

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 585**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

C07D 217/02 (2006.01)

C07D 241/36 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.11.2015** **PCT/US2015/059746**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016** **WO16077232**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2015** **E 15859814 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020** **EP 3218373**

54 Título: **Composiciones y métodos anti-HCMV**

30 Prioridad:

10.11.2014 US 201462077804 P

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

21.04.2021

73 Titular/es:

EVRY5 BIO, LLC (100.0%)
3805 Old Easton Road
Doylestown, PA 18902, US

72 Inventor/es:

REMISZEWSKI, STACY;
KOYUNCU, EMRE;
SUN, QUN y
CHIANG, LILLIAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 820 585 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

Composiciones y métodos anti-HCMV

5 Campo Técnico

Este documento se refiere a compuestos útiles para prevenir, tratar o mejorar la infección por citomegalovirus humano.

Antecedentes

10

El citomegalovirus humano (HCMV) es una de las principales causas de defectos congénitos e infecciones oportunistas en individuos inmunosuprimidos y un posible cofactor en ciertos cánceres. Los pacientes con trasplante de órganos bajo terapia inmunosupresora tienen un alto riesgo de infecciones virales; la activación de un virus latente, así como también las infecciones primarias adquiridas por el donante o en la comunidad, pueden causar complicaciones importantes, que incluyen el rechazo del injerto, la morbilidad y la mortalidad. Los herpesvirus (por ejemplo, HCMV, HSV-1), poliomavirus (por ejemplo, BKV y JCV), virus de la hepatitis (HBV y HCV) y virus respiratorios (por ejemplo, influenza A, adenovirus) son las 4 clases virales principales que infectan a estos pacientes. El citomegalovirus (HCMV) es el patógeno postrasplante más prevalente; el HCMV puede infectar a la mayoría de los órganos y, a pesar de la disponibilidad de antivirales contra el HCMV tal como el ganciclovir, los efectos secundarios nefrotóxicos y las tasas crecientes de resistencia a los fármacos reducen significativamente la supervivencia del injerto y del paciente. Además, la modulación inmunitaria mediada por HCMV puede reactivar distintos virus latentes que portan la mayoría de los adultos.

20

El documento US 6,057,451 se refiere a métodos para inhibir la replicación del herpes y para tratar la infección por herpes en un mamífero mediante la inhibición del complejo de enzima del herpes helicasa-primasa.

25

El documento WO 2007/009578 se refiere a tiazoles, pirroles y tiofenos sustituidos con heterocicllamidas, particularmente para su uso como agentes antivirales, especialmente contra citomegalovirus

El documento EP 0283390 se refiere a los derivados de tiazol, su proceso de preparación y su aplicación terapéutica.

30

Los números de acceso a la base de datos del Chemical Abstracts Service 1368401-75-5, 477762-17-7 y 866137-05-5 se refieren a los compuestos 1-(5-(fenilmetil)-2-tiazolil)-piperazina, 4-(5-(1H-pirazol-1-il-metil)-2-tiazolil)-morfolina y 1-(5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-tiazolil)-4-metilpiperazina, respectivamente.

35

R. Sathunuru y otros, Heterocycles 2004, volumen 63, número 12, páginas 2805-2812 se refiere a la síntesis fácil de 5-acil-2-amino-1,3-tiazol mediante la reacción de tiazadienos con halocetonas.

I. Sawhney y otros, Journal of the Chemical Society 1990, volumen 1, número 2, páginas 329-331, se relaciona con una síntesis general de 2-(N,N-dialquilamino)tiazol-5-il aldehídos y cetonas.

40

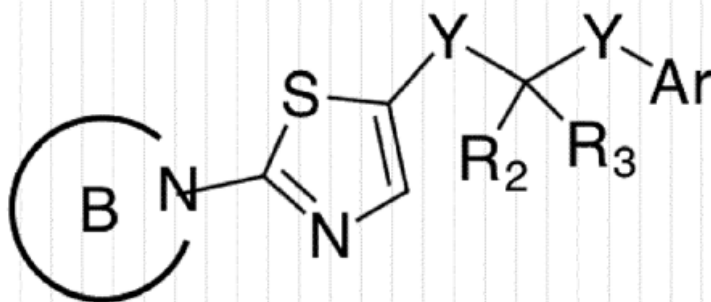
El documento WO 2012/160015 se refiere a un proceso para la deutерación de aminas en la posición alfa y/o beta del átomo N mediante el uso de una fuente de deuterio y un catalizador basado en Rutenio(II).

El documento US 2009/124602 se refiere a compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasa.

45

Resumen

La invención proporciona compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I:

