en conjunto y administrados o suministrados en forma simultánea en una formulación combinada; (2) suministrados mediante alternación o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) a través de algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternación, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran en secuencias, por ejemplo, en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternación, una dosis eficaz de cada ingrediente activo se administra en secuencias, es decir, en serie, en tanto que en terapia de combinación, las dosificaciones efectivas de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

Compuestos para su uso en los Métodos de tratamiento

Tal como se utiliza en la presente invención, un "agonista" es una sustancia que estimula su parte de enlace, normalmente un receptor. La estimulación se define dentro del contexto del ensayo particular, o puede apreciarse en la literatura a partir de una descripción en la presente invención, que hace una comparación con un factor o sustancia que es aceptado como un "agonista" o un "antagonista" de la parte de enlace particular bajo circunstancias sustancialmente similares tal como lo pueden apreciar los expertos en la técnica. La estimulación puede definirse con respecto a un incremento en un efecto o función particular, que es inducido mediante la interacción del agonista o agonista parcial con una parte de enlace que puede incluir efectos alostéricos.

Tal como se utiliza en la presente invención, un "antagonista" es una sustancia que inhibe su parte de enlace, normalmente un receptor. La inhibición se define dentro del contexto del ensayo particular, o puede ser apreciado en la literatura a partir de una descripción en la presente invención, que hace una comparación con un factor o sustancia que es aceptada como un "agonista o antagonista" de la parte de enlace particular bajo circunstancias sustancialmente similares, tal como lo aprecian los expertos en la técnica. La inhibición puede ser definida con respecto a una disminución en un efecto o función particular que es inducido por la interacción del antagonista con una parte de enlace, y puede incluir efectos alostéricos.

Tal como se utiliza en la presente invención, un "agonista parcial" o "antagonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estímulo o inhibición, respectivamente, a su parte de enlace que no es total o completamente agonista o antagonista, respectivamente. Se podrá reconocer que la estimulación, y por lo tanto, la inhibición se define en forma intrínseca para cualquier sustancia o categoría de sustancias que serán definidas como agonistas, antagonistas o agonistas parciales.

Tal como se utiliza en la presente invención, el término "actividad intrínseca" o "eficacia" se refiere a cierta medida de efectividad biológica del complejo de la parte de enlace. Con respecto a la farmacología del receptor, el contexto en el cual la actividad intrínseca o eficacia deberá ser definida dependiendo del contexto del complejo de la parte de enlace (por ejemplo receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante para un resultado biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, la actividad intrínseca puede variar dependiendo del segundo sistema mensajero particular implicado. Cuando dichas evaluaciones específicas en forma contextual son relevantes, y como pueden ser relevantes dentro del contexto de la presente invención, podrá ser apreciado por un experto en la técnica.

Tal como se utiliza en la presente invención, la modulación de un receptor incluye el agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo parcial o agonismo inverso de un receptor.

Tal como lo podrán apreciar los expertos en la técnica, cuando se trata una infección viral tal como VHC, HBV o HIV, dicho tratamiento puede estar caracterizado por varias formas y medirse a través de varios puntos extremos. El alcance de la presente invención está proyectado para comprender todas de dichas caracterizaciones.

En una realización, los compuestos para su uso en el método se puede utilizar para inducir una respuesta inmune contra múltiples epítopes de una infección viral en un humano. La inducción de una respuesta inmune contra infección viral, se puede evaluar utilizando cualquier técnica que sea conocida por los expertos en el arte, para determinar si ha ocurrido una respuesta inmune. Los métodos adecuados para detectar una respuesta inmune para la presente invención, incluyen, entre otros, detectar una disminución en la carga viral o antígeno en el suero de un sujeto, la

5 detección de células T específicas de péptido que secretan IFN-gamma, y la detección de niveles elevados de una o más enzimas de hígado, tal como transferasa de alanina (ALT) y transferasa de aspartato (AST). En una realización, la detección de células T específicas de péptido que secretan IFN-gamma se logra utilizando un ensayo EUSPOT. Otra realización incluye reducir la carga viral asociada con infección HBV, incluyendo una reducción tal como se mide mediante prueba PCR.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar una infección viral de hepatitis B o una infección viral de hepatitis C, en donde cada uno de los métodos incluye el paso de administrar a un sujeto humano infectado con virus de hepatitis B o virus de hepatitis C, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, II o III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Normalmente, el sujeto humano padece de una infección crónica de hepatitis B, o una infección crónica de hepatitis C, aunque está dentro del alcance de la presente invención, tratar personas quienes están infectadas en forma aguda con HBV o VHC.

15 El tratamiento de acuerdo con la presente invención, normalmente da como resultado la estimulación de una respuesta inmune contra HBV o VHC en un ser humano infectado con HBV o VHC, respectivamente, y una reducción consecuente en la carga viral de HBV o VHC en la persona infectada. Los ejemplos de respuestas inmune incluyen producción de anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos IgG) y/o producción de citocinas, tal como interferones, que modulan la actividad del sistema inmune. La respuesta del sistema inmune puede ser una respuesta inducida recientemente, o puede ser el refuerzo de una respuesta inmune existente. En particular, la respuesta del sistema inmune puede ser una seroconversión contra uno o más antígenos HBV o VHC.

20 La carga viral se puede determinar midiendo la cantidad de ADN HBV o ADN VHC presente en la sangre. Por ejemplo, el ADN HBV de suero en la sangre puede ser cuantificado utilizando el ensayo PCR de monitor Roche COBAS Amplicor (versión 2,0; límite inferior de cuantificación, 300 copias/ml [57 IU/ml]) y el ensayo Quantiplex bDNA (límite inferior de cuantificación, 0,7 MEq/mL; Bayer Diagnostics, anteriormente Chiron Diagnostics, Emeryville, CA). La cantidad de anticuerpos contra antígenos HBV o VHC específicos (por ejemplo, antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAG)) se puede medir utilizando técnicas reconocidas en el arte tales como inmunoensayos enlazados por enzima y ensayos inmunoabsorbentes enlazados por enzima. Por ejemplo, la cantidad de anticuerpos contra antígenos HBV o VHC específico se puede medir utilizando el sistema de inmunoensayo de enzima de micropartícula Abbott AxSYM (Abbott Laboratories, North Chicago, IL).

25 Se puede administrar un compuesto de la fórmula II a través de cualquier ruta y medios útiles, tal como mediante administración oral y parenteral (por ejemplo, intravenosa). Las cantidades terapéuticamente efectivas de la fórmula II son de aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, tales como desde aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, o desde aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día, o desde aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal por día hasta aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día, o desde aproximadamente 0,3 µg hasta aproximadamente 30 mg por día, o desde aproximadamente 30 µg hasta aproximadamente 300 µg por día.

35 La frecuencia de dosificación de la fórmula II será determinada de acuerdo con las necesidades del paciente y puede ser, por ejemplo, una vez o dos veces al día, o más veces al día. La administración de la fórmula II continúa siempre que sea necesario para tratar la infección HBV o VHC. Por ejemplo, la fórmula II puede ser administrada a un ser humano infectado con HBV o VHC durante un período de 20 días a 180 días, por ejemplo, durante un período de 20 días a 90 días, por ejemplo, durante un período de 30 días a 60 días.

40 La administración puede ser intermitente, con un período de varios a más días tiempo durante el cual, un paciente recibe una dosis diaria de la fórmula II, seguido de un período de varios o más días, tiempo durante el cual el paciente no recibe una dosis diaria de la fórmula II. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis de la fórmula II cada tercer día, o tres veces a la semana. Nuevamente a manera de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis de la fórmula II cada día durante un período de 1 a 14 días, seguido de un período de 7 a 21 días, tiempo durante el cual el paciente no recibe una dosis de la fórmula II, seguido de un período subsecuente (por ejemplo, de 1 a 14 días) tiempo durante el cual el paciente nuevamente recibe una dosis diaria de la fórmula II. Se pueden repetir períodos alternantes de administración de la fórmula II, seguido de no administración de la fórmula II, según sea requerido clínicamente para tratar al paciente.

45 Tal como se describe de manera más completa en la presente invención, la fórmula II puede ser administrada con uno o más agentes terapéuticos adicionales a un ser humano infectado con HBV o VHC. El agente(s) terapéutico adicional puede ser administrado al ser humano infectado al mismo tiempo que la fórmula II, o antes o después de la administración de la fórmula II

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para disminuir un síntoma asociado con una infección HBV o infección VHC, en donde el método comprende administrar a un sujeto humano infectado con el virus de hepatitis B o virus de hepatitis C, una cantidad terapéuticamente eficaz de la fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para disminuir un síntoma asociado

con la infección HBV o infección VHC. Dichos síntomas incluyen la presencia de partículas de virus HBV (o partículas de virus VHC) en la sangre, inflamación del hígado, ictericia, dolores musculares, debilidad y cansancio.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para reducir el grado de progreso de una infección viral de hepatitis B, o una infección de virus de hepatitis C, en un ser humano, en donde el método comprende administrar a un sujeto humano infectado con el virus de hepatitis B o virus de hepatitis C, una cantidad terapéuticamente eficaz de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir el rango de progreso de la infección viral de hepatitis B o infección viral de hepatitis C. El rango del progreso de la infección, se le puede dar seguimiento midiendo la cantidad de partículas de virus HBV o virus VHC en la sangre.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para reducir la carga viral asociada con infección HBV o infección VHC, en donde el método comprende administrar a un ser humano infectado con HBV o VHC, una cantidad terapéuticamente eficaz de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la carga viral HBV o la carga viral VHC en el ser humano.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un método para inducir o reforzar una respuesta inmune contra virus de Hepatitis B o virus de Hepatitis C en un ser humano, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al ser humano, en donde la nueva respuesta inmune contra virus de Hepatitis B o virus de Hepatitis C es inducida en el ser humano, o se refuerza en el ser humano una respuesta inmune preexistente contra el virus de Hepatitis B o virus de Hepatitis C. La seroconversión con respecto a HBV o VHC puede ser inducida en el ser humano. Los ejemplos de respuestas inmune incluyen la producción de anticuerpos, tal como moléculas de anticuerpo IgG, y/o la producción de moléculas de citocina que modulan la actividad de uno o más componentes del sistema inmune humano.

La inducción de seroconversión contra HBV o VHC en pacientes infectados crónicamente con cualesquiera de estos virus, es una propiedad no esperada de la fórmula II. En la práctica clínica, un paciente HBV o un paciente VHC es tratado con la fórmula II, sola o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, hasta que se induce o mejora una respuesta inmune contra HBV o VHC, y se reduce la carga viral de HBV o VHC. Posteriormente, aunque el virus HBV o VHC puede persistir en una forma latente en el cuerpo del paciente, se puede detener el tratamiento con la fórmula II, y el propio sistema inmune del paciente tiene la capacidad de suprimir la réplica viral adicional. En pacientes tratados de acuerdo con la presente invención, y quienes ya están recibiendo tratamiento con un agente antiviral que suprime la réplica del virus HBV o virus VHC, puede haber muy poca o ninguna partícula viral detectable en el cuerpo del paciente durante el tratamiento con el agente(s) antiviral. En estos pacientes, la seroconversión será evidente cuando el agente(s) antiviral ya no se administra al paciente, y no existe incremento en la carga viral de HBV o VHC.

En la práctica de la presente invención, se induce una respuesta inmune contra uno o más antígenos de HBV o VHC. Por ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune contra el antígeno de superficie HBV (HBsAg), o contra la forma pequeña del antígeno de superficie HBV (antígeno S pequeño), o contra la forma mediana del antígeno de superficie HBV (antígeno S mediano), o contra una combinación de los mismos. Nuevamente a manera de ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune contra el antígeno de superficie HBV (HBsAg) y también contra otros antígenos derivados de HBV, tal como la polimerasa de centro o proteína x.

Se puede evaluar la inducción de una respuesta inmune contra HBV o VHC, utilizando cualquier técnica que sea conocida para los expertos en el arte, para determinar si ha ocurrido una respuesta inmune. Los métodos adecuados para detectar una respuesta inmune de la presente invención incluyen, entre otros, detectar una disminución en la carga viral en el suero de un sujeto, tal como medir la cantidad de ADN HBV o ADN VHC en la sangre de un sujeto utilizando un ensayo PCR y/o medir la cantidad de anticuerpos anti-HBV, o anticuerpos VHC, en la sangre del sujeto utilizando un método tal como ELISA.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de cáncer o tumores (incluyendo displasias, tal como displasia uterina). Éstos incluyen malignidades hematológicas, carcinomas orales (por ejemplo del labio, lengua o faringe), órganos digestivos (por ejemplo, esófago, estómago, intestino delgado, colon, intestino grueso o recto), hígado y pasajes biliares, páncreas, sistema respiratorio tal como laringe o pulmón (célula pequeña y célula no pequeña), huesos, tejido conectivo, piel (por ejemplo, melanoma), seno, órganos reproductores (útero, cerviz, testículos, ovarios o próstata) tracto urinario (por ejemplo vejiga o riñón), cerebro y glándulas endócrinas tal como la tiroides. En síntesis, los compuestos de la presente invención son empleados para tratar cualquier neoplasma, incluyendo no únicamente malignidades hematológicas sino también tumores sólidos de todos los tipos.

Las malignidades hematológicas son ampliamente definidas como trastornos proliferativos de células de sangre y/o sus progenitores, en donde estas células proliferan en una manera no controlada. Anatómicamente, las malignidades hematológicas se dividen en dos grupos primarios: linfomas – masas malignas de células linfoides, principal pero no exclusivamente en nodos linfáticos, y leucemias – neoplasma derivados normalmente de células linfoides o mieloides y que afectan principalmente la médula ósea y sangre periférica. Los linfomas pueden ser subdivididos en enfermedad de Hodgkin y linfoma de no Hodgkin (NHL). El último grupo comprende varias entidades distintas, las cuales pueden

- 5 ser distinguidas clínicamente (por ejemplo linfoma agresivo, linfoma indolente), histológicamente (por ejemplo, linfoma folicular, linfoma de célula de manto) o basadas en el origen de la célula maligna (por ejemplo linfocito B, linfocito T). Las leucemias y malignidades relacionadas incluyen leucemia mielagenosa aguda (AML), leucemia mielagenosa crónica (CML), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y leucemia linfoblástica crónica (CLL). Otras malignidades hematológicas incluyen las discrasias de célula de plasma incluyendo mieloma múltiple y síndromes mielodisplásticos.

### Ejemplos de síntesis

- 10 Determinadas abreviaturas y acrónimos se usan en la descripción de los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estas podrían entenderse por un experto en la materia, la Tabla 1 contiene una lista de estas abreviaturas y acrónimos.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

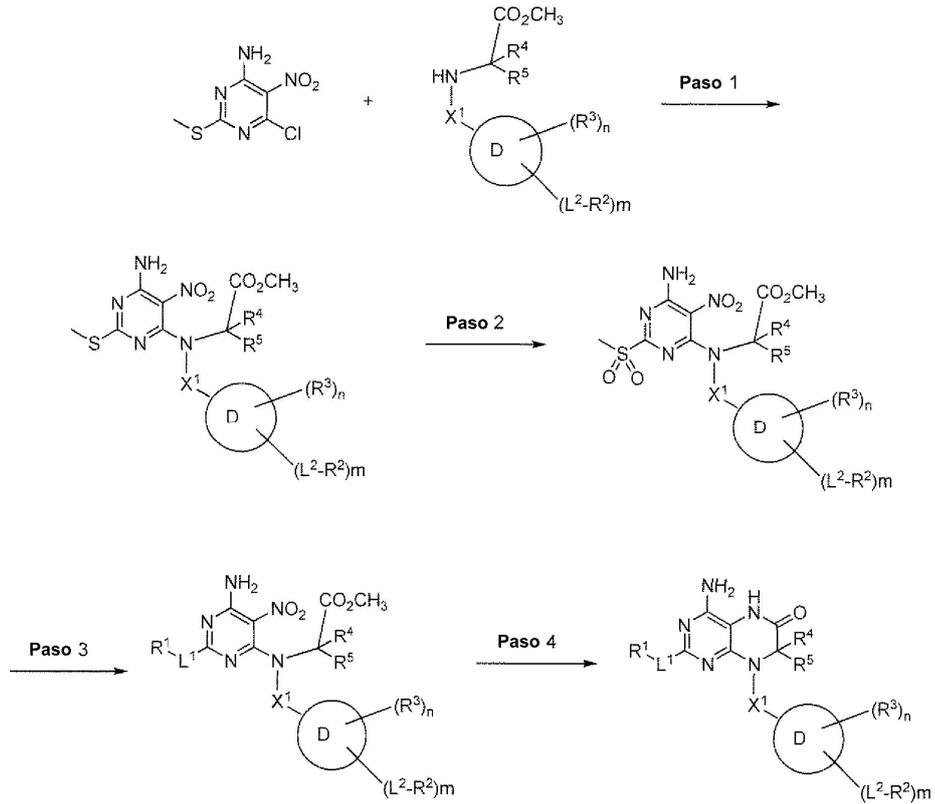
Abreviatura	Significado
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	becilo
BnBr	bencilbromuro
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoílo
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5,4,0]undec-5-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionización por electronebulización
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	espectro de masas de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de mono metoxitritilo
m/z o m/e	proporción masa a carga
MH <sup>+</sup>	masa más 1
MH <sup>-</sup>	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
MS o ms	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
Ph	fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCI	triclorometilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	trifluorometilsulfonato de (trimetilsililo)
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	tributilamonio pirofosfato
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de triethylamonio
TFA	ácido trifluoroacético

TLC o tlc	cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoilo
Turbo Grignard	mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano

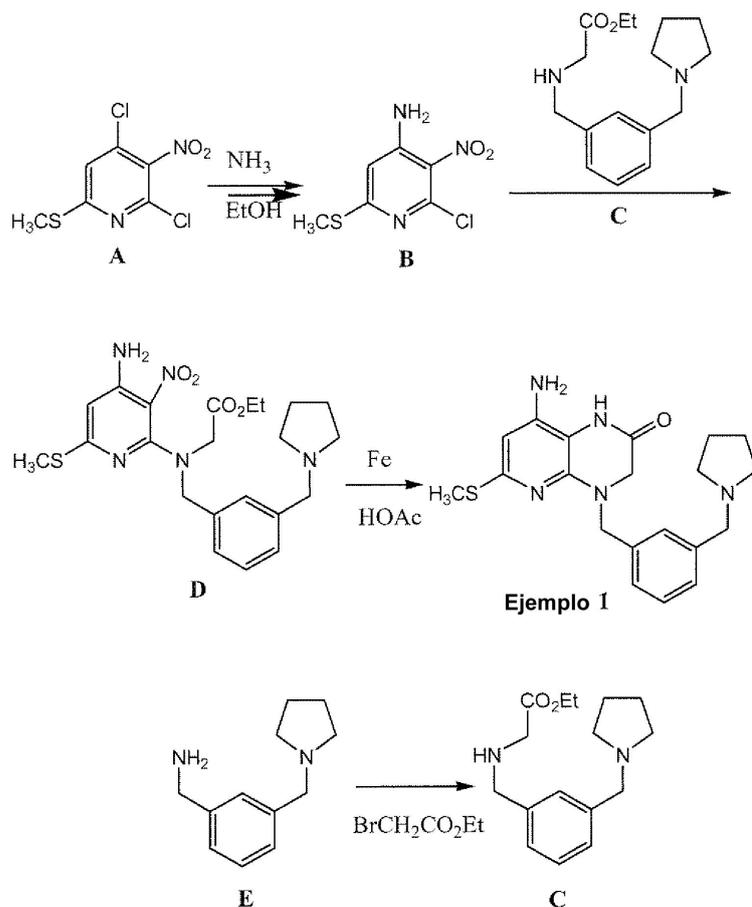
**Esquema General**

**Derivados de Pteridinona**

5



## Esquema 1



## Compuesto B

- 5 A una solución del compuesto A (2,46 g, 10,2 mmol) en THF (34 ml) a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,14 ml, 22,5 mmol), seguido de una solución de  $\text{NH}_3$  (2,0 M en MeOH, 5,4 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó mientras se calentaba a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1,5 h (la LC/MS indicó la consumición completa de los materiales de partida). La mezcla de reacción se llevó hacia adelante sin más tratamiento.

## 10 Compuesto C

- 15 A una solución de 3-((1-pirrolidinilmetil)fenil)metanamina **E** (1,95 g, 10,2 mmol) en THF (34 ml) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,14 mmol, 22,5 mmol), seguido de bromoacetato de metilo (1,04 ml, 22,3 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó hasta que la LC/MS indicó la consumición de los materiales de partida, aproximadamente 2 h. La mezcla se llevó hacia adelante para la síntesis del compuesto **D** sin tratamiento.

## Compuesto D

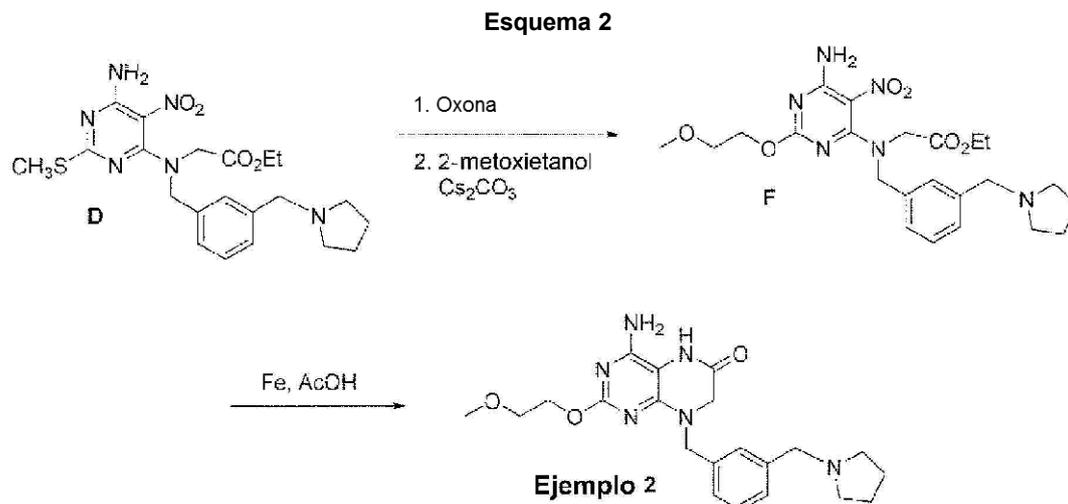
- 20 La mezcla de reacción anterior que contenía el compuesto **C** se añadió a la mezcla de reacción que contenía el compuesto **B** a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó hasta que la LC/MS indicó la consumición del compuesto **B**, aproximadamente 45 min. Se añadió una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío.

- 25 La purificación por cromatografía de gel de sílice proporcionó 2,11 g (46 % de A) del compuesto **D**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) 7,32-7,16 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,19 (c,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,40 (s, 3H) 1,78 (m, 4H), 1,23 (t, 3 H,  $J = 7\text{ Hz}$ ). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ : 461,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 461,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Ejemplo 1

- 30 Una solución del compuesto 4 (50 mg) y polvo de  $\text{Fe}$  (117 mg) en  $\text{AcOH}$  (2 ml) se agitó a ta durante 13 h. La reacción se filtró a través de Celite y se purificó por HPLC en una columna C18, eluyendo con un gradiente de 2-98 % acetonitrilo en  $\text{H}_2\text{C}$  para proporcionar el **Ejemplo 1** con un rendimiento del 13 %. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8 7,40-7,22 (m,

4H), 4,82 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,73 (s, 2H) 2,70-2,60 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,90-1,78 (m, 4H): MS: 385,2 (M+H<sup>+</sup>).



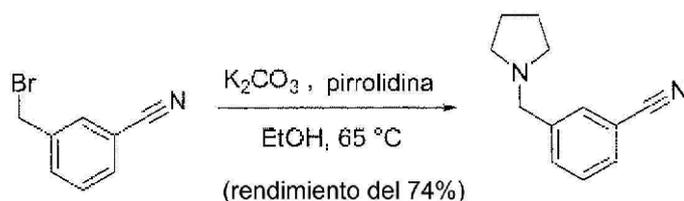
## 5 Compuesto F

El Compuesto D se disolvió en metanol (2 ml), y a esto se le añadió una solución de Oxona (1,08 g) en H<sub>2</sub>O (3 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, después de lo cual la oxidación estaba casi completa. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar el intermedio de sulfona deseado, que se llevó a la siguiente etapa. La sulfona y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (384 mg) se recogieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) y a esto se le añadió gota a gota 2-metoxietanol (880 µl). Después de agitar durante una hora, quedaba algo de material de partida de sulfona según se indicó por LC/MS, y se añadieron 200 µl más de 2-metoxietanol y la reacción se agitó durante 30 min más. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 20 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para dar el compuesto F con un rendimiento del 40 %. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,40-7,15 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,33 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,03 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,60 (s, 4H), 1,81 (s, 4H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H); MS: 489,2 (M+H<sup>+</sup>).

## Ejemplo 2

Una mezcla del compuesto F (33 mg), polvo de hierro (56 mg) y ácido acético (1 ml) se agitó a ta durante 4 h. Después de este periodo, la conversión estaba incompleta, por lo que se añadió otra porción de polvo de hierro (20 mg) y la reacción se agitó durante 6 h más. Se añadió una tercera porción de polvo de hierro (30 mg) y la mezcla se agitó durante 12 h más. La mezcla se filtró a través de gel de sílice, el disolvente se retiró al vacío. El producto se purificó del material restante por HPLC preparativa en una columna C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 2-98 % en H<sub>2</sub>O, proporcionando el **Ejemplo 2**. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,62 (s, 1H), 7,50 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,60-4,53 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95-3,67 (m, 2H), 3,60-3,42 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,23-1,95 (m, 4H); MS: 413,2 (M+H<sup>+</sup>).

## Esquema 3



**Método I:** 3-(pirrolidin-1-il)-metil benzonitrilo: A una solución de 3-(bromometil)-benzonitrilo (30,0 g, 1,00 equiv.) en EtOH absoluto (600 ml) se le añadió pirrolidina (13,3 ml, 1,00 equiv.), seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (anhidro, 63,5 g, 3,00 equiv.). La reacción se agitó vigorosamente a 65 °C hasta que se completó la consumición del bromuro (La reacción se supervisó en placas de TLC recubiertas de sílice de 254 nm de Merck, usando una combinación de EtOAc/hexano como eluyente). La reacción (que puede tener color naranja) se enfrió a 23 °C y se filtró sobre fritas de vidrio grueso, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se repartió entre H<sub>2</sub>O y EtOAc (300 ml cada uno) y la fase orgánica se recogió. La fase acuosa se extrajo (2 x 200 ml de EtOAc). Todas las fases orgánicas resultantes se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando el nitrilo del título (21,1 g, rendimiento del 74 %) en forma de un residuo de color naranja. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54

(d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,7 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,81 (m, 4H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>: 187,1 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 187,1 (M+H<sup>+</sup>).

## Esquema 4



5

**Método II:** 3-(pirrolidin-1-il)-metil benzaldehído: Una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,09 g, 15,2 mmol, 3,00 equiv.) en etanol absoluto (20 ml) se trató con pirrolidina (439  $\mu$ l, 5,05 mmol, 1,00 equiv.). Se introdujo 3-(bromometil)-benzaldehído (1,00 g, 5,05 mmol, 1,00 equiv.), y la reacción se calentó a 65 °C durante 1 h. La reacción se enfrió y se filtró. La torta se lavó con más cantidad de etanol. El filtrado se concentró para dar un aceite turbio y se repartió entre DCM (50 ml) y NaHCO<sub>3</sub> ac. al 2 % p/v (50 ml). La fase orgánica se recogió, y la fase ac. se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron, dando 3-(pirrolidin-1-il)metil-benzaldehído (846 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional. RMN de <sup>1</sup>H: 300 MHz, (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO: 190,1 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 190,1 (M+H<sup>+</sup>).

10

15

## Esquema 5



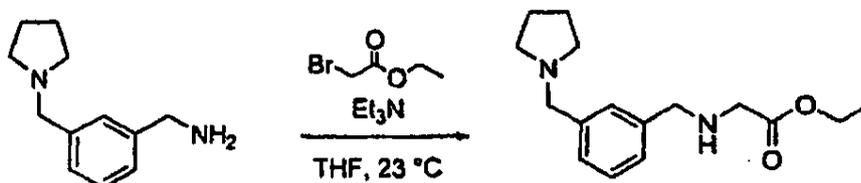
20

**Método III:** 3-(pirroildin-1'-il)metil bencilamina: Un matraz de fondo redondo de 1 litro se cargó con LiAlH<sub>4</sub> (7,55 g) y Et<sub>2</sub>O anhidro (230 ml). Después de enfriar a 0 °C, se añadió lentamente 3-(pirrolidin-1-il)metil-benzonitrilo-(18,55 g) en THF (30 ml) durante un periodo de 5 min. La reacción cambió de naranja a verde. Una vez que la reacción se hubo completado (según se indicó por TLC usando placas recubiertas de sílice de 254 nm de Merck con eluyente de DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH ac. o por LCMS), se trató lentamente en primer lugar con H<sub>2</sub>O (7,5 ml) con tiempo suficiente para permitir que cesara el desprendimiento de gas, en segundo lugar (después de esperar 5 min después de que terminara el desprendimiento de gas) con NaOH ac. al 15 % p/v (7,5 ml) (de nuevo dejando que se detuviera el desprendimiento de gas, seguido de una espera 5 min), y finalmente con más H<sub>2</sub>O (26,5 ml). La reacción se filtró sorbe fritas de vidrio para retirar todos los sólidos presentes, y la torta de filtro se lavó con Et<sub>2</sub>O (100 ml). El filtrado se secó con abundante MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando la amina del título (17,0 g, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,32-7,17 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,61 (s, ancho, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>: 191,1 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 191,0 (M+H<sup>+</sup>).

25

30

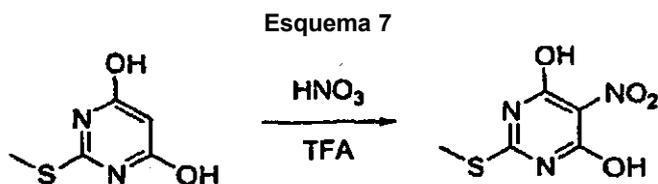
## Esquema 6



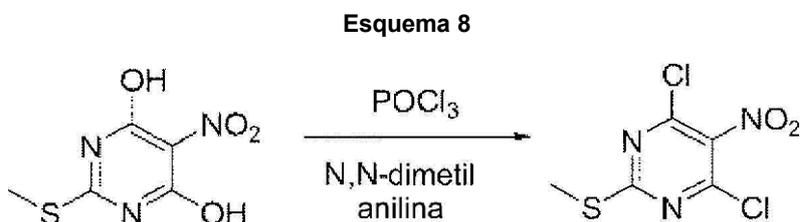
35

**Método IV:** Etil-N<sub>8</sub>-[3-(pirroldin-1'-il)metil]-bencil-glicinato: Una solución de 3-(pirrolidin-1-il)metil-bencilamina (17,0 g, 1,00 equiv.) en THF (160 ml) se trató con Et<sub>3</sub>N (27,4 ml, 2,20 equiv.). Se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (9,90 ml, 1,00 equiv.) a esta solución 23 °C durante un periodo de 10 min. Después de 24 h, la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (600 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron, dando el producto del título en forma de un aceite de color amarillo (21,2 g, 86 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,32-7,18 (m, 4H), 4,19 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>10</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 277,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 277,1 (M+H<sup>+</sup>).

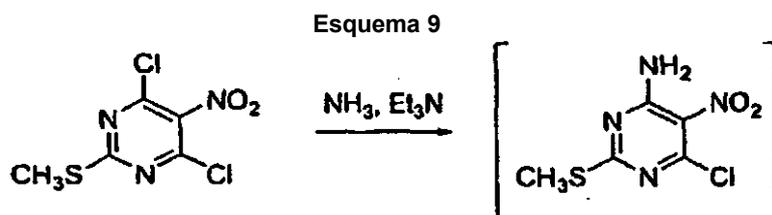
45



5 **Método V: 4,6-Dihidroxi-2-metiltio-5-nitropirimidina:** Una solución de 4,6-dihidroxi-2-metiltiopirimidina (42 g, 0,257 mol) en ácido trifluoroacético (91 ml, 1,186 mol) se agitó a 23 °C y se calentó hasta que hubo disuelto todo el sólido. La reacción se agitó durante cinco horas a 23 °C. A continuación, se añadió en porciones HNO<sub>3</sub> fumante (15 ml, 350 mmol) a la mezcla de reacción durante 25 minutos a 0 °C. La reacción se agitó durante veinte horas a 23 °C, y se trató con H<sub>2</sub>O (a 23 °C) a una conversión del 80 % (de acuerdo con LC-MS). El precipitado sólido se capturó mediante filtración, dando 4,6- dihidroxi-2-metiltio-5-nitropirimidina en forma de un sólido de color castaño. El sólido en bruto se  
10 destiló azeotrópicamente con tolueno para dar 35 g de un sólido en polvo de color castaño pálido. RMN de <sup>1</sup>H: 300 MHz, (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ (ppm) 2,63 (s, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 202,0 (M-H<sup>+</sup>); Encontrado: 202,0 (M-H<sup>+</sup>).

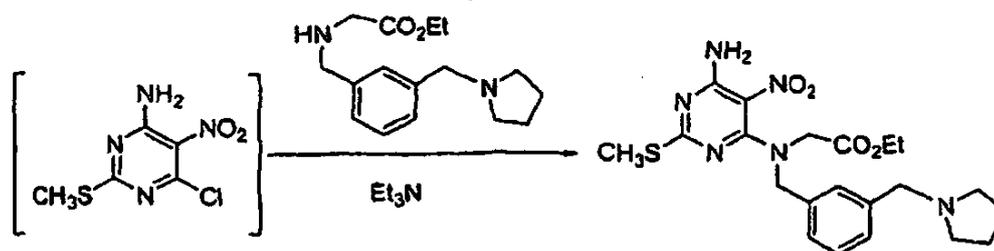


15 **Método VI: 4,6-Dicloro-2-metiltio-5-nitropirimidina:** Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con POCl<sub>3</sub> (89,5 ml, 0,960 mol, 5,00 equiv.), y N,N-dimetilanilina (73,0 ml, 0,576 mol, 3,00 equiv.). La reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió en porciones 4,6-dihidroxi-2-metiltio-5-nitropirimidina (39,0 g, 0,192 mol, 1,00 equiv.) de manera que se controlara la exotermia. Una vez que la exotermia hubo disminuido, la reacción se calentó cuidadosamente a 100 °C durante 2 h. Después, la reacción se transfirió al depósito superior de un extractor continuo de fase de baja densidad continua y se extrajo continuamente con hexanos caliente, que se agrupó en el depósito inferior. El depósito inferior estuvo a 140 °C durante la extracción. Después de que la actividad UV (254 nm) en la fase de hexano del depósito superior estuviera a su mínimo, el sistema se enfrió. La fase de hexano se concentró a un aceite al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (residuo 1 g /sílice 3 g)(Eluyente: DCM). Durante la carga (se añadieron 20 ml de DCM al residuo para ayudar en la fluidificación) en la columna, hubo una exotermia media. Después de cromatografía, se obtuvo 4,6-dicloro-2-metiltio-5-nitropirimidina cristalina, 34,9 g (rendimiento del 76 %). RMN de <sup>1</sup>H: 300 MHz, (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,62 (s, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: el compuesto no se ioniza.  
20  
25  
30



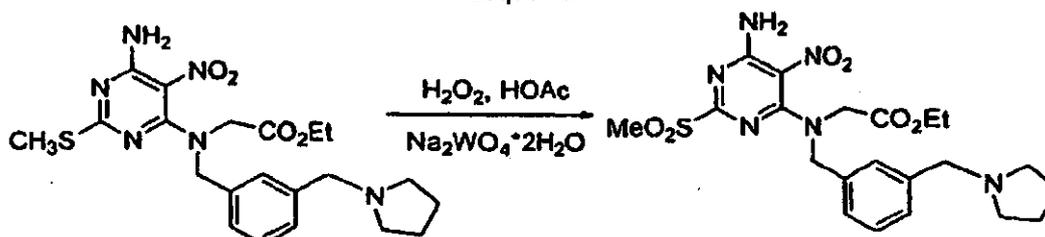
35 **Método VII, Parte 1: 4-Amino-6-cloro-2-metiltio-5-nitropirimidina:** A una solución del dicloruro anterior (2,46 g, 10,2 mmol) en THF (34 ml) a - 20 °C se le añadió Et<sub>3</sub>N (3,14 ml, 22,5 mmol), seguido de una solución de NH<sub>3</sub> (2,0 M en MeOH, 5,4 ml, 11 mmol). La mezcla se agitó mientras se calentaba a 0 °C durante 1,5 h (la LC/MS indicó la consumición de los materiales de partida. Se observó cierta bis-adición). La mezcla de reacción se llevó hacia adelante sin más tratamiento.

Esquema 10



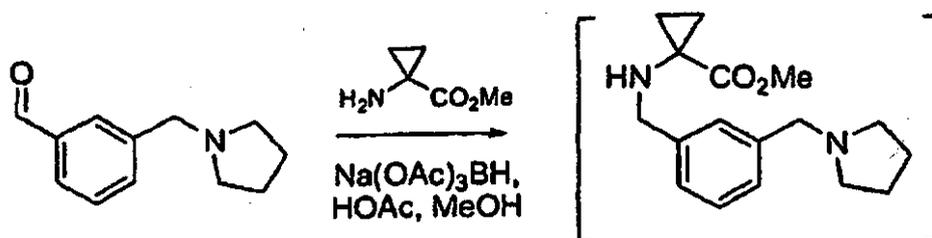
5 **Método VII, Parte 2: Etil-N<sub>a</sub>-[4-amino-2-metiltio-5-nitropirimidin-6-il],N<sub>a</sub>-[3'-(pirrolidin-1'-ilmetil)-bencil]-glicinato:** A la mezcla de reacción anterior a 0 °C se le añadió la amina secundaria (2,82 g, 10,2 mmol) en THF (10 ml) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó hasta que la LC/MS indicó la consumición del material de partida, aproximadamente 30 min. La reacción se filtró sobre fritas de vidrio; la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se repartió entre EtOAc (30 ml) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 5 % (30 ml). La fase orgánica se recogió, y la fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc (30 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Se añadió EtOH absoluto (30 ml) y el material restante se concentró de nuevo. El residuo se recogió en una cantidad mínima de EtOH absoluto a 70 °C (~12 ml), después, la solución se dejó enfriar gradualmente a 23 °C. Los cristales se filtraron sobre fritas de vidrio y se lavaron con hexano, después se secaron al vacío. El producto fue un sólido de color verde amarillento. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7,32-7,16 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,19 (c, J = 7 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,23 (t, 3 H, J = 7 Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 461,2 (M+H<sup>+</sup>): Encontrado: 461,0 (M+H<sup>+</sup>).

Esquema 11



20 **Método VIII: Etil-N<sub>a</sub>-[4-amino-2-metanosulfonil-5-nitropirimidin-6-il],N<sub>a</sub>-[3'-(pirrolidin-1'-ilmetil)-bencil]-glicinato:** A una suspensión de una solución del sulfuro (3,68 g, 8,00 mmol) en EtOH (40 ml) a 0 °C se le añadieron secuencialmente tungstato sódico dihidrato (792 mg, 2,40 mmol), ácido acético (4,6 ml, 80 mmol) y peróxido de hidrógeno (3,4 ml), ~40 mmol, 35 % p/p en H<sub>2</sub>O). Después de 3 h, se añadieron más cantidades de ácido acético (4,6 ml) y peróxido de hidrógeno (3,4 ml). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 16 h. Se añadió una solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 ml) cuidadosamente mientras estaba a 0 °C, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron al vacío y se usaron sin más purificación.

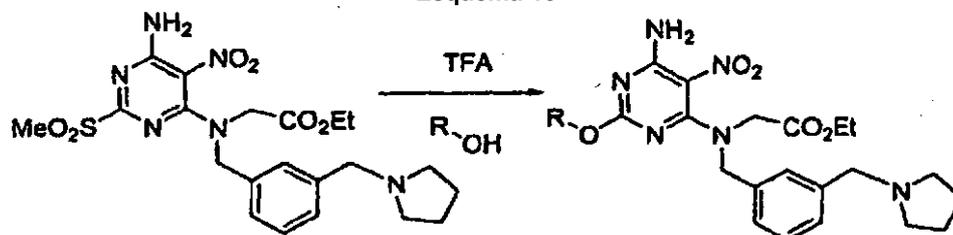
Esquema 12



30 **Método IX: Metil-a,a-(1''',2'''-etilideno),N<sub>a</sub>-[3-(pirrolidin-1'-ilmetil)-bencil]-glicinato:** A una solución de 3-(pirrolidin-1'-ilmetil)-benzaldehído (284 mg, 1,50 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadieron secuencialmente ácido acético (258 µl, 4,50 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (636 mg, 3,00 mmol) y clorhidrato de 1-aminociclopropanocarboxilato de metilo (250 mg, 1,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se vertió sobre salmuera (15 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, y el producto del título se recogió si purificación adicional como en el **Método XV, Partes 1 y 2** (más adelante). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 289,4 (M+H<sup>+</sup>): Encontrado: 289,1 (M+H).

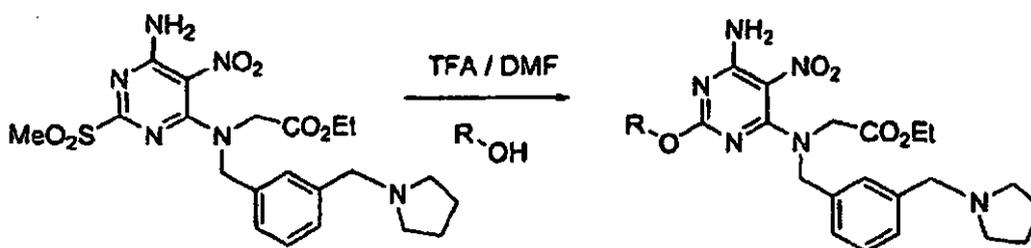
40

Esquema 13



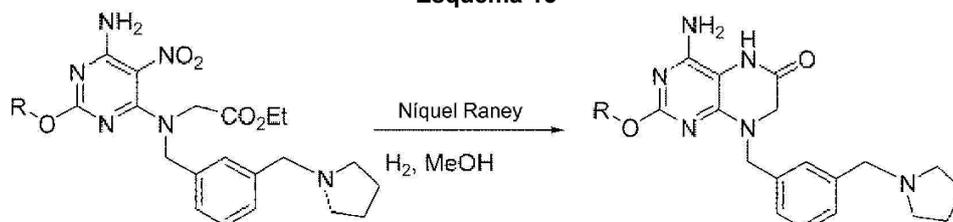
**Método X:** A una solución de sulfona (1,0 g, 2,0 mmol) en alcohol (R-OH) (10 ml) se le añadió TFA (470  $\mu$ l, 6,1 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se realizó por cromatografía de gel de sílice (sustrato 1 g/SiO<sub>2</sub> 10 g) (MeOH al 2-15 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Esquema 14



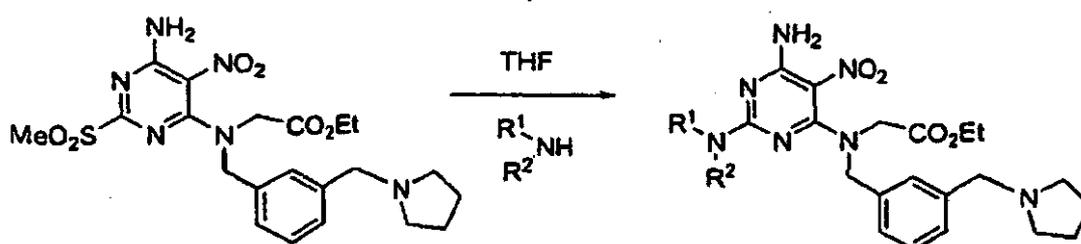
**Método XI:** A una solución de sulfona (1,0 g, 2,0 mmol) en alcohol (R-OH) (10 ml) se le añadieron DMF (1,0 ml) y TFA (470  $\mu$ l, 6,1 mmol). La reacción se agitó a 90-100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se realizó por cromatografía de gel de sílice (sustrato 1 g /SiO<sub>2</sub> 10 g) (MeOH al 2-15 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

Esquema 15



**Método XII:** A una solución del compuesto nitro (730 mg, 1,5 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Níquel Raney (~200  $\mu$ l, suspensión en H<sub>2</sub>O). El recipiente de reacción se enjuagó con H<sub>2</sub> y después se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de Celite con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH (1:1). El filtrado se concentró al vacío y se dejó en un liofilizador durante una noche. El producto del título se obtuvo en forma de una base libre como un sólido de color blanco.

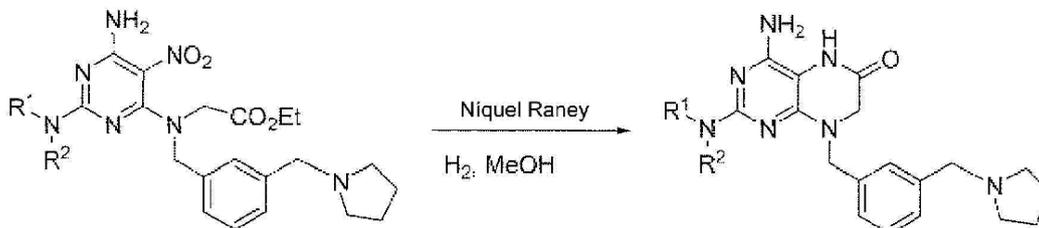
Esquema 16



**Método XIII:** Una suspensión de la sulfona (50 mg), THF (1,0 ml), y la amina ( $R^1R^2NH$ ) (100  $\mu$ l) se calentó a 60 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a 23 °C y se cargó directamente en una columna de fase inversa C18 (50 mg /material de empaquetado 4 g) y se purificó por LC (Eluyente:  $H_2O$  neutro/ $CH_3CN$  95:5  $\rightarrow$  0:100  $\rightarrow$   $CH_3CN$  neutro/ $MeOH$  100:0  $\rightarrow$  50:50) para proporcionar el producto del título.

5

Esquema 17

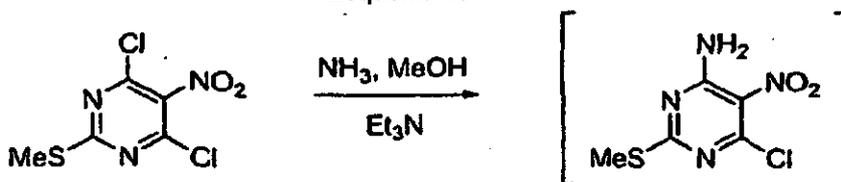


**Método XIV:** Una solución del compuesto nitro (50 mg) en  $MeOH$  (4,0 ml) se trató con Niquel Raney (~200  $\mu$ l, suspensión en  $H_2O$ ). El recipiente de reacción se enjuagó con  $H_2$  y después se agitó en una atmósfera de  $H_2$  durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de Celite con  $CH_2Cl_2$  y  $MeOH$  (1:1). El filtrado se concentró y se secó al vacío, dando el producto en forma de una base libre. Ocasionalmente, se añadió  $HCl$  ac. 1,0 M (200  $\mu$ l) al filtrado antes de la concentración. Esto dio una sal de  $HCl$ , que tuvo normalmente resonancias de RMN de  $^1H$  más pronunciadas.

10

15

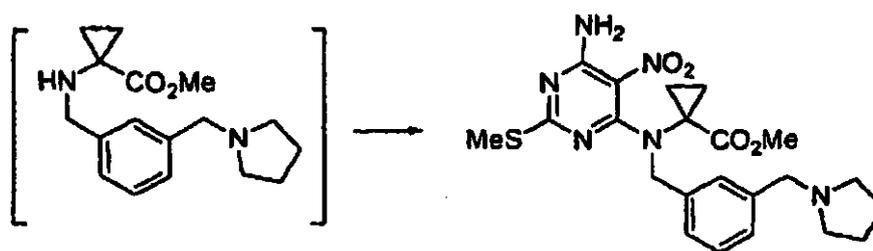
Esquema 18



**Método XV, Parte 1: 4-Amino-6-cloro-2-metilthio-5-nitropirimidina:** A una solución de 4,6-dicloro-2-(metiltio)-5-nitropirimidina (327 mg, 1,36 mmol) en THF (5,4 ml) a -10 °C se le añadió  $Et_3N$  (474  $\mu$ l, 3,40 mmol), seguido de una solución de  $NH_3$  (2,0 M en  $MeOH$ , 750  $\mu$ l, 1,5 mmol). La mezcla se agitó mientras se calentaba a 0 °C durante 1,5 h (la LC/MS indicó la consumición de los materiales de partida.). La mezcla de reacción se llevó hacia adelante sin más tratamiento.

20

Esquema 19



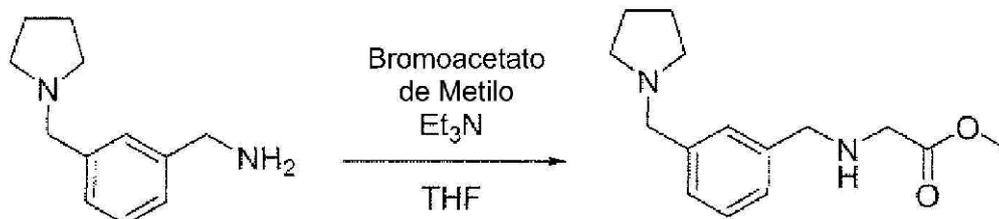
25

**Método XV, Parte 2: Metil-a,a-(1''',2'''-etiliden), $N_a$ -[4-amino-2-metilthio-5-nitropirimidin-6-il],  $N_a$ -[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato:** A la mezcla de reacción anterior a 0 °C se le añadió la amina secundaria en bruto (~1,5 mmol) en THE (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h, después a 60 °C durante 6 h. Se añadió una solución saturada de  $NH_4Cl$  (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con  $EtOAc$  (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (sustrato ~1 g/ $SiO_2$  15 g) ( $MeOH$  al 2-20 %/ $DCM$ ) proporcionó el producto. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $C_{22}H_{29}N_6O_4S$ : 473,6 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 473,1 ( $M+H$ ).

30

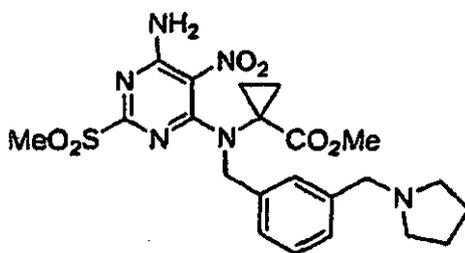
35

Esquema 20



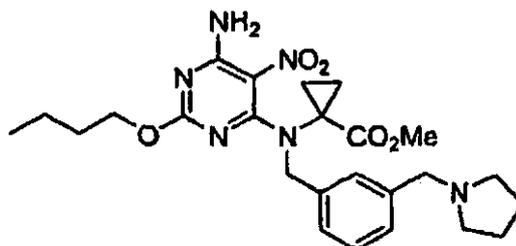
5 **Método XVI:** A una solución de 3-((1-pirrolidinilmetil)fenil)metanamina (1,95 g, 10,2 mmol) in THF (34 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota Et<sub>3</sub>N (3,14 mmol, 22,5 mmol), seguido de bromoacetato de metilo (1,04 ml, 22,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que la LC/MS indicó la consumición de los materiales de partida, aproximadamente 2 h. La mezcla de producto se llevó hacia adelante sin tratamiento. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 263,4 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 263,1 (M+H).

10 **Compuesto G: Preparado usando el método VIII**



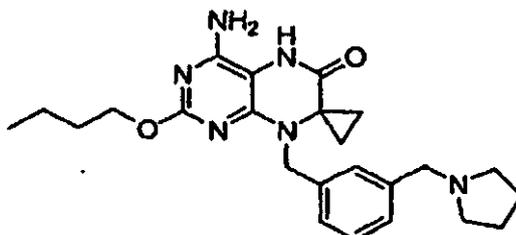
15 **Metil-a,a-(1''',2'''-etilideno),N<sub>a</sub>-[4-amino-2-metanosulfonil-5-nitropirimidin-6-il],N<sub>a</sub>-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato:** LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 505,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 505,2 (M+H).

**Compuesto H: Preparado usando el Método X**



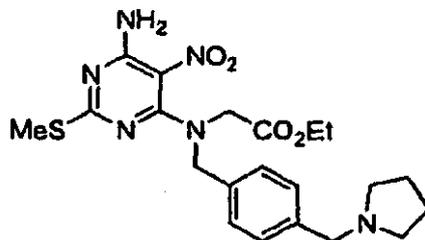
20 **Metil-a,a-(1''',2'''-etilideno),N<sub>a</sub>-[4-amino-2-n-butoxi-5-nitropirimidin-il],N<sub>a</sub>-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato:** LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 499,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 499,2 (M+H).

25 **Ejemplo 3: Preparado usando el Método XII**



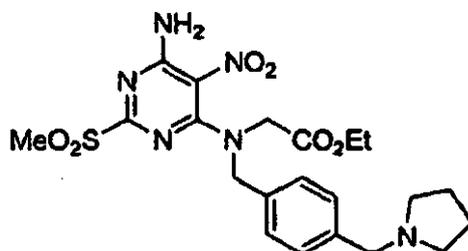
30 **4-Amino-2-n-butoxi-7-(1''',2'''-etilideno)-8-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahidropteridin-6-ona:** RMN de <sup>1</sup>H: 300 MHz, (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,39-7,60 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 4,30-4,41 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,79-0,98 (m, 7H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 437,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 437,2 (M+H).

Compuesto I: Preparado usando el Método XV, Partes 1 y 2



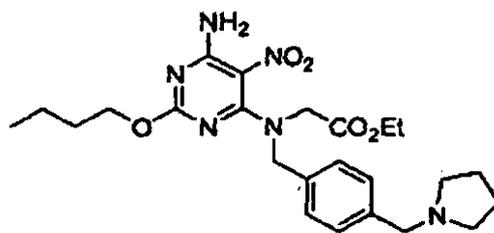
5 **Etil-N<sub>a</sub>-[4-amino-2-metiltio-5-nitropirimidin-8-il], N<sub>a</sub>-[4'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-glicinato:** RMN de <sup>1</sup>H: 300 MHz, (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,22-7,25 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 461,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 461,2 (M+H).

10 **Compuesto J: Preparado usando el método VIII**



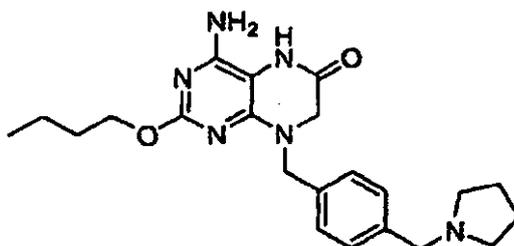
15 **Etil-N<sub>a</sub>-[4-amino-2-metanosulfonil-5-nitropirimidin-6-yl], N<sub>a</sub>-[4'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-glicinato:** LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 493,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 493,2 (M+H).

15 **Compuesto K: Preparado usando el Método X:**



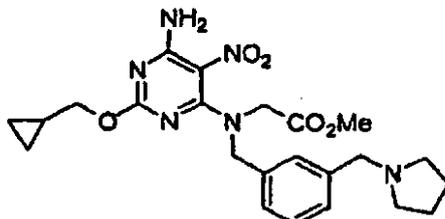
20 **Etil-N<sub>a</sub>-[4-amino-2-n-butoxi-5-nitropirimidin-6-il], N<sub>a</sub>-[4'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-glicinato:** RMN de <sup>1</sup>H: 300 MHz, (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,32 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,13-4,24 (m, 6H), 3,67 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,92 (m, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 487,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 487,3 (M+H).

25 **Ejemplo 4: Preparado usando el Método XII:**



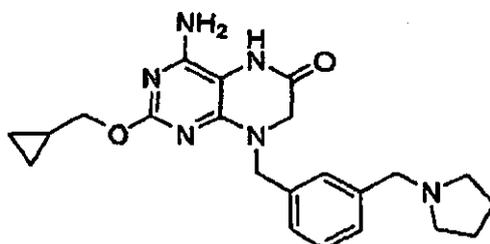
30 **4-Amino-2-n-butoxi-8-[4'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-ona:** RMN de <sup>1</sup>H: 300 MHz, (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,47-4,62 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 4,38-4,46 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 411,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 411,2 (M+H).

Compuesto L: Preparado usando el Método X:



5 Metil-N<sub>a</sub>-[4-amino-2-((ciclopropil)metoxi)-6-nitropirimidin-6-il],N<sub>a</sub>-[3'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-glicinato: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,02 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,55 (m, 2H), 0,28 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 471,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 471,2 (M+H<sup>+</sup>).

10 Ejemplo 5: Preparado usando el Método XII:



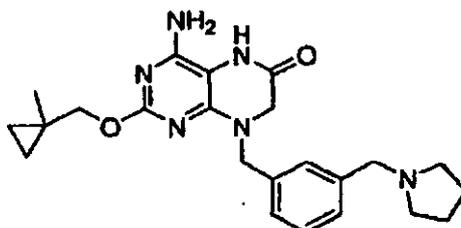
15 4-amino-2-((ciclopropil)metoxi)-8-[3'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahidropteridin-6-ona: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,26 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,34 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 409,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 409,2 (M+H<sup>+</sup>).

20 Compuesto M: Preparado usando el Método X:



25 Metil-N<sub>a</sub>-[4-amino-2-((1"-metilcicloprop-1"-il)metoxi)-5-nitropirimidin-6-il],N<sub>a</sub>-[3'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-glicinato: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,25-7,33 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,57 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 0,48 (m, 2H), 0,39 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 485,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 485,2 (M+H<sup>+</sup>).

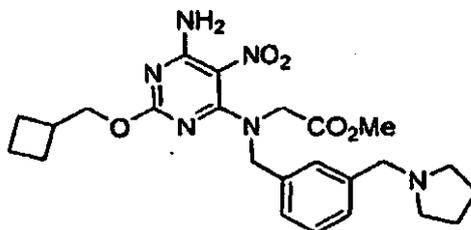
Ejemplo 6: Preparado usando el Método XII:



30 4-amino-2-((1"-metilcicloprop-1"-il)metoxi)-8-[3'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahidropteridin-6-ona: RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,63 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,56 (m, 2H), 0,43 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 423,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 423,1 (M+H<sup>+</sup>).

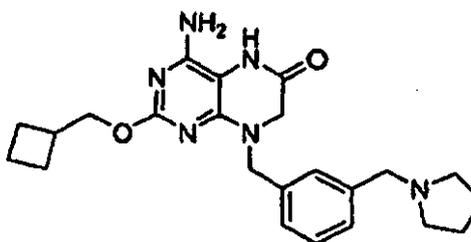
35

Compuesto N: Preparado usando el Método X:



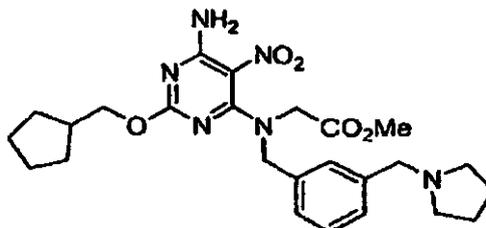
5 **Metil-N<sub>a</sub>-[4-amino-2-((ciclobutil)metoxil-5-nitropirimidin-6-il], N<sub>a</sub>-[3'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-glicinato:** RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,22-7,32 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,54 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,83 (m, 6H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 485,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 485,2 (M+H<sup>+</sup>).

10 **Ejemplo 7: Preparado usando el Método XII:**



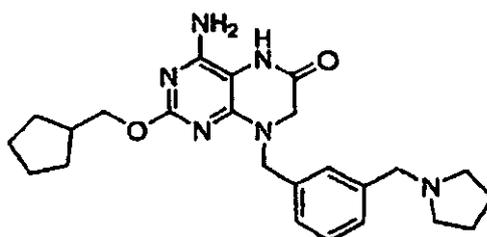
15 **4-amino-2-((ciclobutil)metoxi)-8-[3'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-ona:** RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,85-2,17 (m, 11 H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 423,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 423,2 (M+H<sup>+</sup>).

Compuesto O: Preparado usando el Método X:



20 **Metil-N<sub>a</sub>-[4-amino-2-((ciclopentil)metoxi)-5-nitropirimidin-6-il], N<sub>a</sub>-[3'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-glicinato:** RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,21-7,31 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,06 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 1,29 (m, 4H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 499,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 499,2 (M+H<sup>+</sup>).

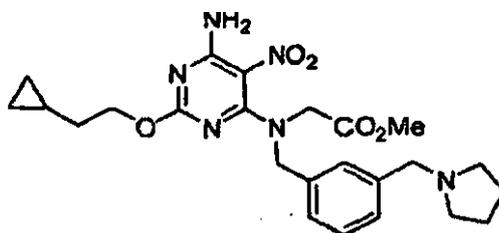
25 **Ejemplo 8: Preparado usando el Método XII:**



30 **4-amino-2-((ciclopentil)metoxi)-8-[3'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-ona:** RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,31 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,33 (m, 2H) - [sal de HCl].

LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 437,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 437,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Compuesto P: Preparado usando el Método X:**



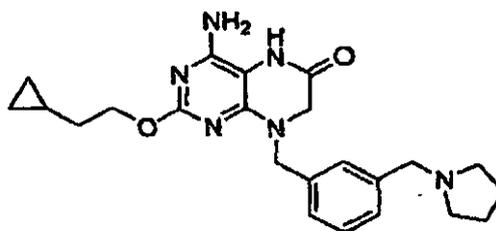
5

**Metil-N<sub>a</sub>-[4-amino-2-{2''-(ciclopropil)etoxi}-5-nitropirimidin-6-il],N<sub>a</sub>-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-glicinato:**

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,21-7,31 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,26 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,56 (c, 2 H, 7 Hz), 0,76 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,08 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 485,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 485,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

**Ejemplo 9: Preparado usando el Método XII:**

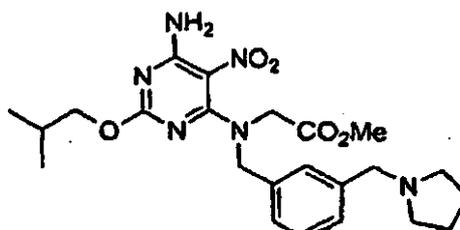


15

**4-amino-2-{2''-(ciclopropil)etoxi}-8-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-5,6,7,6-tetrahydropteridin-6-ona:** RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,67 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,50 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (c, J = 7 Hz, 2H), 0,80 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,05 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: 423,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 423,2 (M+H<sup>+</sup>).

20

**Compuesto Q: Preparado usando el Método X:**

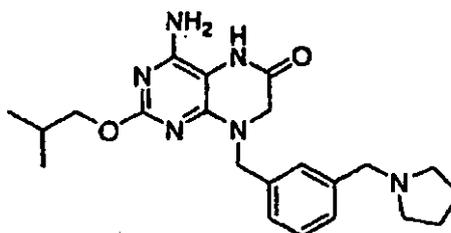


25

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,32-7,39 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,96 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,81 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,92 (m, 4H), 0,95 (d, 6 H, J = 7 Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 473,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 473,2 (M+H<sup>+</sup>).

30

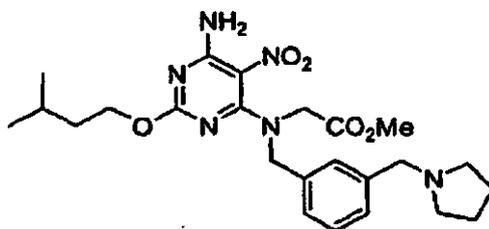
**Ejemplo 10: Preparado usando el Método XII:**



RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,20 (d, J = 7 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 0,97 (d, 6 H, J = 6 Hz) - [sal de HCl]. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado

para  $C_{22}H_{31}N_6O_2$ : 411,5 ( $M+H^+$ ): Encontrado: 411,2 ( $M+H^+$ ).

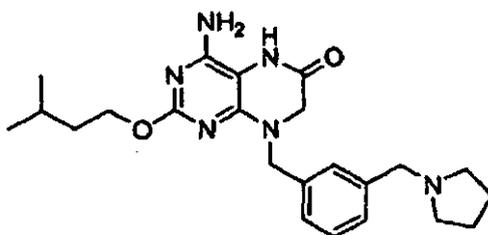
**Compuesto R: Preparado usando el Método X:**



5  
RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  7,22-7,32 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,22 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 0,92 (d, 6 H,  $J = 7$  Hz). LCMS-ESI $^+$  calculado para  $C_{24}H_{35}N_6O_5$ : 487,6 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 487,2 ( $M+H^+$ ).

10

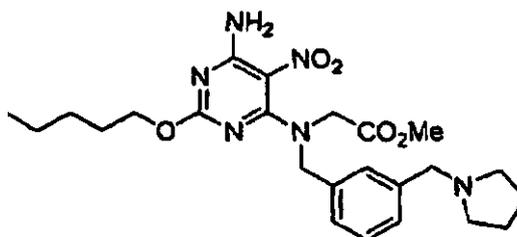
**Ejemplo 11: Preparado usando el Método XII:**



15  
RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,46 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,64 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 0,91 (d, 6 H,  $J = 7$  Hz) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{23}H_{33}N_6O_2$ : 425,5 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 425,3 ( $M+H^+$ ).

20  
**Compuesto S: Preparado usando el Método X:**

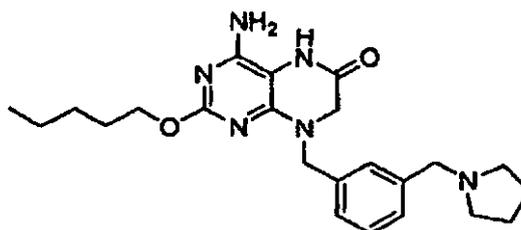
20



25  
RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  7,25-7,33 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16-4,22 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 0,92 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{24}H_{35}N_6O_5$ : 487,6 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 487,2 ( $M+H^+$ ).

25

**Ejemplo 12: Preparado usando el Método XII:**

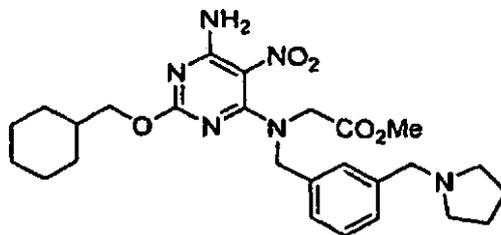


30  
RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,91 (t,  $J = 7$  Hz, 3H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ :

30

calculado para  $C_{23}H_{33}N_6O_2$ : 425,5 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 425,3 ( $M+H^+$ ).

**Compuesto T: Preparado usando el Método X:**

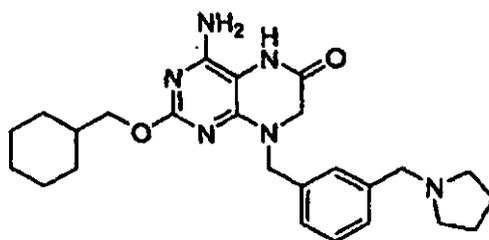


5

RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  7,24-7,32 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,99 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,67-1,82 (m, 9H), 1,25 (m, 4H), 1,00 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{26}H_{37}N_6O_5$ : 513,6 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 513,2 ( $M+H^+$ ).

10

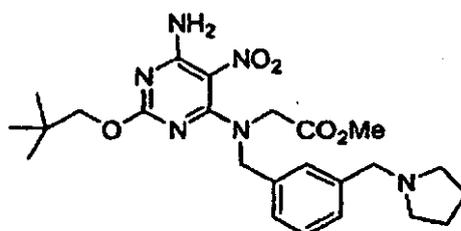
**Ejemplo 13: Preparado usando el Método XII:**



15 RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,22 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,76 (m, 5H), 1,23 (m, 4H), 1,04 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{25}H_{35}N_6O_2$ : 451,6 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 451,3 ( $M+H^+$ ).

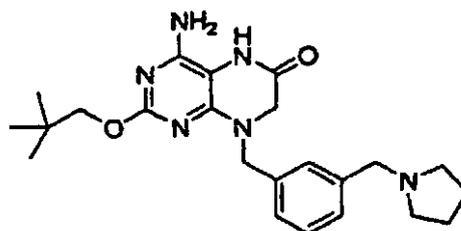
20

**Compuesto U: Preparado usando el Método X:**

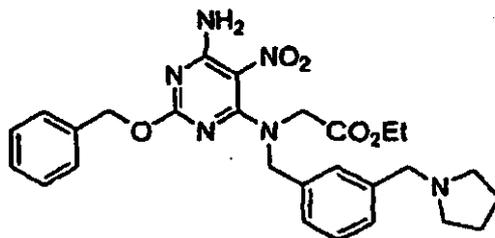


25 RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  7,27-7,34 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 0,97 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{24}H_{34}N_6O_5$ : 487,6 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 487,2 ( $M+H^+$ ).

**Ejemplo 14: Preparado usando el Método XII:**



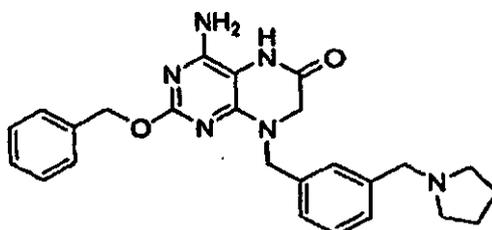
30 RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,00 (s, 9H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{23}H_{33}N_6O_2$ : 425,5 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 425,2 ( $M+H^+$ ).

**Compuesto V: Preparado usando el Método X:**

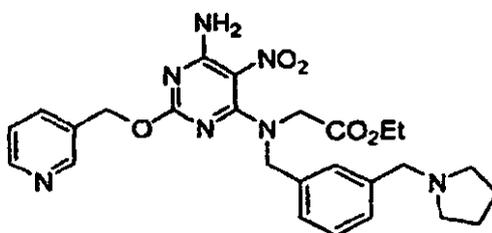
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz): [todas las resonancias fueron más bien anchas]  $\delta$  7,33 (9H), 5,26 (2H), 4,78 (2H), 4,17 (4H), 3,94 (2H), 2,86 (4H), 1,90 (4H), 1,23 (3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_5$ : 521,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 521,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 15: Preparado usando el Método XII:**

10



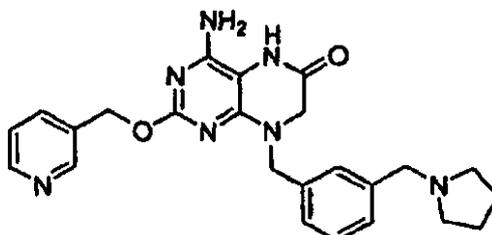
15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,31-7,59 (m, 9H), 5,46 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$ : 445,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 445,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto W: Preparado usando el Método X:**

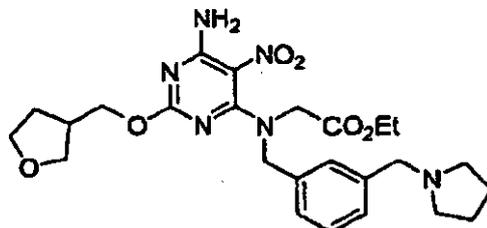
20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz): [todas las resonancias fueron más bien anchas]  $\delta$  8,54 (2H), 7,87 (1H), 7,43 (1H), 7,27 (4H), 5,33 (2H), 4,77 (2H), 4,15 (4H), 3,64 (2H), 2,54 (4H), 1,79 (4H), 1,23 (3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_5$ : 522,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 522,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 16: Preparado usando el Método XII:**

25



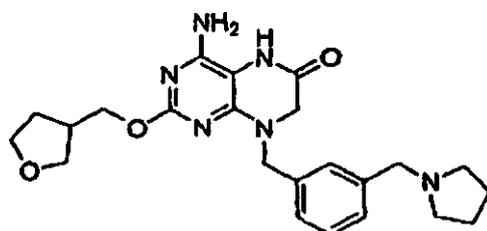
30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz): [todas las resonancias fueron más bien anchas]  $\delta$  9,04 (1H), 8,78 (2H), 8,06 (1H), 7,62 (1H), 7,48 (3H), 5,77 (2H), 4,91 (2H), 4,38 (2H), 4,12 (2H), 3,45 (2H), 3,16 (2H), 2,14 (2H), 2,01 (2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ : 446,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 446,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto X: Preparado usando el Método X:**

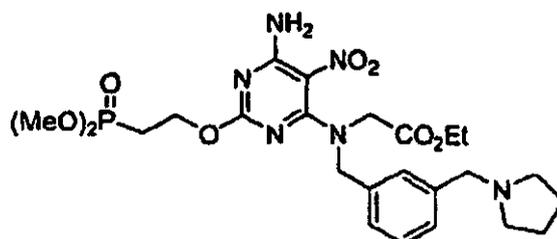
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,35 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,16 (m, 6H), 3,81 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,65 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,24 (m, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$ : 515,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 515,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 17: Preparado usando el Método XII:**

10



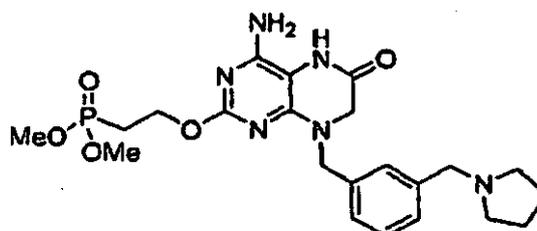
15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,39 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,63-3,82 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,01-2,14 (m, 5H), 1,68 (m, 1H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_5$ : 439,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 439,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto Y: Preparado usando el Método X:**

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,37 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,35 (m, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,26 (m, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6\text{P}$ : 567,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 567,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 18: Preparado usando el Método XII:**

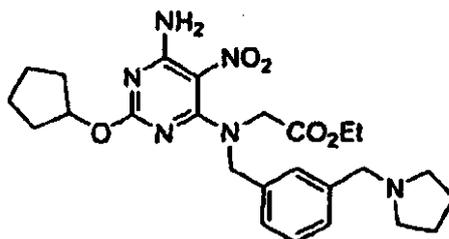
25



30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,49 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,71 (d, 6 H, J = 11 Hz), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5\text{P}$ : 491,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 491,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



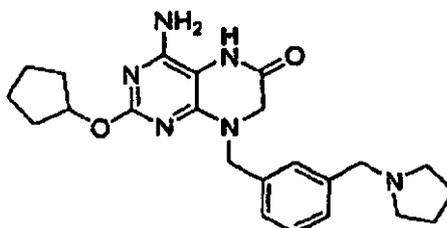
**Compuesto AB: Preparado usando el Método X:**



5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,23-7,34 (m, 4H), 5,20 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,58 (m, 4H), 1,73-1,87 (m, 10H), 1,60 (m, 2H), 1,26 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$ : 499,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 499,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

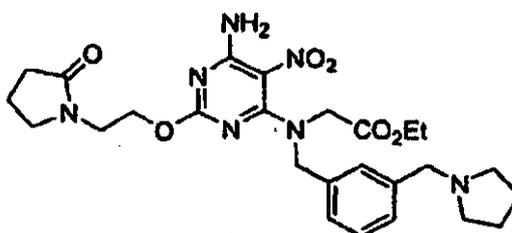
**Ejemplo 21: Preparado usando el Método XII:**

10



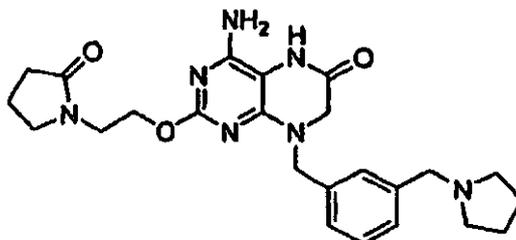
15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,60 (s, 1H), 7,47 (m, 3H), 5,40 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,86 (m, 4H), 1,82-1,75 (m, 3H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$ : 423,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 423,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto AC: Preparado usando el Método X:**



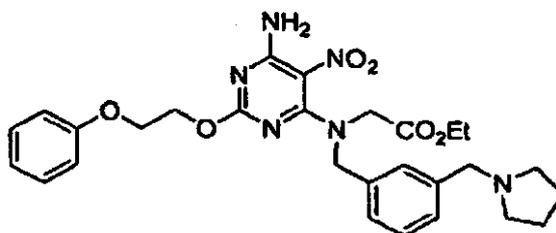
20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,40 (s, 2H), 7,33 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,36 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,21 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,54 (m, 4H), 2,81 (m, 4H), 2,36 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_6$ : 542,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 542,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

25 **Ejemplo 22: Preparado usando el Método XII:**



30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,54 (t, 2H,  $J = 5$  Hz), 3,45 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,37 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,02 (m, 4H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$ : 466,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 466,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

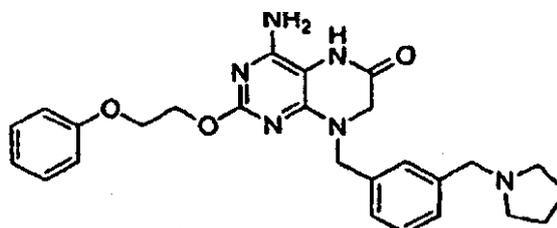
Compuesto AD: Preparado usando el Método X:



- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,47 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,27 (t, 2 H,  $J = 8$  Hz), 6,92 (m, 3H), 4,80 (s, 2H), 4,54 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 4,12-4,22 (m, 8H), 3,07 (m, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$ : 551,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 551,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

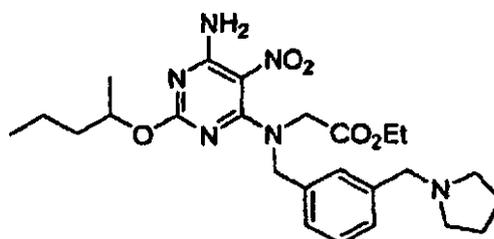
Ejemplo 23: Preparado usando el Método XII:

10



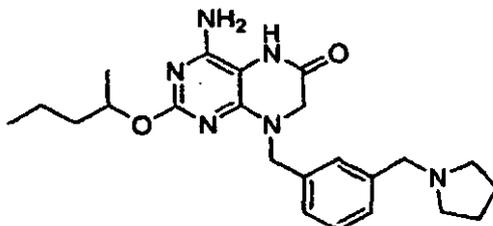
- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 3H), 7,24 (t, 2 H,  $J = 6$  Hz), 6,92 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,76 (s, ancho, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ , calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ : 475,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 475,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Compuesto AE: Preparado usando el Método X:

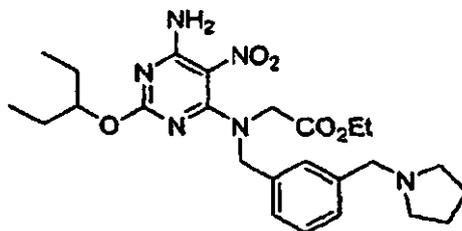


- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$ : 501,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 501,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

25 Ejemplo 24: Preparado usando el Método XII:



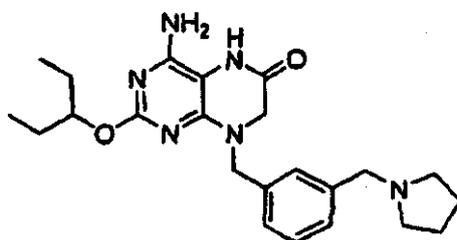
- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t,  $J = 7$  Hz, 3H) - [sales de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ : 425,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 425,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto AF: Preparado usando el Método X:**

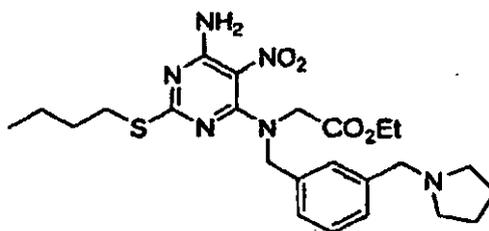
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,29-7,37 (m, 4H), 4,83 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,67 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 0,88 (t, 6 H,  $J = 7$  Hz). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$ : 501,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): Encontrado: 501,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 25: Preparado usando el Método XII:**

10



15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,60 (s, ancho, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, ancho, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 0,89 (m, ancho, 6H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ : 425,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): Encontrado: 425,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto AG: Preparado usando el Método X (indicada variación):**

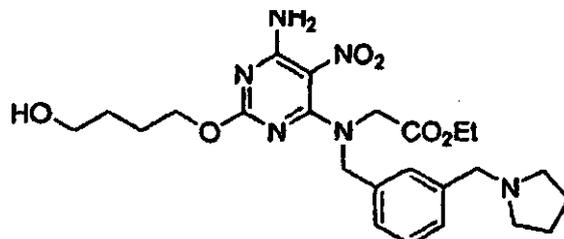
20 La reacción se realizó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sin TFA a 40 °C en un vial cerrado herméticamente. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,20-7,32 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,96 (t, 2 H,  $J = 7$  Hz), 2,54 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,26 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 0,90 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ : 503,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): Encontrado: 503,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

25

**Ejemplo 26: Preparado usando el Método XII:**

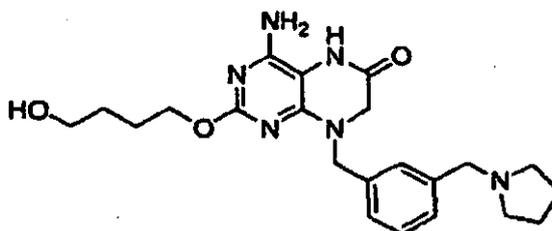
30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,61 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 0,78 (t,  $J = 7$  Hz, 3H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{OS}$ : 427,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): Encontrado: 427,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Compuesto AH: Preparado usando el Método X:



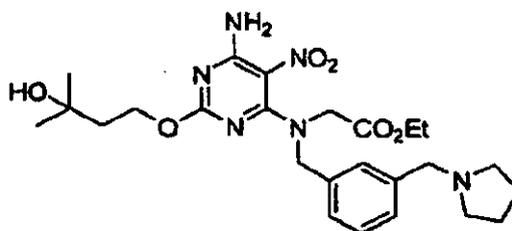
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,29-7,36 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,16-4,25 (m, 6H), 3,77 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,26 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$ : 503,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 503,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10 Ejemplo 27: Preparado usando el Método XII:



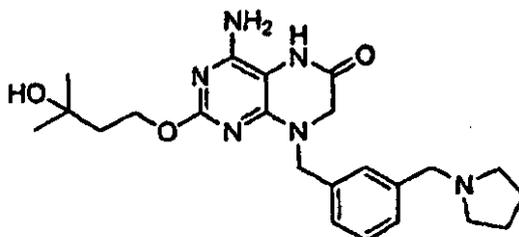
15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,45-7,60 (m, ancho, 4H), 4,96 (s, ancho, 2H), 4,44 (m, ancho, 2H), 4,19 (s, ancho, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,31 (s, ancho, 2H), 3,18 (m, ancho, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$ : 427,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 427,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Compuesto AI: Preparado usando el Método X:

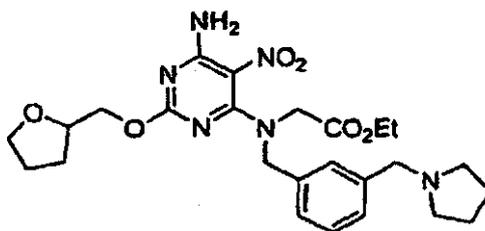


20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,27-7,34 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,35 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,20 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,82-1,89 (m, 6H), 1,26 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,22 (s, 6H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_6$ : 517,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 517,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

25 Ejemplo 28: Preparado usando el Método XII:



30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,47-7,64 (m, ancho, 4H), 4,94 (s, ancho, 2H), 4,57 (m, ancho, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,19 (s, ancho, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,19 (s, 6H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ : 441,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 441,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto AJ: Preparado usando el Método X:**

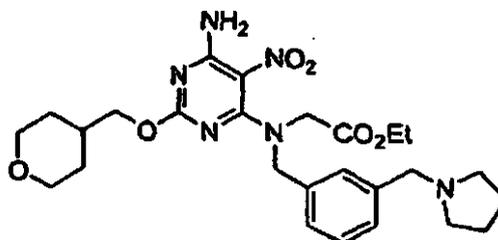
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,26-7,36 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,13-4,23 (m, 5H), 3,73-3,95 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,81-2,02 (m, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$ : 515,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 515,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 29: Preparado usando el Método XII:**

10



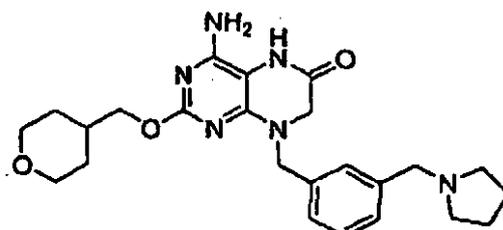
- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,37-4,47 (m, 4H), 4,18 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,70 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$ : 439,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 439,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto AK: Preparado usando el Método X:**

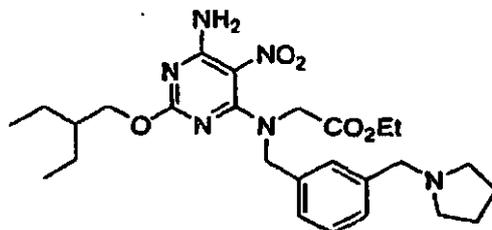
- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,24-7,34 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,05 (d,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,24-1,36 (m, 5H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_6$ : 529,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 529,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 30: Preparado usando el Método XII:**

25



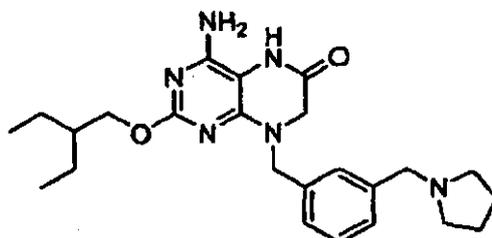
- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,40 (s, ancho, 2H), 4,29 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,34 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ : 453,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 453,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto AL: Preparado usando el Método X:**

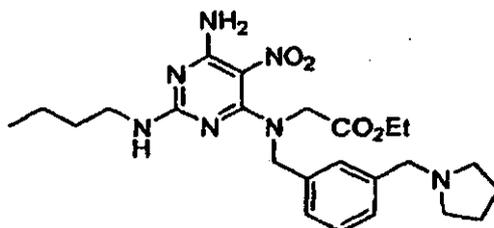
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,23-7,33 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (c, 2 H,  $J = 7$  Hz), 4,16 (s, 2H), 4,11 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (m, 4H), 1,28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 0,90 (t,  $J = 7$  Hz, 6H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_5$ : 515,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 515,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 31: Preparado usando el Método XII:**

10

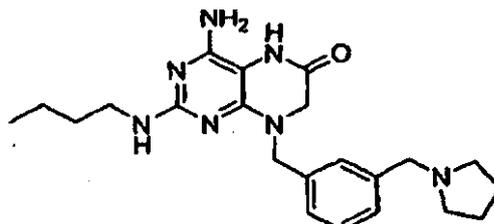


- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,34-4,39 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,42 (m, 4H), 0,90 (t,  $J = 7$  Hz, 6H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2$ : 439,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 439,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

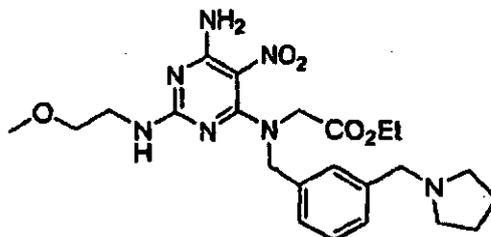
**Compuesto AM: Preparado usando el Método XIII:**

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,34-7,20 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,05-3,98 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,23 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,56-1,34 (m, 4H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,89 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4$ : 486,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 486,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 243,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

25

**Ejemplo 32: Preparado usando el Método XIV:**

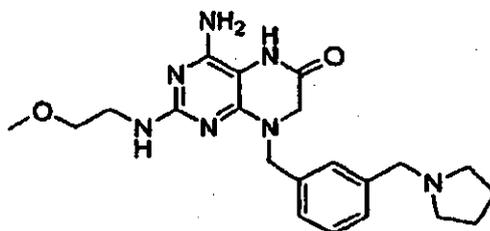
- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,56 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,86 (t,  $J = 7$  Hz, 3H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}$ : 410,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 410,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto AN: Preparado usando el Método XIII:**

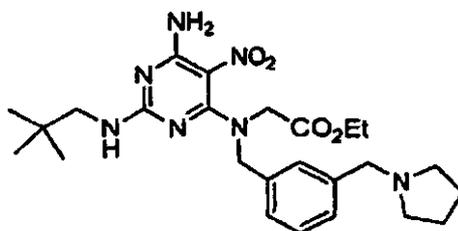
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,34-7,19 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,10-3,95 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_5$ : 488,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 488,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 244,6 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Ejemplo 33: Preparado usando el Método XIV:**

10

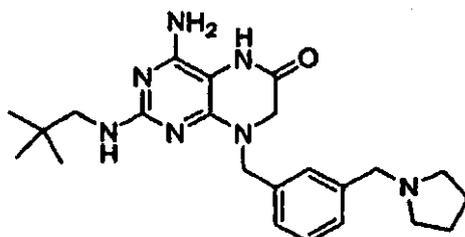


- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,57 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,32 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ : 412,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 412,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto AO: Preparado usando el Método XIII:**

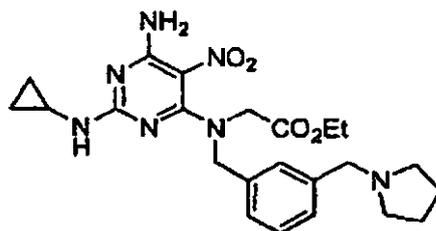
- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,34-7,19 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,15-3,96 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,41-3,16 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,96-0,62 (m, 2 líneas, ancho, 9H), LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ : 500,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 500,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 250,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

25

**Ejemplo 34: Preparado usando el Método XIV:**

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,56 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 0,87 (s, 9H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}$ : 424,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 424,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

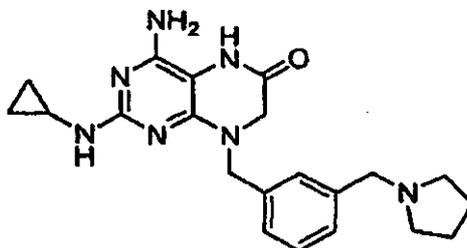
**Compuesto AP: Preparado usando el Método XIII:**



- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,36-7,20 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,07 (app. s, ancho, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,67 (m, 2H), 0,48 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_4$ : 470,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 470,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 235,6 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

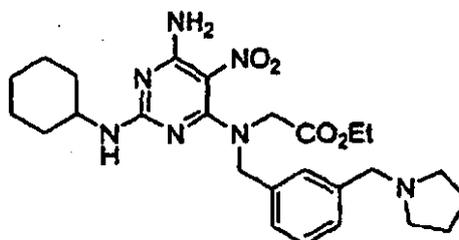
**Ejemplo 35: Preparado usando el Método XIV:**

10



- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 3H), 4,89 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,64 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}$ : 394,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 394,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

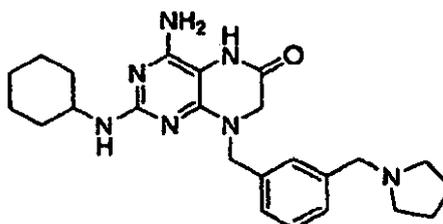
**Compuesto AQ: Preparado usando el Método XIII:**



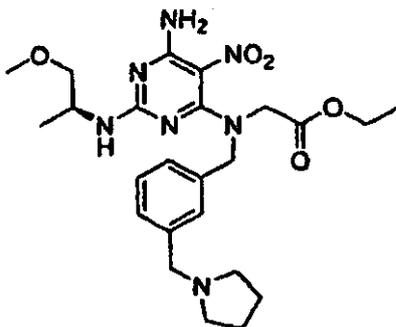
- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,34-7,20 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,18-3,95 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (m, 5H), 1,83-1,53 (m, 6H), 1,79 (m, 4H), 1,39-1,09 (m, 7H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ : 512,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 512,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 256,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Ejemplo 36: Preparado usando el Método XIV:**

25



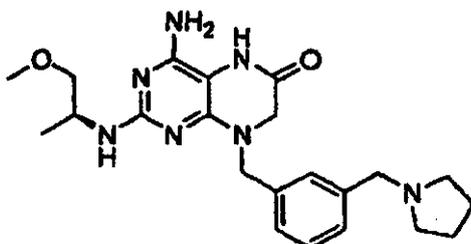
- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,55 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 4,87 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,25 (m, 6H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}$ : 436,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 436,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto AR: Preparado usando el Método XIII:**

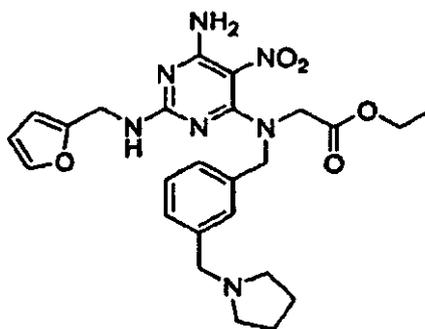
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,38-7,21 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,14-3,96 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,09 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_5$ : 502,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 502,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 251,6 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Ejemplo 37: Preparado usando el Método XIV:**

10

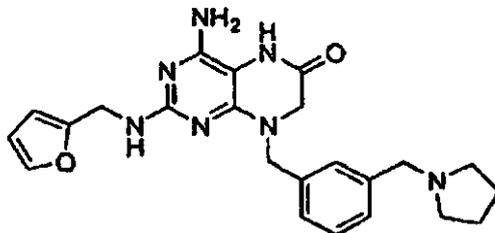


15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,55-7,40 (m, 4H), 4,91 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,42-3,29 (m, 1H), 3,37 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,16 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ : 426,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 426,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 213,6 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

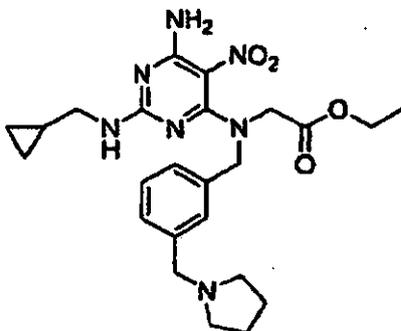
**Compuesto AS: Preparado usando el Método XIII:**

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,60-7,36 (m, 4H), 6,49 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,44 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 6,40-6,26 (m, 1H), 4,80-4,73 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 4,60-4,35 (m, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_5$ : 510,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 510,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 255,6 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

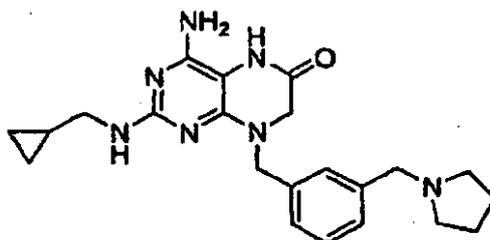
25

**Ejemplo 38: Preparado usando el Método XIV:**

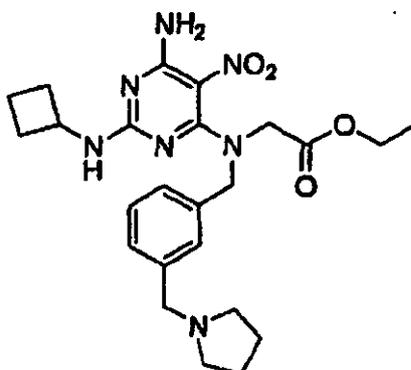
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,60-7,40 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 6,26 (app. d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,15 (app. d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ : 434,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 434,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 217,5 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

10 **Compuesto AT: Preparado usando el Método XIII:**

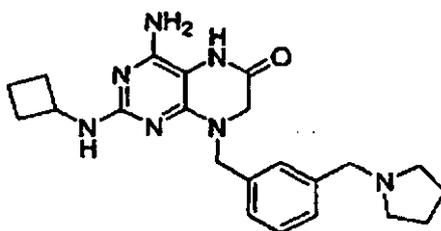
- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,36-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,06-3,85 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 0,90 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,13 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$ : 484,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 484,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 242,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Ejemplo 39: Preparado usando el Método XIV:**

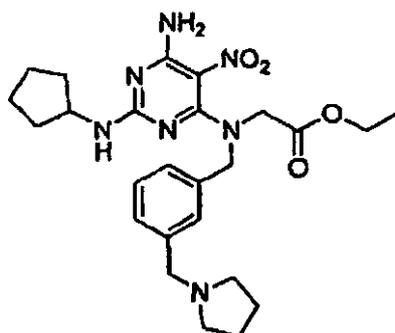
- 20  
25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,54-7,44 (m, 4H), 4,91 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,18 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,06-0,97 (m, 1H), 0,48 (app. d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 0,19 (app. d,  $J = 5,5$  Hz, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}$ : 408,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 408,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 204,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Compuesto AU: Preparado usando el Método XIII:**

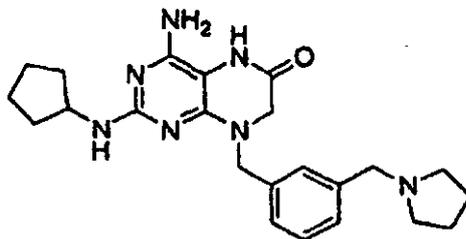
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,34-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,15-3,99 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (quint.,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$ : 484,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 484,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 242,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**10 Ejemplo 40: Preparado usando el Método XIV:**

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,50-7,40 (m, 4H), 4,80 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,22 (quint.,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 4H), 1,68 (quint.,  $J = 8,9$  Hz, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}$ : 408,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 408,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 204,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Compuesto AV: Preparado usando el Método XIII:**

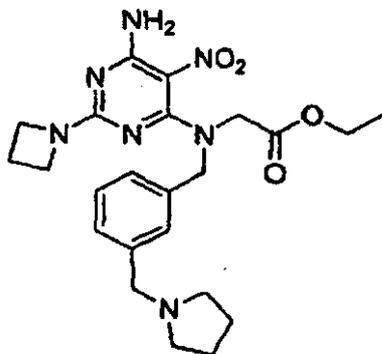
- 20  
25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  7,34-7,19 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,20 (quint.,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,15-3,96 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,75-3,62 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,98-1,58 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (m, 4H), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ : 498,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 498,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 249,8 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Ejemplo 41: Preparado usando el Método XIV:**

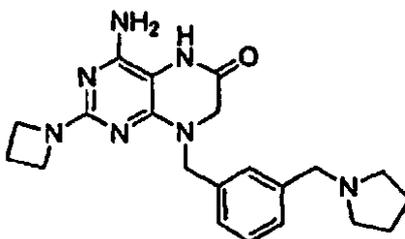
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,51-7,40 (m, 4H), 4,92 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,79-1,63 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 4H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}$ : 422,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 422,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 211,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Compuesto AW: Preparado usando el Método XIII:**

10

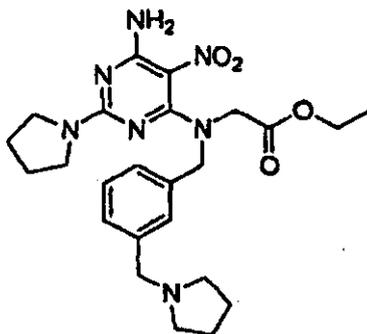


15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,40-7,20 (m, 4H), 4,76-4,71 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 4,20-3,96 (m, 4H), 4,18 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,73-3,65 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,30 (quint., J = 7,3 Hz, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4$ : 470,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 470,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 235,6 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Ejemplo 42: Preparado usando el Método XIV:**

20

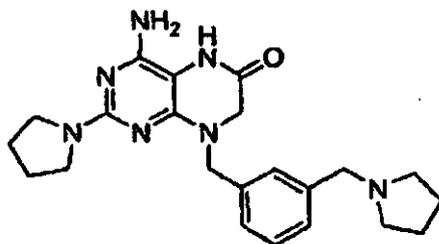
25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,50-7,40 (m, 4H), 4,94 (s, 0,5H), 4,37 (s, 1H), 4,21 (app. t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,09 (s, 0,5H), 4,05 (s, 1H), 3,60-3,48 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}$ : 394,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 394,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 197,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Compuesto AX: Preparado usando el Método XIII:**

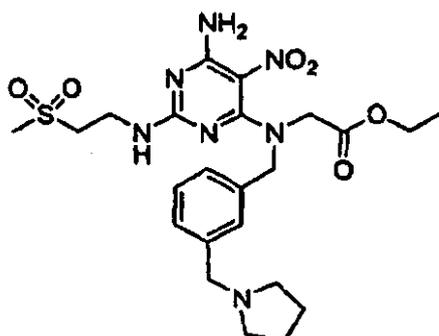
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,36-7,19 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$ : 484,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 484,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 242,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Ejemplo 43: Preparado usando el Método XIV:**

10

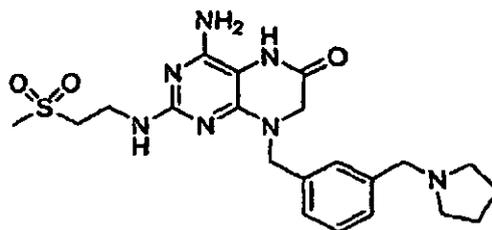


15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,58-7,43 (m, 4H), 4,99 (s, 0,5H), 4,89 (s, 0,5H), 4,35 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,62-3,45 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,15-1,80 (m, 6H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}$ : 408,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 408,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 204,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Compuesto AY: Preparado usando el Método XIII:**

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,36-7,19 (m, 4H), 4,80-4,70 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,14-3,95 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,62 (s, ancho, 2H), 3,44-3,16 (m, 2H), 3,02-2,86 (m, ancho, 2 líneas, 3H), 2,53 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$ : 536,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 536,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 268,5 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

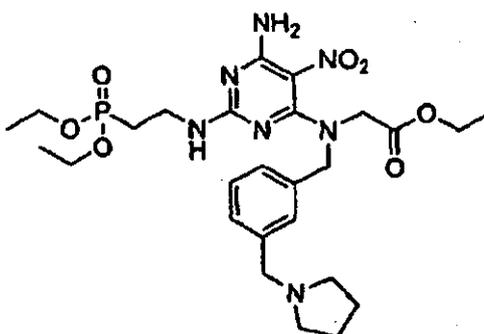
25

**Ejemplo 44: Preparado usando el Método XIV:**

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,60-7,40 (m, 4H), 4,92 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,81 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,40-3,26 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 2H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ : 460,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 460,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 230,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

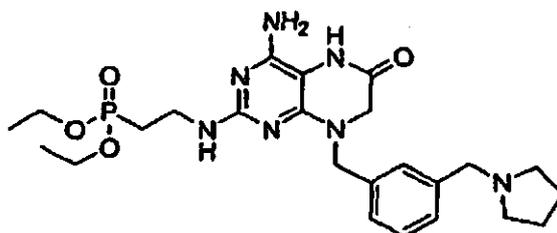
**Compuesto AZ: Preparado usando el Método XIII:**

10



15

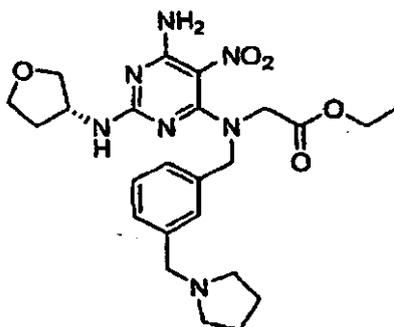
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,36-7,19 (m, 4H), 4,80-4,68 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,05 (c,  $J = 7,0$  Hz, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,20-1,93 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_7\text{P}$ : 594,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 594,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 297,6 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Ejemplo 45: Preparado usando el Método XIV:**

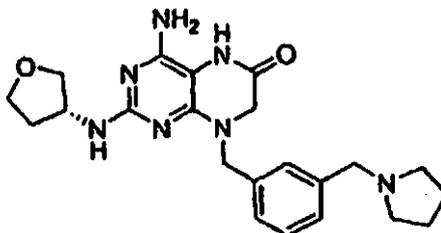
20

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,60-7,40 (m, 4H), 5,03 (s, 0,5H), 4,93 (s, 0,5H), 4,36 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,07-3,92 (m, 4H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,30-1,90 (m, 6H), 1,34-1,19 (m, 6H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4\text{P}$ : 518,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 518,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 259,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

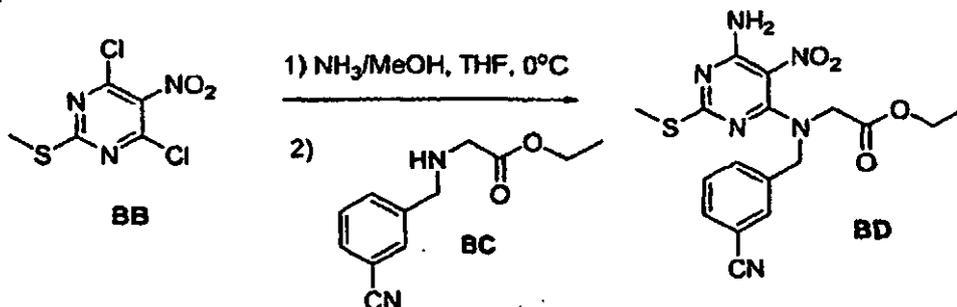
25

**Compuesto BA: Preparado usando el Método XIII:**

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,38-7,21 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,08-3,96 (m, ancho, 2 líneas, 2H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 2,22-2,06 (m, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,24 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_6$ : 500,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 500,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 250,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

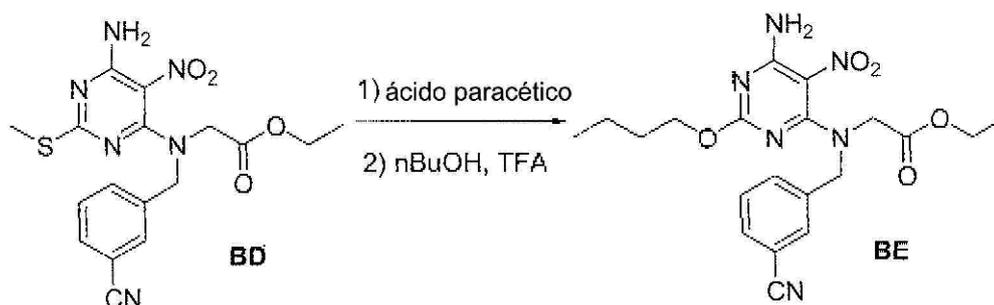
10 **Ejemplo 46: Preparado usando el Método XIV:**

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,60-7,40 (m, 4H), 4,95 (s, 0,5H), 4,37 (s, 1,5H), 4,10 (s, 1,0H), 3,91 (app. c,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 3,81-3,73 (m 2H), 3,65 (app. dd,  $J = 7,3$  Hz, 2,2 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,20-3,08 (m, 3H), 2,25-1,85 (m, 6H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ : 424,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 424,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 212,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Esquema 21:**

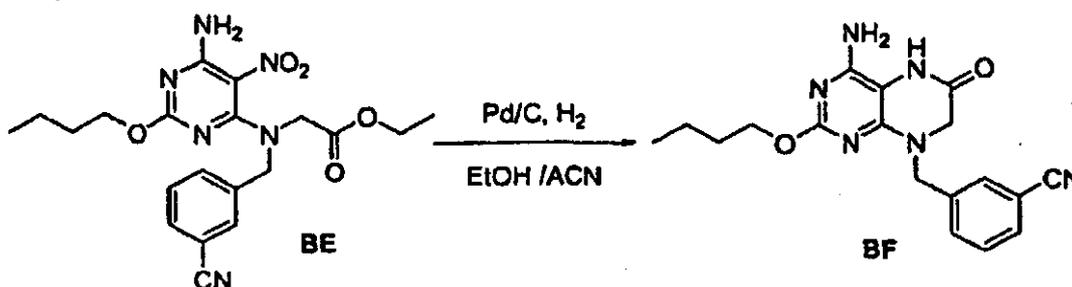
- 20
- Método XVII:** Se disolvió **BB** (2,4 g, 10 mmol) en THF anhidro (40 ml) y se agitó en una atmósfera de  $\text{N}_2$  (g) en un baño de hielo. Se añadió gota a gota  $\text{NH}_3$  7 N en una solución MeOH (1,6 ml, 11 mmol) durante 5-10 minutos. La reacción se agitó durante 60 minutos. Se disolvió **BC** (2,2 g, 10 mmol) en THF anhidro (4 ml) y se añadió en porciones a la reacción durante 5-10 minutos. Se añadió en porciones DIPEA (1,7 ml, 10 mmol) durante 5-10 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (ac) (2x), seguido de  $\text{NaCl}$  (ac) saturado. El extracto orgánico se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El producto resultante se redisolvió en una pequeña cantidad de EtOAc y se añadió hexanos para dar un sólido, que se recogió y se secó a alto vacío para dar **BD** (3,7 g, 9,2 mmol). RMN de  $^1\text{H}$ : 300 MHz, ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8,05 (s, ancho, 2H), 7,78-7,52 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,17-4,08 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,17 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ : 403,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 403,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
- 25
- 30

Esquema 22



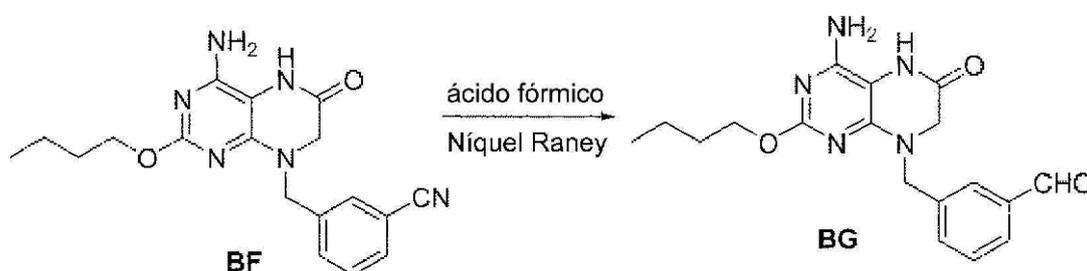
**Método XVIII:** Se disolvió **BD** (1 g, 2,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) y se agitó en una atmósfera de  $N_2(g)$  en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución al 32 % de ácido peracético (2,1 ml, 10 mmol) durante 10 minutos. Se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de  $Na_2S_2O_3(ac)$  y se agitó durante 5-10 minutos. Se extrajo con EtOAc. Después, el extracto orgánico se lavó con  $NaCl(ac)$  saturado, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El material resultante se mezcló con nBuOH (15 ml) y TFA (963  $\mu$ l, 12,5 mmol) y después se agitó a 100 °C durante 2-3 horas. Se concentró a presión reducida. Se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada de  $NaHCO_3(ac)$  (2x), seguido de  $NaCl(ac)$  saturado. El extracto orgánico se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó con columna de gel de sílice Combiflash (EtOAc 0-40 % en hexanos) para dar **BE** (830 mg, 1,95 mmol). RMN de  $^1H$ : 300 MHz, ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,68-7,47 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 4,25-4,17 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,29 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{20}H_{24}N_6O_5$ : 429,2 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 429,0 ( $M+H^+$ ).

Esquema 23:



**Método XIX:** Se disolvió **BE** (650 mg, 4,54 mmol) en EtOH y acetonitrilo. Se añadió Pd al 10 %/C y se agitó en una atmósfera de  $H_2(g)$  durante 18 horas. Se añadió  $HCl(ac)$  0,5 M (5 ml) y se filtró a través de Celite. Se concentró a presión reducida para dar **BF** (585 mg, 1,5 mmol). Se purificó por HPLC prep. RMN de  $^1H$ : 300 MHz, ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,70 (s, 1H), 7,78-7,54 (m, 4H), 6,23 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,04 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{18}H_{20}N_6O_2$ : 353,2 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 353,1 ( $M+H^+$ ).

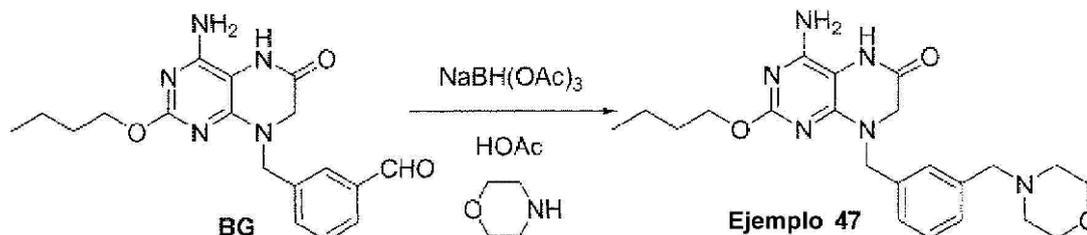
Esquema 24



**Método XX:** Se disolvió **BF** (176 mg, 0,5 mmol) en ácido fórmico (2 ml). Se añadió Níquel Raney y se agitó a 80 °C durante 90 minutos. Se filtró a través de Celite y se lavó con ácido fórmico. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x), una solución saturada de  $NaHCO_3(ac)$  (2X), seguido de  $NaCl(ac)$  saturado. El extracto orgánico se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó con columna de gel de sílice Combiflash (MeOH al 0-10 % en DCM) para dar **BG** (40 mg, 0,11 mmol). RMN de  $^1H$ : 300 MHz, ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,99 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,84-7,57 (m, 4H), 6,23 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{18}H_{21}N_5O_3$ : 356,2 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 356,0 ( $M+H^+$ ).

## Esquema 25

## Ejemplo 47



5

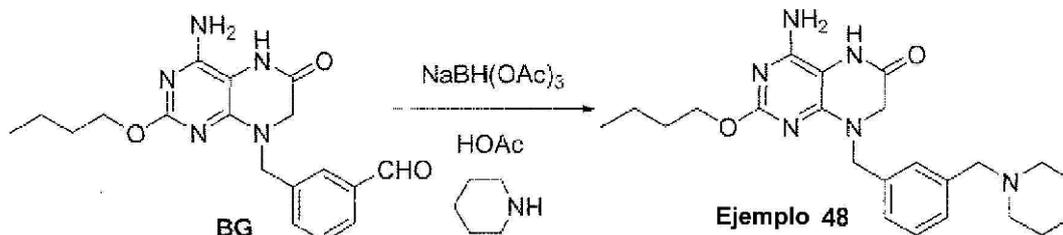
**Método XXI:** Se mezcló **BG** (20 mg, 0,056 mmol) con acetonitrilo anhidro (500  $\mu$ l). Se añadió morfolina (15  $\mu$ l, 0,169 mmol) y HOAc (10  $\mu$ l, 0,189 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (36 mg, 0,169 mmol) y se agitó durante 3 horas. Se añadió más morfolina (15  $\mu$ l, 0,169 mmol) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (36 mg, 0,169 mmol) y se agitó durante 16 horas. Se añadió MeOH y se agitó durante 5-10 minutos. Se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$  (2x), seguido de  $\text{NaCl}(\text{ac})$  saturado. El extracto orgánico se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó con Prep HPLC para dar el **Ejemplo 47** (15 mg, 0,035 mmol). RMN de  $^1\text{H}$ : 300 MHz, (Metanol- $d_4$ )  $\delta$ : 7,72 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,46 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,05-3,82 (m, 4H), 3,35-3,15 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ : 427,2 (M+H $^+$ ); Encontrado: 427,1 (M+H $^+$ ).

10

15

## Esquema 26

## Ejemplo 48



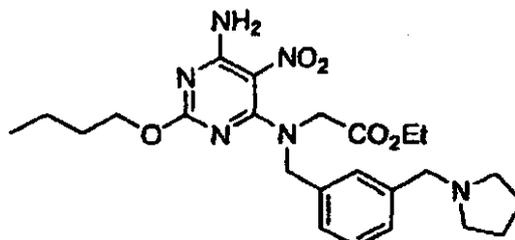
20

Se mezcló **BG** (20 mg, 0,056 mmol) con acetonitrilo anhidro (5 ml). Se añadió piperidina (55  $\mu$ l, 0,56 mmol) y HOAc (16  $\mu$ l, 0,28 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (59 mg, 0,28 mmol) y se agitó durante 3 horas. Se añadió más piperidina (55  $\mu$ l, 0,56 mmol) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (59 mg, 0,28 mmol) y se agitó durante 48 horas. Se añadieron MeOH y HCl(ac) 0,5 M. Se concentró a presión reducida. Se purificó con HPLC prep. para dar el **Ejemplo 48** (13,8 mg, 0,033 mmol). RMN de  $^1\text{H}$ : 300 MHz, (Metanol- $d_4$ )  $\delta$ : 7,51-7,45 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,18 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,14 (s, ancho, 4H), 1,82-1,67 (m, 8H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ : 425,3 (M+H $^+$ ); Encontrado: 425,2 (M+H $^+$ ).

25

30

**Compuesto BH:** Preparado usando el Método X:

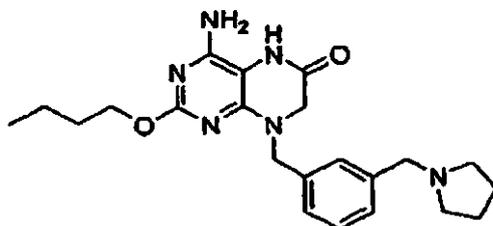


35

**Etil- $\text{N}_a$ -[4-amino-2-n-butoxi-5-nitropirimidin-6-il], $\text{N}_a$ -[3'-(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-glicinato:**  
 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,24-7,31 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,14-4,23 (m, 6H), 3,62 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$ : 487,6 (M+H $^+$ ); Encontrado: 487,2 (M+H $^+$ ).

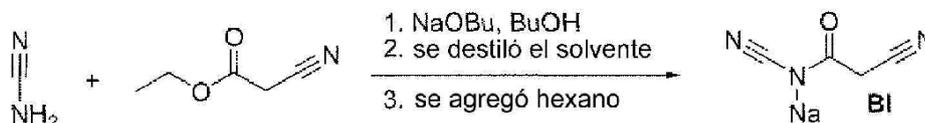
40

## Ejemplo 49: Preparado usando el Método XII:



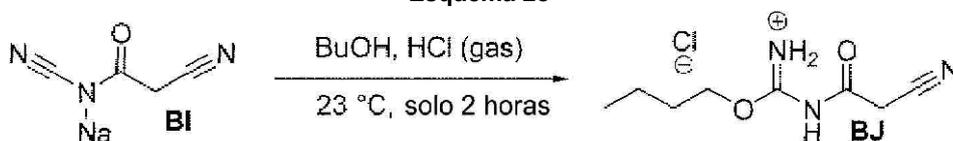
- 5 **4-amino-2-n-butoxi-8-[3'-(pirrolidin-1''-ilmetil)-bencil]-5,6,7,8-tetrahydropteridin-6-ona:** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,44 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,02-2,17 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$ : 411,5 (M+H $^+$ ); Encontrado: 411,3 (M+H $^+$ ).

## 10 Esquema 27

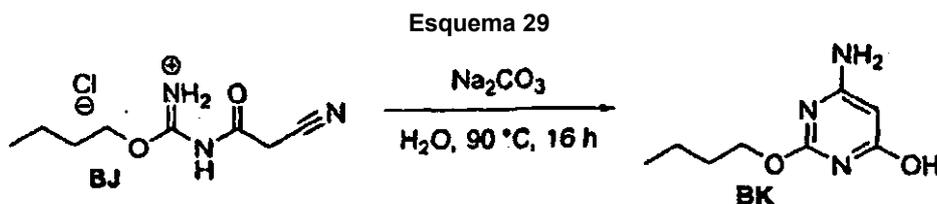


- 15 **Método XXII: Cianoacetilcianamida, sal monosódica (Compuesto BI).** En un matraz de fondo redondo de 3,0 l, una solución de cianamida (50,0 g, 1,19 mol), cianoacetato de etilo (126,4 ml, 1,19 mol) y n-BuOH anhidro (1,00 l ml) se trató con NaOBu al 20 % p/p /BuOH (571 ml, 1,19 mmol) a 23 °C. La reacción se agitó vigorosamente y se volvió turbia y espesa. Después de 12-16 h, la reacción se equipó con un cabezal de destilación. El brazo lateral del cabezal de destilación se equipó con un condensador largo de reflujo (circulación de agua). Al final del condensador, se unió un adaptador de vacío Claisen y se condujo a un matraz receptor (2,0 l f.r., enfriado en un baño de hielo). Todas las juntas de vidrio esmerilado se engrasaron y sujetaron. Se aplicó un vacío de 10 mmHg o menos al sistema a 23 °C (sucedieron algunas pequeñas sacudidas. Se empleó una trampa de dedo frío de hielo seco acetona para capturar los vapores no condensados). Una vez que las sacudidas se volvieron mínimas, la reacción se calentó externamente a 45-60 °C (baño de aceite o agua), y el disolvente se retiró por destilación (1,1 l). El vacío se liberó, y mientras el sistema todavía estaba caliente, se añadieron hexanos (2,0 l). El sistema se dejó enfriar a 23 °C y se observó un precipitado. La suspensión se filtró sobre fritas de vidrio grueso para capturar el sólido. La torta de filtro se lavó con hexanos mientras la succión estuvo apagada (2 x 250 ml; agitar cada vez la torta/hexanos, después volver a encender la succión). Después, la torta se secó en un horno de vacío a 40-45 °C durante una noche, proporcionando cianoacetilcianamida, sal monosódica (128,14 g, rendimiento del 82 %) en forma de un polvo ligeramente higroscópico de flujo libre. El polvo se puso inmediatamente en una jarra de vidrio y se almacenó en un desecador.

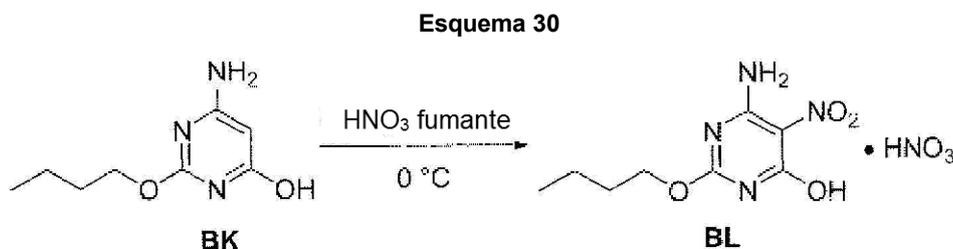
## 30 Esquema 28



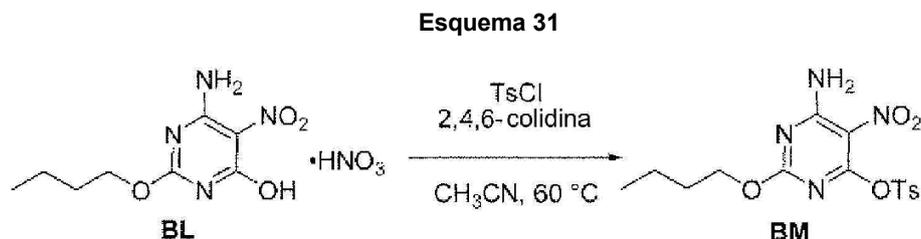
- 35 **Método XXIII: Cloruro de N-cianoacetil-butylisouronio (Compuesto BJ).** Una suspensión de cianoacetilcianamida, sal monosódica **B1** (20,0 g, 153 mmol) en n-BuOH (300 ml) se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 100 ml, 400 mmol). Durante la adición, la suspensión se volvió más coloidea y hubo una ligera exotermia a una temperatura interna de 35 °C, después la reacción cambió a una consistencia más espesa. Después de 2 h, se añadió cuidadosamente (efervescencia)  $\text{NaHCO}_3$  ac. al 10 % p/v (200 ml) hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó 7,5. La fase orgánica se recogió, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se filtró sobre fritas de vidrio, después se transfirió a una matraz de fondo redondo de 500 ml. La retirada por destilación de 330 ml de disolvente de la fase orgánica seca se consiguió usando el procedimiento anterior (etapa 1, presión -10 mmHg, temperatura del baño 60 °C). El residuo de tipo jarabe espeso contenía cloruro de N-cianoacetil-butylisouronio en bruto, **BJ**, que era inestable y se usó directamente en la siguiente reacción.



**Método XXIV: 4-amino-2-butoxi-6-hidroxipirimidina (Compuesto BK).** Una emulsión de todo el cloruro de N-cianoacetil-butylisouronio **BJ** en bruto (33,35 g, 153 mmol) en una mezcla de dioxano y n-BuOH (-70 ml) se trató con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. al 10 % p/v (200 ml) y se agitó vigorosamente a 90 °C durante 16 h. Después, la reacción se dejó enfriar a 23 °C durante la siguiente hora. Se formó un precipitado semicristalino de color blanco. Después, el sistema se enfrió a 0 °C durante 3 h y el precipitado de color blanco-pardo se recogió sobre fritas de vidrio grueso. La torta de filtro se lavó con hexano (2 x 50 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C, dando el producto deseado **BK** (14,1 g, rendimiento del 50 % en 2 etapas). Después, la fase acuosa neutralizada se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml). Los extractos se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color pardo. Después de reposar a 23 °C durante una noche, el aceite se solidificó. El sólido pegajoso se trituró con hexano (50 ml) y se filtró. Se probó que el sólido recogido era más cantidad de producto puro (1,17 g, rendimiento del 4 %). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 11,16 (s, ancho, 1H), 6,29 (s, ancho, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,23 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7 Hz, 3H).



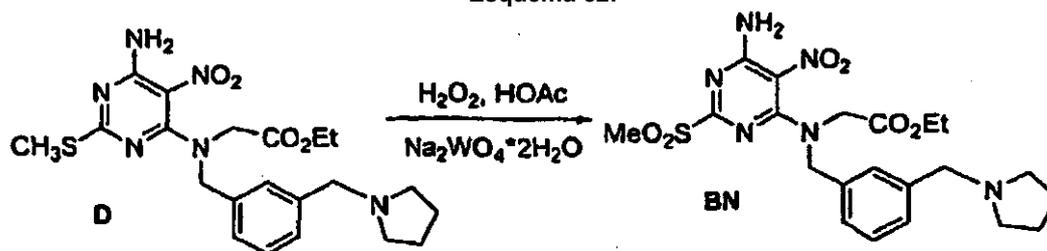
**Método XXV: 4-Amino-2-butoxi-5-nitro-6-hidroxipirimidina, BL (sal nitrato y base libre).** Un matraz de 50 ml que contenía  $\text{HNO}_3$  acuoso fumante (18 ml) a 0 °C se trató con 4-amino-2-butoxi-6-hidroxipirimidina **BK** (8,00 g) mediante un embudo de adición de sólidos en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La pirimidina se añadió a una velocidad de aprox. 266 mg cada minuto durante un periodo de 30 min. La reacción pasó de amarillo a rojo intenso. Una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h más. Después, la reacción se añadió lentamente a una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml cada uno) a 0 °C. Después de que se completara la adición, la reacción diluida se dejó en agitación durante 30 min. Se formó un precipitado de color rosa y se recogió mediante filtración al vacío. Los análisis de LCMS y RMN de  $^1\text{H}$  en DMSO (idénticos a los valores posteriores) revelaron que el compuesto era la sal mononitrato del producto (6,63 g, rendimiento del 52 %). La fase orgánica se recogió. La fase ac. se extrajo exhaustivamente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (porciones de 100 ml) hasta que la fase acuosa no mostró trazas de producto. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. EL residuo se purificó sobre gel enjuagando (Eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH de 100/0 a 80/20. gradiente lineal), dando el producto deseado **BL** en forma de una base libre (2,02 g, rendimiento del 20 %) (polvo de color amarillo). RMN de  $^1\text{H}$  (base libre o sal nitrato, DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 12,07 (s, ancho, 1H), 8,83 (s, ancho, 1H), 8,77 (s, ancho, 1H), 4,36 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H).



**Método XXVI: 4-Amino-2-butoxi-5-nitro-6-(para-toluenesulfonilo)pirimidina (BM).** Una solución de 4-amino-2-butoxi-5-nitro-6-hidroxipirimidina **BL** (forma de sal nitrato, 8,00 g, 27,5 mmol, 1,00 equiv., véase nota más adelante) en acetonitrilo (80,0 ml) se trató con 2,4,6-colidina (destilada al vacío a partir de NaH, 10,90 ml, 82,4 mmol, 3,00 equiv.), seguido de  $\text{TsCl}$  (26,21 g, 0,138 mol, 5,00 equiv.). La reacción se agitó durante 4 h a 60 °C. En este punto, se observó un 95 % de conversión en el producto usando LC-MS como método analítico (Agua/Acetonitrilo (con traza de AcOH) 95:5-2:98 en una columna gemini C-18). La reacción se añadió gota a gota a una mezcla a 0 °C de  $\text{H}_2\text{O}$  (400 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml). Después de 10 min, la mezcla se extrajo (3 x 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Todas las fases orgánicas se

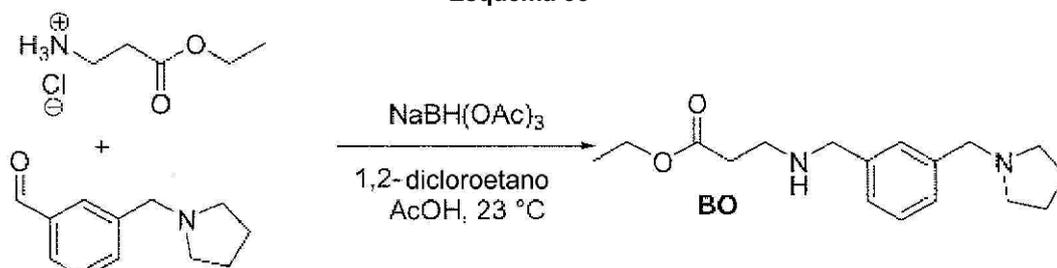
combinaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a un volumen total de 50 ml. La solución de producto en bruto se purificó cargándola directamente en una columna de 330 g del gel de sílice, seguido de cromatografía (Eluyente hexano/EtOAc 9:1  $\rightarrow$  0:100), dando **BM** semipuro contaminado con 2,4,6-colidina. El sólido oleoso se recogió en hexano (50 ml) y se agitó, después se filtró sobre fritas de vidrio. La torta de filtro se lavó con varias porciones de 30 ml de hexano hasta que no hubo presente más colidina, dando el producto puro **BM** (5,44 g, rendimiento del 52 %). Se obtuvo RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$ , junto con análisis de LCMS. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,99 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,95 (s, ancho, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,19 (s, ancho, 1H), 4,26 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,73 (app. quint.,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,43 (app. sext.,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 0,96 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

Esquema 32:



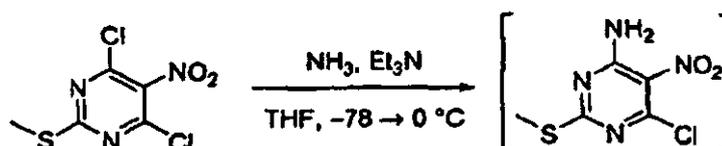
**Método XXVII: Etil- $\text{N}_a$ -[4-amino-2-metanosulfonil-5-nitropirimidin-6-il], $\text{N}_a$ -[3'-(pirrolidin-1'-ilmetil)-bencil]-glicinato (**BN**).** A una suspensión del sulfuro **D** (100 mg, 0,217 mmol) en EtOH (2,0 ml) se le añadió AcOH glacial (124  $\mu\text{l}$ , 2,17 mmol) y tungstato sódico dihidrato (21,5 mg, 65,1 mmol). La reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , y se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno ac. al 30 % (245  $\mu\text{l}$ , 2,17 mmol) durante un periodo de 2 min. Después de 9 h, la reacción se añadió a una solución a  $0^\circ\text{C}$  de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ac. al 10 % p/v (6 ml). Después de 5 min, la reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para dar un polvo de color amarillo, que contenía la sulfona **BN** y el sulfóxido correspondiente en forma de una mezcla 1:1 (45,5 mg, rendimiento del 43 % basado en masa de sulfona). En todos los procesos químicos posteriores, el sulfóxido y la sulfona reaccionaron de manera similar. RMN de  $^1\text{H}$  (sulfona,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,50-7,24 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,21 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 4H), 2,02-1,91 (m, 4H), 1,28 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$  (sulfona): 493,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 493,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Esquema 33



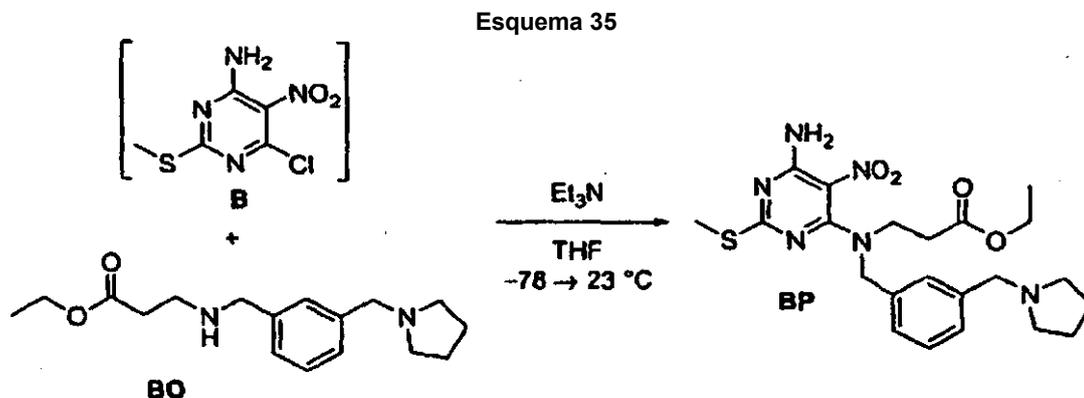
**Método XXVIII: Etil- $\text{N}_a$ -[3-(pirrolidin-1'-ilmetil)-bencil]- $\beta$ -alaninato (**BO**).** A una suspensión de clorhidrato de  $\beta$ -alaninato de etilo (890 mg, 6,39 mmol, 1,1 equiv.), 3-(pirrolidin-1'-ilmetil)-benzaldehído (1,10 g, 5,81 mmol, 1,0 equiv.),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,46 g, 11,6 mmol, (2,0 equiv.)), y 1,2-dicloroetano (7,0 ml) se le añadió AcOH glacial (830  $\mu\text{l}$ , 5,81 mmol, 1,0 equiv.) a  $23^\circ\text{C}$ . Para ayudar a la fluidez, se añadió más cantidad de 1,2-dicloroetano (500  $\mu\text{l}$ ). Después de 75 min, la reacción se detuvo cuidadosamente con HCl ac. 0,1 M, ajustando el pH a  $\sim 3$ . Después, se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. saturado hasta que el pH fue  $\sim 8$ . La reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 150 ml). Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color amarillo pálido **BO** (740 mg, rendimiento del 44 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,30-7,21 (m, 4H), 4,16 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,99 (s, ancho, 1H), 2,91 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,58-2,48 (m, 4H), 2,53 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 1,85-1,76 (m, 4H), 1,26 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ : 291,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 291,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Esquema 34



**Método XXIX: 4-Amino-6-cloro-2-metiltio-5-nitropirimidina (B).** A una solución de 4,8-dicloro-2-(metiltio)-5-nitropirimidina (3,53 g, 14,7 mmol) en THF (15 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,75 ml, 27,0 mmol), seguido de  $\text{NH}_3$  (7 N en MeOH, 1,80 ml, 12,86 mmol). Después, la reacción se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 1 h. La solución en bruto del producto **B** se usó inmediatamente en la siguiente reacción (Esquema 35).

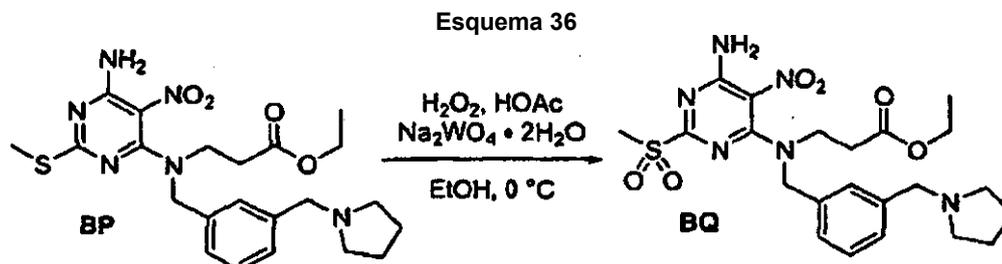
5



**Método XXX: Compuesto BP.** A una solución de 4-amino-6-cloro-2-(metiltio)-5-nitropirimidina (de la reacción previa anterior) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se le añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,75 ml, 27,0 mmol) y etil- $\text{N}_\beta$ -[pirrolidin-1'-ilmetil]- $\beta$ -alaninato (3,56 g, 12,3 mmol). La reacción se dejó calentar a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante una noche. La reacción se detuvo con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. saturado (exceso) y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (2x). Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando MeOH al 20 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (isocrático) como eluyente, para dar el producto **BP** (6,5 g, rendimiento no determinado debido a la presencia de un poco de disolvente). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,26-7,16 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 4,11 (c,  $J = 7,0\text{ Hz}$ , 2H), 3,74 (t,  $J = 7,0\text{ Hz}$ , 2H), 3,61 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (t,  $J = 7,0\text{ Hz}$ , 2H), 2,54-2,45 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,22 (t,  $J = 7,0\text{ Hz}$ , 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ : 475,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 475,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10

15

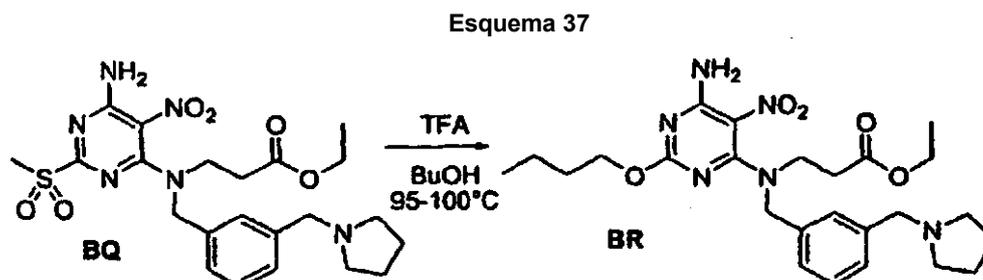


20

**Método XXXI: Compuesto BP.** A una solución del sulfuro **BP** (869 mg, 1,83 mmol), en EtOH absoluto (20 ml) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  se le añadió tungstato sódico dihidrato (180 mg, 0,550 mmol), seguido de AcOH glacial (590  $\mu\text{l}$ , 18,3 mmol). Finalmente, se añadió gota a gota  $\text{H}_2\text{O}_2$  ac. al 30 % (2,77 ml, 18,3 mmol). Una vez que se completó la reacción, se añadió gota a gota a una mezcla de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ac. al 10 % p/v (exceso relativo a  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después, la mezcla se extrajo repetidamente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color amarillo (3,0 g, el rendimiento no se determinó debido a que todavía había presente algo de AcOH glacial y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). El sólido en bruto **BQ** se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}$ : 507,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 507,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

25

30

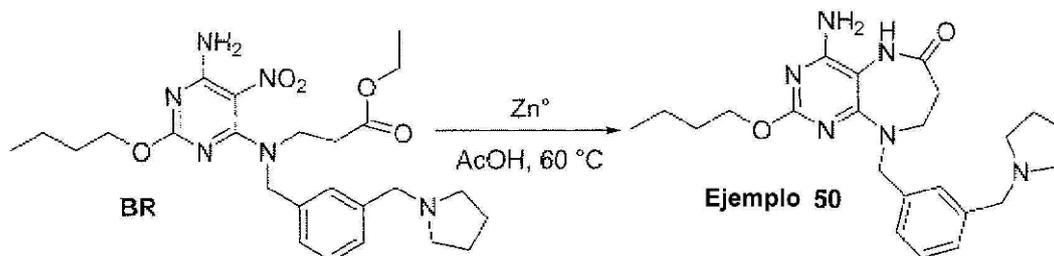


**Método XXXII: Compuesto BR.** Una solución de la sulfona **BQ** (producto en bruto de antes, masa neta 927 mg) en n-butanol (15 ml) se trató con TFA (420 ml) y se agitó a  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió más cantidad de TFA (280  $\mu\text{l}$ ) después de

35

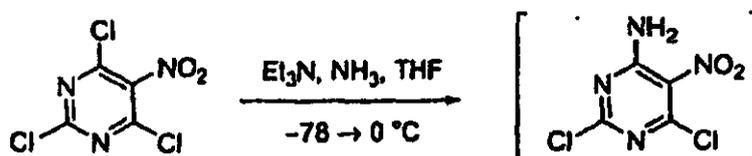
2,5 h, y la reacción se calentó a 100 °C. 3 Horas después, la reacción se detuvo con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8x), y todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando MeOH al 20 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (isocrático) como eluyente. Las fracciones que contenían el producto, que eran semipuras, se combinaron y se purificaron en una columna de fase inversa C-18 (primer eluyente: H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 100:0 → 0:100; segundo eluyente CH<sub>3</sub>CN/MeOH 100:0 → 0:100) dando el producto puro **BR** (59 mg, rendimiento no determinado). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7,26-7,06 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,24 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,52-2,43 (m, 4H), 1,81-1,74 (m, 4H), 1,74-1,58 (m, 2H), 1,50-1,33 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,0, 3H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 501,3 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 501,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Esquema 38: Ejemplo 50**



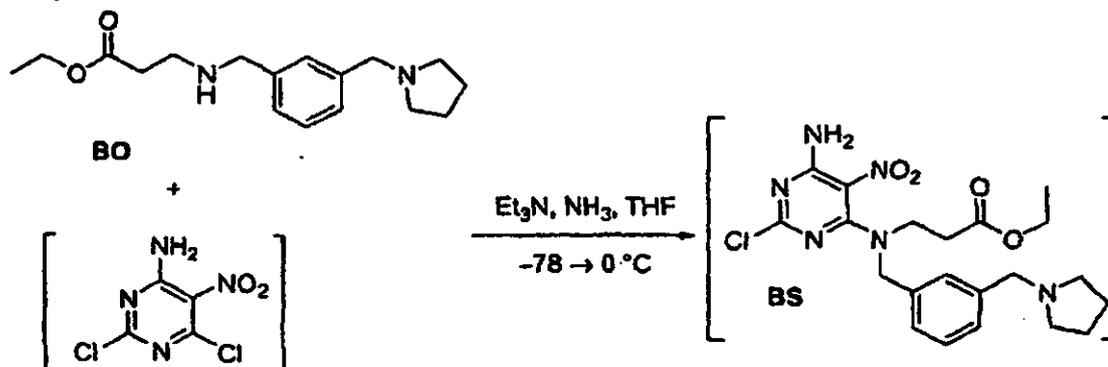
**Método XXXIII: Ejemplo 50.** Una suspensión del compuesto de nitrilo **BR** (5,0 mg) y polvo de zinc (6,5 mg) en AcOH glacial (500 µl) se calentó a 60 °C. Después de 1 h, se añadió más cantidad de polvo de zinc (6,5 mg), y se continuó calentando. 2 Horas más tarde, la reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (500 µl) y se purificó directamente en una columna sep-pak de fase inversa C-18 de 4,3 g (HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 100:0 → 0:100), dando el Ejemplo 50 (3,9 mg, rendimiento del 78 %) en forma de una sal de di-HCl. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,57-7,39 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,64 (app. quint., J = 6,5 Hz, 2H), 1,34 (app. sept., J = 7,0 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 425,3 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 425,3 (M+H<sup>+</sup>).

**Esquema 39**



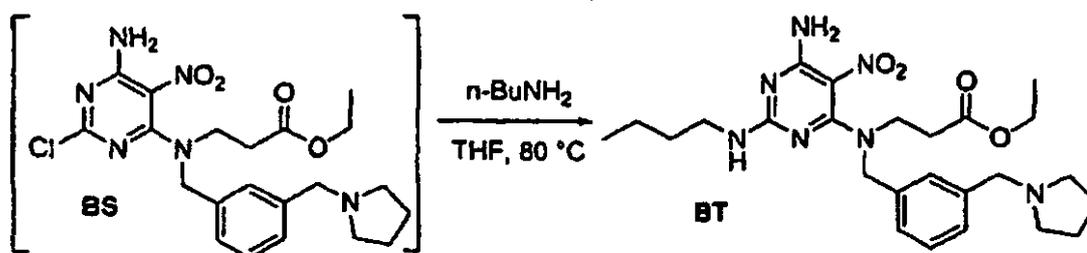
**Método XXXIV, Parte 1: 6-amino-2,4-dicloro-5-nitropirimidina.** Una solución de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (94 mg, 0,413 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -78 °C y se trató con Et<sub>3</sub>N (110 µl, 0,757 mmol), seguido de NH<sub>3</sub> (7 N en MeOH, 50 µl, 0,344 mmol). La reacción la reacción se calentó a 0 °C. Una vez que la TLC indicó la consumición completa del material de partida, la solución de producto en bruto se usó inmediatamente en la reacción posterior (Esquema 40).

**Esquema 40**



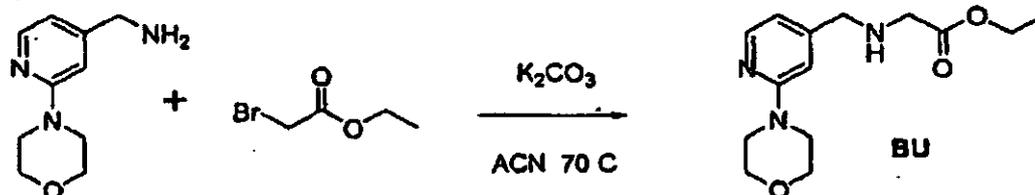
**Método XXXIV, Parte 2: Compuesto BS.** Una solución en bruto de 6-amino-2,4-dicloro-5-nitropirimidina (de la reacción anterior) se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (110  $\mu\text{l}$ , 0,757 mmol), seguido de una solución de Etil- $\text{N}_\beta$ -[3-(pirroldin-1'-ilmetil)-bencil]-B-alaninato (100 mg, 0,344 mmol) en THF (1,0 ml). La reacción se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de 80 min, la reacción mostró la conversión completa en **BS**. Una alícuota se analizó mediante LCMS. El resto de la solución se usó inmediatamente en la siguiente reacción posterior. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_4$ : 463,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 463,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$  para  $^{35}\text{Cl}$ ) y 465,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$  para  $^{37}\text{Cl}$ ).

Esquema 41



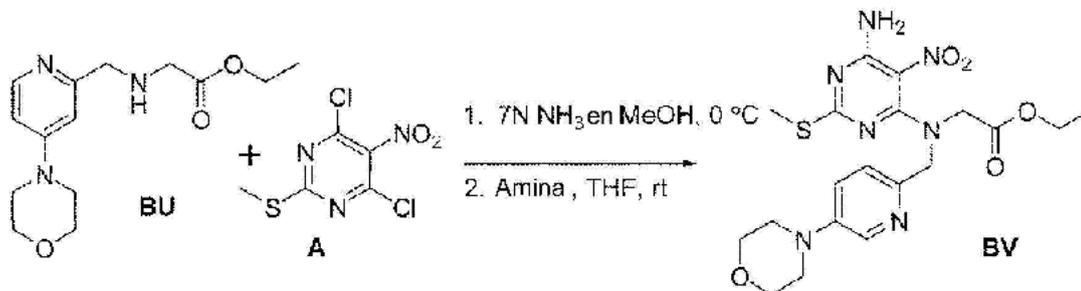
**Método XXXIV, Parte 3: Compuesto BT.** Una solución de la cloropirimidina BS en bruto (de la reacción anterior) en THF se trató con *n*-butilamina (170  $\mu\text{l}$ ) y se calentó a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de 2,5 h, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (100  $\mu\text{l}$ ) para mejorar la fluidez, y se continuó calentando. La reacción completada se cargó directamente en una columna de fase inversa C-18 y se sometió a cromatografía (eluyente: TFA ac. al 0,1 % p/v/ $\text{CH}_3\text{CN}$  100:0  $\rightarrow$  0:100), dando el producto **BT** puro (23,5 mg, rendimiento del 14 % en 3 etapas). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,32-7,14 (m, 4H), 4,64-4,61 (app. d, ancho,  $J = 5,5\text{ Hz}$ , 2H), 4,07 (c,  $J = 7,0\text{ Hz}$ , 2H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,69-1,24 (m, 4H), 1,20 (t,  $J = 7,0\text{ Hz}$ , 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ : 500,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 500,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Esquema 42



**Método XXXV: Compuesto BU.** Se disolvió (2-Morfolinopiridin-4-il)metilamina (900 mg, 4,657 mmol) en acetonitrilo y se combinó con carbonato potásico sólido (2,52 g, 18,23 mmol), seguido de calentamiento a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después, se añadió etil-2-bromoacetato (566  $\mu\text{l}$ , 5,114 mmol) durante 10-15 minutos y la mezcla se continuó agitando a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 45 min, en donde se observó la consumición del MP por análisis de HPLC. La mezcla se retiró de la fuente de calor, se dejó enfriar a TA y se diluyó con EtOAc (100 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$ . La reacción se lavó con salmuera (3x) y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto deseado **BU** se obtuvo con un rendimiento del 84,4 % y se usó sin purificación.

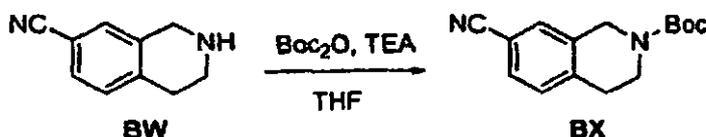
Esquema 43



**Método XXXVI: Compuesto BV.** La dicloropirimidina A (1,0715 g, 4,502 mmol) se disolvió en 25 ml de THF y se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió  $\text{NH}_3$  (3,5 equiv.) y la mezcla se dejó en agitación en frío durante 1 h. Después, se añadió gota a gota el aminoéster (1,22 g, 4,37 mmol) en forma de una solución en 10 ml de THF durante 10-15 minutos, y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se detuvo con la adición de agua, se diluyó con EtOAc y el pH se ajustó a  $\text{pH} = 8$  usando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido. La mezcla se lavó con agua, se lavó con salmuera, después se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. Después, el producto en bruto se sometió a cromatografía

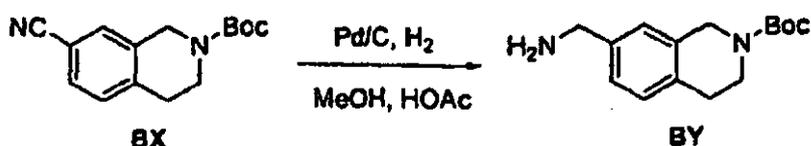
sobre sílice con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH al 20 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en 10-15 volúmenes de columna para dar **BV**.

Esquema 44



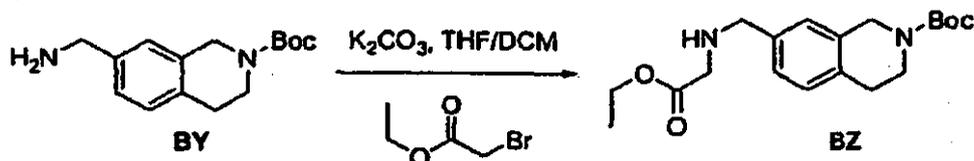
5 **Método XXXVII: Compuesto BX.** El compuesto **BW** (500 mg, 3,16 mmol) se añadió a THF (15 ml). A esto se le añadió trietilamina (659  $\mu$ l, 4,74 mmol). Se añadió en porciones una solución de Boc anhídrido (759 mg, 3,48 mmol) en THF. La mezcla se agitó durante 2 horas. Después de esto, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>(ac) saturado (2x), seguido de ácido cítrico (ac) al 5 % y después NaCl(ac) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó con cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en hexanos) para dar **BX** (751 mg, 2,9 mmol). RMN de <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7,44-7,25 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,67 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

Esquema 45



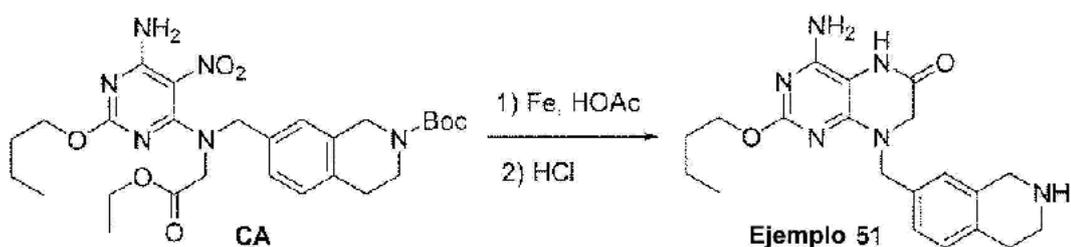
15 **Método XXXVIII: Compuesto BY.** El compuesto **BX** (751 mg, 2,9 mmol) se disolvió en MeOH. A esto se le añadió HOAc (300  $\mu$ l) y Pd al 10 %/C. La mezcla se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>(ac) saturado (2x), seguido de NaCl(ac) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para dar **BY** (474 mg, 1,47 mmol). RMN de <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7,13 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 206,1 (M-tBu+H<sup>+</sup>); Encontrado: 206,8 (M-tBu+H<sup>+</sup>)

Esquema 46



25 **Método XXXIX: Compuesto BZ.** El compuesto **BY** (474 mg, 1,47 mmol) se añadió a THF anhidro (15 ml). A esto se le añadió carbonato potásico y la reacción se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de bromoacetato de etilo en THF anhidro. A esto se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 ml) y la mezcla se agitó durante 48 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>(ac) saturado (2X), seguido de NaCl(ac) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó con HPLC prep para dar **BZ** (180 mg, 0,52 mmol). RMN de <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7,12 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 349,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 348,9 (M+H<sup>+</sup>).

Esquema 47: Ejemplo 51

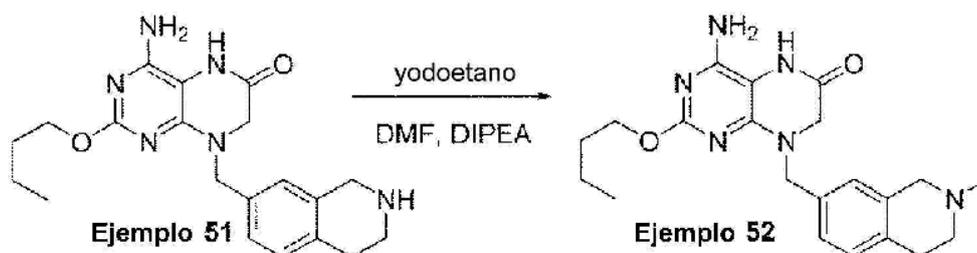


40 **Método XL: Ejemplo 51.** El compuesto **CA** se disolvió en HOAc (6 ml). A esto se le añadió polvo de hierro y la reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró y se lavó con HOAc. La mezcla se concentró a presión

reducida. El intermedio de lactama protegida con Boc se purificó con cromatografía de gel de sílice (MeOH al 0-5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Después, el material se disolvió en MeOH, a esto se le añadió HCl 4 N en dioxano. La mezcla se agitó durante 30-60 minutos, se concentró a presión reducida, y después se purificó con una columna de HPLC prep. Phenomenex Gemini 5u C<sub>18</sub> y se eluyó con un gradiente lineal de acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el

5 **Ejemplo 51** (109 mg, 0,28 mmol). RMN de <sup>1</sup>H: (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,30-7,22 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 4,45 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 383,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 383,0 (M+H<sup>+</sup>).

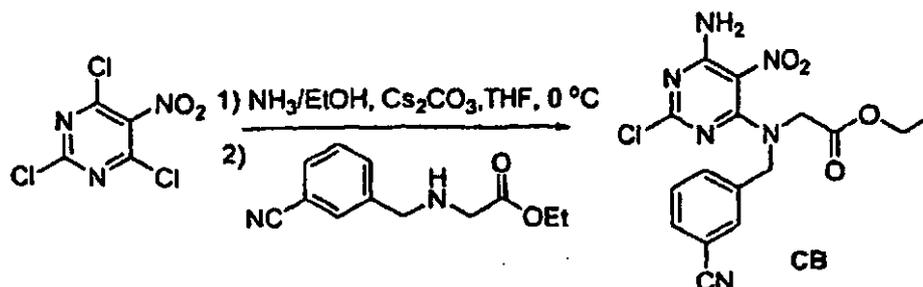
Esquema 48: Ejemplo 52



**Método XLI: Ejemplo 52.** El **Ejemplo 51** (20 mg, 0,0417 mmol) se disolvió en DMF anhidra (1 ml). A esto se le añadió iodoetano (3,7 µl, 0,0459 mmol) y DIPEA (16 µl, 0,0917 mmol). La mezcla se agitó durante 14 horas. El producto se purificó con una columna de HPLC prep. Phenomenex Gemini 5u C<sub>18</sub> y se eluyó con un gradiente lineal de acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo 52** (6,4 mg, 0,0158 mmol). RMN <sup>1</sup>H: (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,32-7,25 (m, 3H), 4,65 (m, 1H), 4,46 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,39-3,19 (m, 8H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 5H), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 411,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 411,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

Esquema 49

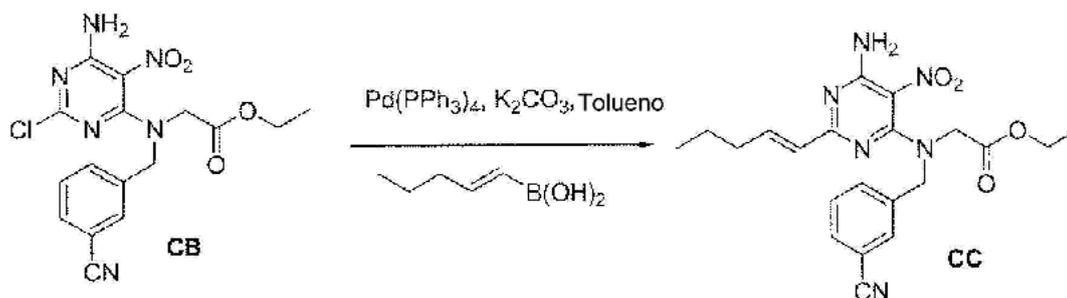


**Método XLII: Compuesto CB.** A una solución de 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina (200 mg, 0,88 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (286 mg, 0,88 mmol) y NH<sub>3</sub> en EtOH (2 M, 540 µl, 1,08 mmol). La reacción mixture se agitó durante 30 min. Después de se consumiera la 2,4,6-tricloro-5-nitropirimidina, una solución de 3-((2-etoxi-2-oxoetilamino)metil)bencilnitrilo (190 mg, 0,88 mmol) en THF (2ml) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. Después, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac) saturado y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x3). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar **CB**. RMN de <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,65-7,43 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,23-4,19 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 391,8 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 391,0 (M+H<sup>+</sup>).

25

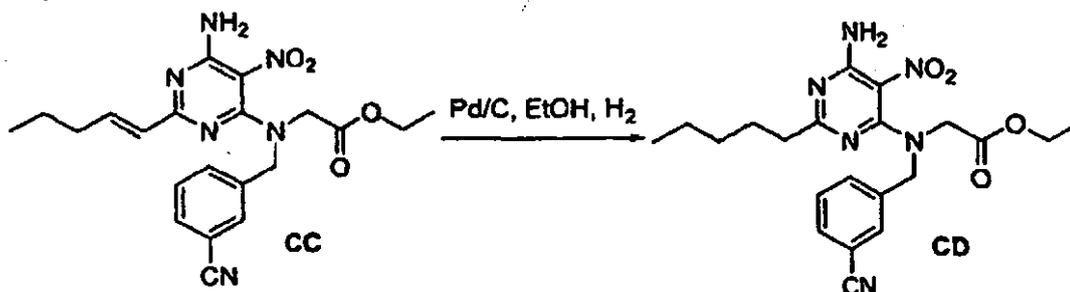
30

Esquema 50



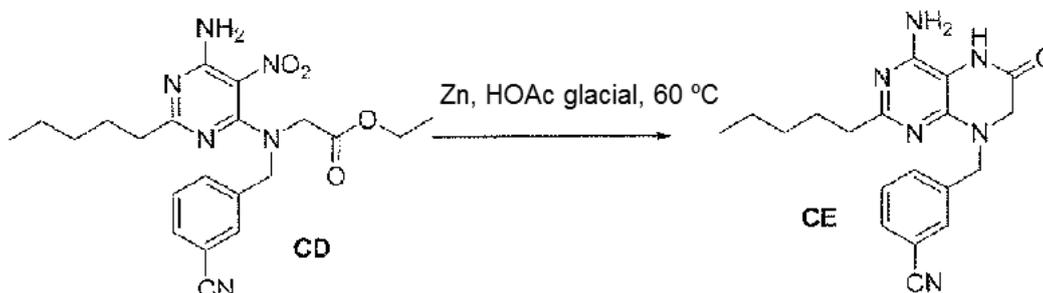
**Método XLIII: Compuesto CC.** A una solución de **CB** en tolueno se le añadió ácido pent-1-enilborónico (420 mg, 3,04 mmol),  $K_2CO_3$  (350 mg, 3,07 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (353 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se hizo reaccionar a 100 °C durante 4 h. La reacción se enfrió, se lavó con  $NaHCO_3$  (ac) saturado y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (x3). La fase orgánica se combinó, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en hexanos) para dar **CC**. RMN de  $^1H$ : ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,70-7,44 (m, 4H), 7,14-6,99 (m, 1H), 6,18 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 4,78 (s 2H), 4,27-4,19 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,59-1,14 (m, 2H), 1,28 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,98-0,91 (m, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{21}H_{25}N_6O_4$ : 425,5 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 425,1 ( $M+H^+$ ).

Esquema 51



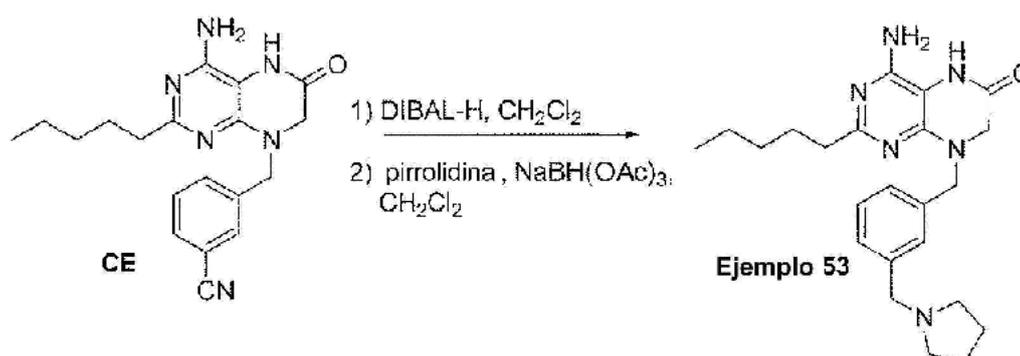
**Método XLIV: Compuesto CD.** A una solución de **CC** (200 mg, 0,47 mmol) en EtOH (5ml) se le añadió Pd/C (100 mg). El recipiente de reacción se enjuagó con  $H_2$  y después se agitó en una atmósfera de  $H_2$  durante 20 min. Después, se añadió más cantidad de Pd/C (30 mg) y se agitó durante 10 min más. Después, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró para dar **CD**, que se usó sin purificación. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{21}H_{27}N_6O_4$ : 427,5 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 427,2 ( $M+H^+$ ).

Esquema 52

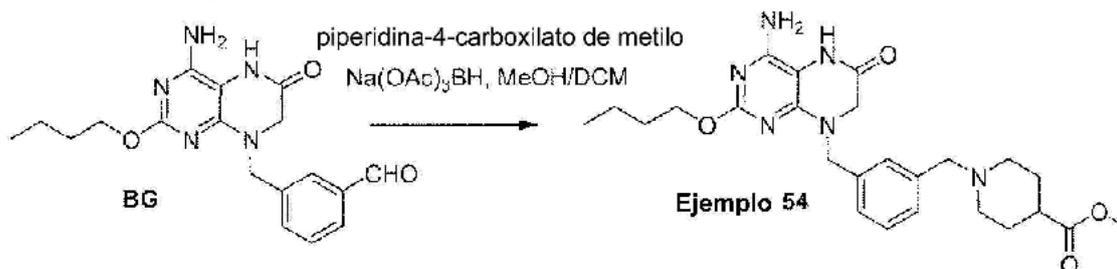


**Método XLV: Compuesto CE.** A una solución de **CD** (120 mg, 0,28 mmol) en ácido acético glacial (3 ml) se le añadió polvo de zinc (370 mg, 5,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a sequedad a presión reducida. El residuo se lavó con una solución saturada de  $NaHCO_3$  (ac) y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (x3). La fase orgánica se combinó, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos) para dar **CE**. RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  7,80-7,52 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,69-1,29 (m, 6H), 0,90-0,86 (m, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $C_{18}H_{23}N_6O$ : 351,4 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 351,2 ( $M+H^+$ ).

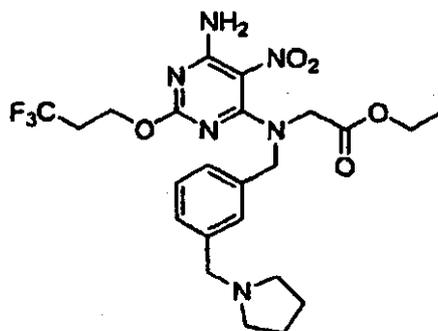
Esquema 53: Ejemplo 53



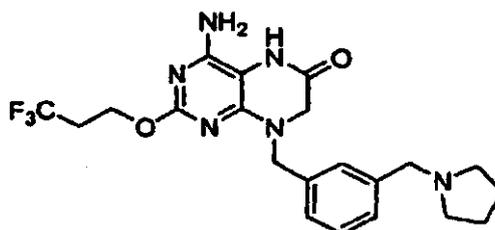
**Método XLVI: Ejemplo 53.** A una solución de **CE** (50 mg, 0,14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota DIBAL-H (1 M en tolueno, 710  $\mu\text{l}$ , 0,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La reacción se detuvo con agua. La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x3). La fase orgánica se combinó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (1:1, 2 ml) y a esto se le añadió pirrolidina (60  $\mu\text{l}$ , 0,72 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (75 mg, 0,35 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo añadiendo gotas de  $\text{HCl}$  1 N, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (Acetonitrilo al 5-100 % en  $\text{H}_2\text{O}$ ) para dar el **Ejemplo 53**. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, metanol- $d_4$ ):  $\delta$  7,49-7,47 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,72 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,36-1,34 (m, 4H), 0,90 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}$ : 409,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 409,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Esquema 54: Ejemplo 54**

**Método XLVII: Ejemplo 54.** A una solución del aldehído **BG** (20 mg, 0,056 mmol) en  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 3ml) se le añadió piperidin-4-carboxilato de metilo (40 mg, 0,28 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (30 mg, 0,14 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se detuvo añadiendo gotas de  $\text{HCl}$  1 N, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 5-100 % en  $\text{H}_2\text{O}$ ) para dar el **Ejemplo 54**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,53-7,48 (m, 4H), 4,92 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 2H), 0,94 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_4$ : 483,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 483,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto CF, Preparado usando el Método XI:**

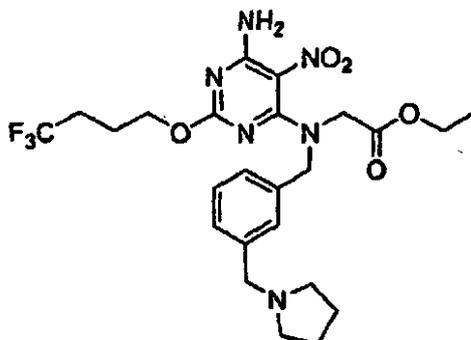
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,52-7,36 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 4,39 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,17 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,60 (ct,  $J_{\text{FH}} = 8,5$  Hz,  $J_{\text{HH}} = 6,3$  Hz, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,25 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 282 MHz):  $\delta$  -66,8 (t,  $J_{\text{FH}} = 8,5$  Hz, 3F). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ : 527,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 527,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 55, Preparado usando el Método XII:**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,40-7,20 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 4,40 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,50 (m, 4H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 4H) [base libre]. RMN de  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 282 MHz):  $\delta$  -66,8 (m, 3F).

LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>:451,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 451,2 (M+H<sup>+</sup>).

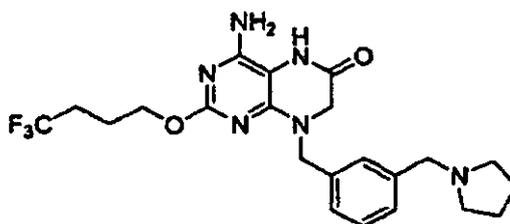
**Compuesto BI, Preparado usando el Método XI:**



5 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,40-7,25 (m, 4H), 4,76 (s, 1H), 4,26 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,28 (ct, J<sub>FH</sub> = 11,4 Hz, J<sub>HH</sub> = 6,3 Hz, 2H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,83 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H). RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD, 282 MHz): δ -68,5 (t, J<sub>FH</sub> = 11,4 Hz, 3F). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 541,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 541,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

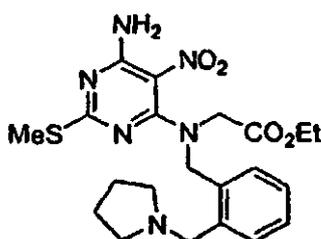
**Ejemplo 56, Preparado usando el Método XII:**



15 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,40-7,20 (m, 4H), 4,79 (s, 1H), 4,27 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,69 (m, 4H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,85 (m, 4H) [base libre]. RMN de <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>OD, 282 MHz): δ -68,5 (m, 3F). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 465,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 465,2 (M+H<sup>+</sup>).

20 **Compuesto CG, Preparado usando el Método XV partes 1 y 2:**

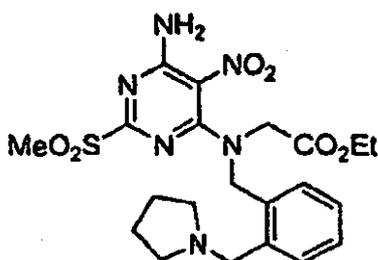
20



25 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,25-7,37 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,20 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 461,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 461,2 (M+H).

25

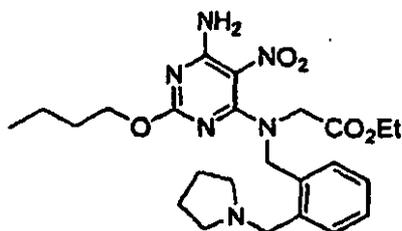
**Compuesto CH, Preparado usando el Método VIII:**



**Etil-N<sub>a</sub>[4-amino-2-metanosulfonil-5-nitropirimidin-6-il],N<sub>a</sub>-[2'(pirrolidin-1"-ilmetil)-bencil]-glicinato:** LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 493,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 493,2 (M+H).

**Compuesto Ci. Preparado usando el Método X:**

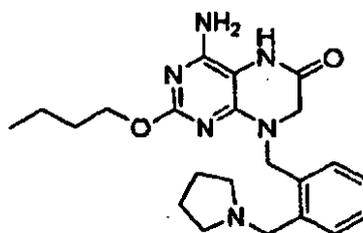
5



10

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,26-7,34 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,07-4,23 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 487,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 487,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 57, Preparado usando el Método XII:**

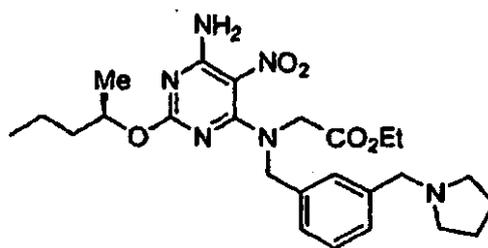


15

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,37-7,67 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7 Hz) - [sal de HCl]. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 411,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 411,2 (M+H<sup>+</sup>).

20

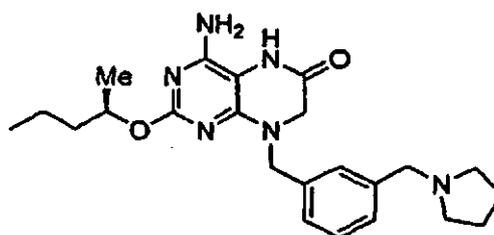
**Compuesto CJ, Preparado usando el Método XI:**



25

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 501,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 501,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplo 58, Preparado usando el Método XII:**

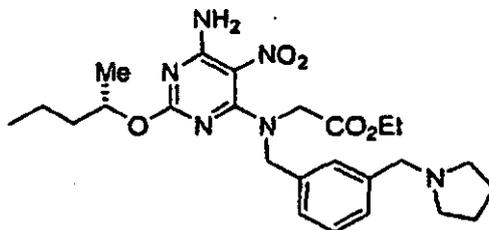


30

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H) - [sal de HCl].

LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 425,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 425,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Compuesto CK, Preparado usando el Método XI:**

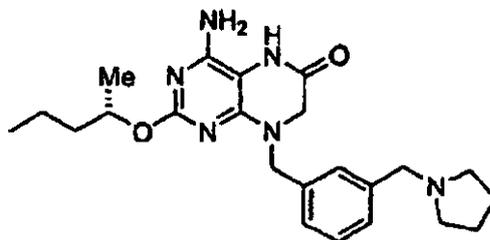


5

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,26-7,37 (m, 4H), 4,99 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,20 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,85 (m, 4H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 501,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 501,2 (M+H<sup>+</sup>).

10

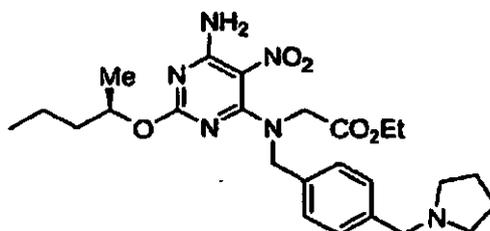
**Ejemplo 59, Preparado usando el Método XII:**



15 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,16 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,32 (m, 5H), 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 425,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 425,2 (M+H<sup>+</sup>).

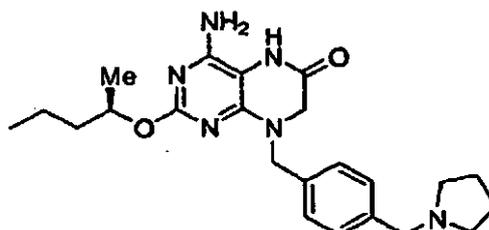
20

**Compuesto CL, Preparado usando el Método XI:**



25 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,31 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,19 (c, J = 7 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 501,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 501,2 (M+H<sup>+</sup>).

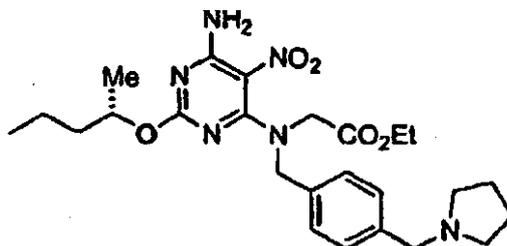
**Ejemplo 60, Preparado usando el Método XII:**



30 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,47-7,58 (m, 4H), 5,12 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H) - [sal de HCl]. ICMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 425,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 425,2 (M+H<sup>+</sup>).

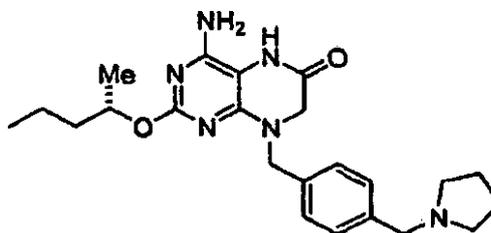
35

Compuesto CM, Preparado usando el Método XI:



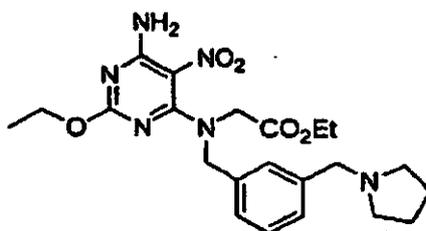
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,31 (m, 4H), 5,00 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,19 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,82 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,25 (m, 6H), 0,90 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_5$ : 501,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 501,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10 Ejemplo 61, Preparado usando el Método XII:



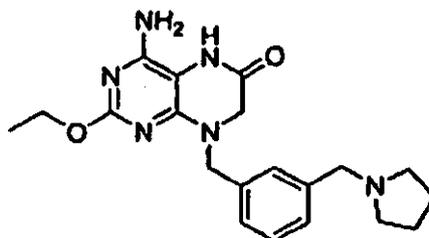
15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,47-7,58 (m, 4H), 5,12 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,87 (t,  $J = 7$  Hz, 3H) - [sal de HCl]. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ : 425,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 425,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Compuesto CN, Preparado usando el Método X:



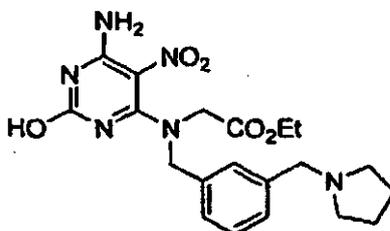
20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,22-7,32 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,14-4,29 (m, 6H), 3,63 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,28 (m, 6H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_5$ : 459,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 459,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

25 Ejemplo 62, Preparado usando el Método XII:



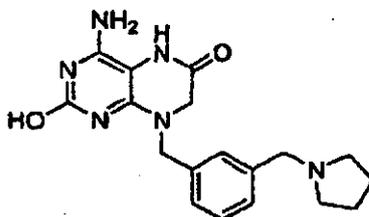
30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 4,48 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,37 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2$ : 383,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 383,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Compuesto CM, Preparado usando el Método X:



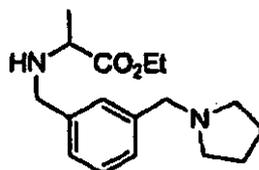
5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,42-7,56 (m, 4H), 4,81 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,21 (c,  $J = 7$  Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_5$ : 431,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 431,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10 Ejemplo 63, Preparado usando el Método XII:

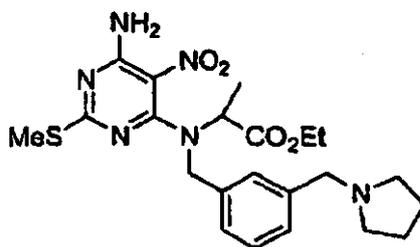


15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,64 (s, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 4,85 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,01 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2$ : 355,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 355,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Compuesto CN, Preparado usando el Método IV y el Método VII partes 1 y 2:

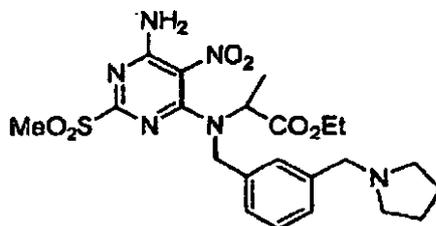


20 LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ : 291,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 291,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ).



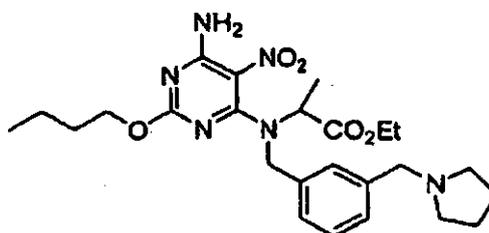
25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,27 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 4,78 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,63 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 4,55 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,63 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ : 475,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 475,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Compuesto CO, Preparado usando el Método VIII:



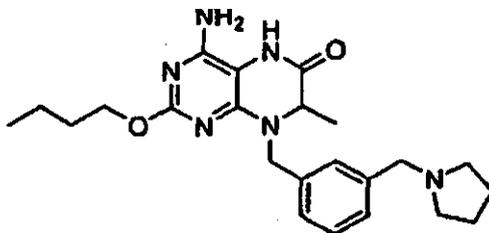
5 LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 507,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 507,2 (M+H).

Compuesto CP, Preparado usando el Método X:



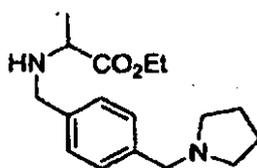
10 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,30 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 4,80 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,12-4,25 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 1,76 (m, 4H), 1,62 (m, 5H), 1,44 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7 Hz). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 501,6 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 501,2 (M+H).

15 Ejemplo 64, Preparado usando el Método XII:



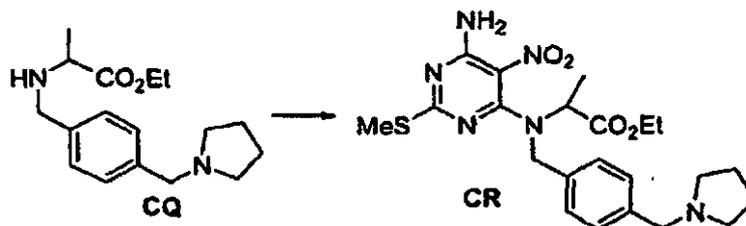
20 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,66 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 5,34 (d, J = 18 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,22 (c, J = 7 Hz, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,44 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 425,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 425,2 (M+H).

Compuesto CQ: Preparado mediante el Método IV:



25 LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 291,4 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 291,1 (M+H).

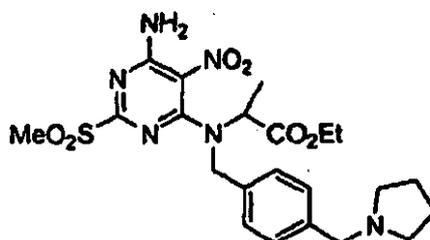
Compuesto CR, Preparado usando el Método VII partes 1 y 2:



- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,21-7,30 (m, 4H), 4,76 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,62 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ : 475,6 (M+H $^+$ ); Encontrado: 475,2 (M+H).

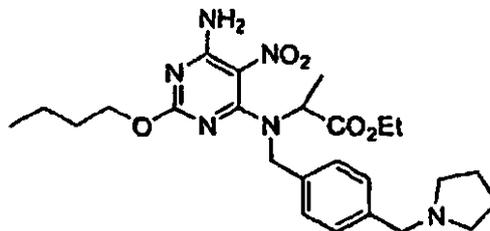
Compuesto CS, Preparado usando el Método VIII:

10



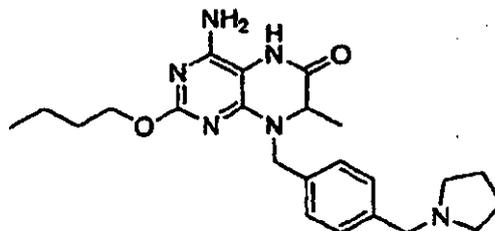
LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ : 507,6 (M+H $^+$ ); Encontrado: 507,2 (M+H).

15 Compuesto CT, Preparado usando el Método X:



- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,23-7,31 (m, 4H), 4,78 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,62 (m, 5H), 1,43 (m, 2H), 1,25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 0,95 (t,  $J = 7$  Hz). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_5$ : 501,6 (M+H $^+$ ); Encontrado: 501,2 (M+H).

Ejemplo 65, Preparado usando el Método XII:

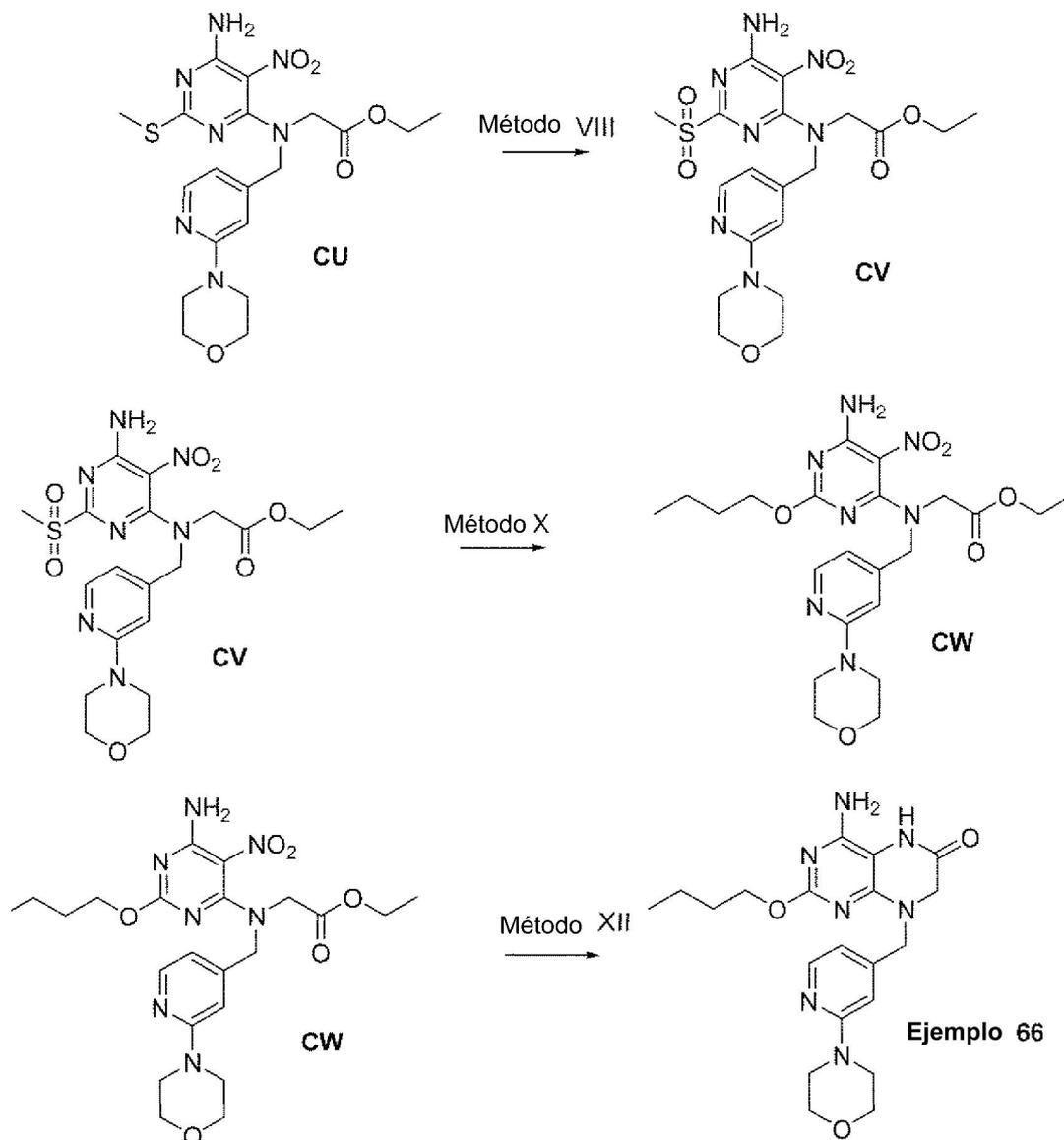


25

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,61 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,49 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 5,32 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,65 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,22 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 5H), 0,94 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ : 425,5 (M+H $^+$ ); Encontrado: 425,2 (M+H).

30

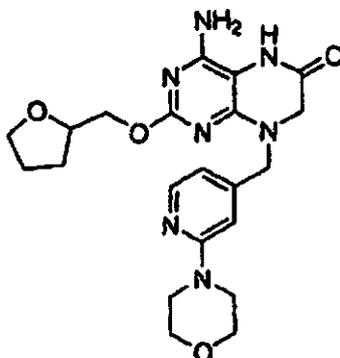
Esquema 55: Ejemplo 66, Método VIII, seguido del Método X, seguido del Método XII



5 El compuesto **CU**, que se preparó a partir de **BU**, siguiendo el mismo procedimiento para preparar **D**, se convirtió en **CV** usando el Método VIII. Después, el grupo butoxi se instaló siguiendo el **Método X** para dar **CW**. Finalmente, el producto final, Ejemplo 66, se produjo siguiendo el **Método XII**. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,70 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,22 (s, ancho, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,67-3,66 (m, 4H), 3,41-3,37 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,35-1,17 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$ : 413,47 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 414,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10

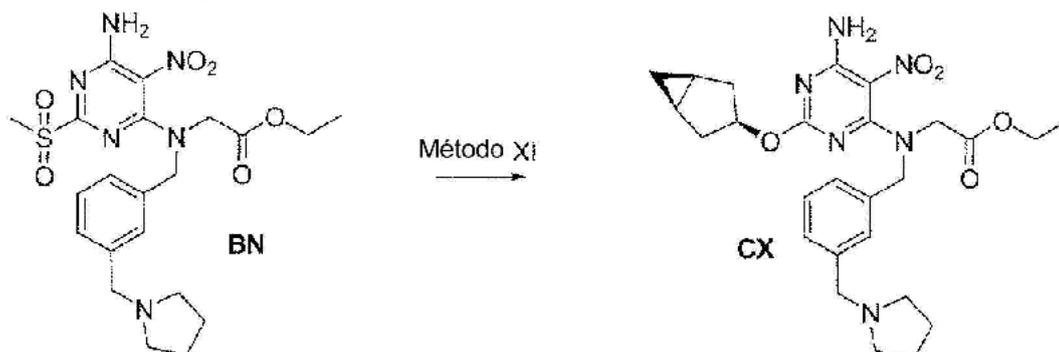
## Ejemplo 67, Método X, seguido del Método XII



5 A partir de la sulfona/sulfóxido correspondiente, este compuesto se preparó siguiendo el **Método X**, usando tetrahidrofurfurool como el alcohol. Después, el **Método XII** se empleó para conseguir el producto final. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,71 (s, ancho, 1 H), 8,05 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,54 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,23 (s, ancho, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,71-3,58 (m, 7H), 3,46-3,39 (m, 4H), 1,93-1,75 (m, 4H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_4$ : 441,48 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 442,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10

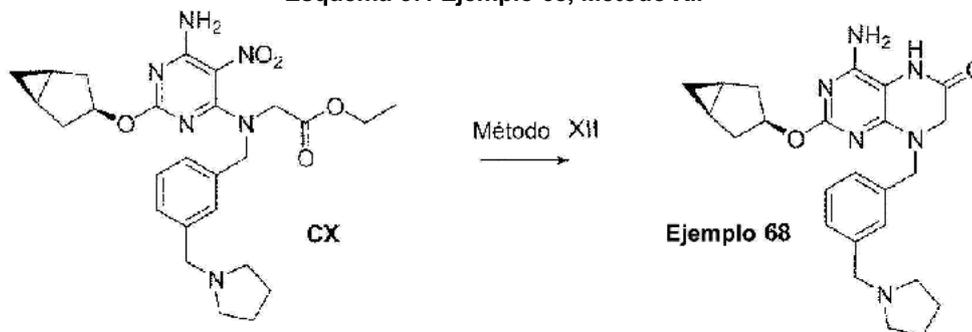
## Esquema 56: Preparado mediante el Método XI



15 El **Compuesto CX** se preparó siguiendo el **Método XI** usando la sulfona BN correspondiente (125 mg) y (1S, 3R, 5R)-bicyclo [3,1,0]hexan-3-ol (440 mg) con 2,5 ml de DMF como codisolvente y 4 gotas de TFA a 102 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc, y el pH se ajustó a = 8 usando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido. La mezcla se dividió en EtOAc, y la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente proporcionó 23 mg del compuesto deseado **CX**. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5$ : 510,59 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 511,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

20

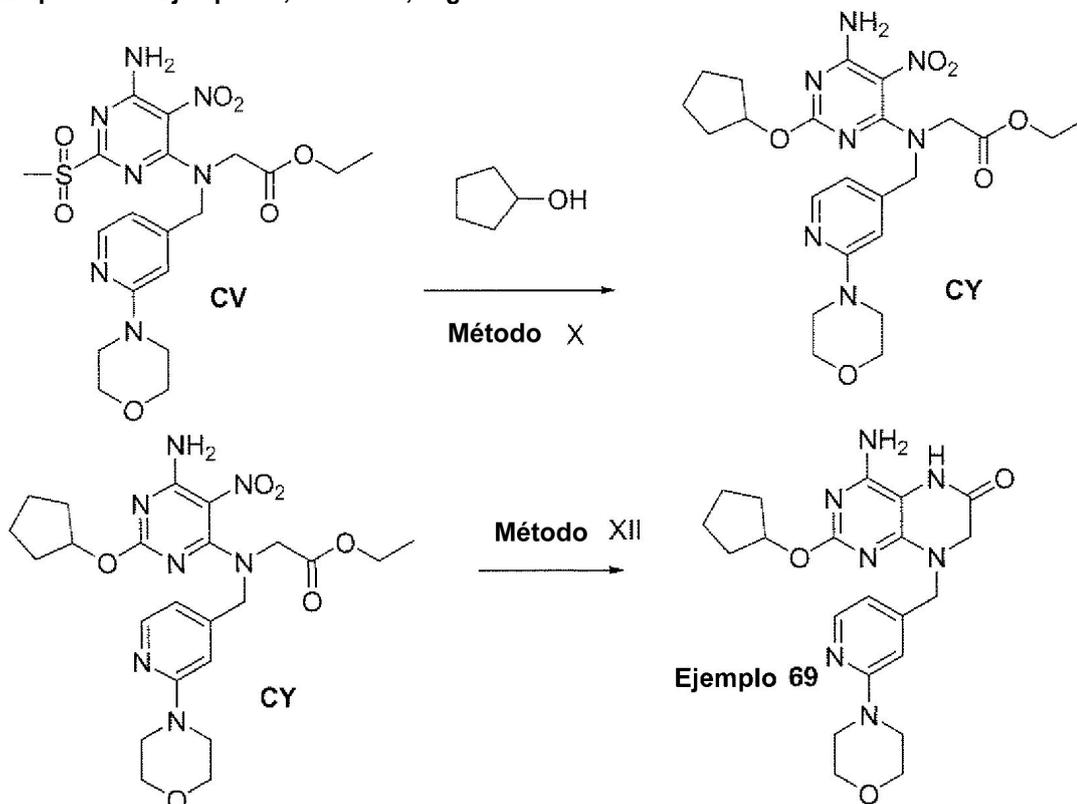
## Esquema 57: Ejemplo 68, Método XII



25 El CX sin purificar de la etapa anterior se llevó hacia adelante siguiendo: el **Método XII** en MeOH y se agitó durante 3 h hasta que se consumió el material de partida según HPLC/LCMS. La mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se filtró a través de un lecho corto de Celite, y el Celite se lavó con metanol abundante:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50-50), y el filtrado se concentró. El residuo se redisolvió en acetonitrilo, y se filtró a través de un filtro de 0,2 micrómetros para retirar cualquier Celite residual. Se añadió agua, la mezcla se congeló y se liofilizó. Se obtuvieron 4,7 mg del **Ejemplo 68**. RMN de  $^1\text{H}$

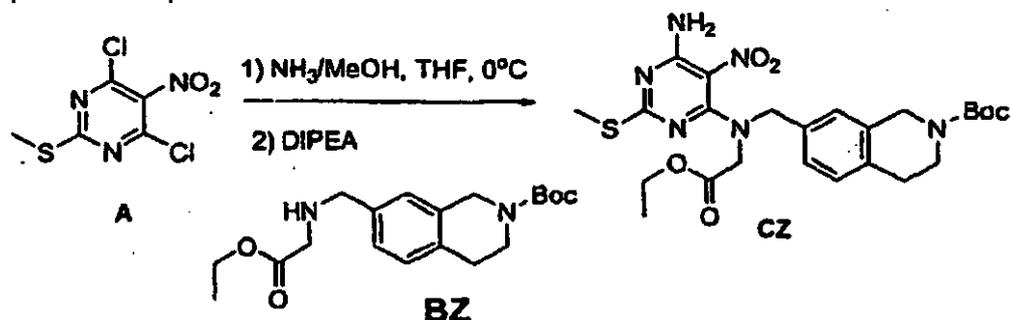
(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  11,37 (s, ancho, 1H), 10,23-10,17 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 4H), 5,35-5,25 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,29-4,28 (m, 2H), 4,05 (m, 3H), 3,28 (s, ancho, 2H), 2,98 (s, ancho, 2H), 2,14-1,46 (m, 9H), 1,38-1,16 (m, 3H). LCMS-ESr: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 434,53 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 435,1 (M+H<sup>+</sup>).

5 **Esquema 58: Ejemplo 69, Método X, seguido del Método XII**

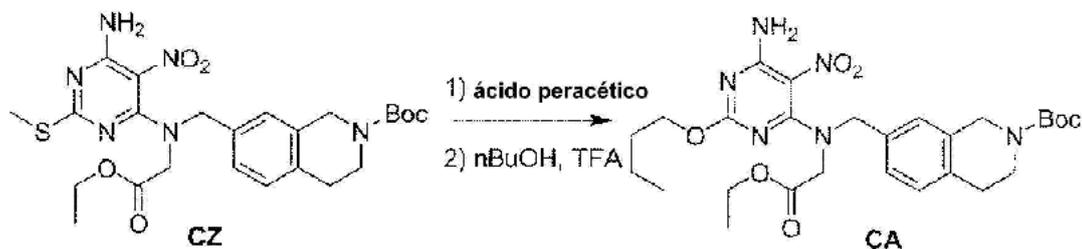


10 Partiendo de CV, se empleó el Método X para instalar la funcionalidad ciclopentoxi en el anillo purimidina y dar **CY**. Después, este intermedio se avanzó al Método XII para dar lugar al **Ejemplo 69**. RMN de <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  9,70 (s, ancho, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,19 (s, ancho, 2H), 5,08 (s, ancho, 2H), 4,55 (s, ancho, 2H), 3,85 (s, ancho, 1H), 3,66 (s, ancho, 4H), 3,38 (s, ancho, 4H), 1,78-1,22 (m, ancho, 8H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 425,48 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 426,1 (M+H<sup>+</sup>).

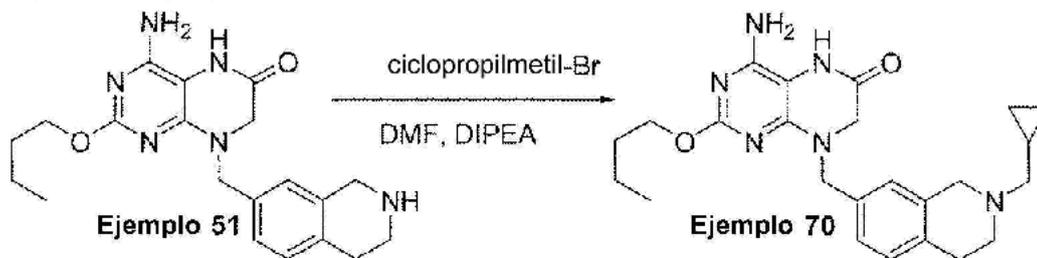
15 **Esquema 59: Preparado mediante el Método XVII:**



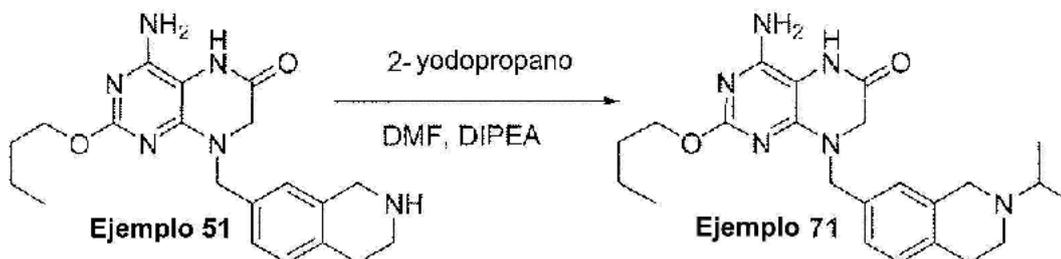
20 El Compuesto A (224 mg, 0,844 mmol) se disolvió en THF anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>(g) en un baño de hielo. Una solución 7 N de NH<sub>3</sub> en MeOH (131  $\mu$ l, 0,92 mmol) en THF (1 ml) se añadió gota a gota durante 3 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se añadió más cantidad de solución 7 N de NH<sub>3</sub> en MeOH (40  $\mu$ l, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. Una solución de **BZ** (267 mg, 0,767 mmol) en THF anhidro (2 ml) se añadió a la reacción, seguido de DIPEA (267  $\mu$ l, 1,53 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>(ac) (2x), seguido de NaCl(ac) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación con cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en hexanos) dio **CZ** (353 mg, 0,663 mmol). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7,11-7,04 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

**Esquema 60: Compuesto CA Preparado mediante el Método XVIII:**

5 El Compuesto CZ (353 mg, 0,663 mmol) se disolvió en acetonitrilo anhidro (13 ml) y se agitó en una atmósfera de  $N_2(g)$  en un baño de hielo. Se añadió una solución al 32 % de ácido peracético (700  $\mu$ l, 3,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 4-5 horas. A esto se le añadió una solución saturada de  $Na_2S_2O_3(ac)$  y EtOAc, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, el extracto orgánico se lavó con una solución de  $NaHCO_3(ac)$ , seguido de  $NaCl(ac)$  saturado, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El intermedio se añadió a n-BuOH (10 ml) y TFA (204  $\mu$ l, 2,65 mmol) y después se agitó a 100 °C durante 7 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el **Compuesto CA** que se usó sin purificación.

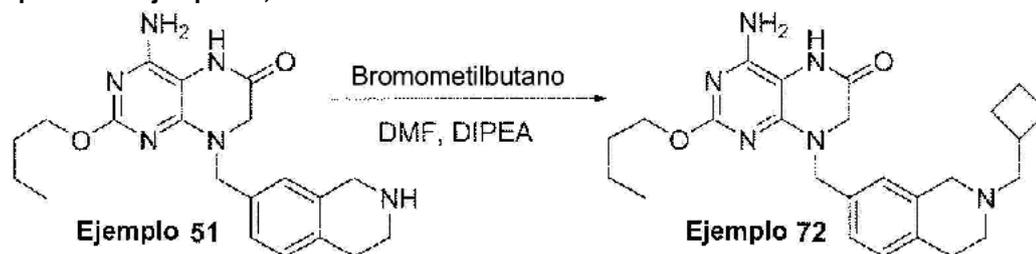
**Esquema 61: Ejemplo 70, Método XLVIII**

15 El **Ejemplo 51** (20 mg, 0,0417 mmol) se disolvió en DMF anhidra (1 ml). A esto se le añadió bromometilciclopropano (4,5  $\mu$ l, 0,0459 mmol) y DIPEA (16  $\mu$ l, 0,0917 mmol), y la mezcla se agitó durante 14 horas. Se purificó con una columna HPLC prep Phenomenex Gemini 5u  $C_{18}$  y se eluyó con un gradiente lineal de Acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo 70** (8,2 mg, 0,0188 mmol). RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  7,32-7,26 (m, 3H), 4,73 (m, 1H), 4,42 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,43-3,19 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 0,96 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H), 0,83 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 0,52 (d,  $J = 4,5$  Hz, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $C_{22}H_{31}N_6O_2$ : 437,3 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 437,2 ( $M+H^+$ ).

**Esquema 62: Ejemplo 71, Método XLVIII:**

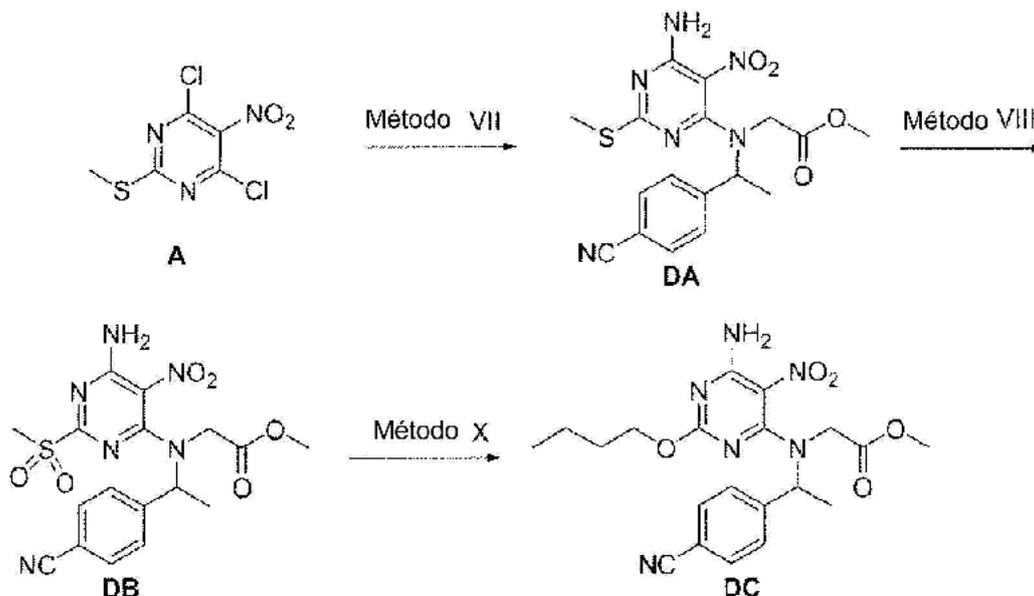
25 El **Ejemplo 51** (20 mg, 0,0417 mmol) se disolvió en DMF anhidra (1 ml). A esto se le añadió 2-yodopropano (4,6  $\mu$ l, 0,0459 mmol) y DIPEA (16  $\mu$ l, 0,0917 mmol), y la mezcla se agitó durante 14 horas. Se purificó con una columna HPLC prep Phenomenex Gemini 5u  $C_{16}$  y se eluyó con un gradiente lineal de Acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo 71** (5,5 mg, 0,0130 mmol). RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ , 300 MHz):  $\delta$  7,30-7,28 (m, 3H), 5,52 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,45 (m, 4H), 3,78 (m, 2H), 3,38-3,15 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (m, 8H), 0,97 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $C_{23}H_{33}N_6O_2$ : 425,3 ( $M+H^+$ ); Encontrado: 425,2 ( $M+H^+$ ).

Esquema 63: Ejemplo 72, Método XLVIII:



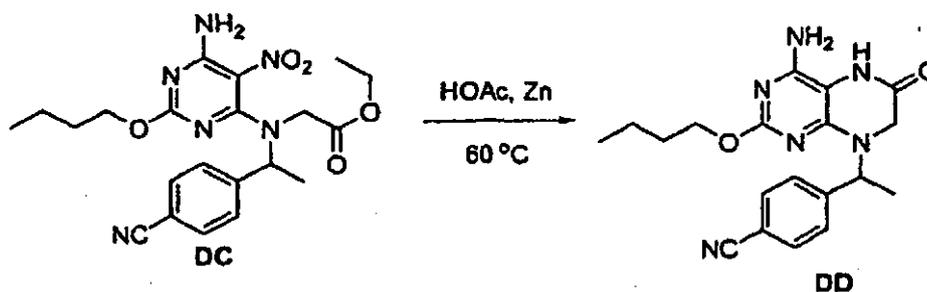
5 El **Ejemplo 51** (20 mg, 0,0417 mmol) se disolvió en DMF anhidra (1 ml). A esto se le añadió bromometilbutano (5,2  $\mu$ l, 0,0459 mmol) y DIPEA (16 ml, 0,0917 mmol), y la mezcla se agitó durante 14 horas. Se sometió a purificación con una columna HPLC prep Phenomenex Gemini 5u C<sub>18</sub> y se eluyó con un gradiente lineal de Acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo 72** (8,4 mg, 0,0186 mmol). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz):  $\delta$  7,35-7,20 (m, 3H), 5,43 (m, 1H), 4,41 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 7H), 3,13 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 451,3 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 451,2 (M+H<sup>+</sup>).

Compuesto DC, Método VII, seguido del Método VIII, seguido del Método X



15 **Preparado usando el Método VII** Compuesto **DA**: LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 417,4 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 417,0 (M+H<sup>+</sup>). Después, el **Método VIII**: Compuesto **DB**: LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 449,4 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 448,8 (M+H<sup>+</sup>). Después, el **Método X**: Compuesto **DC**: RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  7,68-7,48 (m, 4H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 4H), 3,91 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 2H), 1,29-1,19 (m, 6H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 443,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 443,1 (M+H<sup>+</sup>).

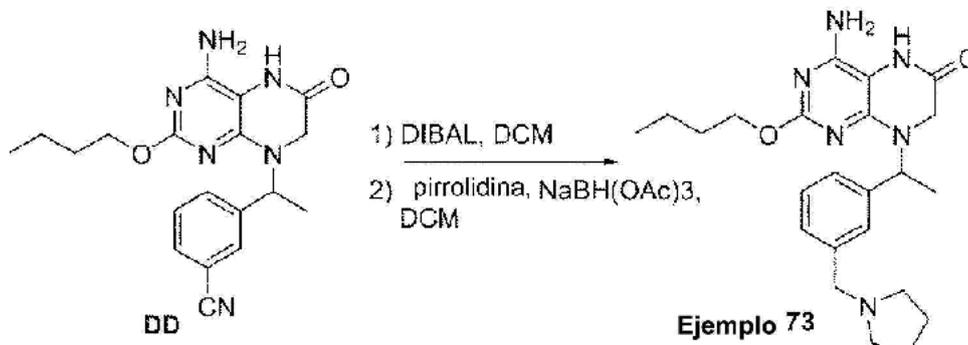
Esquema 64: Compuesto DD Preparado mediante el Método XXXIII:



25

El compuesto **DD** se preparó por un procedimiento similar al que se usó para preparar el compuesto **CE**. LCMS-ESI<sup>+</sup>; calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 367,4 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 367,1 (M+H<sup>+</sup>).

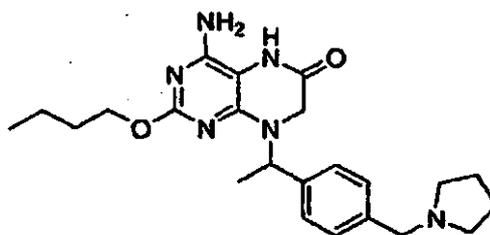
**Esquema 65: Ejemplo 73, Método XLIX:**



RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,60-7,50 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 4H), 4,13 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,20-3,17 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 5H), 1,52-1,42 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 425,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 425,3 (M+H<sup>+</sup>).

10

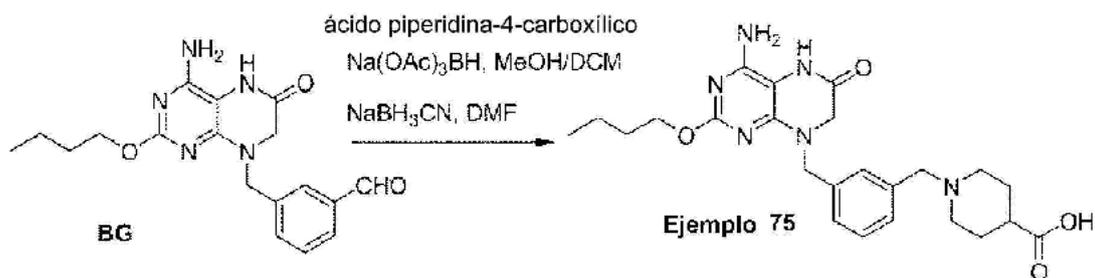
**Ejemplo 74, Método XXXIII, seguido del Método XLIX:**



RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,58-7,48 (m, 4H), 6,22-6,18 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 4H), 4,12 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,80-1,45 (m, 7H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 425,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 425,2 (M+H<sup>+</sup>).

20

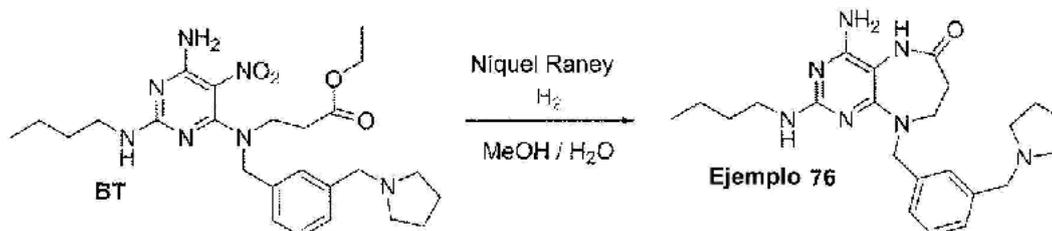
**Esquema 66: Ejemplo 75, Método L:**



A una solución de **BG** (20 mg, 0,056 mmol) en MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 3 ml) se le añadió ácido piperidin-4-carboxílico (33 mg, 0,25 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (30 mg, 0,14 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después, el disolvente se retiró y el residuo se redisolvió en DMF (2 ml). A la mezcla se le añadió cianoborohidruro sódico (15 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La reacción se detuvo con HCl 1 N, la mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 5-100 % en H<sub>2</sub>O) para dar el **Ejemplo 75**. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,53-7,49 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,08-2,99 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 469,5 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 469,2 (M+H<sup>+</sup>).

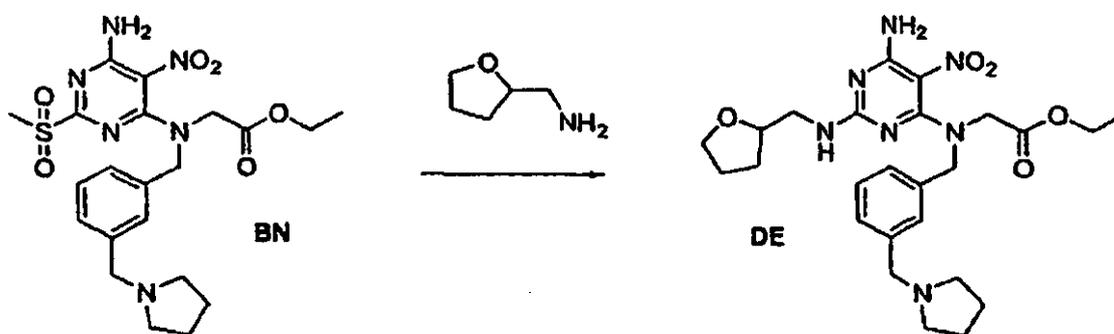
30

## Esquema 67: Ejemplo 76, Preparado usando el Método XIV:



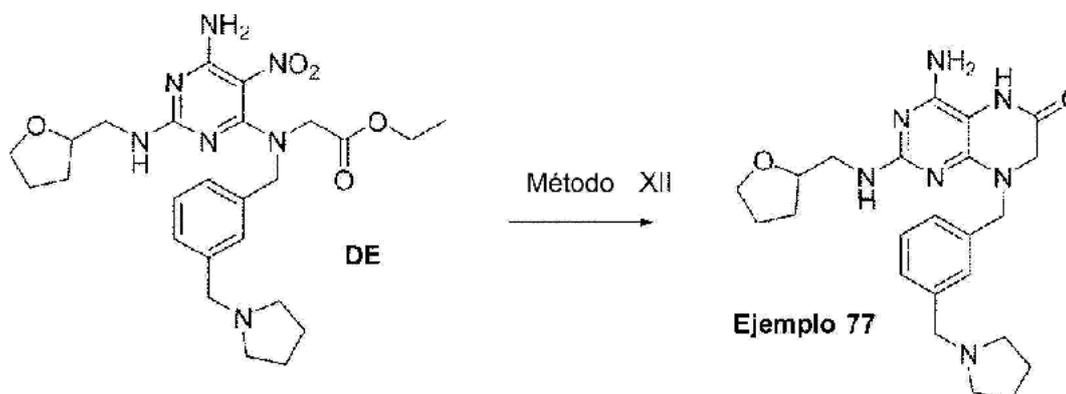
5 **Ejemplo 76.** Un matraz que contenía una solución de **BT** (23,0 mg) en MeOH (4,0 ml) se trató con una suspensión de Níquel Raney ac. al 50 % p/v (1 ml). El sistema se purgó/cargó de nuevo con H<sub>2</sub>/vacío varias veces, después se agitó vigorosamente en una atmósfera de globo de H<sub>2</sub> a 23 °C durante 4 días. La reacción se filtró sobre Celite con la ayuda de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró, dando el **Ejemplo 76** en forma de un sólido de color amarillo (20 mg, rendimiento del 99 %). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,31-7,17 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,17 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 4H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O: 424,3 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 424,2 (M+H<sup>+</sup>).

## Esquema 68: Compuesto DE Preparado mediante el Método XIII



15 La sulfona **BN** (74,3 mg) se disolvió en 1,5 ml THF, y se añadieron 300 µl de tetrahydrofurfurilamina. La mezcla se calentó a 60 °C durante una hora, después se inactivó mediante la adición de agua, y se diluyó con EtOAc. Después de lavar la fase orgánica con agua, después salmuera, los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto **DE** se purificó con cromatografía del gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar 35,3 mg. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 513,59 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 514,0 (M+H<sup>+</sup>), 257,6 (M+2H<sup>+</sup>/2).

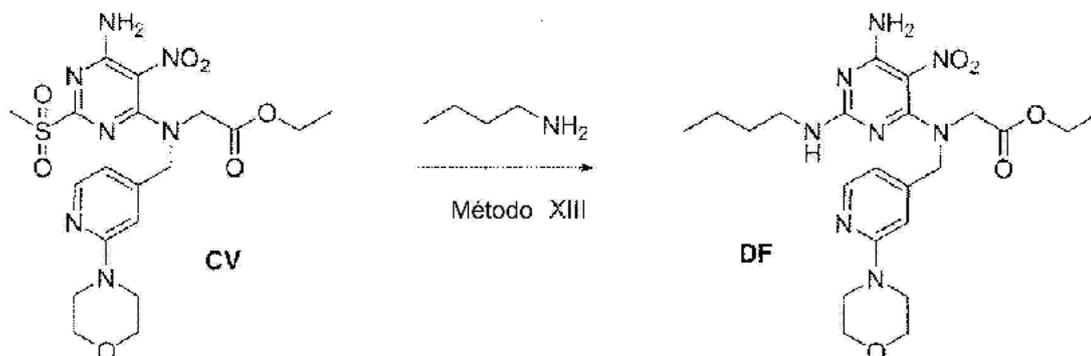
## Esquema 69: Ejemplo 77, Método XII



25 El **Compuesto DE** se llevó hacia adelante por el **Método XII** para dar lugar al **Ejemplo 77**. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,52 (s, ancho, 1H), 7,27-7,21 (m, 4H), 5,85 (s, ancho, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,64-3,45 (m, 3H), 3,35-3,08 (m, 3H), 2,49 (s, ancho, 4H), 1,89-1,64 (m, 6H), 1,58-1,41 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 437,54 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 438,2 (M+H<sup>+</sup>).

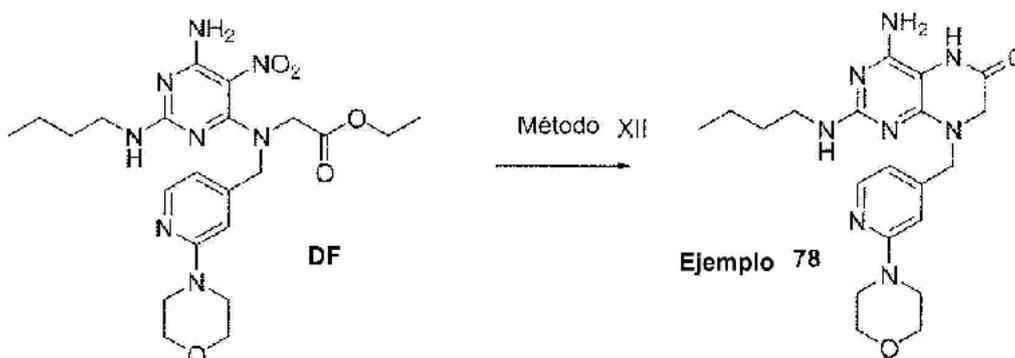
30

## Esquema 70: Compuesto DF Preparado mediante el Método XIII



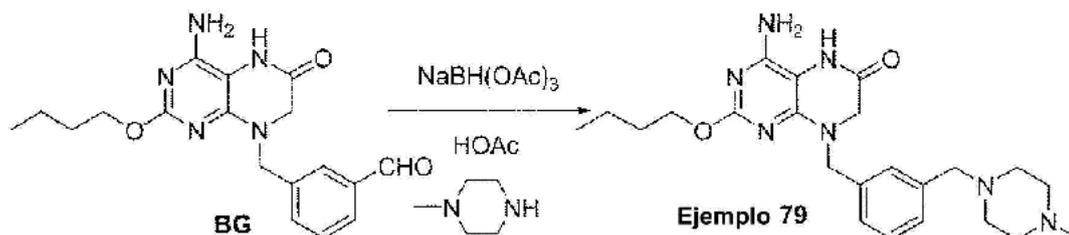
5 Partiendo de **CV**, se empleó el **Método XIII** con butilamina. Después de purificación sobre gel de sílice, eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y un gradiente de MeOH al 20 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se obtuvo el **Compuesto DF**. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ : 488,54 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 489,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 245,0 ( $(\text{M} + 2\text{H}^+)/2$ ).

## Esquema 71: Ejemplo 78, Método XII



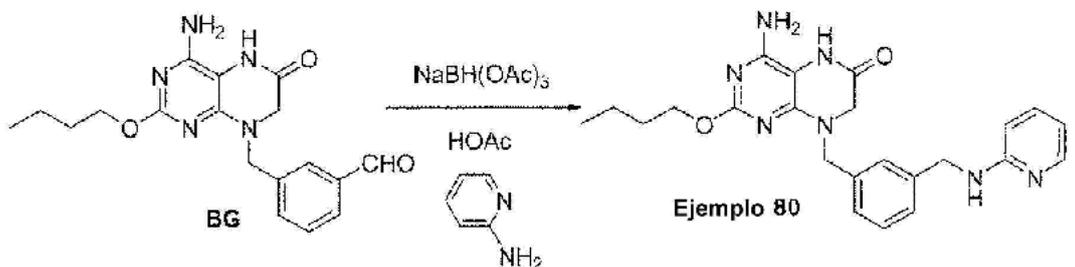
10 El **compuesto DF** se llevó hacia adelante usando el **Método XII** para dar lugar al **Ejemplo 78**. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 10,05 (s, 1H), 7,80 (s, ancho, 1H), 7,51 (d, ancho, J = 5,7 Hz, 1H), 7,39 (s, ancho, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,72 (s, ancho, 4H), 3,58 (s, ancho, 4H), 3,16-3,14 (m, 2H), 1,38-1,16 (m, 4H), 0,78 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$ : 412,49 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 413,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## Esquema 72: Ejemplo 79, preparado usando el Método XXI:



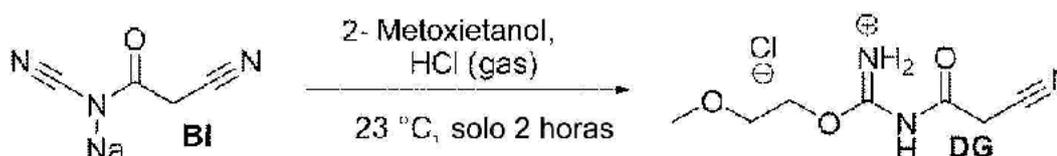
20 El **compuesto BG** (23 mg, 0,066 mmol) se añadió a NMP anhidra (1 ml). A esto se le añadió metil piperazina (73 μl, 0,66 mmol) y HOAc (19 μl, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A esto se le añadió NaBH (OAc)<sub>3</sub> (140 mg, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó con una columna HPLC prep Phenomenex Gemini 5u C<sub>18</sub>, y se eluyó con un gradiente lineal de Acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar Ejemplo 79 (16 mg, 0,036 mmol). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ 7,48-7,45 (m, 4H), 4,44 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,52 (bs, 4H), 3,32 (bs, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$ : 440,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 440,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Esquema 73: Ejemplo 80, preparado usando el Método XXI:



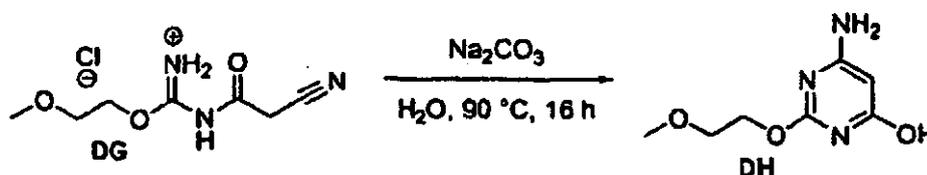
5 El Compuesto **BG** (23 mg, 0,066 mmol) se añadió a NMP anhidra (1 ml). A esto se le añadió 2-amino piridina (62 mg, 0,66 mmol) y HOAc (19  $\mu$ l, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, a esto se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (140 mg, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó con una columna Prep HPLC Phenomenex Gemini 5u C<sub>18</sub> y se eluyó con un gradiente lineal de Acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo 80** (6 mg, 0,014 mmol). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz):  $\delta$  7,93 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,39 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 434,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 434,1 (M+H<sup>+</sup>).

Esquema 74



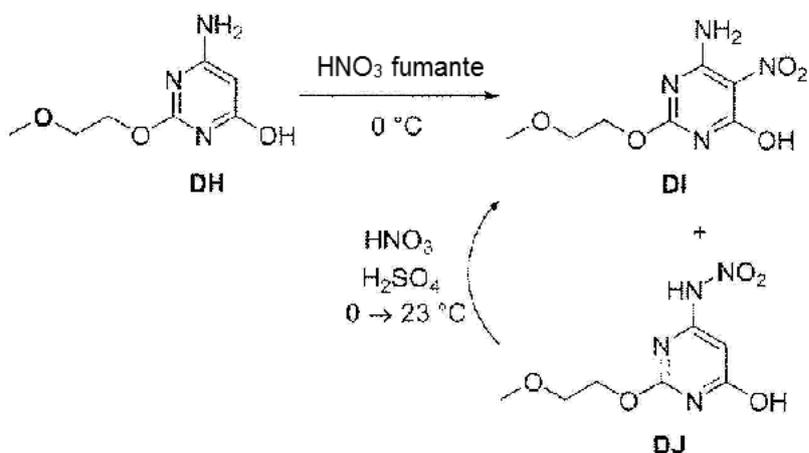
15 **Método U: cloruro de N-cianoacetil-(2-metoxietoxil)-isouronio (Compuesto DG).** Una suspensión de cianoacetilcianamida, sal monosódica **BI** (20,0 g, 153 mmol) en 2-metoxietanol (100 ml) se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 100 ml, 400 mmol). Durante la adición, la suspensión se volvió más coloidal y hubo una ligera exotermia a una temperatura interna de 52 °C. Después de 3 h, se añadió cuidadosamente NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10 % p/v (140 ml) (efervescencia) hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó 8,0. La fase orgánica se recogió, y la fase acuosa se extrajo (2 x 100 ml de EtOAc). Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se filtraron sobre fritas de vidrio, y se concentraron a un volumen de ~10 ml. El residuo de tipo jarabe espeso contenía cloruro de N-cianoacetil-(2-metoxietoxil)-isouronio en bruto, **DG**, que era inestable y se usó inmediatamente en la siguiente reacción. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 186,1 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 186,0 (M+H<sup>+</sup>).

Esquema 75



30 **Método LII: 4-Amino-2-(2-Metoxietoxil)-6-hidroxipirimidina (Compuesto DH).** Una emulsión de todo el cloruro de N-cianoacetil-butylisouronio **DG** en bruto (28,4 g, 153 mmol) en una mezcla de dioxano y 2-metoxietanol (~10 ml) se trató con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. al 10 % p/v (120 ml) y se agitó vigorosamente a 90 °C durante 18 h. Después, la reacción se dejó enfriar a 23 °C durante la siguiente hora. La reacción se extrajo con varias porciones de EtOAc. La fase acuosa se neutralizó a pH = 7,0 con HCl ac. conc. y se concentró para dar un semisólido. Las fases orgánicas y el semisólido derivado acuoso se combinaron, y se trituraron con MeOH caliente/EtOAc. El sistema se enfrió a 23 °C y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: DCM/MeOH 100: 0 → 80:20), dando el producto semipuro de **Compuesto DH** en forma de un sólido oleoso. El sólido se trituró con DCM, y los cristales de **Compuesto DH** puro se obtuvieron mediante filtración (584 mg, rendimiento del 2 % en 2 etapas). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 11,22 (s, ancho, 1H), 10,43 (s, ancho, 1H), 7,40 (s, ancho, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,36 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 186,1 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 186,0 (M+H<sup>+</sup>).

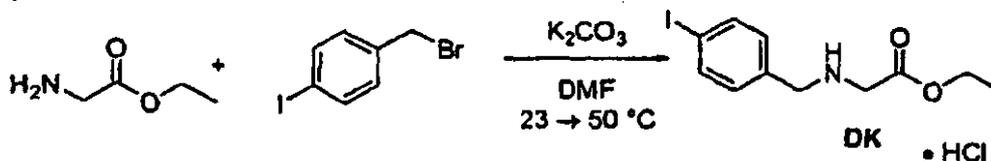
Esquema 76



5 **Método LIII: 4-Amino-2-(2'-metoxietoxil)-5-nitro-6-hidroxipirimidina, DJ.** Un matraz que contenía HNO<sub>3</sub> acuoso fumante (1,0 ml) a 0 °C se trató con 4-amino-2-(2'-metoxietoxi)-6-hidroxipirimidina DH (500 mg) en porciones durante un periodo de 10 min. La reacción de color granate se trató con más cantidad de HNO<sub>3</sub> fumante (200 µl). Después de 2 h, la reacción se añadió gota a gota a H<sub>2</sub>O (10 ml) a 0 °C. El pH se ajustó a 11,0 mediante adición en porciones de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido a 0 °C. Después, se añadió gota a gota HCl ac. 1,0 M ac. hasta que el pH alcanzó 3,0. El sólido de color rosa que precipitó se retiró por filtración, y el filtrado se dejó reposar abierto al aire durante una noche. La solución cambió de púrpura a amarillo. Después, el filtrado se cargó directamente en una columna C18 Teledyne Isco "gold" 50 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5 → 0:100) dando una mezcla de **DI** y **DJ**. Esta mezcla se disolvió en un mínimo de DMSO y se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 15 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5 → 0:100), dando productos separados **DI** (producto de mayor polaridad) (175 mg, rendimiento del 28 %) y **DJ** (producto de menor polaridad) (44,2 mg, rendimiento del 7 %). Datos para DI (producto de alta polaridad): RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 12,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 4,50 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 231,1 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 230,9 (M+H<sup>+</sup>). Datos para DJ (producto de alta polaridad): RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 12,40 (s, ancho, 1 H), 6,38 (s, 1H), 4,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 231,1 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 230,8 (M+H<sup>+</sup>).

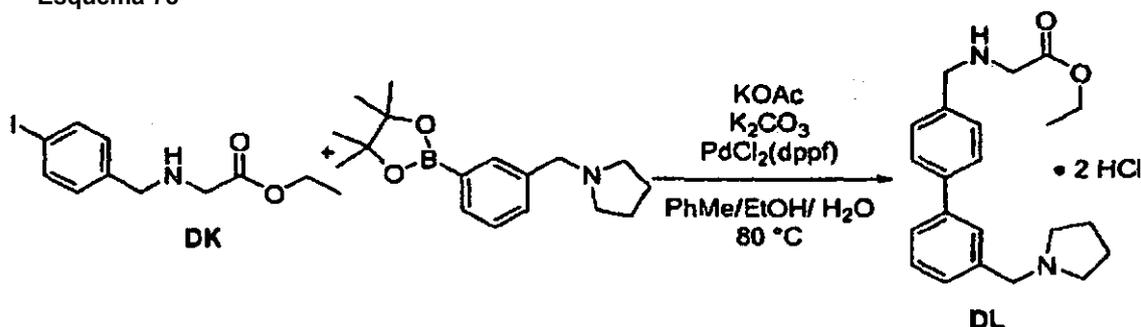
20 Una muestra analíticamente pura de **DI** (36,3 mg) se trató con HNO<sub>3</sub> fumante (500 µl) a 0 °C. Después se introdujo gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ac. conc. (500 ml) durante un periodo de 3 min. Después de 5 min, la reacción se añadió gota a gota a una suspensión enfriada con hielo de NaHCO<sub>3</sub> (2,52 g) en H<sub>2</sub>O (10 ml). La reacción se dejó calentar a 23 °C. La solución homogénea se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 15 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5 → 0:100), dando **DJ** (16,2 mg, rendimiento del 45 %) que tenía unos datos analíticos como se han detallado anteriormente.

Esquema 77



30 **Método LIV: Etil N<sub>a</sub>-(4'-yodobencil)-glicinato, clorhidrato, compuesto DK.** Una suspensión de clorhidrato de glicinato de etilo (944 mg) en DMF (6,0 ml) se agitó durante 5 min. Se añadió bromuro de p-yodobencilo (2,00 g). El sistema heterogéneo se calentó a 50 °C y se agitó durante 5 min, tiempo durante el cual, se disolvió la mayoría de los sólidos. Se añadió constantemente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,80 g granular) durante 5 min. Después de 2 h, la reacción se enfrió a 23 °C. Se añadió HCl ac. conc. (3,3 ml), seguido de H<sub>2</sub>O (7,0 ml). La mezcla heterogénea se agitó durante 15 min y se filtró (la torta de filtro se lavó con CH<sub>3</sub>CN (4 x 5 ml)). El filtrado neto se concentró hasta que no quedó CH<sub>3</sub>CN. La solución de producto en bruto se filtró a través de un filtro de Teflón de 0,45 micrómetros y se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 100 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5 → 0:100), dando **DK** (688 mg, rendimiento del 29 %) en forma de una sal de HCl. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 9,78 (s, 2H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,23 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>INO<sub>2</sub>: 320,0 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 319,9 (M+H<sup>+</sup>).

Esquema 78

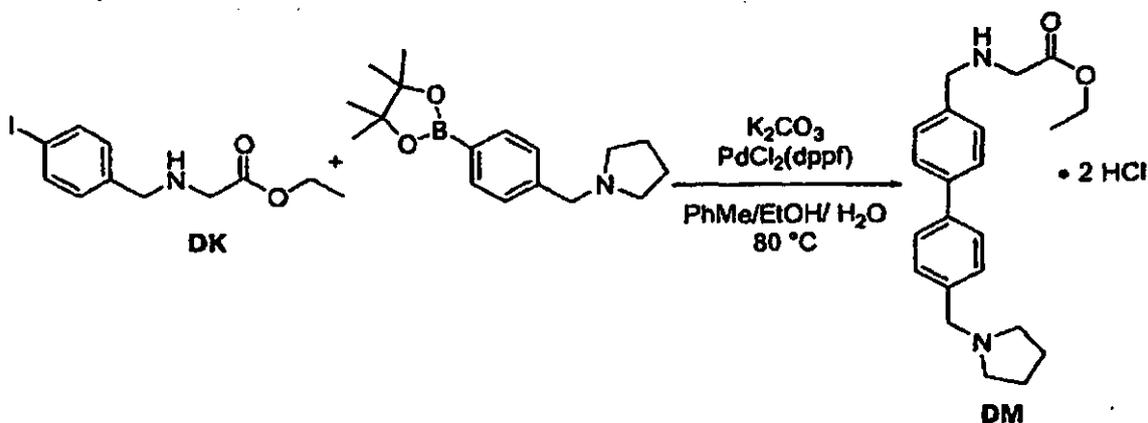


5 **Método LV: Compuesto DL.** Una suspensión de Na-(4'-yodobencil)-glicinato de etilo, clorhidrato (**DK**) (200 mg), pinacolato diéster del ácido 3-(pirrolidin-1'-ilmetil) bencenoborónico (162 mg), KOAc (166 mg), H<sub>2</sub>O (1,0 ml), EtOH absoluto (1,0 ml) y PhMe (2,0 ml) se desgasificó con argón mediante una aguja durante 5 min. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (12 mg) y la reacción se calentó a 80 °C. Después de 12 h, no se consiguió conversión, por lo que se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (233 mg), seguido después de 2 h por más cantidad de PdCl<sub>2</sub>(dppf) (12 mg). Después de que se completara la reacción, se enfrió a 23 °C y se repartió entre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10 % y EtOAc. La fase orgánica se recogió, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se trató con HCl ac. 1,0 M y CH<sub>3</sub>CN (mínimo para conseguir la solución) y se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 50 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v /CH<sub>3</sub>CN 95:5 → 0:100), dando **DL** (185,2 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanco (en la forma clorhidrato). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,33 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 353,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 353,1 (M+H<sup>+</sup>).

10

15

Esquema 79

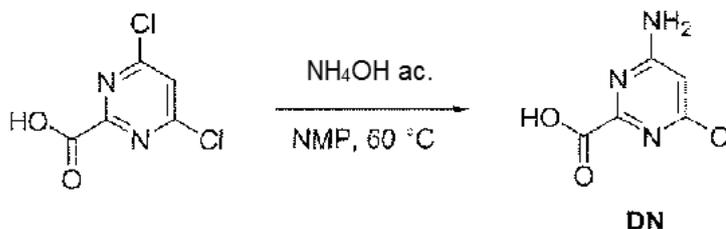


20 **Método LVI: Compuesto DM.** Una suspensión de Na-(4'-yodobencil)-glicinato de etilo, clorhidrato (**DK**) (200 mg), pinacolato diéster del ácido 4-(pirrolidin-1'-ilmetil)bencenoborónico (162 mg), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (24 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (233 mg) en PhMe (2,0 ml), EtOH absoluto (1,0 ml) y H<sub>2</sub>O (1,0 ml) se desgasificó con argón con una aguja durante 2 min. Después, la reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a 23 °C, y el pH se ajustó a 1,0 usando HCl ac. 1,0 M (~4,0 ml). La reacción se concentró para retirar PhMe y EtOH, y se añadió H<sub>2</sub>O junto con CH<sub>3</sub>CN (mínimo necesario para salvación). La solución se cargó en una columna Teledyne Isco "gold" 50 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5 → 0:100), dando **DM** (187 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco (en la forma clorhidrato). RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,891 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,890 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,32 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 353,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 353,0 (M+H<sup>+</sup>).

25

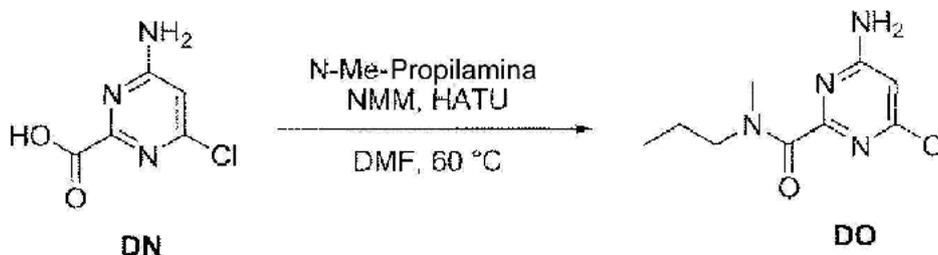
30

Esquema 80



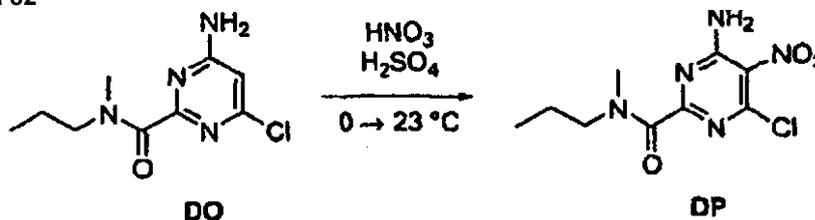
5 **Método LVII: Compuesto DN.** A una solución de 2-carboxi-4,6-dicloropirimidina (1,00 g) en NMP (10 ml) a  $23\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió gota a gota  $\text{NH}_4\text{OH ac. conc.}$  (2,0 ml). Una vez cesó la efervescencia, la reacción se calentó lentamente a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , y se mantuvo a esta temperatura durante 4 h. La reacción se enfrió a  $23\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml), dando una suspensión lechosa. Se añadió gota a gota  $\text{HCl ac. conc.}$  (2,0 ml). Después de 30 min, la suspensión se filtró, y la torta de filtro se secó en un horno de vacío a  $45\text{ }^\circ\text{C}$ , dando **DN** (537 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 13,40 (s, ancho, 1H), 7,58 (app. s, ancho, 2H), 6,58 (s, 1H). LCMS-ESI: el compuesto no se ionizó.

Esquema 81



15 **Método LVIII: Compuesto DO:** Una suspensión de 4-amino-2-carboxi-6-cloropirimidina (535 mg),  $\text{DMF}$  (3,0 ml) y  $\text{N-Metil Morfolina}$  (1,72 ml) se calentó a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{N-metil-propilamina}$  (642  $\mu\text{l}$ ), junto con más  $\text{DMF}$  (1,0 ml, para ayudar a la fluidez). Después, se introdujo  $\text{HATU}$  (1,19 g). Después de que se completara la reacción, se concentró a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  para retirar las aminas volátiles. La reacción se enfrió a  $23\text{ }^\circ\text{C}$ , y se añadió  $\text{HCl ac. 1,0 M}$  (2,0 ml). La solución se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 50 gramos y se enjuagó (Eluyente:  $\text{HCl ac.}$  al 0,05 % p/v/ $\text{CH}_3\text{CN}$  95:5  $\rightarrow$  0:100), dando **DO** (618 mg, 87 %) en forma de un aceite de color naranja, que se solidificó después de reposar. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a  $23\text{ }^\circ\text{C}$  con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas):  $\delta$  (ppm) 7,50 (app. s, ancho, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,36 (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1,5 H, un rotámero), 3,06 (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1,5 H, un rotámero), 2,93 (s, 1,5 H, un rotámero), 2,80 (s, 1,5H, un rotámero), 1,56 (app. ct,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 7,6 Hz, 2H, ambos rotámeros), 0,91 (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1,5H, un rotámero), 0,76 (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1,5H, un rotámero). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}$ : 229,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) y 231,1 ( $\text{M}+2+\text{H}^+$ ); Encontrado: 229,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) and 231,1 ( $\text{M}+2+\text{H}^+$ ).

Esquema 82

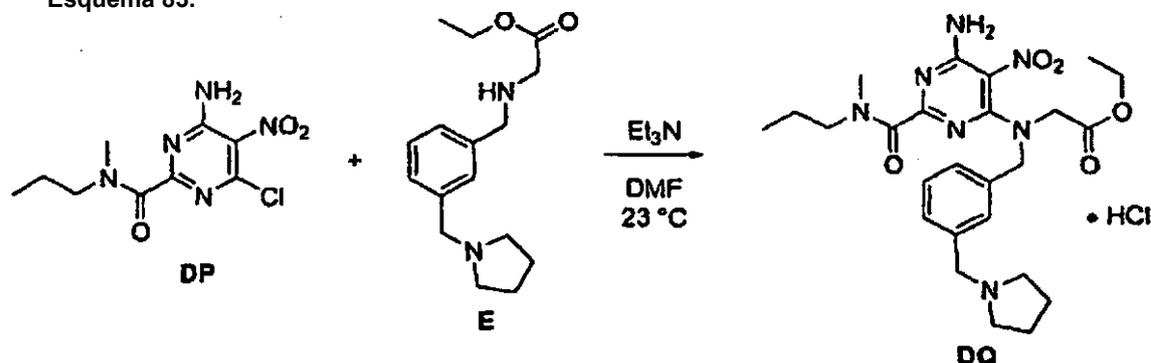


30 **Método LIX: Compuesto DP.** Un matraz que contenía la pirimidina **DO** (538 mg) se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{HNO}_3$  fumante (1,0 ml). Después de que hubo cesado la exotermia inicial, se introdujo  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ac. conc. (1,0 ml) durante un periodo de 3 min. Después, la reacción se dejó calentar a  $23\text{ }^\circ\text{C}$ . Después de 45 h, la reacción se añadió gota a gota a una suspensión enfriada con hielo de  $\text{NaHCO}_3$  (5,0 g) en  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml). Se formó un precipitado de color amarillo.

35 Después, la reacción se trató con  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4,5 ml) y  $\text{DMF}$  (1,5 ml). La solución homogénea se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 50 gramos y se enjuagó (Eluyente:  $\text{HCl ac.}$  al 0,05 % p/v/ $\text{CH}_3\text{CN}$  95:5  $\rightarrow$  0:100), dando **DP** (180,4 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a  $23\text{ }^\circ\text{C}$  con algunos protones asociados que tiene resonancias distintas):  $\delta$  (ppm) 7,91 (app. s, ancho, 2H), 3,50 (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H, rotámero sencillo), 3,17 (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1H, rotámero de amida sencillo), 3,10 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 2,98 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 1,68 (app. ct,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 7,6 Hz, 2H, ambos rotámeros), 0,97 (t,  $J = 7,6$ , 1,5H, rotámero sencillo), 0,85 (t,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 1,5H,

rotámero sencillo). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 274,1 (M+H<sup>+</sup>) y 276,1 (M+2+H<sup>+</sup>); Encontrado: 274,0 (M+H<sup>+</sup>) y 276,0 (M+2+H<sup>+</sup>).

Esquema 83:

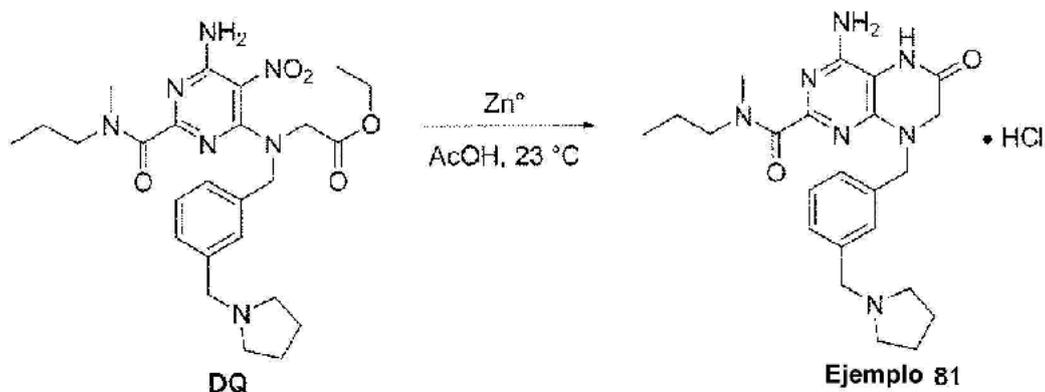


5

**Método LX: Compuesto DQ.** Una solución de E (30 mg) en DMF (500 µl) se cargó en un vial que contenía la pirimidina DP (30 mg). Finalmente, se añadió Et<sub>3</sub>N (31 µl) a 23 °C. Después de 2 h, la reacción se completó. HCl ac. 1,0 M HCl (300 µl) y CH<sub>3</sub>CN (50 µl). La reacción se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 5,5 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5 → 0:100), dando DQ (16,4 mg, rendimiento del 27 %) en forma de una sal monoclóridato. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas): δ (ppm) 12,65 (s, ancho, 1H), 7,71 (app. s, ancho, 2H), 7,44-7,26 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 4,30-4,02 (m, 4H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H, rotámero sencillo), 3,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H, rotámero sencillo), 3,02 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 3,01-2,79 (m, 4H), 2,92 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,61 (app. ct, J = 7,6 Hz, 7,6Hz, 2H, ambos rotámeros), 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, rotámero sencillo), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, rotámero sencillo). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>: 514,3 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 514,2 (M+H<sup>+</sup>).

15

Esquema 84: Ejemplo 81

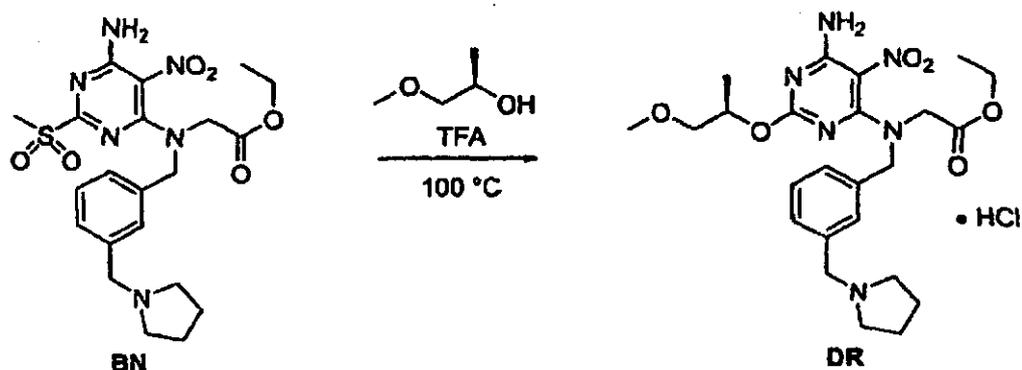


20

**Método LXI: Ejemplo 81.** Una solución de la amida DQ (16,4 mg) en AcOH glacial (1,64 ml) se trató con polvo de zinc (48 mg) a 23 °C. Después de que se completara la reacción (3 h), se diluyó con H<sub>2</sub>O (300 µl) y se cargó en una columna Teledyne Isco "gold" 5,5 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5 → 0:100), dando el Ejemplo 81 (1,8 mg, rendimiento del 14 %) en como un sólido de color blanco en forma monoclóridato. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas): δ (ppm) 7,60-7,42 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (app. s, 1H, rotámero sencillo), 4,16 (app. s, 1 H, rotámero sencillo), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,14 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 3,07 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 2,22-2,08 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 2H, ambos rotámeros), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, rotámero sencillo), 0,75 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H), rotámero sencillo). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>: 438,3 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 438,2 (M+H<sup>+</sup>) and 219,7 ((M+2H<sup>+</sup>)/2).

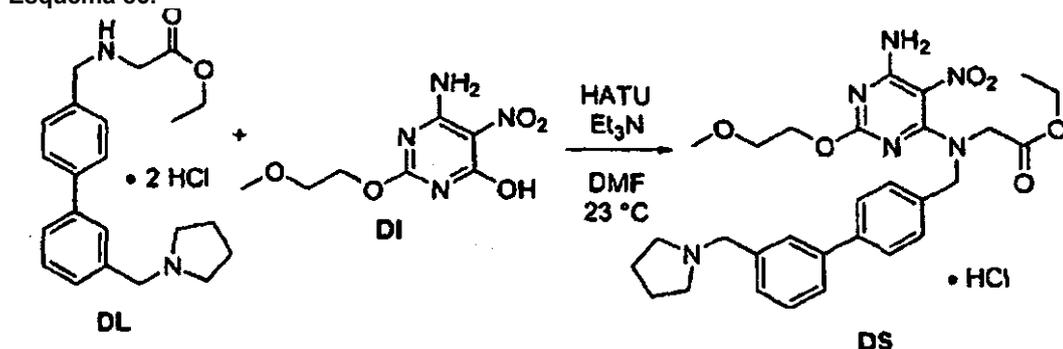
30

Esquema 85



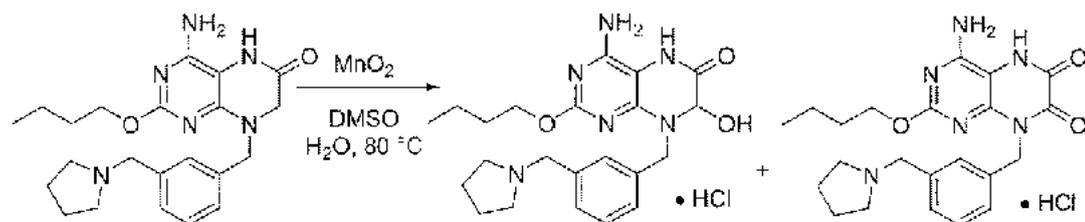
- 5 **Método LXII: Compuesto ZZ.** Una suspensión de la sulfona (**BN**) (15,8 mg), (R)-1-metoxi-2-propanol (300  $\mu$ l), y TFA (10  $\mu$ l) se calentó a 100 °C durante 17,5 h. La reacción se enfrió a 23 °C, se diluyó con H<sub>2</sub>O (600  $\mu$ l) y se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 5,5 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5  $\rightarrow$  0: 100), dando **DR** (13 mg, rendimiento del 76 %) en forma de una sal monoclóhidrato. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 12,64 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49-7,20 (m, 4H), 5,27 (s, ancho, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,40-4,08 (m, 5H), 3,67-3,30 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,35-1,18 (m, 6H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 503,3 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 503,2 (M+H<sup>+</sup>).
- 10

Esquema 86:



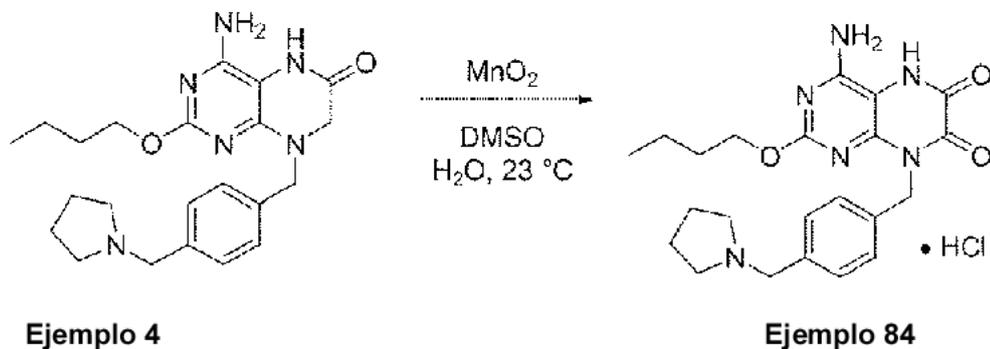
- 15 **Método LXIII: Compuesto DS.** Una suspensión de nitropirimidina (**DI**) (15,3 mg), éster de aminoácido amino (**DL**) (31,4 mg), y DMF (589  $\mu$ l) se trató con Et<sub>3</sub>N (37  $\mu$ l). Se introdujo HATU (33 mg), seguido de más DMF (589 ml) para ayudar a la fluidez. Después de 1 h, la reacción completada se trató con HCl ac. 1,0 M (300  $\mu$ l), seguido de CH<sub>3</sub>CN (100  $\mu$ l). La reacción se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 15 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5  $\rightarrow$  0:100), dando **DS** (31,1 mg, rendimiento del 78 %) en forma de una sal monoclóhidrato. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 12,74 (s, ancho, 1H), 8,96 (s, ancho, 1H), 8,24 (s, ancho, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72-7,40 (m, 5H), 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,30-4,10 (m, 6H), 3,62-3,51 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,94-2,70 (m, 2H), 2,29-2,12 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 565,3 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 565,3 (M+H<sup>+</sup>).
- 20

Esquema 87



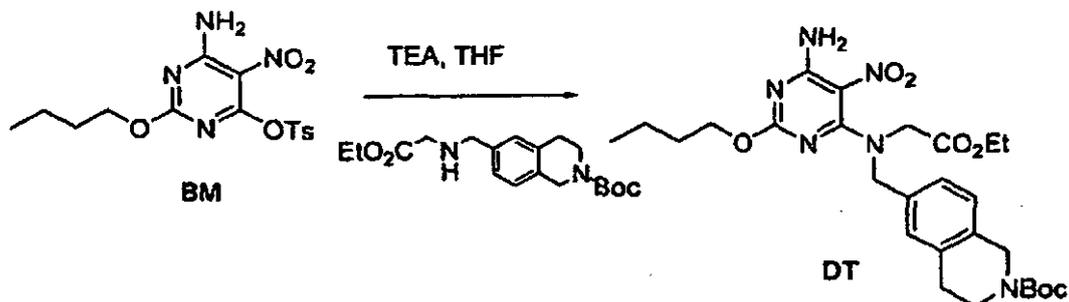
(forma de base libre)

**Método LXIV: Ejemplos 82 y 83:** Una solución del **Ejemplo 49** (base libre, 10,2 mg) en DMSO (800 µl) y H<sub>2</sub>O (200 µl) se calentó a 80 °C y se trató con MnO<sub>2</sub> (85 %, activado, de Sigma-Aldrich, 21 mg). Después de 45 min, la reacción se enfrió lentamente a 23 °C y se filtró a través de un filtro de Teflón de 0,45 micrómetros. El filtrado se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 5,5 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5 → 0:100), dando el **Ejemplo 82** (1,0 mg, rendimiento del 8,7 %, producto de alta polaridad) en forma de una sal monoclóhidrato. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,60-7,39 (m, 4H), 5,48 (app. s, 1H), 5,38 (app. d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,36-4,34 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,32-3,10 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,69 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,41 (ct, 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 427,2 (M+H<sup>+</sup>) y calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 409,2 (M-OH)<sup>+</sup>; Encontrado: 409,1 (M-OH)<sup>+</sup>. Además, el **Ejemplo 83** (5,7 mg, rendimiento del 50 %, producto polaridad inferior) se obtuvo en forma de una sal monoclóhidrato. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,60-7,39 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,34 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,70 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,42 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 425,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 425,2 (M+H<sup>+</sup>).

**Esquema 88:****Ejemplo 4****Ejemplo 84**

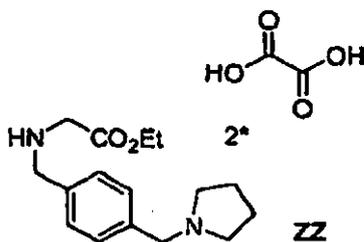
(forma de base libre)

**Método LXV: Ejemplo 84.** Una solución del **Ejemplo 4** (forma de base libre, 9,9 mg) en DMSO (2,4 ml) se trató con H<sub>2</sub>O (600 ml), seguido de MnO<sub>2</sub> (85 %, activado, de Sigma-Aldrich, 104 mg) a 23 °C. Una vez que se completó la reacción, se filtró a través de un filtro de Teflón de 0,45 micrómetros. El filtrado se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 5,5 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5 0:100), dando el **Ejemplo 84** (3,0 mg, rendimiento del 27 %) en forma de una sal monoclóhidrato. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,50-3,38 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,70 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,45 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 425,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 425,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Esquema 89:****BM****DT**

**Método LXVI: Compuesto DT:** A una solución del compuesto **BM** (220 mg, 0,57 mmol) en THF, se le añadió trietilamina (160 µl, 1,14 mmol), 6-((2-etoxi-2-oxoetilamino)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Después de que finalizara la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se trató con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado, y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se combinó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice. (Eluyente: 0 → 100 % EtOAc en Hexanos), dando el **Compuesto DT**. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7,30-7,06 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,21-4,10 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,62-3,34 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 3H), 0,9-0,89 (m, 3H).

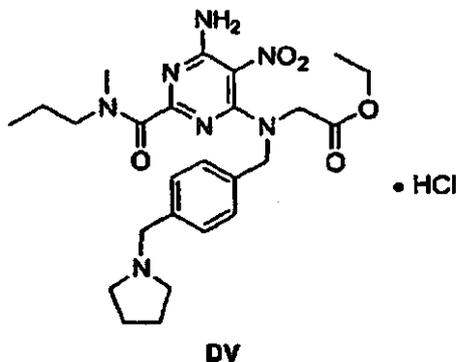
Compuesto DU: Preparado por el Método I:



- 5 El **Compuesto DU** se preparó de acuerdo con el **Método I**: (forma de base libre de **DU** se convirtió en ácido oxálico suspendiendo con 2,0 equiv. de ácido oxálico en EtOH absoluto caliente. El precipitado se secó en un horno de vacío después de filtración). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  7,46 (s, 4H), 4,29 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,16 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ : 277,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 277,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

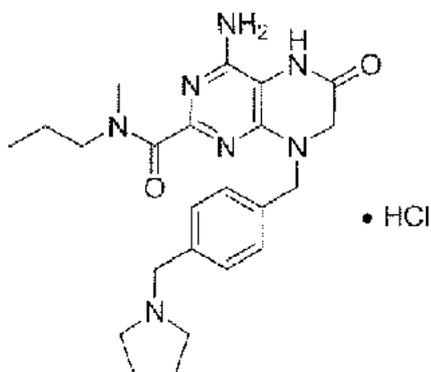
10

Compuesto DV, Método LX



- 15 El **Compuesto DV** se preparó a partir del **Compuesto DU** y el **Compuesto DP** de acuerdo con el **Método LX**: rendimiento del 11 %: el compuesto es una sal monoclhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas):  $\delta$  (ppm) 12,75 (s, 1H), 7,66 (app. s, ancho, 2H), 7,38 (app. s, ancho, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,33-4,27 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H, rotámero sencillo), 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H, rotámero sencillo), 2,91 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,84 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,64 (app. ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H, ambos rotámeros), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, rotámero sencillo), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 1,5H, rotámero sencillo). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_5$ : 514,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 514,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

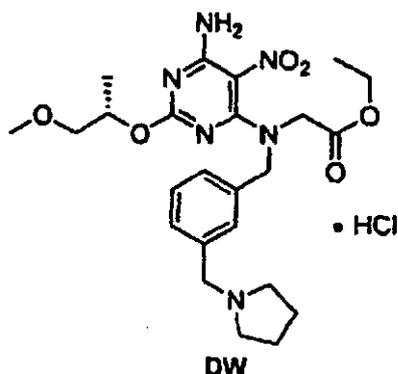
25 **Ejemplo 85**: Preparado por el Método LXI:



**Ejemplo 85**

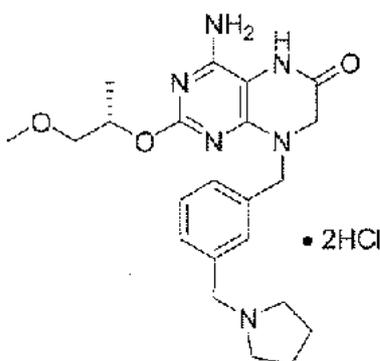
El **Ejemplo 85** se obtuvo con un rendimiento del 85 % en como un sólido de color blanco en forma de una sal monoclóridato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas):  $\delta$  (ppm) 7,62-7,53 (m, 2H), 7,50-7,45 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,19 (app. s, 1H, rotámero sencillo), 4,15 (app. s, 1H, rotámero sencillo), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,20 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 3,09 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 2,30-1,95 (m, 4H), 1,69-1,65 (m, 2H, ambos rotámeros), 0,96 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1,5 H, rotámero sencillo), 0,76 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1,5H, rotámero sencillo). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ : 438,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 438,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) and 219,7 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

10 **Compuesto 86: Preparado por el Método LXII:**

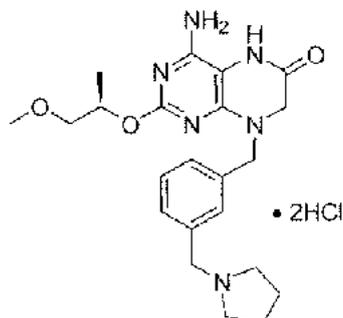


15 El **Compuesto DW** se preparó con un rendimiento del 38 % en forma de una sal monoclóridato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 12,63 (s, 1H), 7,75-7,30 (m, 4H), 5,24-5,06 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,32-4,16 (m, 5H), 3,66-3,35 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 6H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_6$ : 503,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 503,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

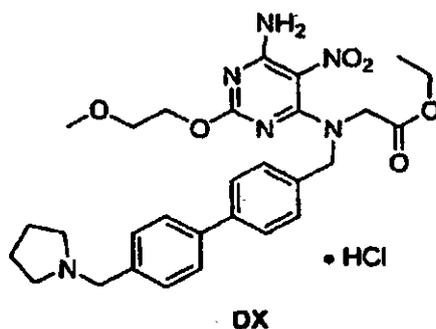
20 **Ejemplo 87: Preparado por el Método LXI:**



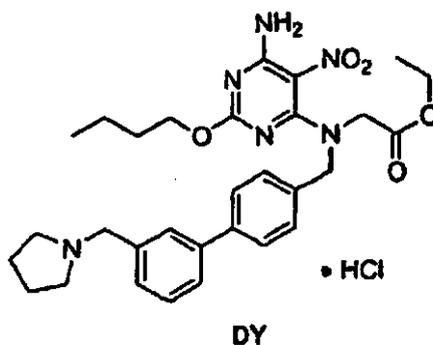
25 El **Ejemplo 87** se obtuvo con un rendimiento del 87 % en forma de una sal diclorhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,56 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 3H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60-3,48 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,32 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$ : 427,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 427,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 214,2 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Ejemplo 88: Preparado por el Método LXI:****Ejemplo 88**

- 5 El **Ejemplo 88** se obtuvo con un rendimiento del 88 % en forma de una sal diclorhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,54 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 3H), 5,37-5,29 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,58-3,45 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,27-1,96 (m, 4H), 1,31 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$ : 427,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 427,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 214,2 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).
- 10 **Compuesto DX: Preparado por el Método LXIII:**

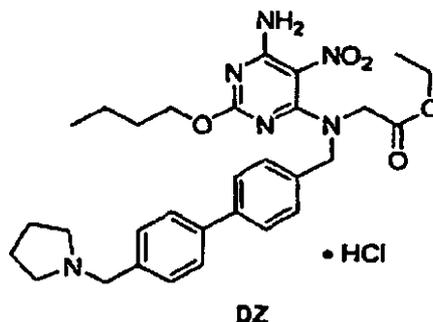


- 15 El **Compuesto DX** se preparó con un rendimiento del 54 % en forma de una sal monoclóhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,76 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,66 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,63 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,48 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,23 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,65 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,27 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_6$ : 565,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 565,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).
- 20 **Compuesto DY: Preparado por el Método LXIII:**



- 25 El **Compuesto DY** se preparó con un rendimiento del 75 % en forma de una sal monoclóhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 12,76 (s, ancho, 1H), 8,85 (s, ancho, 1H), 8,21 (s, ancho, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72-7,40 (m, 5H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,37-4,10 (m, 6H), 3,73-3,59 (m, 2H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,14-1,96 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,27 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,91 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_5$ : 563,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 563,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

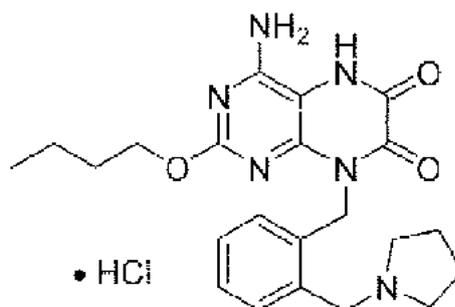
Compuesto DZ: Preparado por el Método LXIII:



5 El **Compuesto DZ** se preparó con un rendimiento del 54 % en forma de una sal monoclóhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,75 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,66 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,63 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,47 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,39 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,71 (tt,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,45 (ct,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,27 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,93 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_5$ : 563,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 563,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

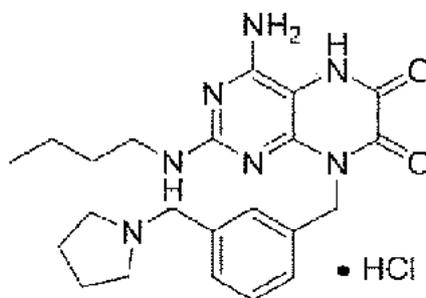
10

**Ejemplo 89:** Preparado por el Método LXV:

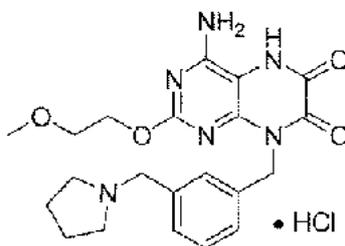


15 El **Ejemplo 89** se obtuvo con un rendimiento del 89 % en forma de una sal monoclóhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,55-7,38 (m, 4H), 5,58 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,31 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 2H), 1,71 (tt,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,42 (ct,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,94 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$ : 425,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 425,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

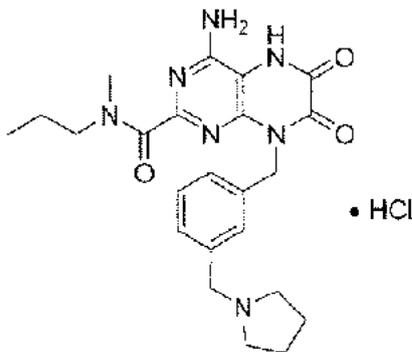
20 **Ejemplo 90:** Preparado por el Método LXV:



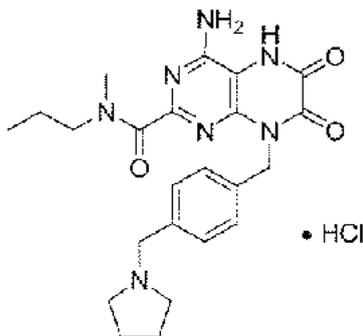
25 El **Ejemplo 90** se obtuvo con un rendimiento del 90 % en forma de una sal monoclóhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,70-7,40 (m, 4H), 4,36 (c,  $J = 7,6$ , 2H), 3,60-3,20 (m, 4H), 2,25-1,95 (m, 4H), 1,60-1,20 (m, 4H), 0,94 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H); otras resonancias fueron demasiado anchas o se resolvieron pobremente para marcarse definitivamente. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ : 424,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 424,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 91: Preparado por el Método LXV:****Ejemplo 91**

5 El **Ejemplo 91** se obtuvo con un rendimiento del 91 % en forma de una sal monoclóridato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,60-7,35 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,40-4,36 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,60-3,23 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4$ : 427,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 427,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

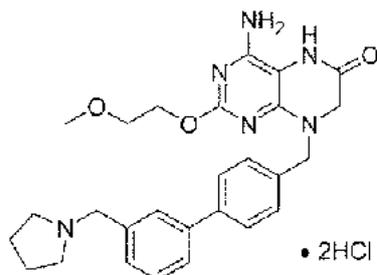
10 **Ejemplo 92: Preparado por el Método LXV****Ejemplo 92**

15 El **Ejemplo 92** se obtuvo con un rendimiento del 92 % en forma de una sal monoclóridato. Para alcanzar la conversión completa, se implementó un extra de 100 equiv. de  $\text{MnO}_2$ . RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas):  $\delta$  (ppm) 7,60-7,40 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,80-3,25 (m, 6H), 3,08 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 2,93 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,47 (app. t,  $J = 8,4$  Hz, 1H, rotámero sencillo), 1,05 (app. t,  $J = 8,4$  Hz, 1H, rotámero sencillo), 0,98-0,86 (m, 1,5H, rotámero sencillo), 0,85-0,78 (m, 1,5H, rotámero sencillo). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_3$ : 452,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 452,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 93: Preparado por el Método LXV****Ejemplo 93**

El **Ejemplo 93** se obtuvo con un rendimiento del 93 % en forma de una sal monoclhidrato. Para alcanzar la conversión completa, se implementó un extra de 100 equiv. de MnO<sub>2</sub>. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) (el compuesto existe en forma de una mezcla de dos rotámeros de amida a 23 °C con algunos protones asociados que tienen resonancias distintas): δ (ppm) 7,60-7,40 (m, 4H), 5,52 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,80-3,25 (m, 6H), 3,05 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 2,88 (s, 1,5H, rotámero sencillo), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,47 (app. t, J = 8,4 Hz, 1H, rotámero sencillo), 0,95 (app. t, J = 8,4 Hz, 1H, rotámero sencillo), 0,92-0,86 (m, 1,5H, rotámero sencillo), 0,82-0,70 (m, 1,5H, rotámero sencillo). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: 452,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 452,2 (M+H<sup>+</sup>).

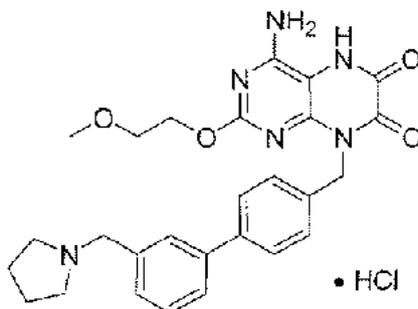
**Ejemplo 94: Preparado por el Método LXI**



**Ejemplo 94**

El **Ejemplo 94** se obtuvo con un rendimiento del 94 % en forma de una sal diclorhidrato. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,61-7,43 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,61 (t, J = 4,7, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,73 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 489,3 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 489,2 (M+H<sup>+</sup>), 245,2 ((M+2H<sup>+</sup>)/2).

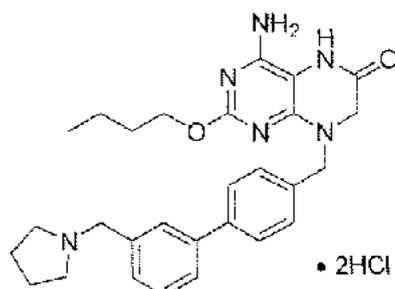
**Ejemplo 95: Preparado por el Método LXV**



**Ejemplo 95**

El **Ejemplo 95** se obtuvo con un rendimiento del 95 % en forma de una sal monoclhidrato. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm) 7,80-7,46 (m, 8H), 5,53 (s, 2H), 4,46 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,68 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,35-3,21 (m, 2H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 503,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 503,2 (M+H<sup>+</sup>).

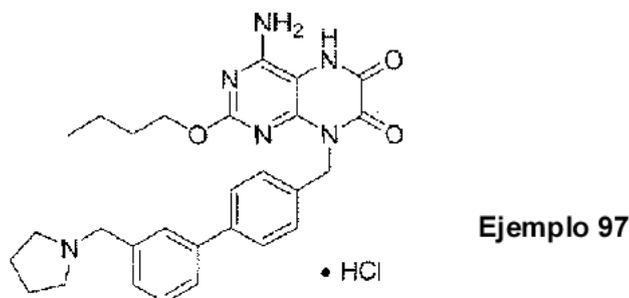
**Ejemplo 96: Preparado por el Método LXI**



**Ejemplo 96**

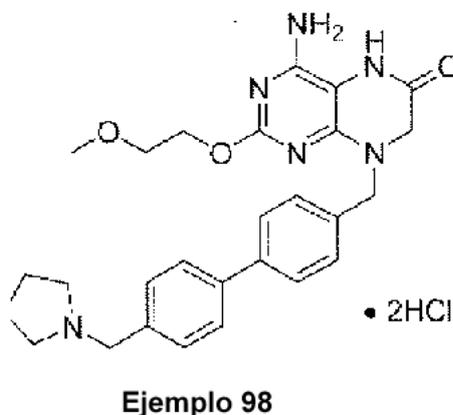
El **Ejemplo 96** se obtuvo con un rendimiento del 96 % en forma de una sal diclorhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,61-7,44 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 4,49 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,77 (tt,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,48 (ct,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$ : 487,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 487,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) y 244,2 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Ejemplo 97: Preparado por el Método LXV**

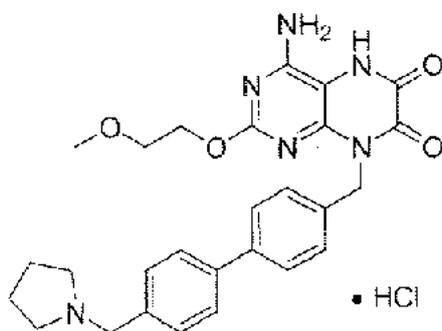


El **Ejemplo 97** se obtuvo con un rendimiento del 97 % en forma de una sal monoclhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,80-7,43 (m, 8H), 5,54 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,32 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,21-1,87 (m, 4H), 1,76 (tt,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,47 (ct,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ : 501,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 501,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

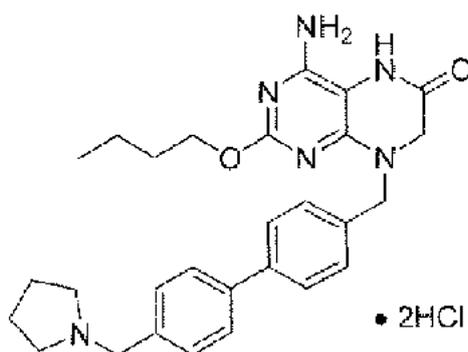
**Ejemplo 98: Preparado por el Método LXI**



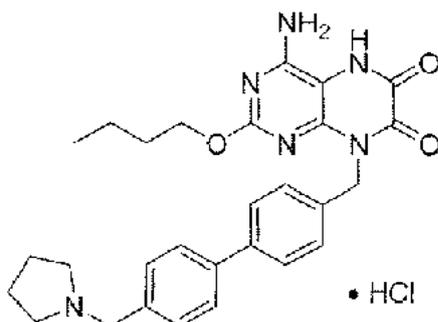
El **Ejemplo 98** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo en forma de una sal diclorhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,77 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,64 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,50 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,62 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,72 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,30-3,17 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ : 489,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 489,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) and 245,2 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

**Ejemplo 99: Preparado por el Método LXV****Ejemplo 99**

- 5 El **Ejemplo 99** se obtuvo con un rendimiento del 99 % en forma de una sal monohidrógeno. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,74 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,62-7,50 (m, 6H), 5,53 (s, 2H), 4,43 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,66 (t,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4$ : 503,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 503,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10 **Ejemplo 100: Preparado por el Método LXI****Ejemplo 100**

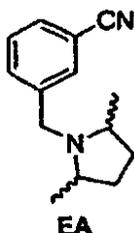
- 15 El **Ejemplo 100** se obtuvo con un rendimiento del 100 % en forma de una sal diclorhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,77 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,64 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,49 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,49 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,76 (tt,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,46 (ct,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$ : 487,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 487,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) y 244,2 ( $(\text{M}+2\text{H}^+)/2$ ).

20 **Ejemplo 101: Preparado por el Método LXV****Ejemplo 101**

El **Ejemplo 101** se obtuvo con un rendimiento del 23 % en forma de una sal monoclóhidrato. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,74 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,62-7,50 (m, 6H), 5,54 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,29 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,56-3,41 (m, 2H), 3,38-3,26 (m, 2H), 2,27-2,10 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,69 (tt,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,45 (ct,  $J = 7,6$  Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,96 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_3$ : 501,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 503,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

5

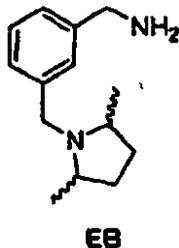
**Compuesto EA: Preparado por el Método I**



10 El **Compuesto EA** se preparó usando THF a 23 °C con un tiempo de reacción de 2 h. La reacción se detuvo con agua y se sometió a cromatografía sobre una columna de sílice ISCO (Eluyente: 0  $\rightarrow$  40 %B A=DCM B= MeOH/DCM 1:4). El producto **EA** se obtuvo en forma de una base libre. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,74-7,73- (d,  $J=5,1$  Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 3,81-3,55 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,82-1,73, (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 2H), 0,92-0,90 (d,  $J = 14,4$  Hz, 6H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2$ : 215,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 215,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

15

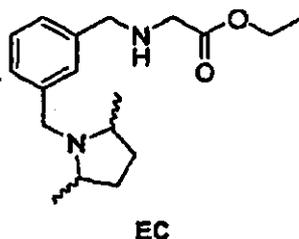
**Compuesto EB: Preparado por el Método III**



20 El **Compuesto EB** se preparó sintetizando en THF durante un periodo de tiempo de 100 h. El material en bruto se llevó hacia adelante sin purificación adicional, y se obtuvo en forma de una base libre. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2$ : 219,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 219,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

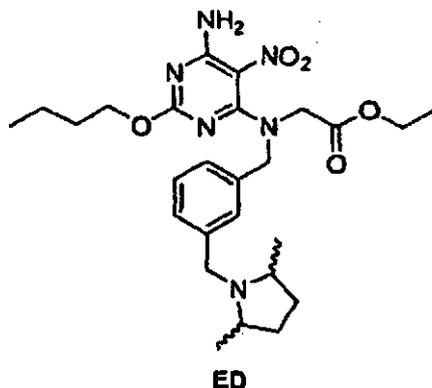
25

**Compuesto EC: Preparado por el Método IV**

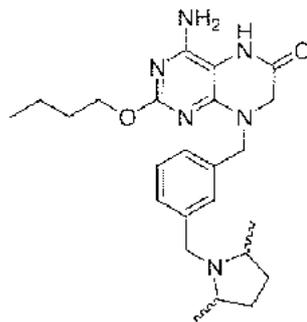


30 El **Compuesto EC** se sintetizó durante una fracción de tiempo de 3 h se inactivó con agua. Después de cromatografía en una columna de sílice ISCO (Eluyente: B al 0  $\rightarrow$  40 % durante 15 min; A=DCM, B= MeOH/DCM 1:4), **EC** se obtuvo en forma de una base libre. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,26-7,12 (m, 4H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,78-3,74 (d,  $J = 20,0$  Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,62 (s, ancho, 1H), 3,47-3,42 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 3,27-3,26 (d,  $J = 3,6$  Hz, 2H), 2,96-2,90 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 2H), 1,20-1,16 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 6H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ : 305,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 305,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

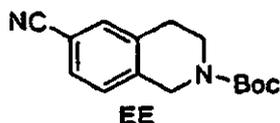
35

**Compuesto ED: Preparado por el Método LXVI**

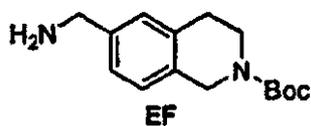
- 5 El **Compuesto ED** se preparó usando un periodo de tiempo de 3,5 h. El producto se sometió a cromatografía en una columna de sílice ISCO 12 gramos (Eluyente incremento de B al 0 → 30 % durante 5 min. A= DCM B= MeOH/DCM 1:4). EO se obtuvo en forma de una base libre. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,97 (s, ancho, 2H), 7,26-7,09 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 6H), 3,76-3,71 (d,  $J = 14,1$  Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,44-3,39 (d,  $J=14,1$  Hz, 1H), 2,87 (s, ancho, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,70 (s, ancho, 1H), 1,6-1,51 (m, 2H), 1,37-1,14 (m, 7H), 0,90-0,84 (m, 9H).  
 10 LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_5$ : 514,6 (M+H $^+$ ); Encontrado: 515,3 (M+H $^+$ ).

**Ejemplo 102: Preparado por el Método XIV**

- 15 El **Ejemplo 102** se sintetizó durante un periodo de 2 h. El **Ejemplo 102** se obtuvo en forma de una base libre. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 11,06 (s, ancho, 1H), 10,60 (s, ancho, 1H), 10,29 (s, ancho, 1H), 7,76-7,71 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,31-4,17 (m, 4H), 4,07-4,04 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 2,28-2,00 (m, ancho, 3H), 1,71-1,53 (m, 4H), 1,36-1,16 (m, 7H), 1,13-1,04 (m, 2H), 0,85-0,80 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$ : 438,6 (M+H $^+$ ); Encontrado: 439,3 (M+H $^+$ ).  
 20 **Compuesto EE: Preparado por el Método XXXVII**



- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  (ppm) 7,48-7,45 (m, 2H), 7,21 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz), 4,62 (s, 2H), 3,67 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 2,87 (t,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

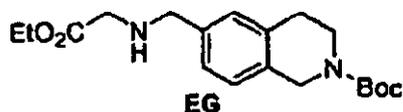
**Compuesto EF: Preparado por el Método XXXVIII**

30

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm) 7,14-7,03 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,57 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,78 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 1,48 (s, 9H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ : 263,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 262,9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Compuesto EG: Preparado por el Método XXXIX**

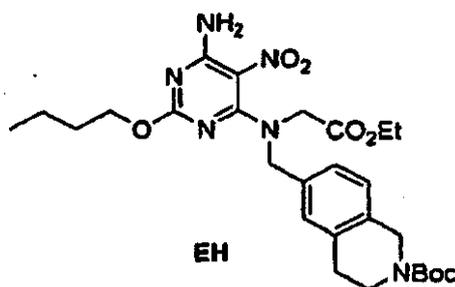
5



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  (ppm) 7,18-7,07 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,83 (t, 2H,  $J = 6,3$  Hz), 1,50 (s, 9H), 1,28 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ : 349,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 349,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10

**Compuesto EH: Preparado por el Método LXVI**



15

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,30-7,06 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,10-4,21 (m, 4H), 4,032 (s, 2H), 3,62-3,34 (m, 2H), 2,79-2,81 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,43-1,48 (m, 2H), 1,22-1,28 (m, 3H), 0,89-0,96 (m, 3H); LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_7$ : 559,6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 559,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 103: Preparado por el Método XL**

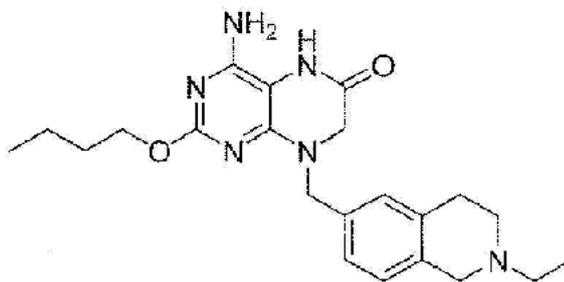
20



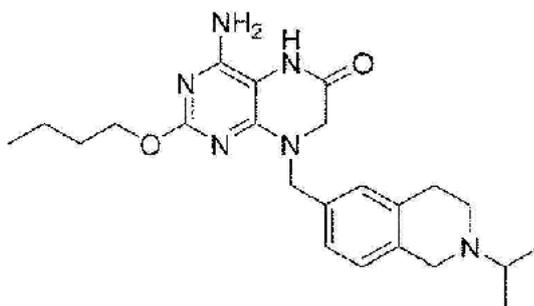
### Ejemplo 103

El **Ejemplo 103** se preparó de acuerdo con el Método XL. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,26-7,22 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,43-4,36 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,50 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,12 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,49-1,42 (m, 2H), 0,95 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2$ : 383,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 383,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

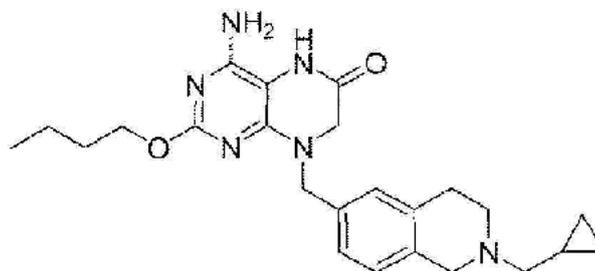
25

**Ejemplo 104: Preparado por el Método XLI****Ejemplo 104**

5 El **Ejemplo 104** se preparó de acuerdo con el **Método XLI**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,32-7,24 (m, 3H), 4,58-4,56 (m, 2H), 4,38 (t,  $J = 6,5$  Hz 2H), 4,26-4,24 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,47-1,39 (m, 2H), 0,96 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$ : 411,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 411,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10 **Ejemplo 105: Preparado por el Método XLVIII****Ejemplo 105**

15 El **Ejemplo 105** se preparó de acuerdo con el **Método XLVIII**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,29-7,26 (m, 3H), 4,46-4,35 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,47-1,44 (m, 8H), 0,96 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ : 425,5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 425,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Ejemplo 106: Preparado por el Método XLVIII****Ejemplo 106**

20 El **Ejemplo 106** se preparó de acuerdo con el **Método XLVIII**. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,30-7,26 (m, 3H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 3H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,34-3,20 (m, 4H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,24-1,20 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 3H), 0,82 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 0,45 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ : 437,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 437,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

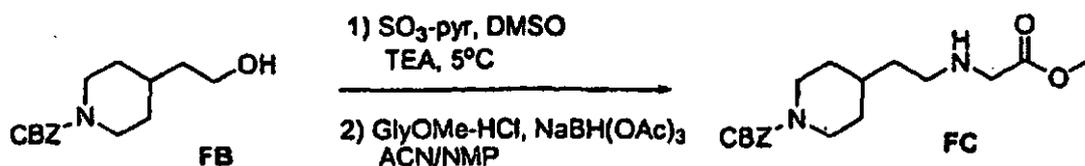
25

Esquema 90



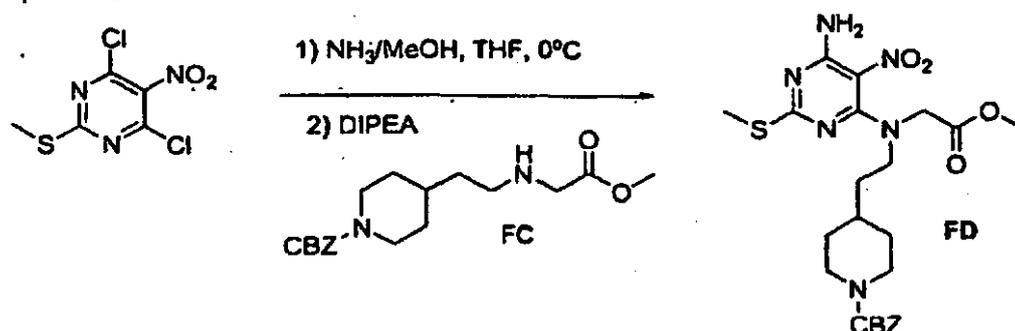
5 **Método XLIX: Compuesto FB.** Se disolvió 2-(piperidin-4-il)-etanol, (520 mg, 4 mmol) en DMF anhidra (8 ml) y a esto se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> en un baño de hielo. A esto se le añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (623 µl, 4,4 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante 90 minutos más. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>(ac) saturado (2x), seguido de NaCl(ac) saturado. El extracto orgánico se secó sobre anhídrido Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 20-80 % en hexanos) para dar el **Compuesto FB** (0,99 g, 3,76 mmol). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,18 (bs, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,27-1,18 (m, 3H).

Esquema 91



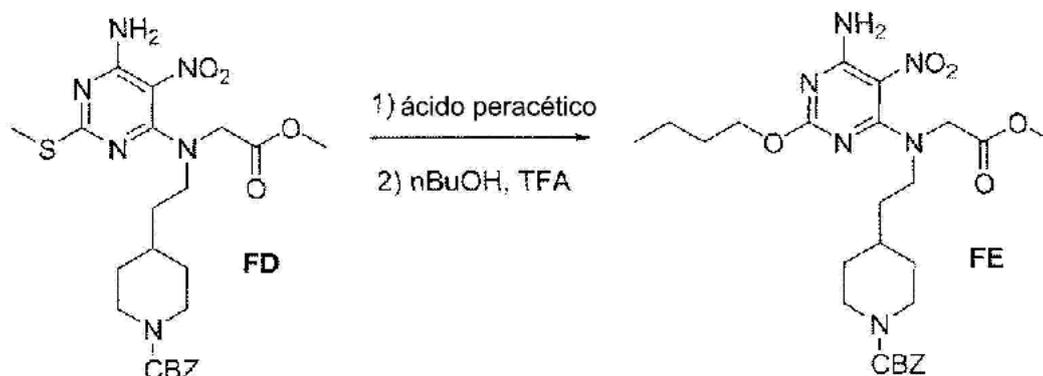
15 **Método XLX: Compuesto FC.** El compuesto FB (989 mg, 3,76 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (12 ml) y se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub> a 5 °C. Se añadió trietilamina (1,3 ml, 9,4 mmol), seguido de complejo de trióxido de azufre piridina (1,5 g, 9,4 mmol). La reacción se agitó a 0,5 °C durante 90 minutos. Se añadieron hielo y EtOAc a la reacción, seguido de agitación durante varios minutos. La fase orgánica se recogió y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>(ac) saturado (2x), seguido de NaCl(ac) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (10 ml) y NMP (3 ml). A esto se le añadió sal de metil éster clorhídrico de glicina (708 mg, 5,64 mmol), seguido de agitación durante 15 minutos. Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,59 g, 7,52 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. Después, se añadió MeOH y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>(ac) saturado (2x), seguido de NaCl(ac) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía de gel de sílice (MeOH al 0-10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar **Compuesto FC** (142 mg, 0,43 mmol).

Esquema 92



30 **Método XLXI: Compuesto FD.** Se disolvió 4,6-dicloro-5-nitro-2-metiltpirimidina (124 mg, 0,468 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se agitó en una atmósfera de N<sub>2</sub>(g) en un baño de hielo. Una solución de NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (73 µl, 0,51 mmol) en THF (500 µl) se añadió gota a gota durante 2-3 minutos. La reacción se agitó durante 60 minutos. Se añadió más cantidad de solución 7 N de NH<sub>3</sub> en MeOH (73 µl, 0,51 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 minutos más. Una solución de FC (142 mg, 0,42 mmol) en THF anhidro (0,5 ml) se añadió a la reacción. La DIPEA (89 µl, 0,51 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>(ac) (2x), seguido de NaCl(ac) saturado. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó con cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 20-50 % en hexanos) para dar **Compuesto FD** (150 mg, 0,29 mmol). RMN de <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) 7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,67 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,20 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 519,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 519,0 (M+H<sup>+</sup>).

Esquema 93

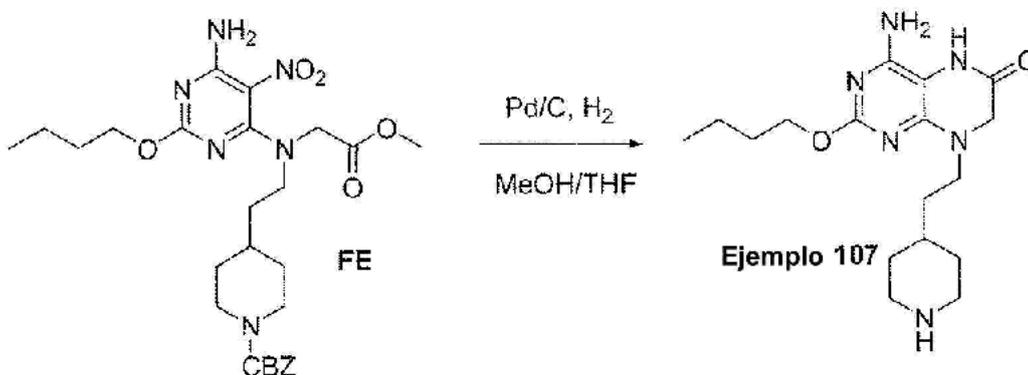


5 **Método XLXII: Compuesto FE.** El **Compuesto FD** (150 mg, 0,29 mmol) se disolvió en acetonitrilo anhidro (10 ml) y se agitó en una atmósfera de  $N_2(g)$  en un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa al 32 % de ácido peracético (244  $\mu$ l, 1,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución saturada de  $Na_2S_2O_3(ac)$  y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc. Después, el extracto orgánico se lavó con una solución de  $NaHCO_3(ac)$ , seguido de  $NaCl(ac)$  saturado, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se añadió a n-BuOH (5 ml) and TFA (90  $\mu$ l, 1,16 mmol) y después se agitó a 100 °C durante 2-3

10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada de  $NaHCO_3(ac)$  (2x), seguido de  $NaCl(ac)$  saturado. El extracto orgánico se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó con cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 20-50 % en hexanos) para dar el **Compuesto FE** (108 mg, 0,20 mmol). RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  7,36 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,22-4,10 (m, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,71 (m, 6H), 1,45 (m, 3H), 1,20 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $C_{26}H_{37}N_6O_7$ : 545,3 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 545,1 (M+H<sup>+</sup>).

15

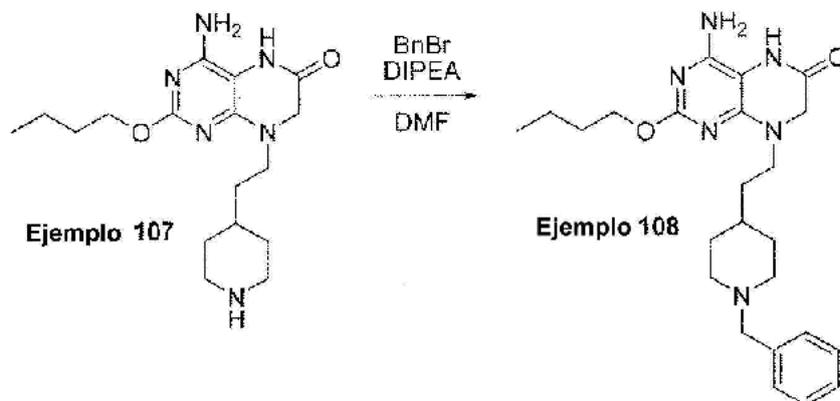
Esquema 94



20 **Método XLXIII: Ejemplo 107.** El **Compuesto FE** (108 mg, 0,20 mmol) se disolvió en THF (4 ml) y MeOH (15 ml). A esto se le añadió Pd al 10 %/C y la reacción se agitó en una atmósfera de  $H_2(g)$  durante 16 horas. La reacción se filtró a través de Celite. La concentración a presión reducida dio el **Ejemplo 107** (60 mg, 0,17 mmol). RMN de  $^1H$ : ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 5,15 (s, 2H), 3,97 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,65-1,05 (m, 13H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $C_{17}H_{29}N_6O_2$ : 349,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 349,1 (M+H<sup>+</sup>).

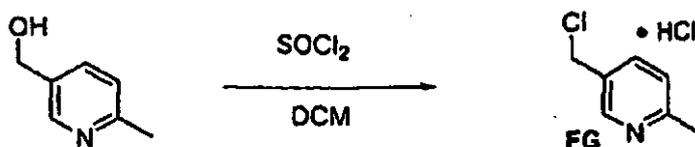
25

## Esquema 95: Ejemplo 108



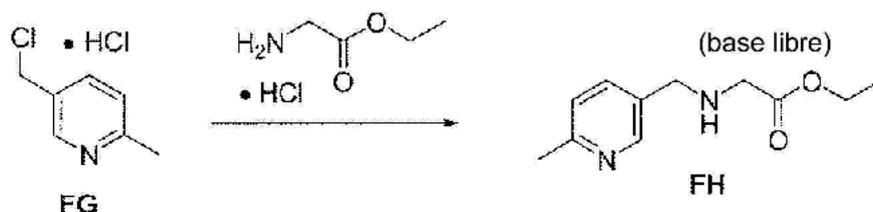
**Método XLXIV: Ejemplo 108:** El **Ejemplo 107** (20 mg, 0,057 mmol) se disolvió en DMF anhidra (0,5 ml). A esto se le añadió diisopropiltilamina, DIPEA, (15  $\mu$ l, 0,086 mmol) y bromuro de bencilo (8  $\mu$ l, 0,068 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se purificó directamente con una columna Prep HPLC Phenomenex Gemini 5u C<sub>18</sub> y se eluyó con un gradiente lineal de Acetonitrilo al 5-100 % que contenía TFA al 0,1 % para dar el **Ejemplo 108** (11,2 mg, 0,025 mmol). RMN de <sup>1</sup>H: (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,50 (s, 5H), 4,42 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,80-1,46 (m, 9H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 439,3 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 439,2 (M+H<sup>+</sup>).

## Esquema 96:



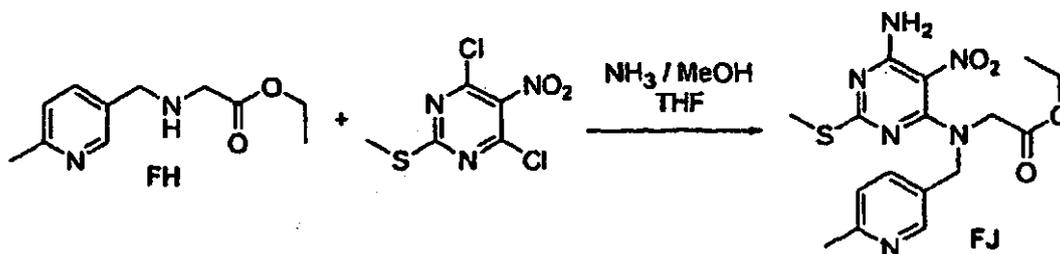
**Método XLXV: Compuesto FG:** Partiendo de (2-metilpiridin-5-il)-metanol (5,07 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50,0 ml), se añadieron 4 equiv. de SOCl<sub>2</sub> (12,0 ml) a 23 °C. La mezcla se dejó en agitación durante una noche y después se concentraron al vacío, dando el **Compuesto FG** en forma de una sal monoclóridato, que se usó sin purificación. RMN de <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8,84 (s, 1H), 8,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,1 (s, 3H).

## Esquema 97



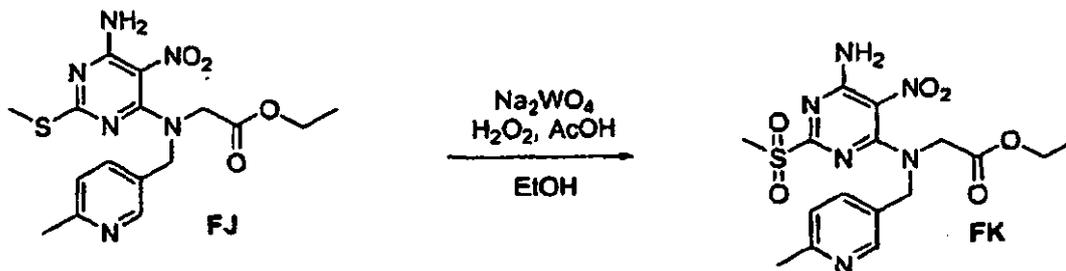
**Método XLXVI: Compuesto FH.** Se suspendió glicinato clorhidrato de etilo (113 mg) en DMF (3,0 ml) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (270 mg) y el cloruro de piridinilo en bruto (**FG**) (110 mg). La mezcla se calentó a 40 °C y se dejó en agitación durante una noche. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con una solución al 5 % de LiCl (3 x 5 ml) para retirar DMF, seguido de un lavado de salmuera, y los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH al 20 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente dio lugar al producto de piridil aminoéster deseado (55 mg). RMN de <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8,42 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,73 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 208,26 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 208,9 (M+H<sup>+</sup>).

Esquema 98



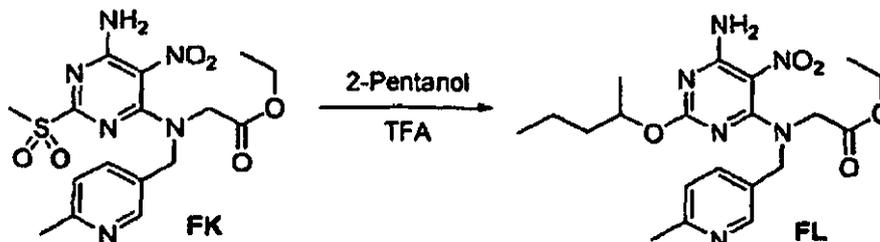
**Método XLXVII: Compuesto FJ.** Se disolvió 4,6-dicloro-5-nitro-2-metilmercaptopurina (1,0715 g, 4,502 mmol) en 25 ml THF y se enfrió a 0 °C. Se añadió NH<sub>3</sub>/MeOH (3,5 equiv.) y la mezcla se dejó en agitación en frío durante 1 h. Después, se añadió gota a gota aminoéster (1,22 g, 4,37 mmol) en forma de una solución en 10 ml de THF durante 10-15 minutos, y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se detuvo con la adición de agua, se diluyó con EtOAc y el pH se ajustó a = 8 usando un K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. La mezcla se lavó con agua, se lavó con salmuera, después se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. Después, el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeCH al 20 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en 10-15 volúmenes de columna. Algunas veces se obtuvieron mezclas de productos de 6-cloropirimidina y 6-aminopirimidina (1,02 g) y se trataron secuencialmente con exceso de NH<sub>3</sub> en MeOH, en THF durante 45 minutos a temperatura ambiente y se volvió a someter a cromatografía de la manera anterior para dar producto de 6-aminopirimidina en bruto (716 mg). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S: 392,43 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 393,0 (M+H<sup>+</sup>).

Esquema 99:



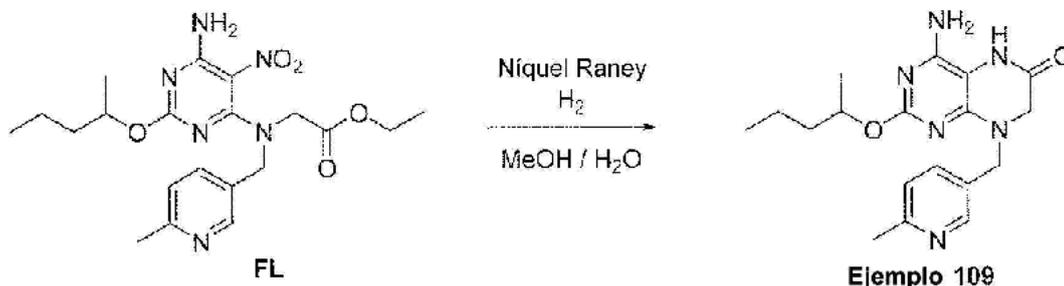
**Método XLXVIII: Compuesto FK.** A una suspensión de una solución del sulfuro FJ (3,68 g, 8,00 mmol) en EtOH (40 ml) a 0 °C se le añadió tungstato sódico dihidrato (792 mg, 2,40 mmol), ácido acético (4,6 ml, 80 mmol) y peróxido de hidrógeno (3,4 ml, ~40 mmol, 35 % p/p en H<sub>2</sub>O) secuencialmente. Después de 3 h, se añadieron más cantidades de ácido acético (4,6 ml) y peróxido de hidrógeno (3,4 ml). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 16 h. Se añadió cuidadosamente una solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 ml) mientras estaba a 0 °C, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar FK que se usó sin purificación adicional. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para sulfóxido C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S: 408,43 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 409,0 (M+H<sup>+</sup>). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para sulfona C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S: 424,43 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 425,1 (M+H<sup>+</sup>).

Esquema 100:



**Método XLXIX: Compuesto FL.** A una solución de la sulfona FK (1,0 g, 2,0 mmol) en 2-pentanol racémico (10 ml) se le añadió TFA (470 µl, 6,1 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación se realizó por cromatografía de gel de sílice (sustrato de 1 g/10 g de SiO<sub>2</sub>) (MeOH al 2-15 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 432,47 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 433,1 (M+H<sup>+</sup>).

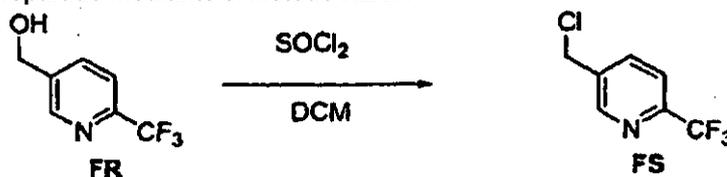
## Esquema 101:



5 **Método XLXX: Ejemplo 109.** A una solución del compuesto de nitro (730 mg, 1,5 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Niquel Raney (~200  $\mu$ l, suspensión en H<sub>2</sub>O). El recipiente de reacción se enjuagó con H<sub>2</sub> y después se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de celite con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH (1:1). El filtrado se concentró al vacío y se dejó en un liofilizador durante una noche. El producto del título se obtuvo en forma de una base libre. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  9,66 (s, ancho, 0,78H), 8,40 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,18 (s, ancho, 1,5H), 5,60-5,56 (m, ancho, 0,78H), 4,96-4,85 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,53-1,04 (m, 7H), 0,83 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 356,42 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 356,9 (M+H<sup>+</sup>).

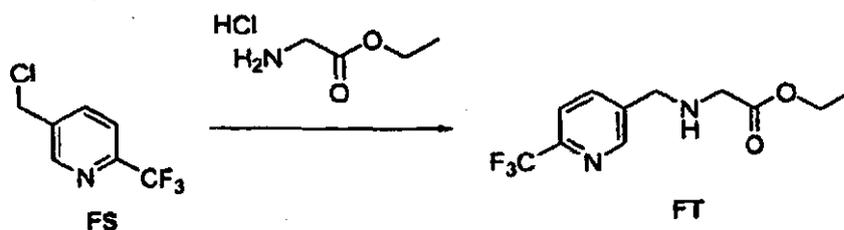
10

## Esquema 102: Preparado mediante el Método XLXV:

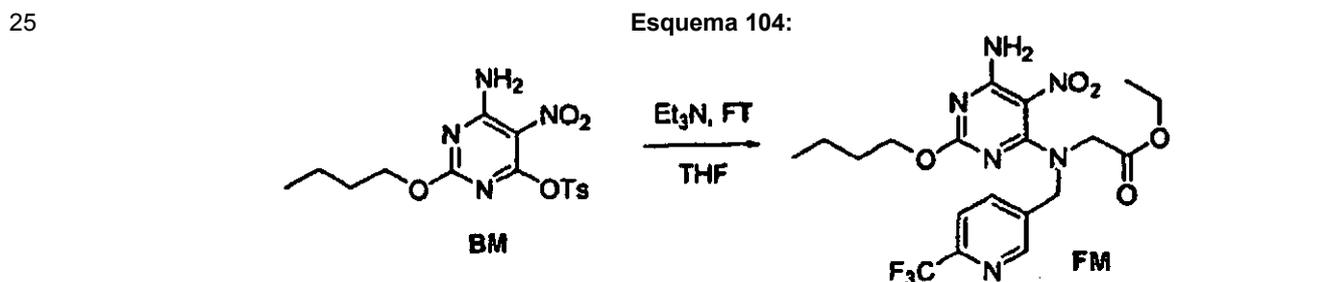


15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  8,84 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>3</sub>N 195,57 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: para <sup>35</sup>Cl 195,9 (M+H<sup>+</sup>) and <sup>37</sup>Cl 197,9 (M+H<sup>+</sup>).

## Esquema 103: Preparado mediante el Método XLXVI:



20 RMN de <sup>19</sup>F (DMSO-d<sub>6</sub>, 282 MHz):  $\delta$  -66,69. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 8,69 (s, 1H), 8,02 (dd, J=7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,82 (bs, 1H), 1,15-1,19 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 262,23 (M+H<sup>+</sup>); encontrado: 262,9 (M+H<sup>+</sup>).

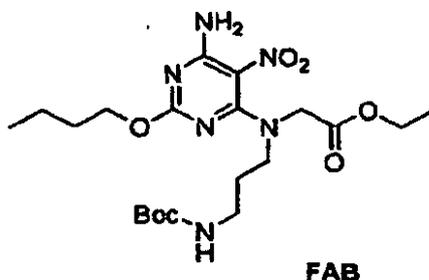


30 **Método XLXXI: Compuesto FM.** El Compuesto FT (6,5 mg, 0,025 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y a esto se le añadió BM (9,6 mg, 0,025 mmol). Después, se añadió trietilamina (10  $\mu$ l, 0,075 mmol) y la mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se añadió a EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>(ac), seguido de NaCl(ac) saturado. El extracto orgánico se secó sobre anhidro Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto se purificó con una columna Prep HPLC Phenomenex Gemini 5u C<sub>18</sub> y se eluyó con un gradiente lineal de

acetonitrilo al 25-100 % que contenía TFA al 0,1 %. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>: 472,42 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 473,1 (M+H<sup>+</sup>).

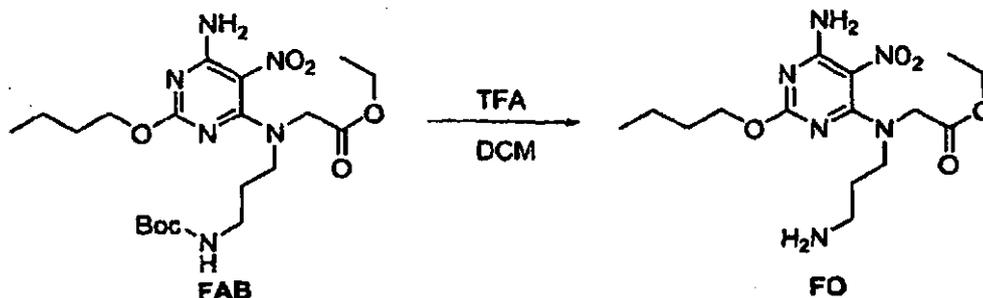
**Compuesto FAB: Preparado por el Método XLXXI**

5



El **compuesto FAB** se preparó a partir de N-[3-(terc-butoxilcarbonilamino)propil] glicina etil éster disponible en el mercado de acuerdo con el **Método XLXXI**. A una solución en agitación de tosilato (**BM**) (648,6 mg) en 30 ml de THF se le añadió N-[3-(terc-butoxilcarbonilamino)propil] glicina etil éster (475 mg), y la solución resultante se volvió amarilla en segundos. Se añadió Et<sub>3</sub>N (500 µl) y la mezcla se dejó en agitación durante una noche a 23 °C. Después de inactivar con agua, la mezcla se diluyó al 100 % con EtOAc y se repartió con una solución de salmuera saturada. La fase orgánica se recogió, se secó con sulfato sódico, y se concentró al vacío. Después de cromatografía sobre gel de sílice (Eluyente: DCM → MeOH/DCM 1:4) se obtuvo **FAB** puro en forma de una base libre (852 mg) con un rendimiento del 98 %. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ (ppm): 7,98 (s, ancho, 2H); 6,79 (m, ancho, 1H); 4,18-4,06 (m, 6H); 3,29 (m, 2H); 2,93-2,85 (m, 2H); 1,79-1,70 (m, 2H); 1,66-1,57 (m, 2H); 1,42-1,32 (m, 11H); 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 0,90 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>: 471,52 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 471,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Esquema 105:**

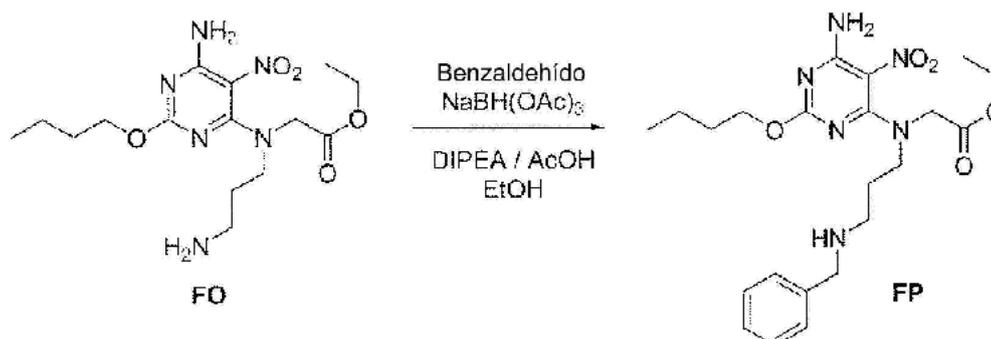


20

**Método XLXXII: Compuesto FO.** El sustrato **FAB** (400 mg) se disolvió en DCM (25 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (2 ml). Después de una hora a 0 °C, el progreso de las reacciones se observó que era lento; Se añadió más TFA (1 ml) y la mezcla se continuó agitando en el baño frío sin añadir más hielo. A 2 h, la temperatura se observó que era 6,8 °C, y la mezcla se observó que era 60:40 (producto:material de partida). El baño frío se retiró y la mezcla se dejó calentar gradualmente a 23 °C. Después de ~7,5 h, la reacción había avanzado a un 95 % completa según HPLC. Se añadió agua y la mezcla se dejó en agitación a 23 °C durante una noche. La mezcla se neutralizó a pH = 8 con NaHCO<sub>3</sub> saturado, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró en un sirope. El material en bruto no se purificó. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 371,4 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 371,1 (M+H<sup>+</sup>).

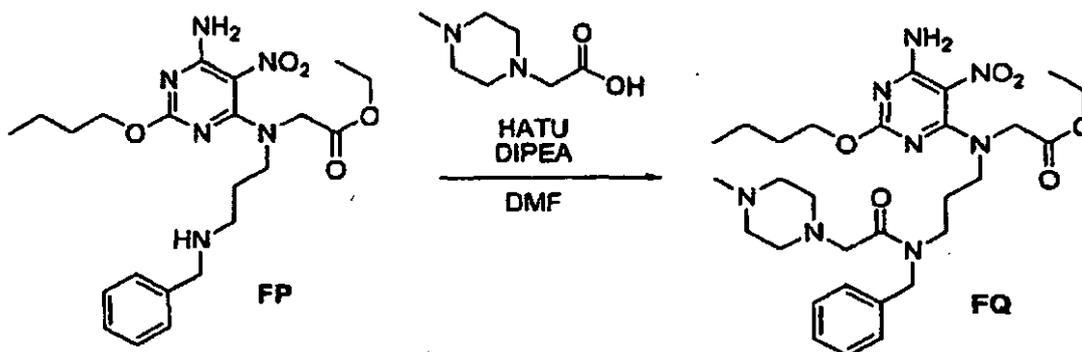
30

**Esquema 106:**



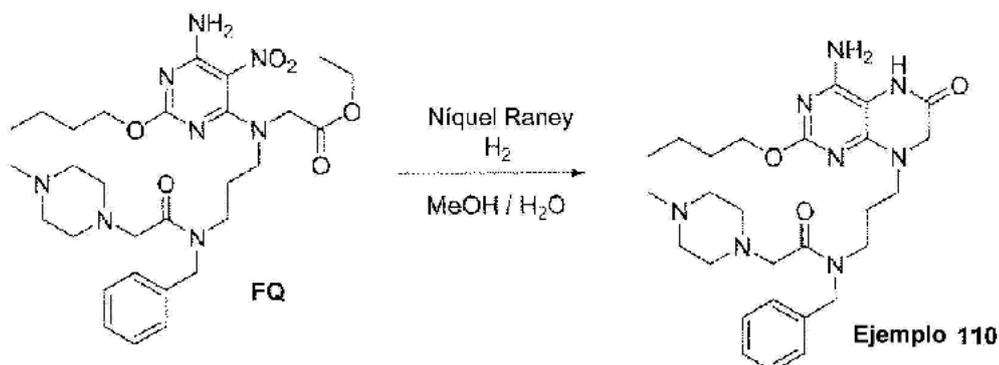
**Método XLXXIII: Compuesto FP.** El compuesto FO (forma de base libre) (200 mg) se disolvió en EtOH y se trató con benzaldehído (65  $\mu$ l), DIPEA (100  $\mu$ l), y 1 gota de HOAc de manera que la mezcla tenía aproximadamente pH = 5,8. Después de unos pocos minutos de agitación, se añadió  $\text{NaHB(OAc)}_3$  (344 mg, 3 equiv. basado en FO puro), y la mezcla se agitó a 23 °C durante una noche. Después de dilución con un volumen de EtOAc en relación a EtOH usado anteriormente, la mezcla se lavó con agua, seguido de salmuera saturada. La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida consecuentemente produjo mezclas de material de partida sin reaccionar, el producto deseado y un producto de aminación reductora doble. Por tanto, múltiples ciclos de cromatografía en columna por gravedad sobre gel de sílice usando MeOH al 5 % en DCM se necesitaron para obtener pequeñas cantidades de producto deseado purificado FP en forma de una base libre (77,1 mg). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_5$ : 461,53 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 461,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Esquema 107:

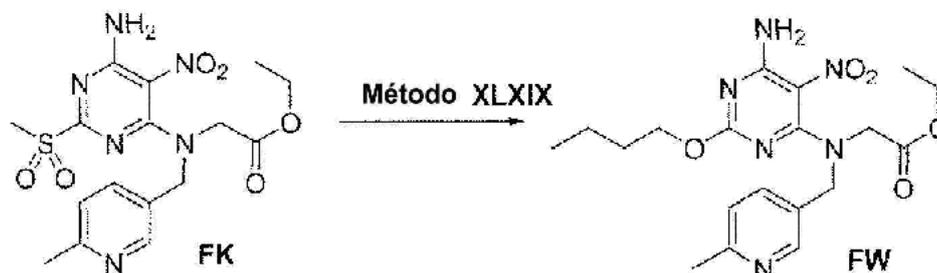


**Método XLXXIV: Compuesto FQ.** A una solución en agitación de la bencilamina FP (47 mg) en DMF (3 ml) se le añadió ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)acético (21 mg), seguido de HATU (51,3 mg). La mezcla se agitó durante unos pocos minutos. Después se añadió DIPEA (100  $\mu$ l) y la mezcla resultante se dejó en agitación a 23 °C. Después de 45 minutos, se observó que el material de partida se había consumido de acuerdo con análisis de HPLC, y la reacción se detuvo con agua y se diluyó con EtOAc (30 ml). La mezcla se lavó con LiCl ac. al 5 % p/v (3 x 20 ml), después se lavó con salmuera saturada. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se filtró. Después de concentrar al vacío, el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice ISCO (Eluyente: incremento de B al 0  $\rightarrow$  20 % en 20 minutos: A = DCM y disolvente B = MeOH/DCM 1:4) para dar lugar al producto deseado FQ (60 mg) en forma de una base libre. RMN de  $^1\text{H}$  (MeOH- $d_4$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 7,36-7,23 (m, 5H); 4,71-4,36 (m, 2H); 4,28-4,10 (m, 6H); 4,01 (s, 1H); 3,50-3,47 (m, 2H); 3,38-3,17 (m, 4H); 2,59 (app. s, ancho, 8H); 2,43-2,36 (m, 3H); 2,10-1,78 (m, 2H); 1,69 (m, ancho, 2H), 1,48-1,38 (m, ancho, 2H), 1,31-1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99-0,93 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_8\text{O}_6$ : 601,71 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 602,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

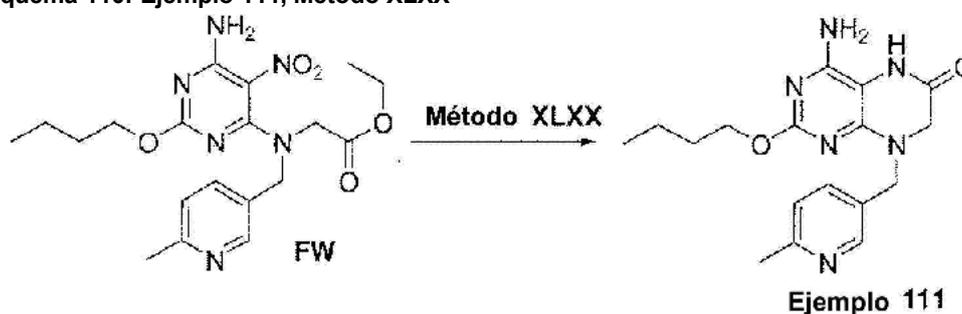
Esquema 108: Ejemplo 110: Método XLXX:



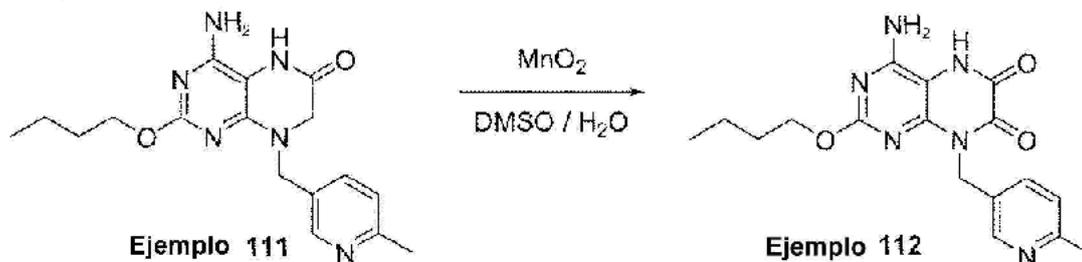
El **Ejemplo 110** se preparó de acuerdo con el Método XLXX. Se utilizó HPLC prep. para aislar el **Ejemplo 110** deseado en forma de una base libre (Eluyente: gradiente de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 9,64-9,62 (d, ancho, J = 6,9 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, ancho, 1H), 7,36-7,15 (m, 5H); 6,12 (s, 2H), 4,67 (s, 1H); 4,51 (d, J = 49,8 Hz, 2H), 4,04-3,87 (m, 4H), 3,50-3,23 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,37-2,27, (d, ancho, J = 30,3 Hz, 8H), 2,13 (s, 3H); 1,85 (m, 2H); 1,75-1,50 (m, ancho, 4H), 1,36-1,14 (m, 2H), 0,89-0,80 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_3$ : 525,74 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 525,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Esquema 109: Preparado mediante el Método XLXIX**

5 La mezcla de sulfóxido/sulfona (FK) se llevó hacia adelante usando el **Método XLXIX** para instalar la cadena lateral de (S)-(+)-2-pentanol. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 418,45 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 419,1 (M+H<sup>+</sup>).

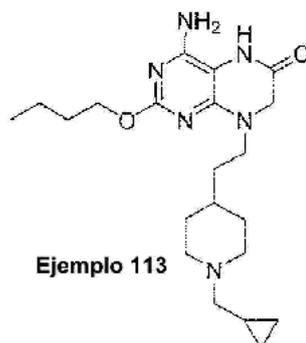
**Esquema 110: Ejemplo 111, Método XLXX****Ejemplo 111**

10 El **Método XLXX** se usó para producir el producto final. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d J = 7,8 Hz, 1H), 6,22 (s, ancho, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,10-4,06 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: 342,4 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 343,2 (M+H<sup>+</sup>).

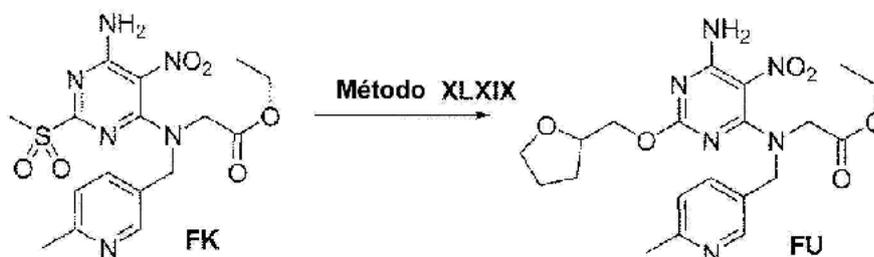
**Esquema 111:****Ejemplo 111****Ejemplo 112**

20 **Método XLXXV: Ejemplo 112.** Una solución del **Ejemplo 111** (10,0 mg) en DMSO (2,9 ml) se trató con H<sub>2</sub>O (750 μl), seguido de MnO<sub>2</sub> (85 %, activado, de Sigma Aldrich) (126 mg) a 23 °C. Después de 5 h, la reacción se filtró a través de un cartucho de filtro de Teflón de 0,45 micrómetros. El filtrado se cargó directamente en una columna Teledyne Isco "gold" 5,5 gramos y se enjuagó (Eluyente: HCl ac. al 0,05 % p/v/CH<sub>3</sub>CN 95:5 → 0:100), dando el **Ejemplo 112** (4,7 mg, rendimiento del 41 %) en como un sólido de color blanco en forma monohidrato. RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): δ (ppm) 8,80 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,73 (tt, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 1,46 (ct, J = 7,6 Hz, 7,6 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 357,2 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 357,2 (M+H<sup>+</sup>).

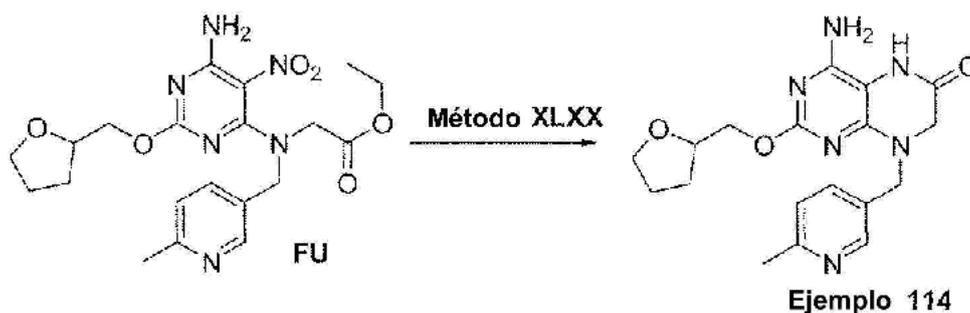
25

**Ejemplo 113: Preparado por el Método XLXIV**

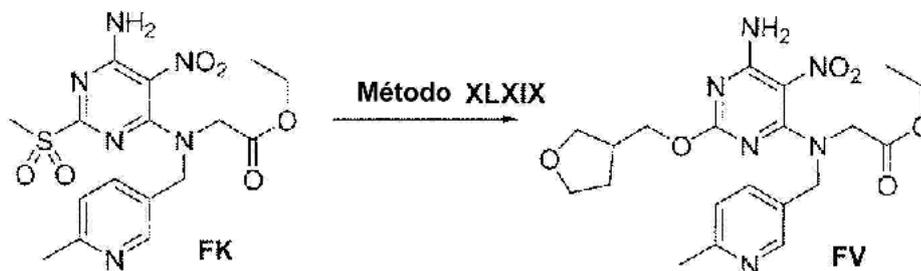
- 5 El **Ejemplo 113** se preparó de acuerdo con el **Método XLXIV**: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  4,45 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,82-1,49 (m, 9H), 1,06 (m, 1H), 1,00 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 0,78 (m, 2H), 0,44 (m, 2H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$ : 403,3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 403,2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Esquema 112: Preparado mediante el Método XLXIX**

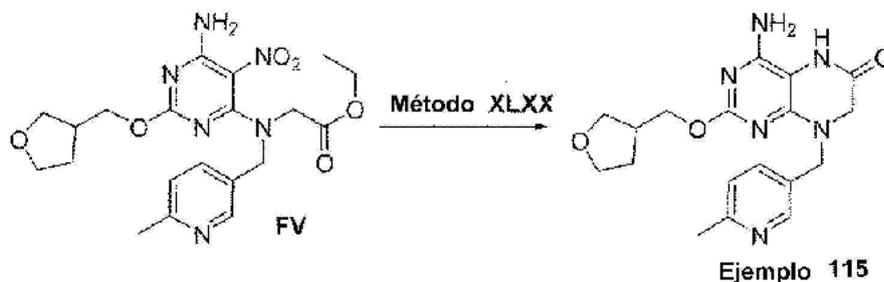
- 10 **Compuesto FU**. La mezcla sulfóxido/sulfona (**FK**) se llevó hacia adelante usando el **Método XLXIX** usando tetrahidrofurfurolo para instalar la cadena lateral de tetrahidrofurfurilo. LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_6$ : 446,46 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 447,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Esquema 113: Ejemplo 114, Método XLXX**

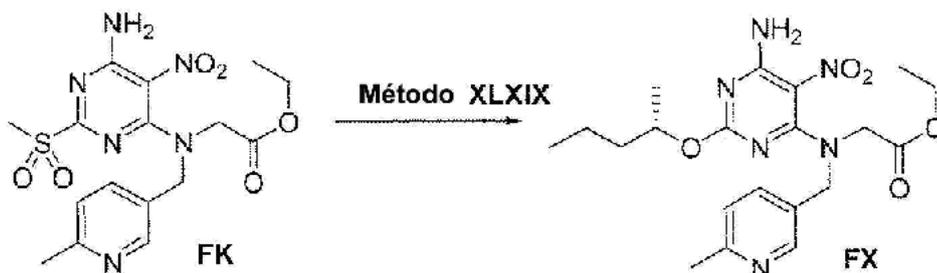
- 20 El **Método XLXX** se usó para producir el producto final. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,63 (s, ancho, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,19 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,24-3,96 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,93-1,72 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 1H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3$ : 370,41 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 371,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

**Esquema 114: Preparado mediante el Método XLXIX**

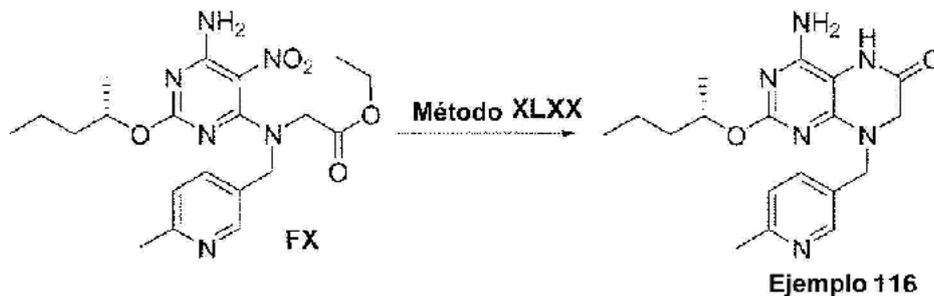
5 La mezcla de sulfóxido/sulfona (**FK**) se llevó hacia adelante con el **Método XLXIX** usando tetrahidrofuran-3-metanol para instalar la cadena lateral de alcoxi. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 446,46 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 4,47,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Esquema 115: Ejemplo 115, Método XLXX**

10 El **Método XLXX** se usó para producir el producto final. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,69 (s, ancho, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,22 (d J = 7,5, 1H), 6,25 (s, ancho, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,1-3,95 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 3,75-3,69 (m, 3H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,22 (s, ancho, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 370,41 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 371,0 (M+H<sup>+</sup>).

**Esquema 116: Preparado mediante el Método XLXIX**

20 Partiendo de la mezcla de sulfona/sulfóxido (**FK**), se usó el **Método XLXIX** para instalar la cadena lateral de 2-pentoxi quiral. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: 432,47 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 433,2 (M+H<sup>+</sup>).

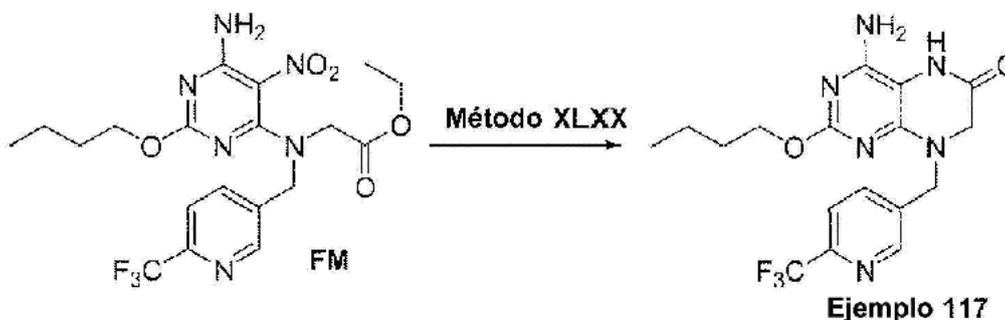
**Esquema 117: Ejemplo 116, Método XLXX**

25

El **Método XLXX** se usó para producir el producto final. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,18 (s, ancho, 2H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,58-1,07 (m, 7H), 0,84 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_5$ ; 356,42 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Encontrado: 357,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

5

**Esquema 118: Ejemplo 117, Método XLXX**

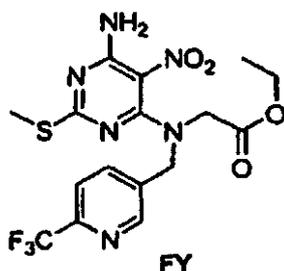


El compuesto final se sintetizó usando el **Método XLXX**. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  9,70 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,01-7,98 (s,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,25 (s, ancho, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (m, 5H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 4H), 0,84-0,86 (t,  $J = 7$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ ; 396,37 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 397,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

10

**Compuesto FY: Preparado por el Método XLXVII**

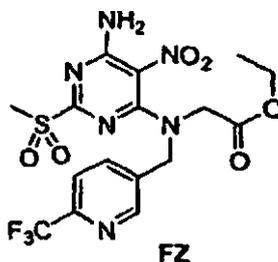
15



El **Compuesto FY** se preparó a partir de **FT** y se aisló en forma de una base libre. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) 8,71 (s, 1H), 8,53-8,41 (d, ancho,  $J = 38,1$  Hz, 1H); 8,22 (s, ancho, 2H), 8,04-8,01 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,89-7,76 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,15-4,08 (m, 2H); 2,27 (s, 3H), 1,19-1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ ; 447,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 446,9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

20

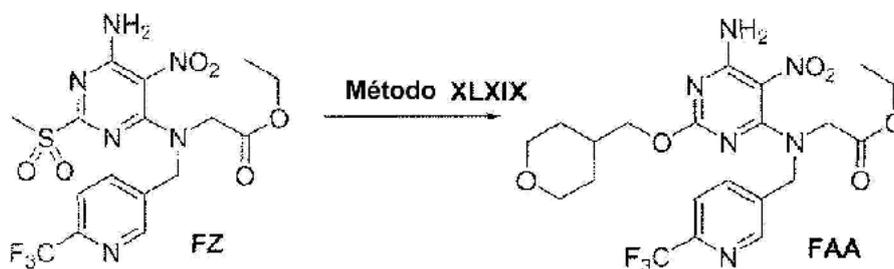
**Compuesto FZ: Preparado por el Método XLXVIII**



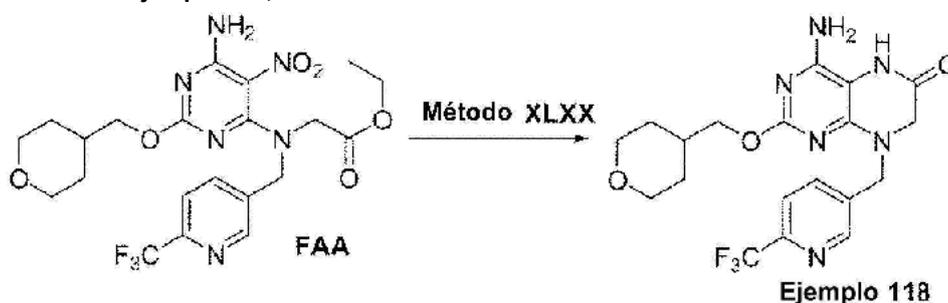
25

El **Compuesto FZ** se preparó a partir de **FY** de acuerdo con **Método XLXVIII**. MS-ESI $^+$ : calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$ ; 478,4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Encontrado: 478,9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

30

**Esquema 119: Compuesto FAA Preparado mediante el Método XLXiX**

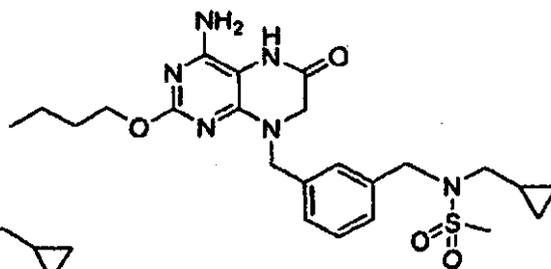
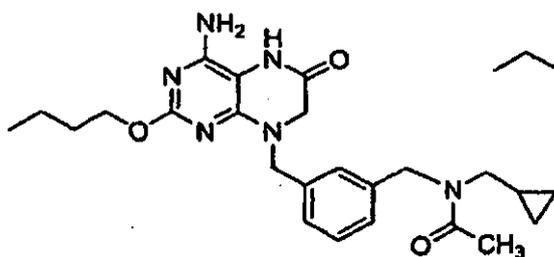
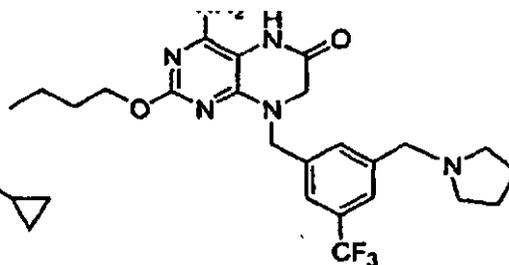
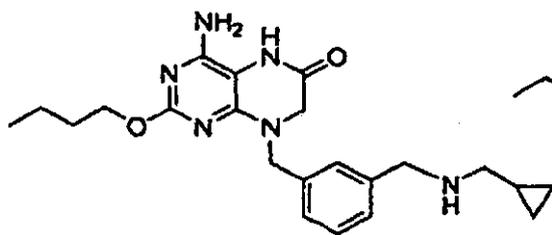
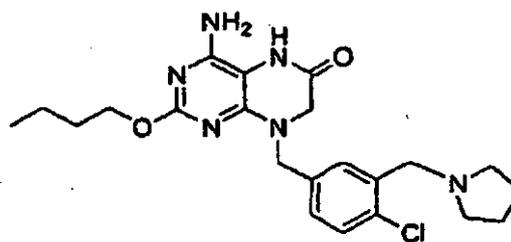
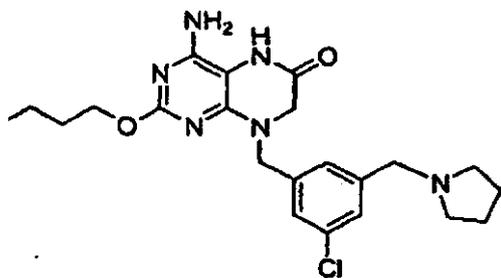
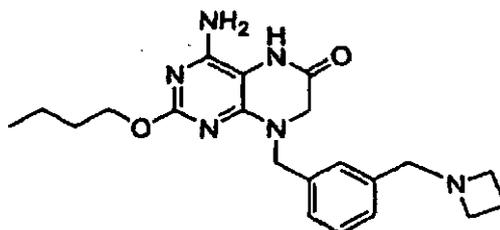
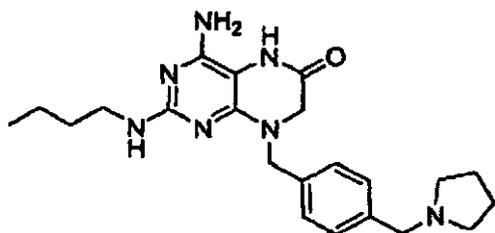
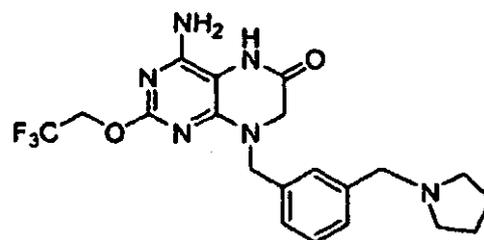
5 La mezcla de sulfóxido/sulfona (**FZ**) se llevó hacia adelante con el **Método XLXiX** usando tetrahidropiran-4-metanol para instalar la cadena lateral de alcoxi del **Compuesto FAA**. LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>: 446,46 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 447,1 (M+H<sup>+</sup>).

**Esquema 120: Ejemplo 118, Método XLXX**

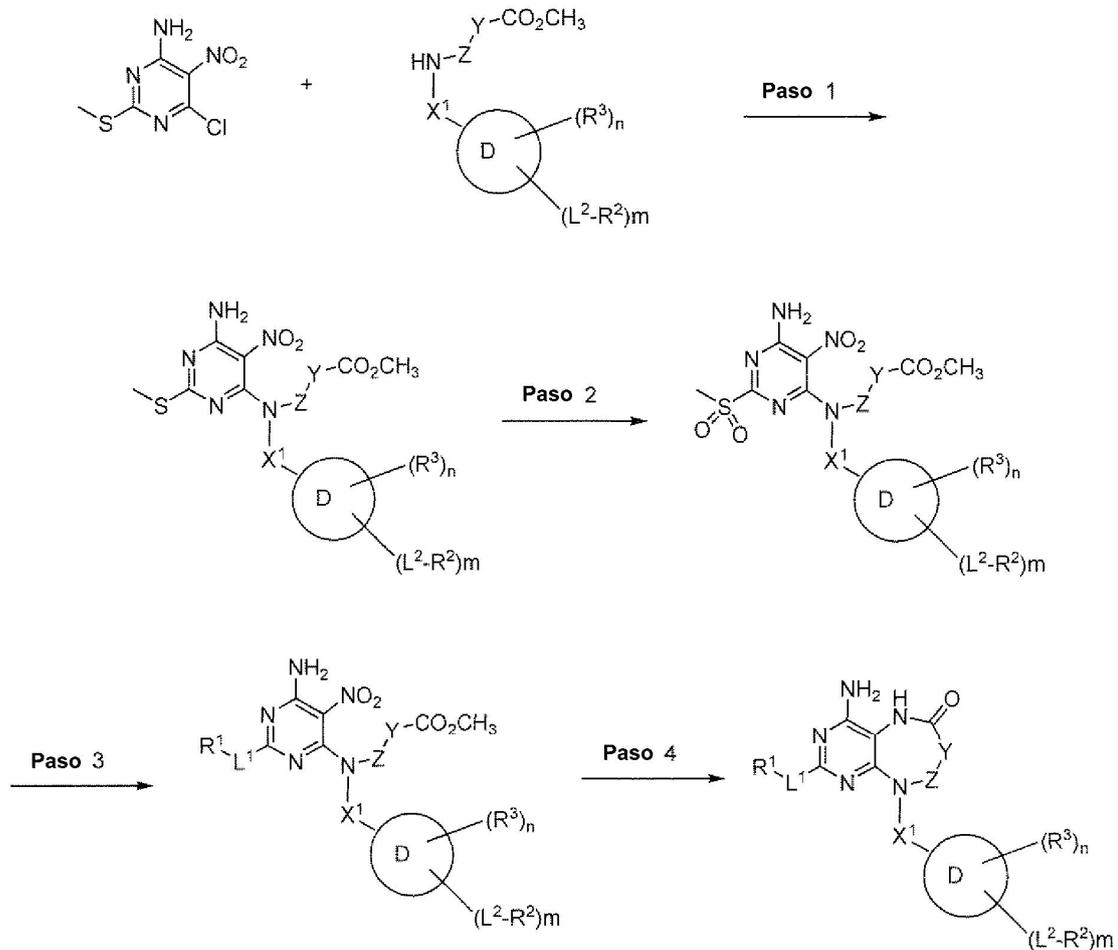
10 El **Método XLXX** se usó para producir el producto final. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 9,73 (s, ancho, 1H), 8,71 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 8,00-7,82 (m, 2H), 6,27 (s, 2H), 5,73 (s, ancho, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,58 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 3H), 1,26-1,08 (m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>: calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 438,4 (M+H<sup>+</sup>); Encontrado: 439,0 (M+H<sup>+</sup>).

15 **Ejemplos predictivos**

Como con los ejemplos descritos en el presente documento, los siguientes compuestos pueden prepararse usando métodos de síntesis análogos:

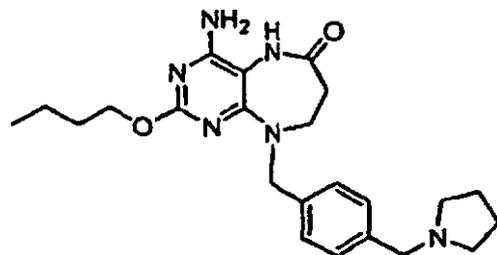
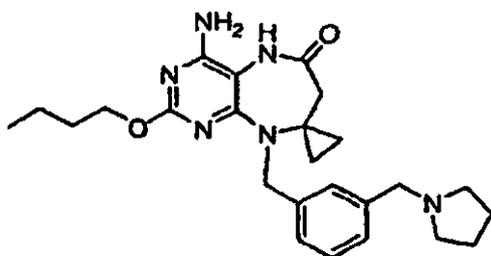
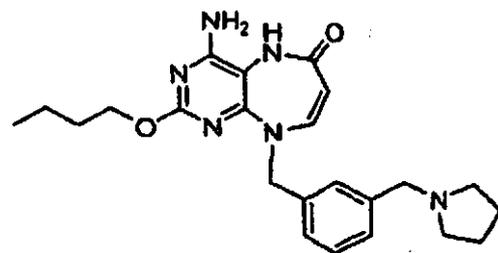
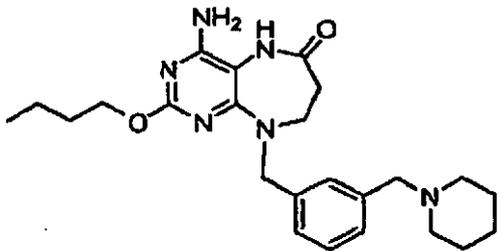
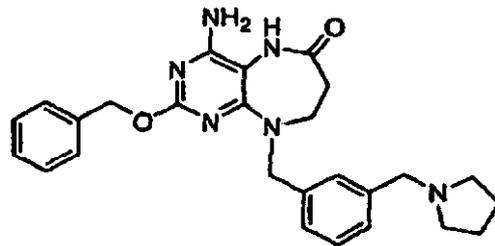
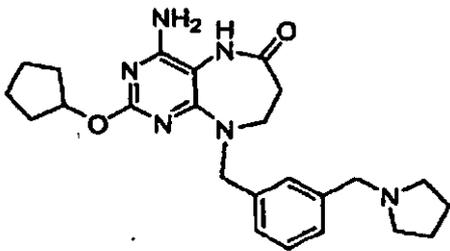
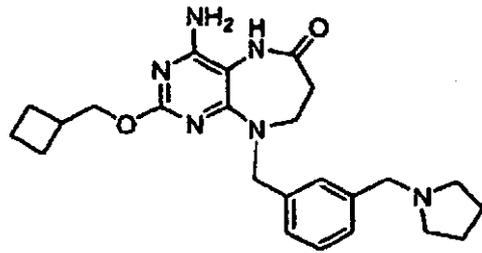
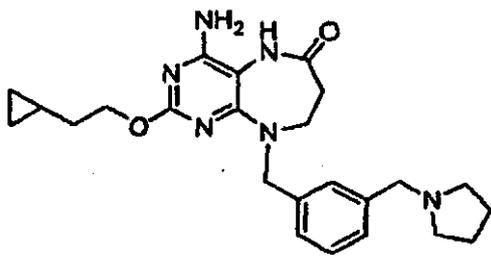
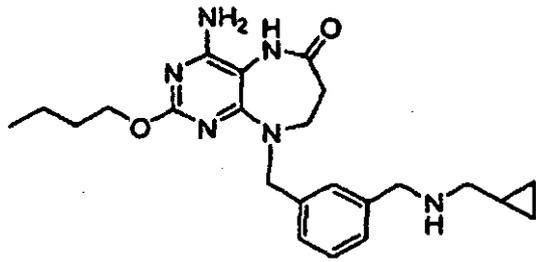
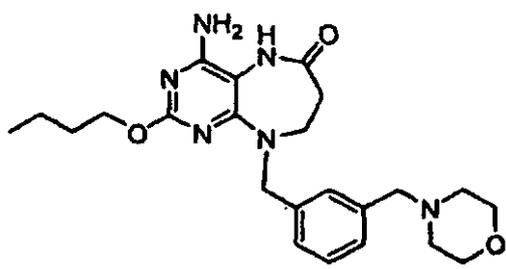


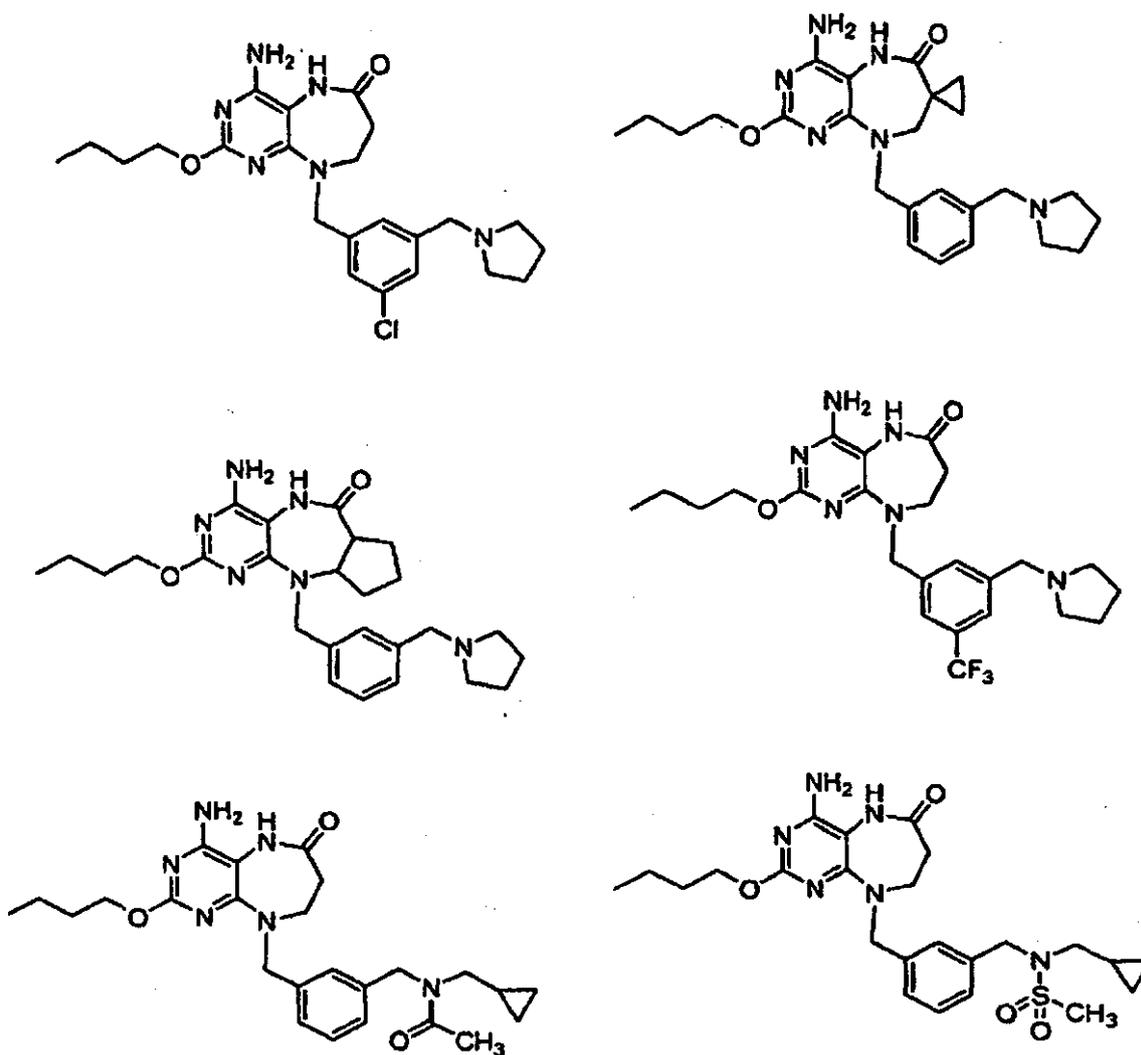
## Esquema General de Derivados de Pirimidinodiazepinona



## Ejemplos predictivos

- 5 Los siguientes compuestos pueden prepararse usando métodos de síntesis análogos:





### Ejemplos Biológicos

#### Protocolo de ensayo PBMC

5 Los ensayos se llevaron a cabo para determinar la estimulación de citocina en 24 horas de Célula Mononuclear de Sangre Periférica (PBMC) humana utilizando los compuestos de la presente invención. Los ensayos se corrieron por duplicado con curvas de dilución de medio-registro de 8 puntos. Los compuestos de la presente invención se diluyeron a partir de una solución 10 mM de DMSO. Se ensayaron los sobrenadantes celulares directamente para IFN $\alpha$  y una dilución 1:10 para TNF $\alpha$ . Los ensayos se llevaron a cabo en un modo similar tal como se describe en la Publicación de Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559, (2006). Específicamente, se descongelaron PBMCs crioconservadas y se sembraron placas de 96 depósitos con 750,000 células/depósito en un medio celular de 190  $\mu$ L/depósito. Las PBMCs se incubaron posteriormente durante 1 hora a una temperatura de 37 °C en CO $_2$  al 5%. Posteriormente, los compuestos de la presente invención se agregaron en 10  $\mu$ L de medio celular en una tritución de dilución de medio-registro de 8 puntos. Las placas se incubaron a una temperatura de 37 °C y CO $_2$  al 5% durante 24 horas, y posteriormente se giraron en 1200 rpm durante 10 minutos, seguido de recolección del sobrenadante y almacenamiento del mismo a una temperatura de -80 °C. Se ensayó la secreción de citocina con equipos Luminex y Upstate multi-plex, utilizando un instrumento de análisis Luminex. El valor IFN- $\alpha$  MEC de un compuesto fue la concentración más baja en donde el compuesto estimuló la producción IFN- $\alpha$  al menos tres veces con respecto al antecedente, tal como se determina utilizando el método de ensayo anterior.

Los compuestos de la presente invención tienen valores IFN- $\alpha$  MEC ( $\mu$ M) dentro del rango de > 0.03  $\mu$ M o = 0.03  $\mu$ M. En una realización, los compuestos de la presente invención tienen valores IFN MEC de < 0.01  $\mu$ M. La tabla 1 muestra valores IFN MEC para los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 118 de la presente solicitud.

25

Tabla 1

Ejemplo	IFN MEC
1	> 0,03
2	= 0,03
3	> 0,03
4	= 0,03
5	> 0,03
6	> 0,03
7	> 0,03
8	> 0,03
9	= 0,03
10	> 0,03
11	> 0,03
12	> 0,03
13	> 0,03
14	> 0,03
15	> 0,03
16	> 0,03
17	> 0,03
18	> 0,03
19	> 0,03
20	> 0,03
21	= 0,03
22	> 0,03
23	> 0,03
24	= 0,03
25	= 0,03
26	> 0,03
27	> 0,03
28	> 0,03
29	> 0,03
30	= 0,03
31	= 0,03
32	> 0,03
33	> 0,03
34	> 0,03
35	> 0,03
36	> 0,03
37	= 0,03
38	= 0,03
39	= 0,03
40	= 0,03
41	= 0,03
42	> 0,03
43	= 0,03
44	> 0,03
45	> 0,03
46	> 0,03
47	> 0,03
48	= 0,03
49	= 0,03
50	> 0,03
51	= 0,03
52	= 0,03
63	> 0,03
54	> 0,03
55	= 0,03
56	= 0,03
57	> 0,03
58	> 0,03
59	= 0,03
60	> 0,03
61	= 0,03

62	> 0,03
63	> 0,03
64	> 0,03
65	= 0,03
66	> 0,83
67	> 0,03
68	= 0,03
69	> 0,03
70	= 0,03
71	= 0,03
72	= 0,03
73	> 0,03
74	> 0,03
75	> 0,03
76	> 0,03
77	> 0,03
78	> 0,03
79	= 0,03
80	> 0,03
81	> 0,03
82	= 0,03
83	= 0,03
84	= 0,03
85	> 0,03
86	= 0,03
87	= 0,03
88	= 0,03
89	= 0,03
90	> 0,03
91	> 0,03
92	> 0,03
93	= 0,03
94	= 0,03
95	= 0,03
96	= 0,03
97	= 0,03
98	= 0,03
99	= 0,03
100	= 0,03
101	> 0,03
102	= 0,03
103	= 0,03
104	= 0,03
105	= 0,03
106	> 0,03
108	> 0,03
109	> 0,03
110	= 0,03
111	> 0,03
112	> 0,03
113	= 0,03
114	> 0,03
115	> 0,03
116	> 0,03
117	> 0,03
118	> 0,03

Las respuestas farmacológicas específicas observadas, pueden variar de acuerdo y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado, o si están presentes vehículos farmacéuticos, así como el tipo de formulación y modo de administración empleado, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados, están contempladas de acuerdo con la práctica de la presente invención

Supresión de replicones VHC mediante exudados de leucocitos primarios tratados con estos compuestos, se puede medir a través del procedimiento de Thomas, y asociados, (Antimicrob. Agents Chemoter. 2007, 51, 2969-2978), el cual está incorporado a la presente invención como referencia. Como alternativa, la efectividad de estos compuestos para la supresión de replicones VHC en la presencia de PBMCs y pDCs, se puede determinar a través del procedimiento de Goldchild, y asociados (J. Biomol. Screen. 2009, 14, 723-730), el cual está incorporado a la presente invención como referencia.

Los compuestos de la fórmula Ia, II o III también pueden probarse con respecto a su capacidad para inducir la expresión de citocinas inmunomoduladoras de monos Cinomolgo (Ejemplo B3), ratones (Ejemplo B4) y marmotas saludables (Ejemplo B5). Además, tal como se describe en el Ejemplo B6, los compuestos de la fórmula Ia, II, o III también pueden probarse con respecto a su capacidad para originar la seroconversión contra el Virus de Hepatitis de marmota (WHV) en marmotas del Este (Marmota monax) infectados en forma crónica, el cual es un sistema reconocido en la técnica para infección HBV en seres humanos (ver por ejemplo la Publicación de Tennant, B. C. Modelos animales de infección de virus de hepatitis B, Clin. Liver Dis. 3:241-266 (1999); Menne, S., y P. J. Cote, La marmota como un modelo animal para patogénesis y terapia de infección de virus de hepatitis B crónica, World J. Gastroenterol. 13:104-124 (2007); y Korba BE, y asociados, Tratamiento de infección WHV crónica en marmotas del Este (M. monax) con análogos de nucleósido es predictivo de terapia para infección de virus de hepatitis B crónico en hombres, Hepatology, 31: 1165-1175 (2000)).

### **Ejemplo B3: Interferón alfa mediante compuestos en monos cinomolgo**

Se administró en forma oral o iv un compuesto de la fórmula II a monos cinomolgo (3 o más animales por grupo de dosis) y se recolectó el suero a las 4 horas y 8 horas después de la dosificación. Las muestras de suero fueron analizadas para niveles de interferón-alfa mediante ELISA. Antes de la dosificación, los niveles de interferón-alfa en suero está normalmente cerca debajo del nivel de detección en cada animal. El límite de cuantificación (LOQ) para IFN-a basado en el estándar IFN-a de mono cinomolgo es de aproximadamente 625 pg/ml.

Además, se pueden administrar múltiples dosis del compuesto a mono Cinomolgo, y se midieron las concentraciones del interferón alfa.

### **Ejemplo B4: Inducción de citocinas mediante compuestos en ratones**

Se puede dosificar un compuesto de la fórmula II una o más veces al día durante 14 días, normalmente mediante gavaje oral, en 0.5 mg/kg o 2.5 mg/kg, en ratones CD-1. Las muestras de suero de ratón se recolectan el día 1 y día 14, y los niveles de citocina en suero se determinan utilizando el siguiente método. Las muestras se descongelaron en hielo y se diluyeron 2 veces en diluyente de ensayo. El ensayo para interferón-a se realiza mediante ELISA (VeriKine™ Interferón Alfa de Ratón (Mu-IFN-a) equipo ELISA, Número de Producto: 42100-1, PBL Biomedical Laboratories, Nueva Brunswick, Nueva Jersey) y las otras citocinas de suero se ensayaron con equipos de cuentas Luminex y Millipiex. Los niveles de citocina se determinan utilizando una curva de parámetro de cinco puntos no lineal para la interpolación de datos utilizando la adaptación  $= (A + ((B-A)/(1 + ((B-E)/(E-A))^{(x/C)^D})))$ .

### **Ejemplo B5: Inducción de citocinas mediante compuestos en marmotas canadienses saludables**

Se puede administrar un compuesto de la fórmula II en forma oral a marmotas negativos-WHV adultos en una o más diferentes dosis. Tres marmotas machos reciben un compuesto de la fórmula II en aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 0.05 mg/kg, y otros tres marmotas macho en dosis mayores. Se recolectaron muestras de sangre completa (4 mls) de cada marmotas antes de la dosificación en T0, y posteriormente a las 4, 8, 12 y 24 horas posterior a la dosis utilizando tubos de recolección que contienen EDTA.

La inducción de una respuesta inmune en marmotas seguido de la administración de un compuesto, se determina midiendo la expresión mRNA de citocinas y los genes inducibles con interferón en muestras de sangre completa recolectadas en diferentes puntos de tiempo. Se aisló ARN total utilizando el Mini Equipo QIAamp ARN Blood (Qiagen) de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Se eluyó ARN en 40 µl de agua libre de nucleasa y se almacenó a una temperatura de -70 °C. La concentración de ARN se determinó en forma espectrofotométrica en OD 260 nm. Se trataron dos µg de ARN con DNasa I (Invitrogen) y se transcribieron en forma inversa a cADN con Transcriptasa Inversa MultiScribe (Applied Biosystems) utilizando hexámeros aleatorios. Se amplificaron triplicados de 2 µl de cADN mediante PCR de tiempo real en un Instrumento de Detección de Secuencia ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems) utilizando SYBR GREEN Master Mix (Applied Biosystems) en cebadores específicos de marmotas. Los genes objetivo amplificados incluyen IFN-α, IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-10 IL-12, 2'5'-OAS, IDO y MxA. Se utilizó la expresión de mRNA de β-actina de marmota para normalizar la expresión de gen objetivo. Los niveles de transcripción de citocinas de marmota y genes inducibles con interferón son representados por la fórmula  $2^{\Delta\Delta Ct}$ , en donde  $\Delta\Delta Ct$  indica la diferencia en el ciclo de valor de umbral entre β-actina y la expresión de gen objetivo. Los resultados pueden ser representados en forma adicional como un cambio de doblez a partir del nivel de transcripción en T0.

**Ejemplo B6: Seroconversion en marmotas infectadas crónicamente con virus de hepatitis de marmota (WHV)**

5 Se administra un compuesto de la fórmula II o placebo en forma oral a cinco marmotas por grupo que son portadores crónicos de virus de hepatitis de marmotas (WHV). El compuesto se puede administrar en una dosis de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 0.5 mg/kg/día durante 28 días. Las muestras de sangre se recolectan antes de la dosificación y múltiples veces durante y después del período de dosificación de 28 días. La actividad antiviral de los compuestos se evalúa comparando el ADN WHV en suero de portadores de WHV tratados con marmotas portadoras de WHV de control que reciben vehículo. Se evalúa la capacidad del compuesto para originar la seroconversión en animales infectados crónicamente, comparando los niveles de anticuerpo en suero contra el antígeno de superficie de virus de hepatitis de marmota (anti-WHsAg) en animales infectados con los niveles de anticuerpo anti-WHsAg en animales tratados con placebo.

15 Las marmotas utilizadas en este estudio son transportadas a hembras negativo-WHV y criadas en instalaciones de animales de laboratorio controladas en forma ambiental. Las marmotas son inoculadas a los 3 días de edad con 5 millones de dosis infecciosas de marmota de un inóculo de WHV estandarizado (cWHV7P1 o WHV7P2). Las marmotas seleccionadas para utilizarse desarrollan antigenemia de suero de antígeno de superficie WHV (WHsAg) y se vuelven portadores crónicos de WHV. El estado de portador crónico de estas marmotas, es confirmado antes del inicio del tratamiento de fármacos.

20 Se miden las concentraciones de ADN WHV en suero antes de tratamiento, durante el tratamiento y durante el período de seguimiento post-tratamiento en intervalos frecuentes. La viremia WHV en muestras de suero es evaluada a través de hibridación de manchado de punto utilizando tres volúmenes de réplica (10 µl) de suero no diluido (sensibilidad de  $1.0 \times 10^7$  equivalentes de genoma WHV por ml [WHVge/ml]) en comparación con una serie de dilución estándar de plásmido de ADN recombinante (pWHV8).

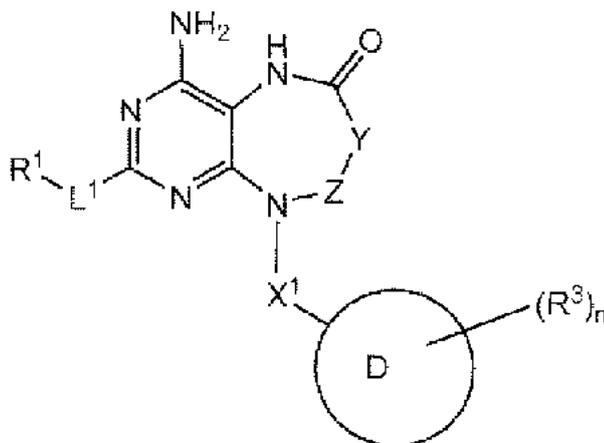
25 Los niveles de antígeno de superficie de Virus de Hepatitis de marmota (WHsAg) y los anticuerpos para WHsAg (anti-WHs), son determinados antes del tratamiento, durante el tratamiento y durante el período de seguimiento post-tratamiento de intervalos frecuentes, utilizando inmunoensayos de enzima específicos de WHV.

30 La actividad antiviral de un compuesto de la fórmula II es evaluada comparando el ADN de WHV en suero y los ácidos nucleicos de WHV hepático de marmotas portadoras de WHV tratadas con marmotas portadoras de WHV de control que reciben el vehículo.

35 Se evalúo la actividad estimuladora inmune de un compuesto requerida para originar la seroconversión comparando los niveles de suero de WHsAg y anticuerpos para WHsAg (anti-WHsAg).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

5 o un tautómero; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- Y-Z es  $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ ,  $-\text{CR}^4\text{R}^5-\text{CR}^4\text{R}^5-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CR}^4\text{R}^5-$ ,  $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8-$ ,  $-\text{CR}^4\text{R}^5\text{S}(\text{O})_2-$ , o  $-\text{CR}^5=\text{CR}^5-$ ;  
 L<sup>1</sup> es  $-\text{NR}^8-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)-$  o un enlace covalente;  
 R<sup>1</sup> es alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido,  
 10 heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, o heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido;  
 X<sup>1</sup> es alquilenilo, alquilenilo sustituido, heteroalquilenilo, heteroalquilenilo sustituido, alquenilenilo, alquenilenilo sustituido, alquinilenilo, alquinilenilo sustituido, carbocicileno, carbocicileno sustituido, heterocicileno, heterocicileno sustituido,  $-\text{NR}^8-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $\text{S}(\text{O})_2$  o un enlace;  
 D es carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido, en donde dicho carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo o heterociclilo sustituido está sustituido con uno o dos  $-\text{L}^2-\text{NR}^6\text{R}^7$ ; o  
 20 D es un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, en donde dicho heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno;  
 cada L<sup>2</sup> es independientemente alquilenilo, alquilenilo sustituido, heteroalquilenilo, heteroalquilenilo sustituido, o un enlace covalente;  
 cada R<sup>3</sup> es independientemente halógeno, ciano, azido, nitro, alquilo, alquilo sustituido, hidroxilo, amino, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  
 25  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ , carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $-\text{N}(\text{R}^9)\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  
 n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;  
 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido, ciano, azido,  $\text{OR}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ; o  
 30 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>, tomados junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un carbociclo, carbociclo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cuando están en el mismo átomo de carbono, tomados junto con el carbono al que están unidos son  $-\text{C}(\text{O})-$  o  $-\text{C}(\text{NR}^8)-$ ; o  
 dos R<sup>4</sup> o dos R<sup>5</sup> en átomos de carbono adyacentes cuando se toman junto con los carbonos a los que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros, carbociclo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;  
 cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido, ciano, azido,  $\text{OR}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ; o  
 45 R<sup>4</sup> y R<sup>6</sup>, tomados junto con el carbono al que están ambos unidos, forman un carbociclo, carbociclo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido; o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, cuando están en el mismo átomo de carbono, tomados junto con el carbono al que están unidos son  $-\text{C}(\text{O})-$  o  $-\text{C}(\text{NR}^8)-$ ; o  
 dos R<sup>4</sup> o dos R<sup>5</sup> en átomos de carbono adyacentes cuando se toman junto con los carbonos a los que están unidos forman un carbociclo de 3 a 6 miembros, carbociclo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;  
 cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido, ciano, azido,  $\text{OR}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ; o

- sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo, o heteroarilheteroalquilo sustituido,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)R^8$ ,  $-S(O)R^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-C(O)OR^8$  o  $-C(O)NR^9R^{10}$ ,  $S(O)_2NR^9R^{10}$ ; o  $R^6$  y  $R^7$ , tomados junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, P o S; o
- 5  $R^7$  tomado junto con  $L^2$ , y el átomo de N al que ambos están unidos, forma un heterociclo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S o P;  $R^8$  es H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido; y
- 10 cada uno de  $R^9$  y  $R^{10}$  es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido; o
- 15  $R^9$  y  $R^{10}$ , tomados junto con el nitrógeno al que ambos están enlazados, forman un heterociclo sustituido o sin sustituir; en donde cada alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido, heteroalquilo sustituido, carbociclo sustituido, carbocicilalquilo sustituido, heterociclo sustituido, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo sustituido, alqueno sustituido, heteroalqueno sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido, carbocicileno sustituido o heterocicileno sustituido está independientemente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en  $-halógeno$ ,  $-R$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-S^-$ ,  $-NR_2$ ,  $-N(+)(R)_3$ ,  $=NR$ ,  $-C(halógeno)_3$ ,  $-CR(halógeno)_2$ ,  $-CR_2(halógeno)$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NRC(=O)R$ ,  $-NRC(=O)OR$ ,  $-NRC(=O)NRR$ ,  $-C(=O)NRR$ ,  $-C(=O)OR$ ,  $-OC(=O)NRR$ ,  $-OC(=O)OR$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-S(=O)_2OR$ ,  $-S(=O)_2R$ ,  $-OS(=O)_2OR$ ,  $-S(=O)_2NRR$ ,  $-S(=O)R$ ,  $-NRS(=O)_2R$ ,  $-NRS(=O)_2NRR$ ,  $-NRS(=O)_2OR$ ,  $-OP(=O)(OR)_2$ ,  $-P(=O)(OR)_2$ ,  $-P(O)(OR)R$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=S)R$ ,  $-C(=O)OR$ ,  $-C(=S)OR$ ,  $-C(=O)SR$ ,  $-C(=S)SR$ ,  $-C(=O)NRR$ ,  $-C(=S)NRR$ ,  $-C(=NR)NRR$  y  $-NRC(=NR)NRR$ ; en donde cada R es independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heterociclo;
- 20 en donde
- 25 "alquilo" es un grupo alquilo normal, secundario o terciario que tiene de 1 a 20 átomos de carbono; "alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula  $-O$ -alquilo, en la que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente;
- 30 "haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un átomo de halógeno;
- 35 "alqueno" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación y de 2 a 20 átomos de carbono;
- 40 "alquino" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación y de 2 a 20 átomos de carbono;
- 45 "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, ramificado o de cadena lineal que tienen dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;
- 50 "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal que tienen dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor que tiene de 2 a 20 átomos de carbono;
- 55 "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal que tienen dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos átomos de carbono diferentes de un alquino precursor que tiene de 2 a 20 átomos de carbono;
- 60 "aminoalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono está reemplazado por un radical amino;
- 65 "Amidoalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono está reemplazado por un grupo  $-NR^aCOR^b$  en donde  $R^a$  es hidrógeno o alquilo y  $R^b$  es alquilo, o arilo como se define en el presente documento;
- "arilo" significa un radical hidrocarburo monovalente aromático obtenido por la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono simple de un sistema de anillos aromático precursor que tiene de 6 a 20 átomos de carbono;
- "arilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono está reemplazado por un radical arilo, en donde el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono;
- "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por un heteroátomo, tal como, O, N o S;
- "heterociclo" o "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en el presente documento, en donde 1, 2, 3 o 4

átomos de carbono han sido reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre O, N, P o S;

"heterociclileno" se refiere a un heterociclilo, como se define en el presente documento, obtenido por el reemplazo de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono o heteroátomo de un heterociclilo, con una valencia abierta;

"heteroarileno" se refiere a un heterociclileno aromático;

5 "heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono está reemplazado por un radical heterociclilo, en donde la porción alquilo del grupo heterociclilalquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono;

"Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático monovalente que tiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre O, S y N;

10 "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo;

"carbociclileno" se refiere a carbociclilo o carbociclo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos átomos de carbono diferentes de un carbociclilo precursor;

15 "carbociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono está reemplazado por un radical carbociclilo como se ha definido anteriormente;

"arilheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno, que puede estar unido a un átomo de carbono o un heteroátomo, ha sido reemplazado por un grupo arilo como se define en el presente documento;

20 "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo heteroarilo como se define en el presente documento.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde Y-Z es  $-CR^4R^5-$  o  $-CR^4R^5-CR^4R^5-$ .

25

3. El compuesto de las Reivindicaciones 1 o 2, en donde Y-Z es  $-CH_2-$  o  $-C(O)-$ .

4. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde  $L^1$  es  $-NH-$  u  $-O-$ .

30 5. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^1$  es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido.

35 6. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, en donde  $X^1$  es alquileno  $C_1-C_6$ , heteroalquileno  $C_1-C_6$  o heteroalquileno  $C_1-C_6$  sustituido.

7. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en donde  $X^1$  es  $-CH_2-$ .

40 8. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en donde D es un carbociclilo de 3 a 12 miembros o heterociclilo de 3 a 12 miembros, en donde dicho carbociclilo o heterociclilo están sustituidos con  $-L^2-NR^6R^7$ .

9. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, en donde D es fenilo, bifenilo o piridinilo.

45 10. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-9, en donde  $L^2$  es alquileno  $C_1-C_6$  o un enlace covalente.

11. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-10, en donde  $L^2$  es  $-CH_2-$ .

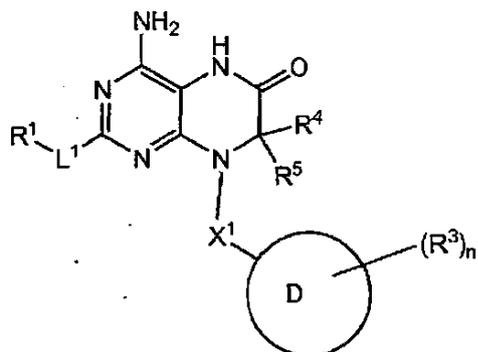
50 12. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-11, en donde  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente H, alquilo, heteroalquilo o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido o sin sustituir.

13. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-12, en donde  $R^6$  y  $R^7$  tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, de 4 a 10 miembros que contiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S.

55 14. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en donde D es un heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, en donde dicho heterociclilo, heterociclilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno.

60 15. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-7 o 14, en donde D es piridinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituido.

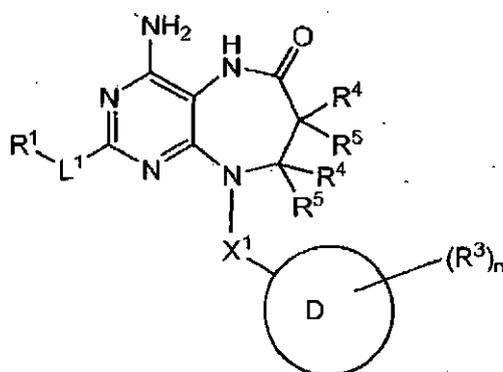
16. Un compuesto de la reivindicación 1 representado por la Fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 L<sup>1</sup> es -NH- u -O-;  
 R<sup>1</sup> es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido;  
 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados junto con el carbono al que están  
 unidos es -C(O)-;  
 10 X<sup>1</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido;  
 D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o  
 D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo;  
 n es 0 o 1;  
 R<sup>3</sup> es halógeno, ciano, alquilo, carbocicilo, carbociclilalquilo, haloalquilo, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -CHO;  
 15 L<sup>2</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un enlace covalente;  
 cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo o heteroarilo; o  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin  
 sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

20 17. Un compuesto de la reivindicación 1 representado por la Fórmula IIa:



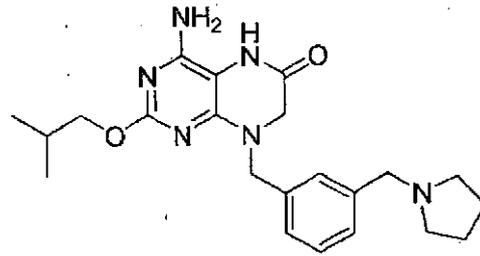
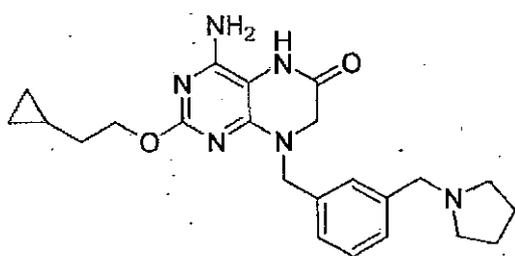
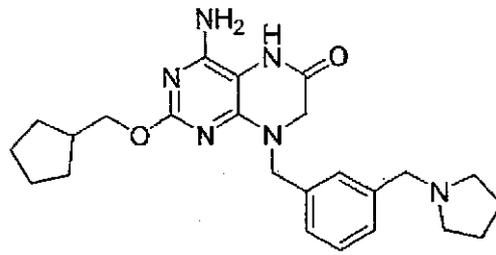
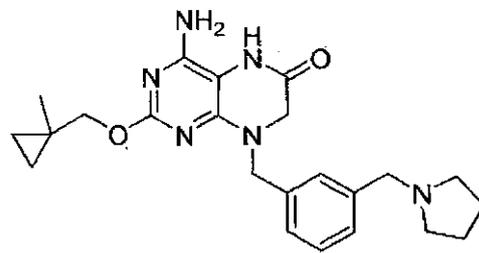
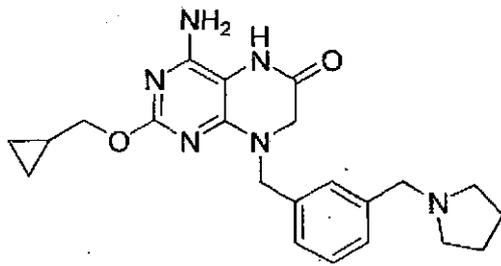
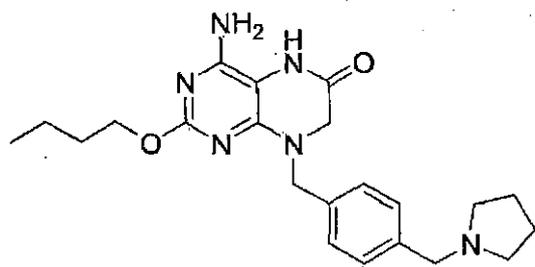
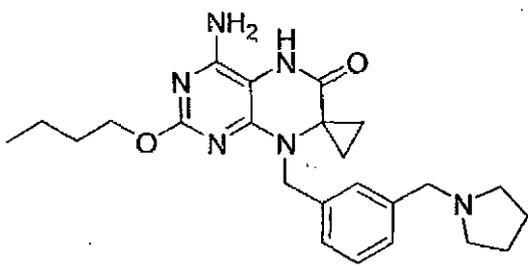
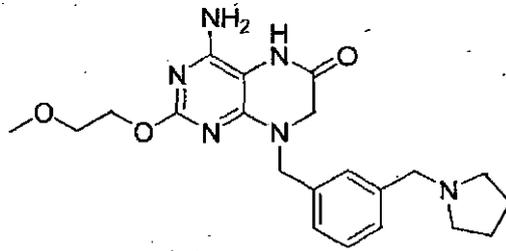
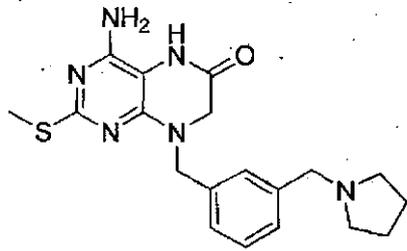
IIa

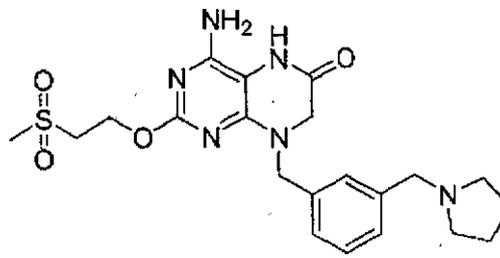
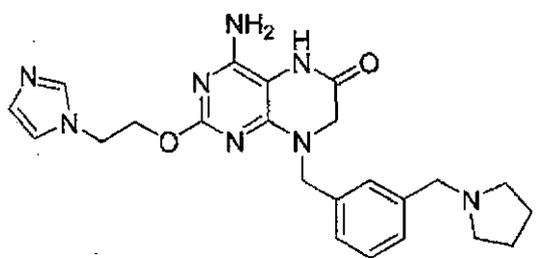
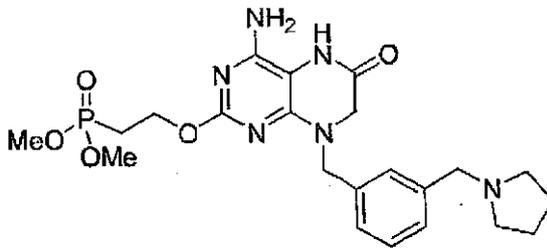
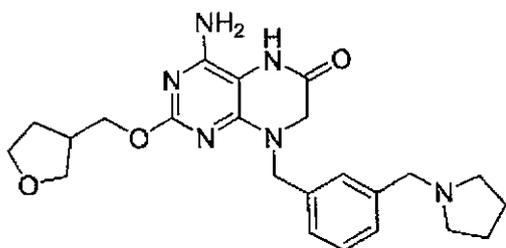
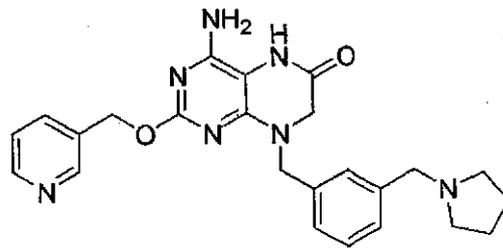
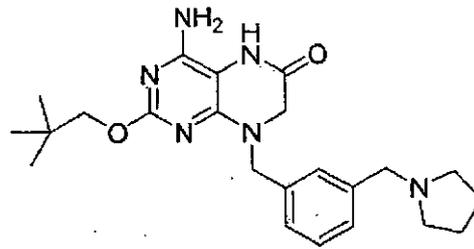
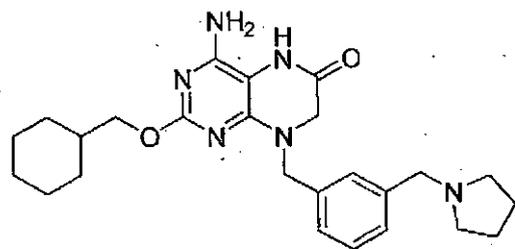
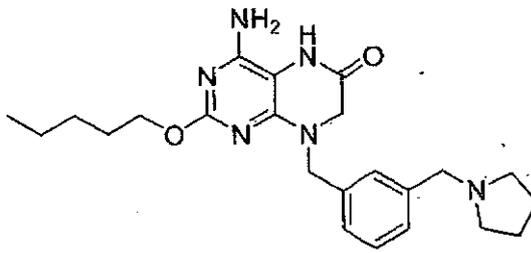
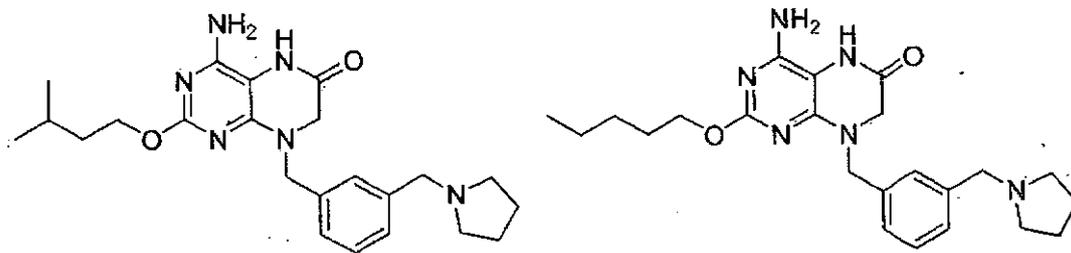
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

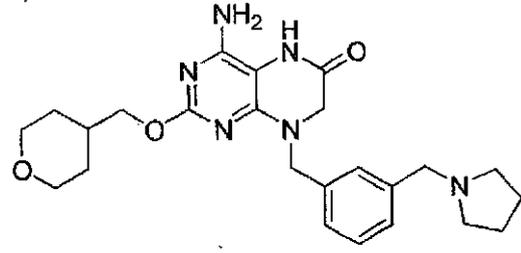
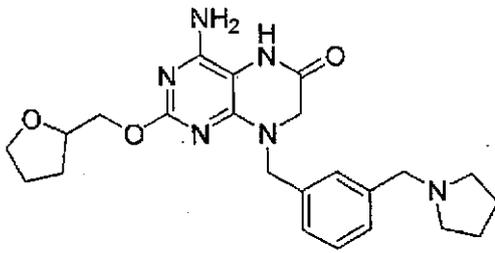
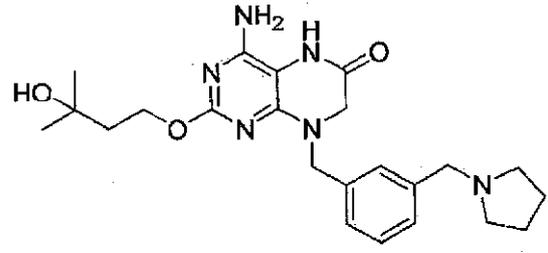
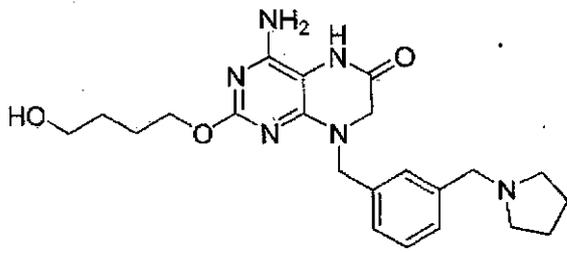
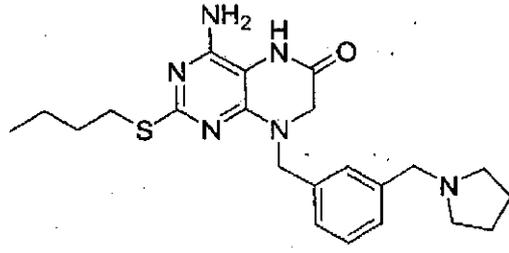
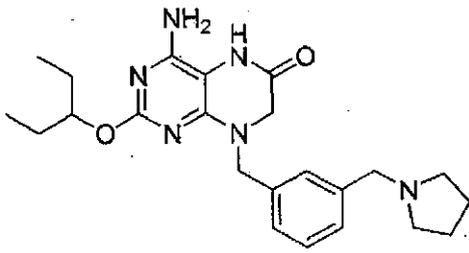
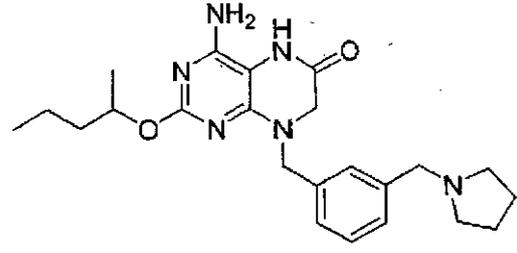
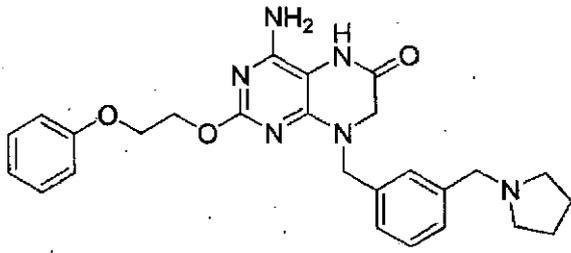
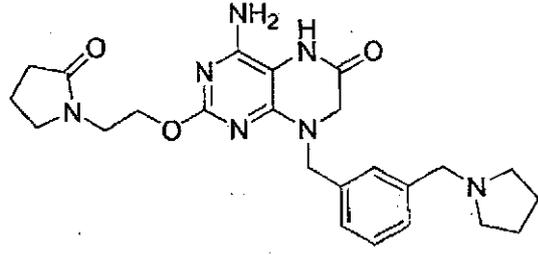
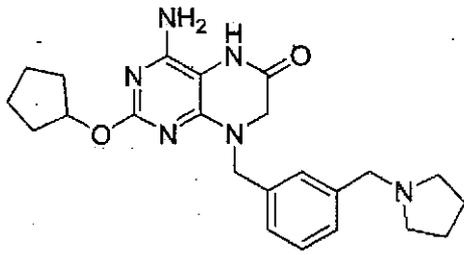
- 25 L<sup>1</sup> es -NH- u -O-;  
 R<sup>1</sup> es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, carbociclilalquilo o carbociclilalquilo sustituido;  
 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cualquiera de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> en el mismo átomo de  
 carbono cuando se toman junto con el carbono al que están enlazados es -C(O)-;  
 30 X<sup>1</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heteroalquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido;  
 D es fenilo, bifenilo o piridinilo, en donde dicho fenilo, bifenilo o piridinilo está sustituido con -L<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o  
 D es piridinilo, piperidinilo, piperazinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo;  
 n es 0 o 1;  
 R<sup>3</sup> es halógeno, ciano, alquilo, carbocicilo, carbociclilalquilo, haloalquilo, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o -CHO;  
 35 L<sup>2</sup> es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un enlace covalente;  
 cada uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, alquilo o heteroarilo; o  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 4-6 miembros, sustituido o sin  
 sustituir que comprende de 0 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

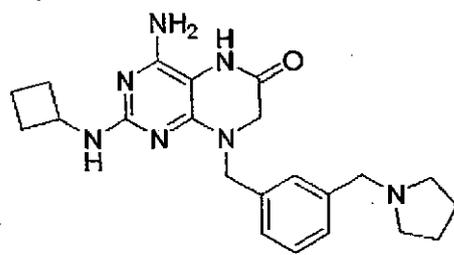
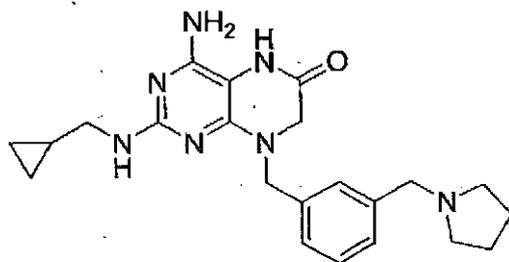
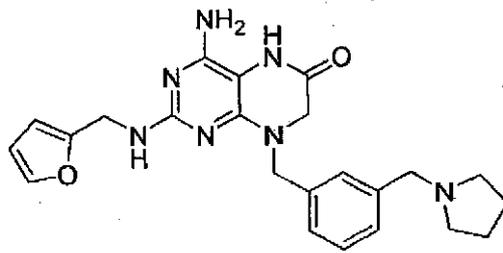
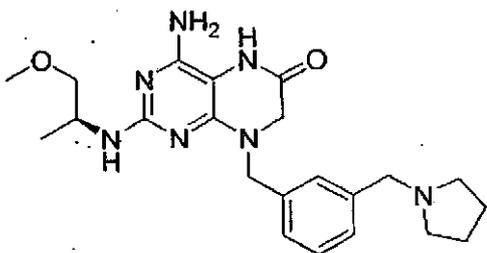
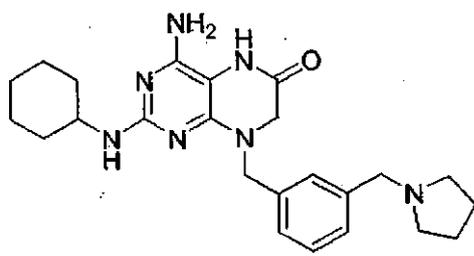
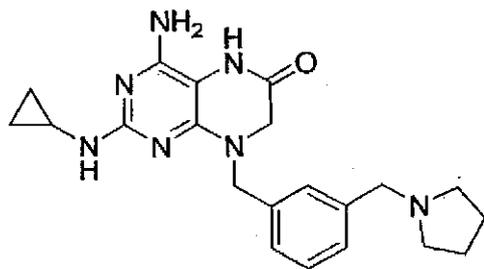
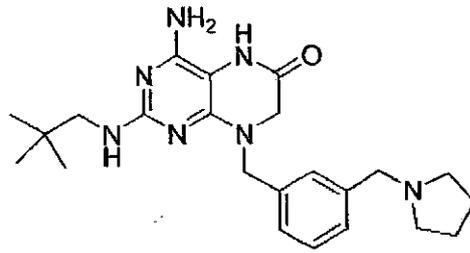
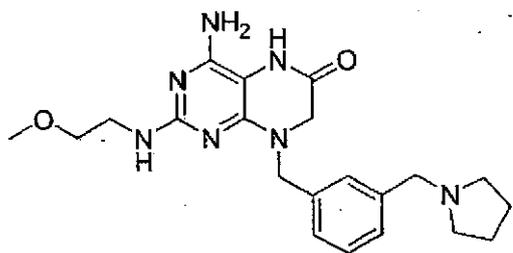
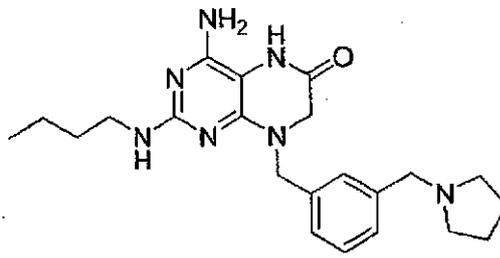
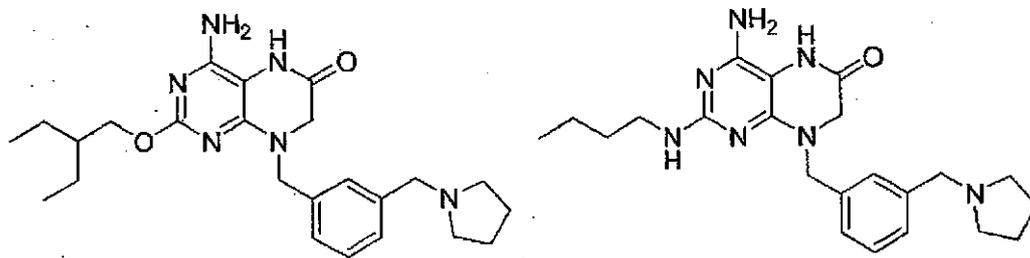
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde L<sup>1</sup> es -O-.

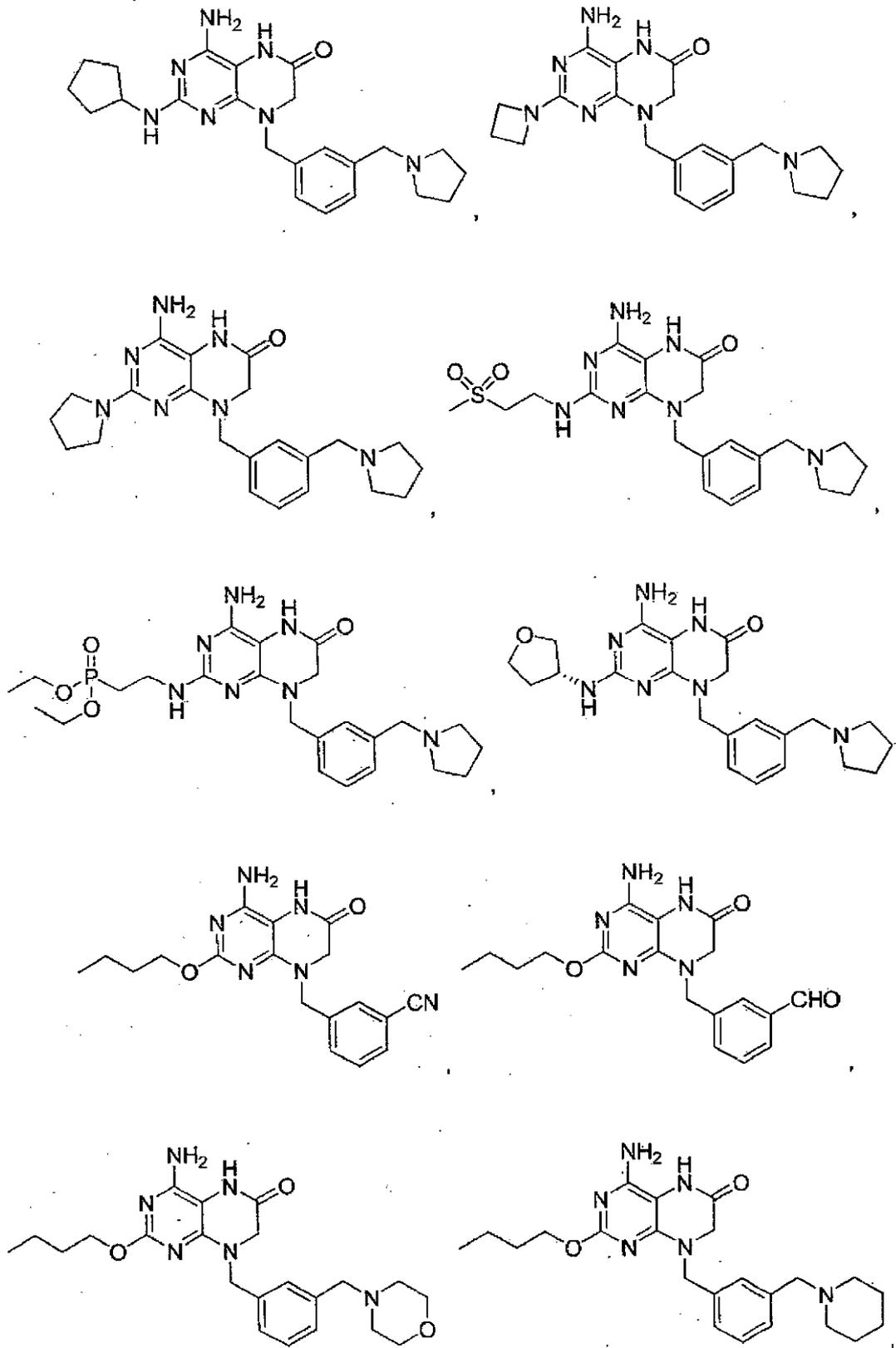
19. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

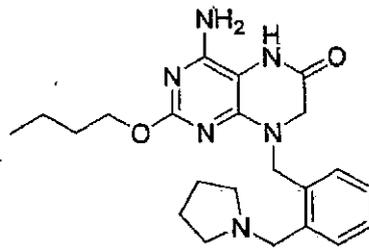
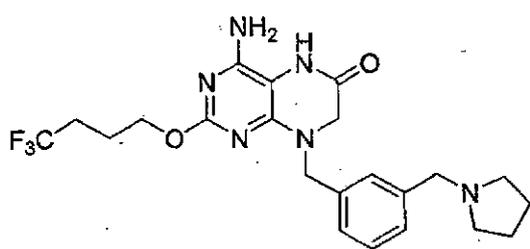
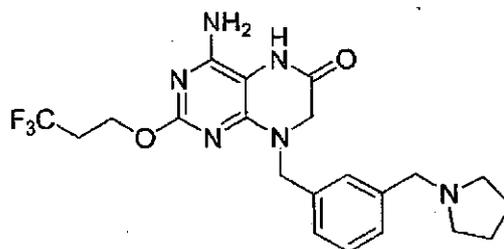
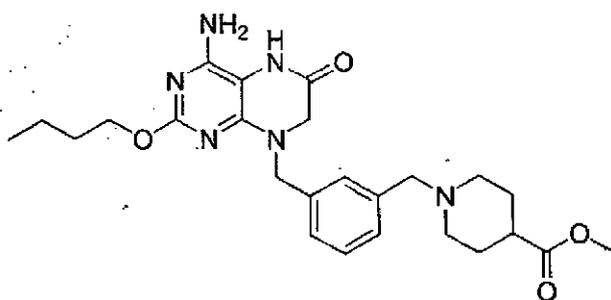
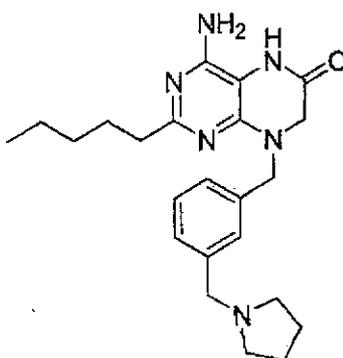
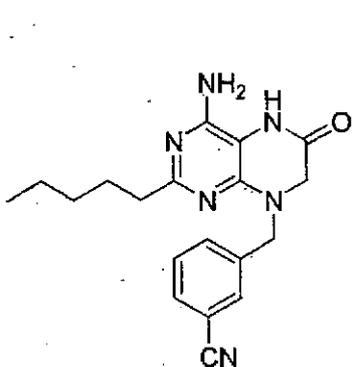
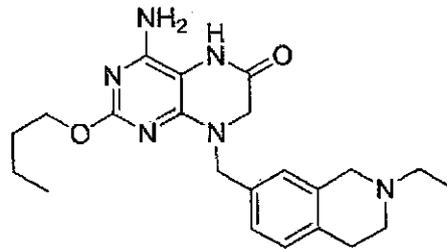
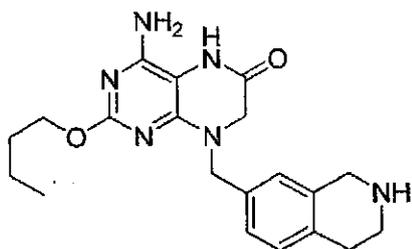
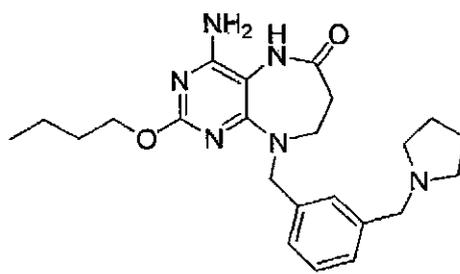
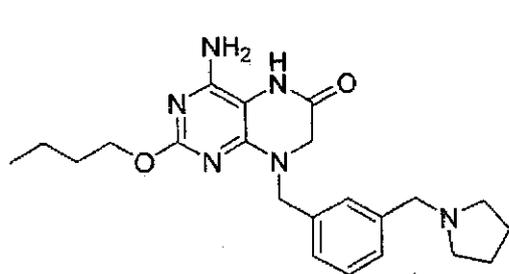


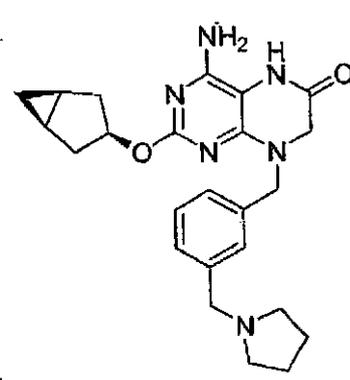
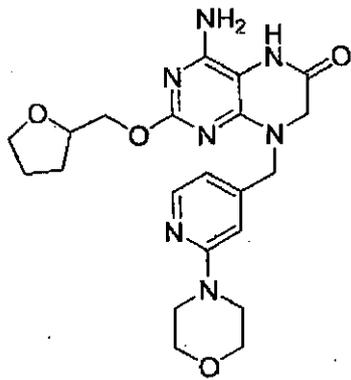
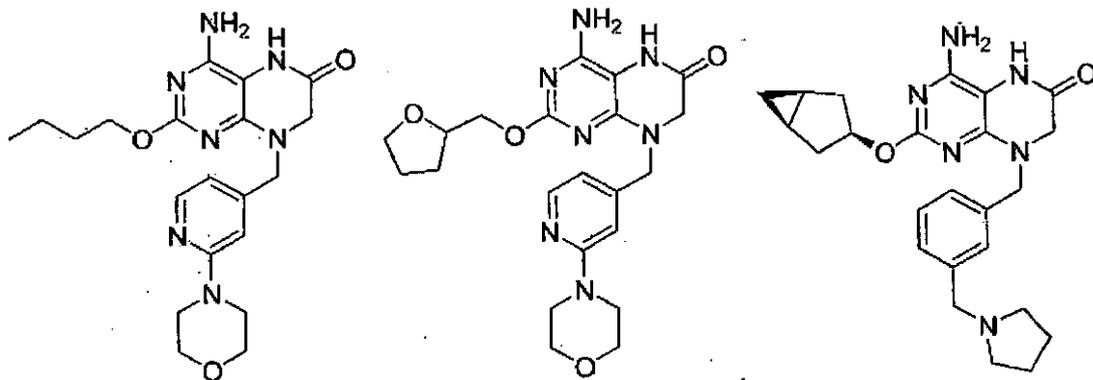
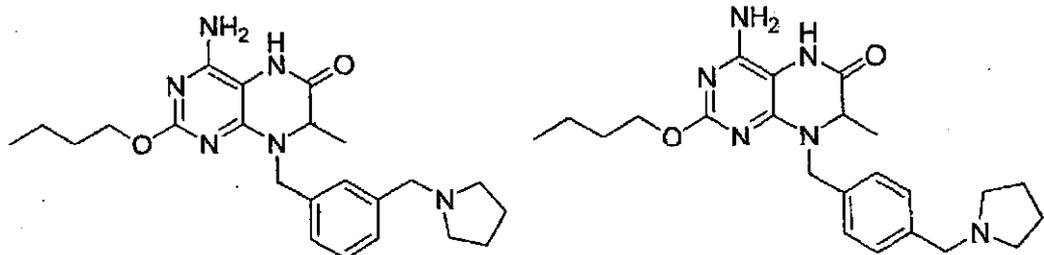
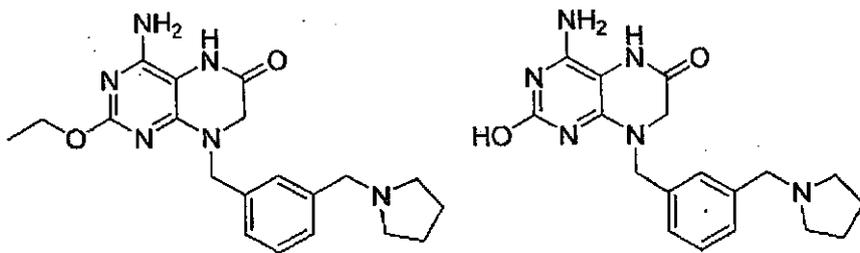
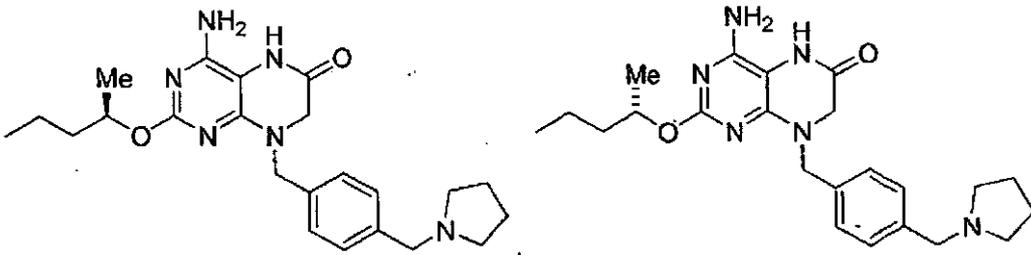
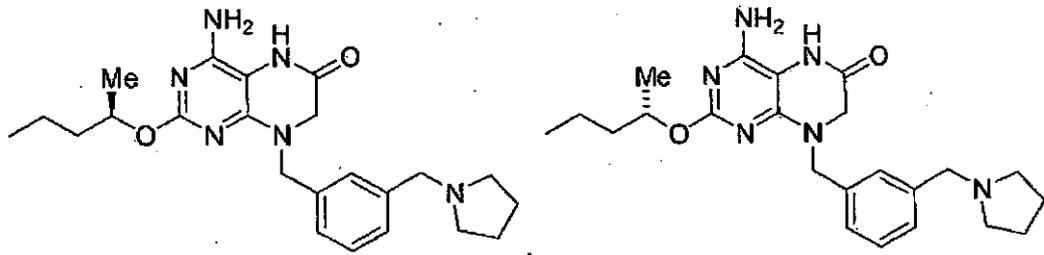


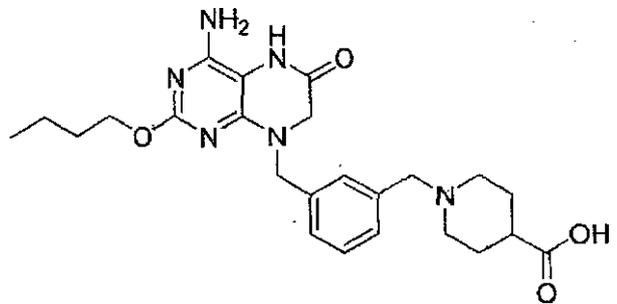
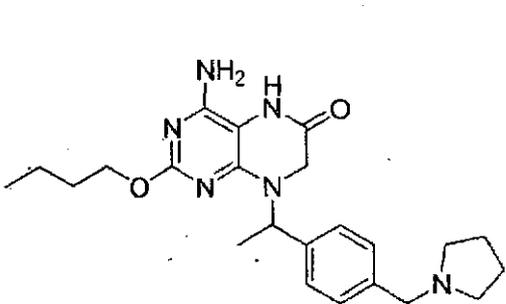
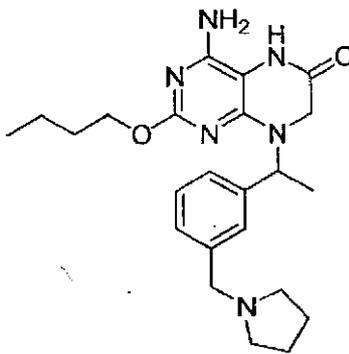
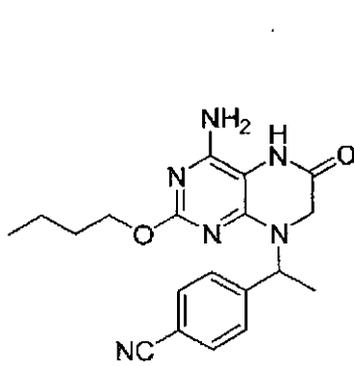
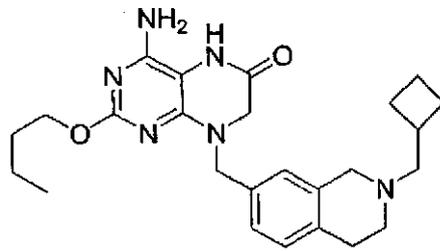
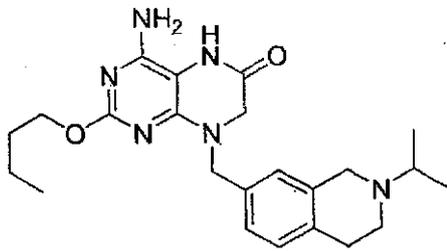
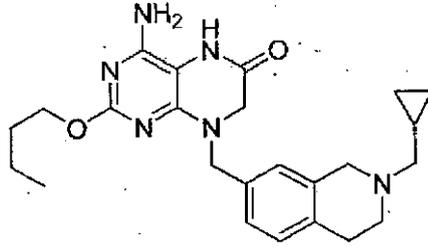
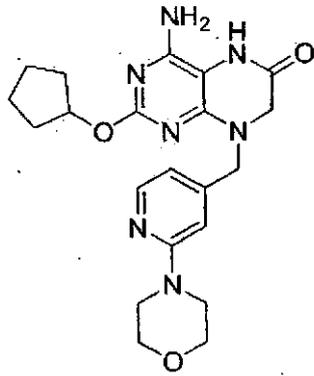


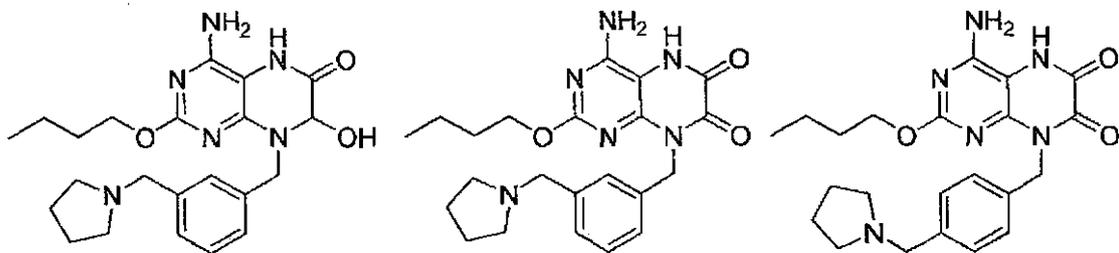
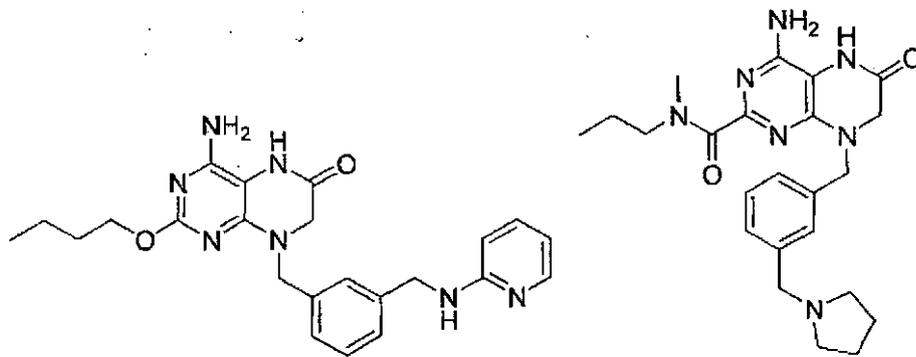
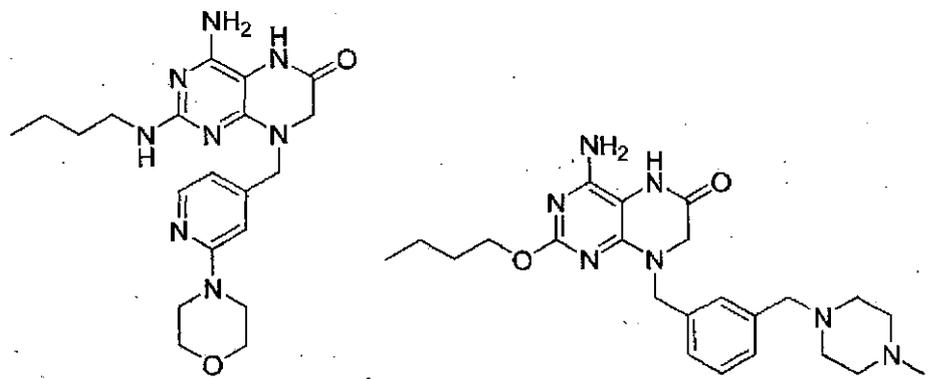
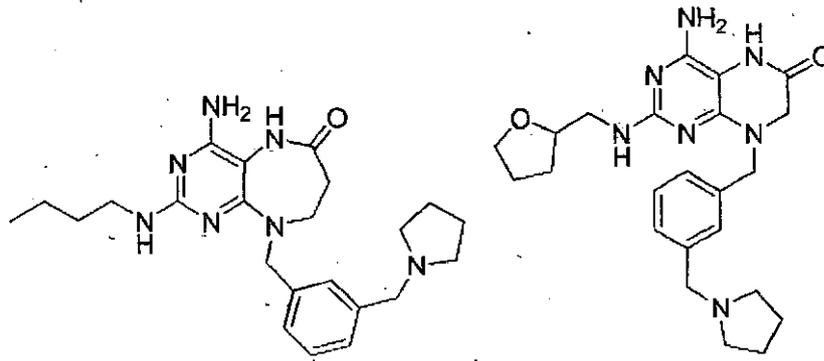


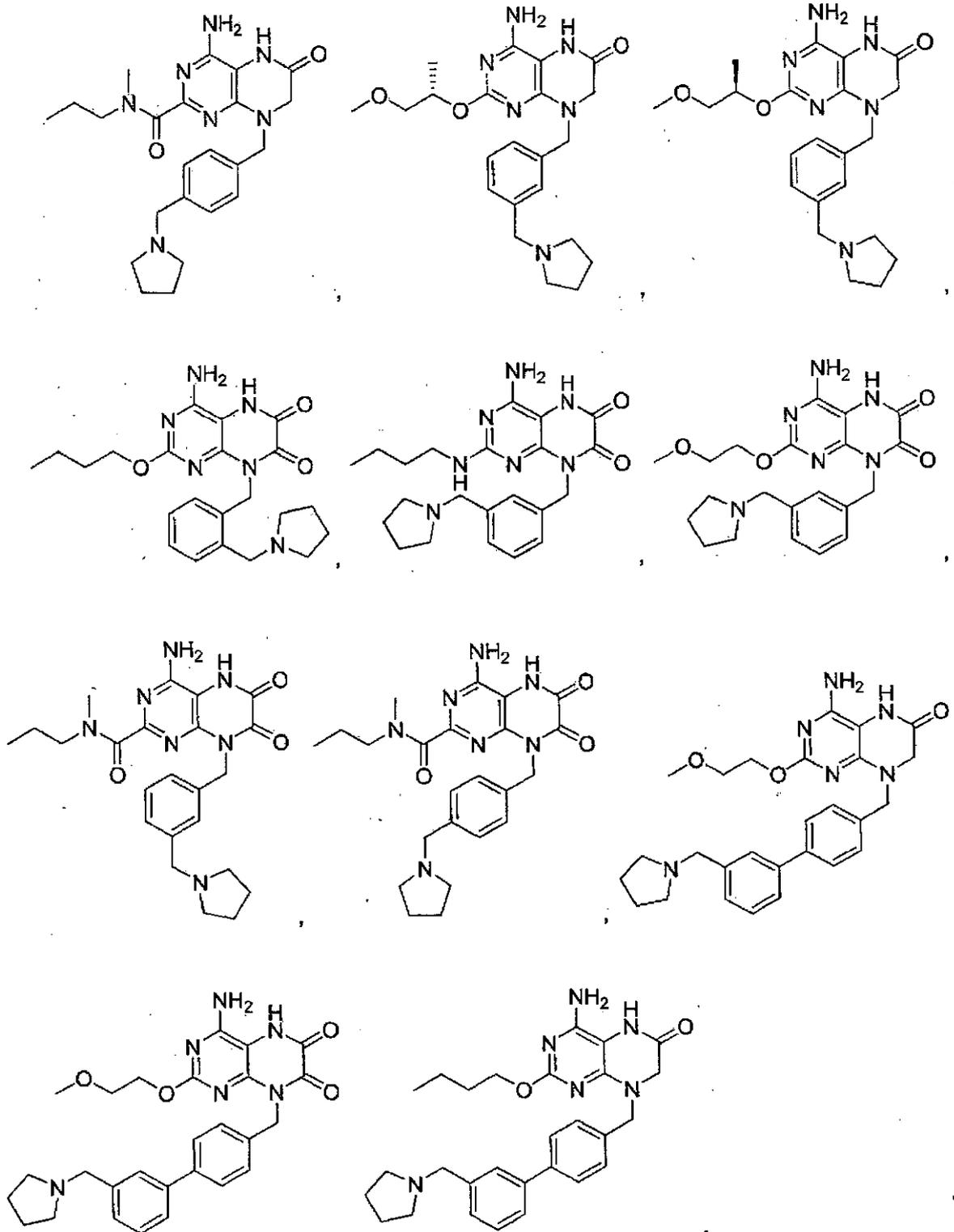


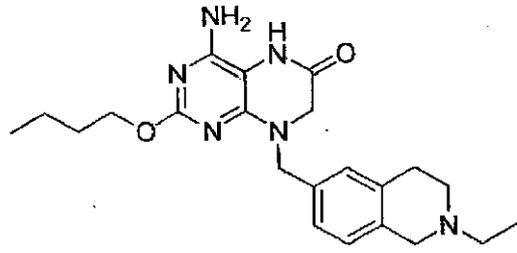
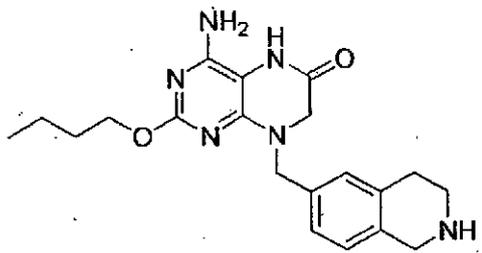
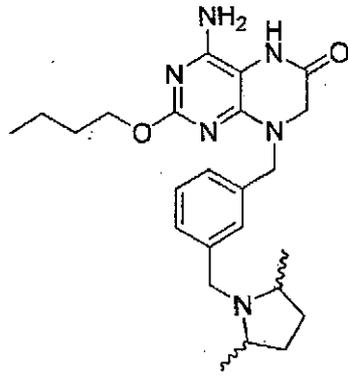
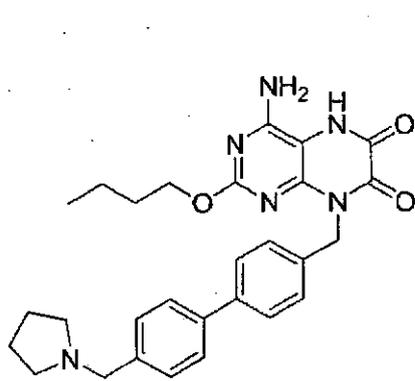
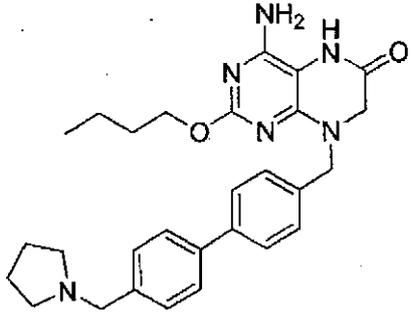
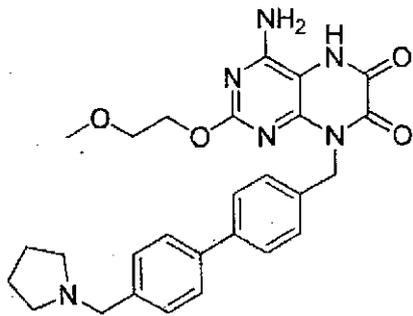
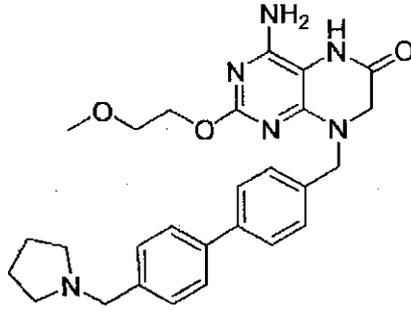
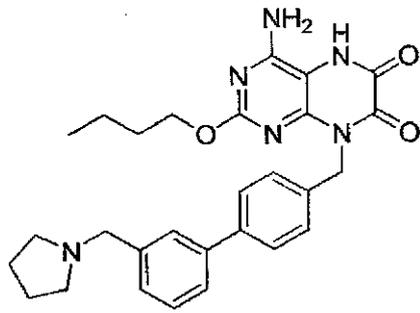




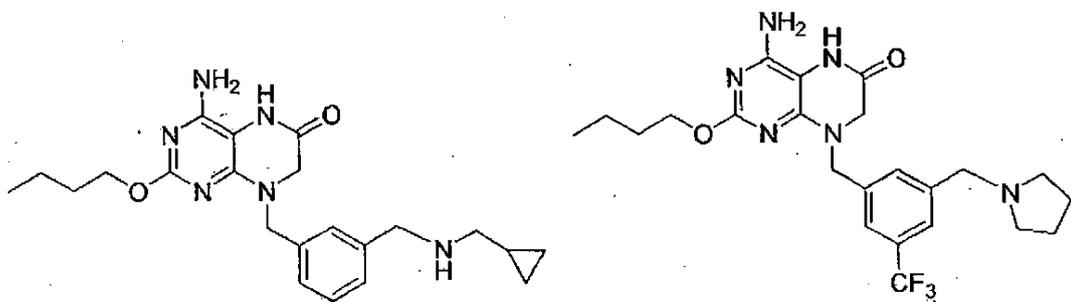
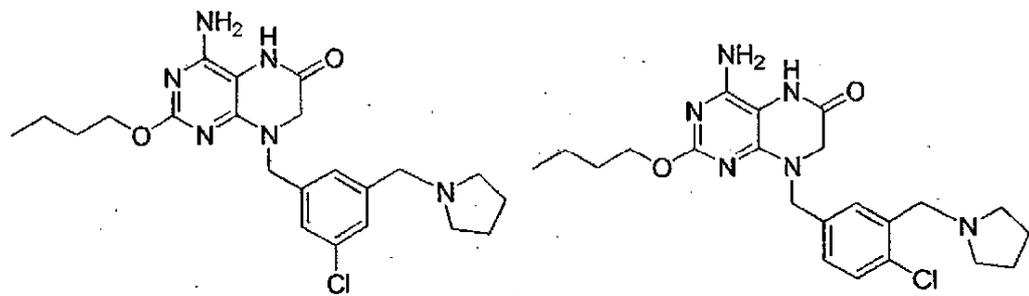
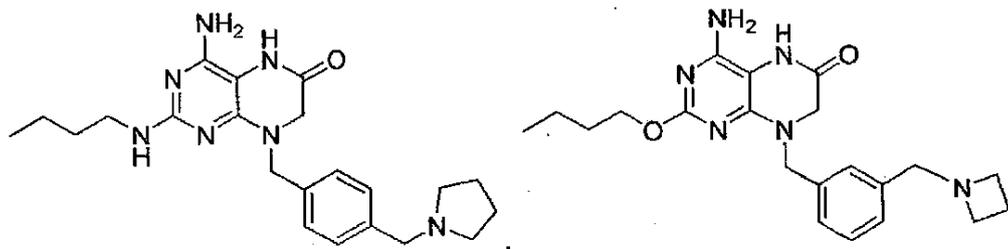
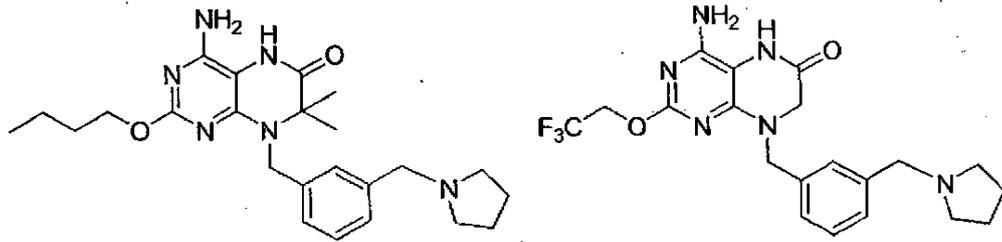
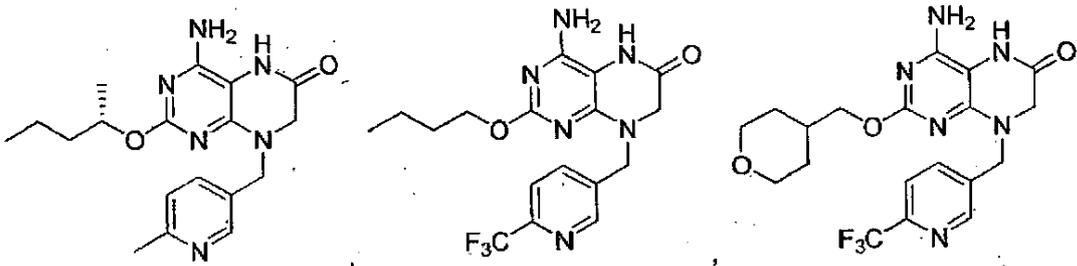


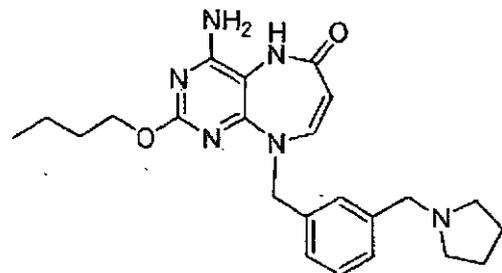
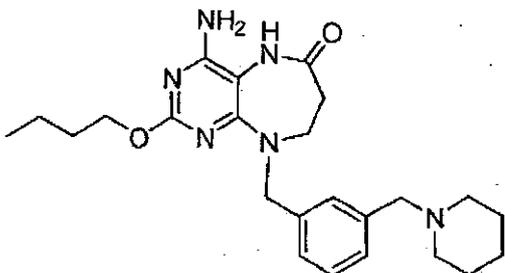
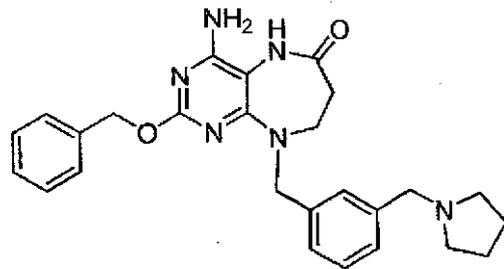
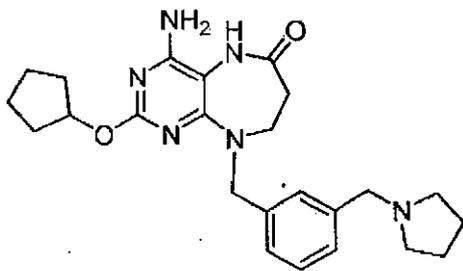
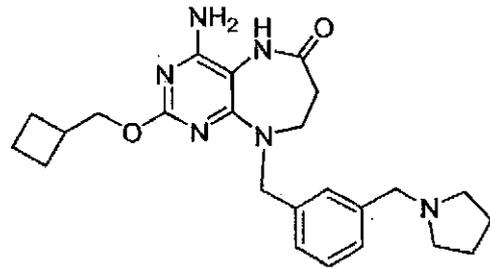
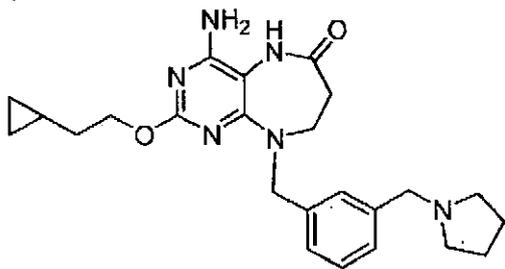
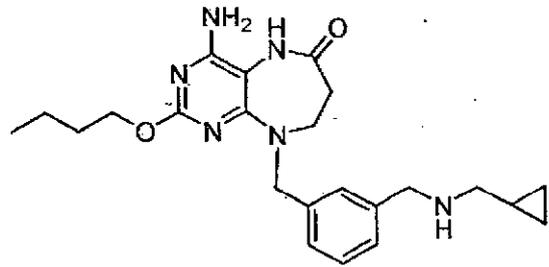
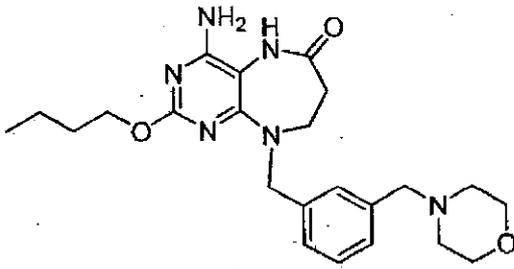
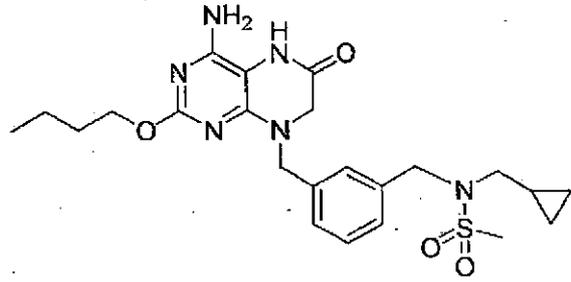
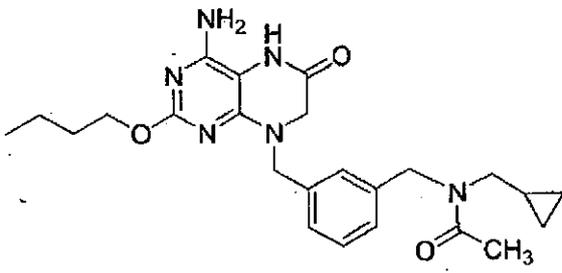


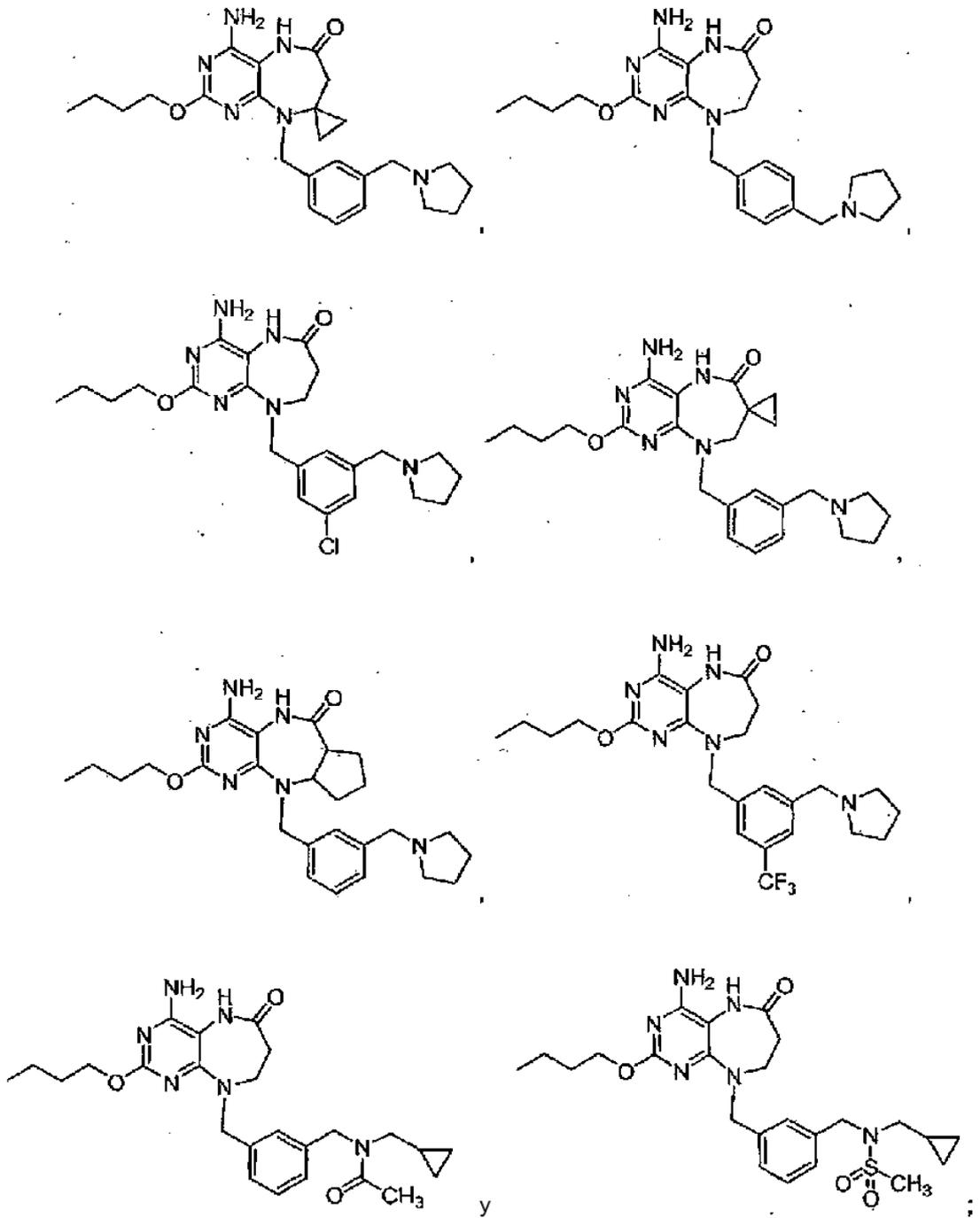






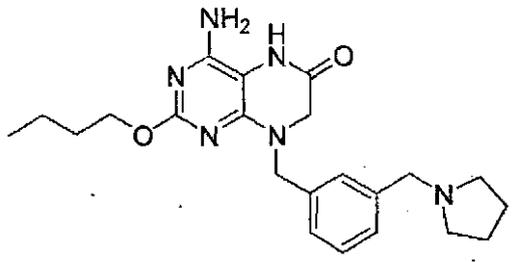






o un tautómero; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



o un tautómero; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.
- 10 22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21 que además comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina y sus análogos, inhibidores de proteasa VHC NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa VHC NS5B, inhibidores de no nucleósido de polimerasa VHC NS5B, inhibidores VHC NS5A, agonistas TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores VHC IRES, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar VHC, o mezclas de los mismos
- 15 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 para su uso en el tratamiento de una infección viral por virus de la hepatitis B, una infección viral de Flaviviridae o para el tratamiento o la prevención de melanoma, carcinoma de pulmón de célula no pequeña, carcinoma hepatocelular, carcinoma de célula basal, carcinoma de célula renal, mieloma, rinitis alérgica, asma, COPD, colitis ulcerativa, fibrosis hepática, HBV, VHC, HPV, RSV, SARS, HIV o gripe.
- 20 24. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, para el tratamiento de una infección viral provocada por un virus seleccionada entre el grupo que consiste en virus de dengue, virus de fiebre de amarilla, virus del Nilo Occidental, virus de encefalitis japonesa, virus de encefalitis transportado por garrapata, virus de Kunjin, virus de encefalitis de Murray Valley, virus de encefalitis de St. Louis, virus de fiebre hemorrágica de Omsk, virus de diarrea viral de bovino, virus de Zika y virus de hepatitis C, comprendiendo el método administrar a un mamífero que lo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o composición farmacéutica de las reivindicaciones 21 o 22.
- 25 25. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde la infección viral está provocada por el virus de la hepatitis C.
- 30 26. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende además administrar al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleosídicos de polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agosnistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC, o mezclas de los mismos.
- 35 27. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 23 para tratar una infección vírica por hepatitis B, que comprende además administrar un agente terapéutico adicional al ser humano.
- 40 28. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona entre el grupo que consiste lamivudina, adefovir, tenofovir, telbivudina, entecavir, interferón alfa-2b, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa 2a, interferón alfa N1, prednisona, prednisolona, Thymalfasin®, agonistas de receptor de ácido retinoico, 4-metilumbeliferona, Alamifovir®, Metacavir®, Albuferon®, citocinas y agonistas de TLRs.
- 45