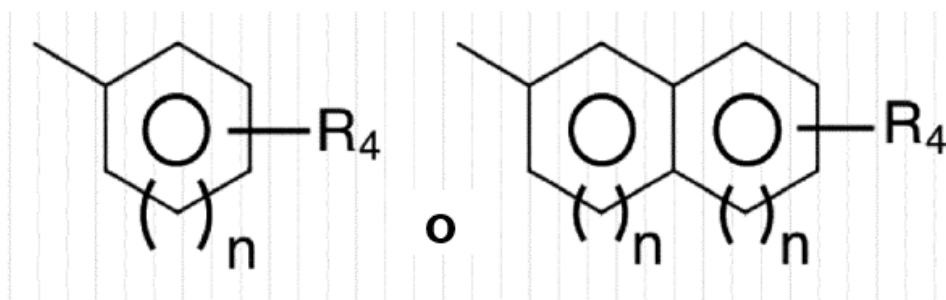


Fórmula I

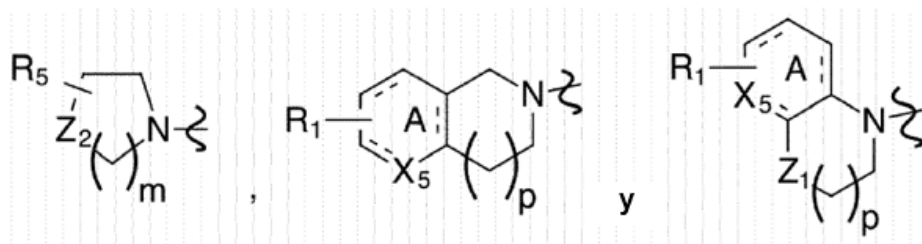
50

en donde:

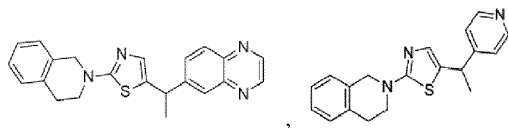
Ar es



- 5 en donde cada anillo cíclico de 5 o 6 miembros en Ar contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos N, Y es, independientemente en cada caso, CH₂ o un enlace, el Anillo B se selecciona del grupo que consiste en:

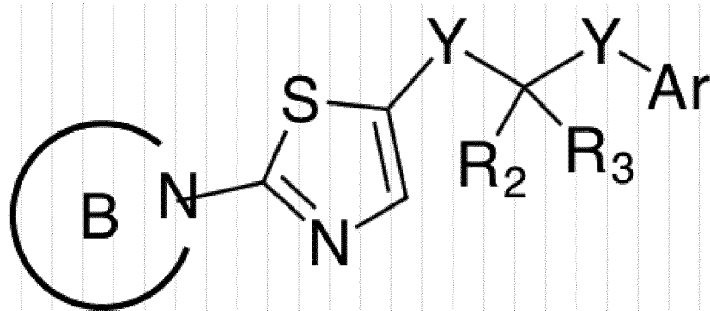


- 10 m es 0, 1 o 2,
n es, independientemente en cada caso, 0 o 1,
p es 0 o 1,
cuando p es 0, Z₁ es CH₂,
cuando p es 1, Z₁ es CH₂, O, S o NR₇
R₁ es H, halo, -CN, -NO₂, -C(O)NR₆R₇, o C(O)OR₆,
15 R₂ es H o un alquilo o alquenilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado de N y O,
R₃ es H u OH,
R₄ es H o un arilo o cicloalquilo saturado de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S,
R₅ es H -OR₇, o -NR₆R₇,
20 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente en cada caso de H y alquilo C₁₋₆ ramificado o de cadena lineal,
cuando el Anillo A es aromático, X₅ es CH o N,
cuando el Anillo A no es aromático, X₅ es CH₂, O, S o NR₇,
cuando m = 0 o 1, Z₂ es CH₂ y
cuando m = 2, Z₂ es CH₂, o S;
25 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la condición de que el compuesto no sea:



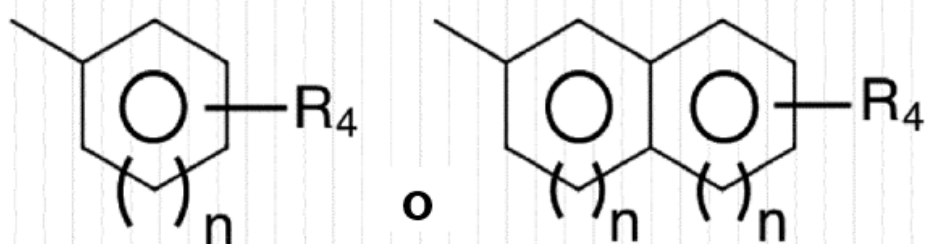
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
Los compuestos de la invención son útiles para tratar y/o prevenir infecciones por HCMV.

La invención se relaciona además con un compuesto de la Fórmula I:



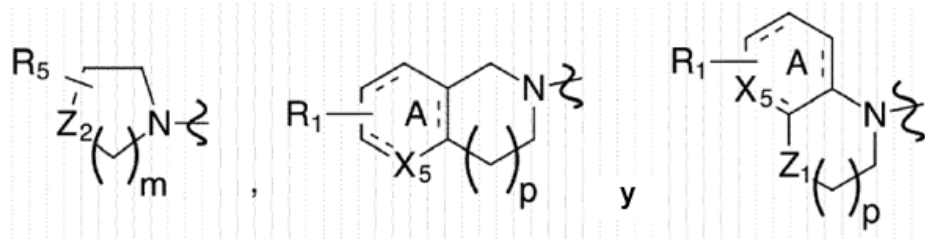
en donde:
Ar es

5



en donde cada anillo cíclico de 5 o 6 miembros en Ar contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos N, Y es, independientemente en cada caso, CH₂ o un enlace, el Anillo B se selecciona del grupo que consiste en:

10



m es 0, 1 o 2,

n es, independientemente en cada caso, 0 o 1,

p es 0 o 1,

15

cuando p es 0, Z₁ es CH₂,

cuando p es 1, Z₁ es CH₂, O, S o NR₇

R₁ es H, halo, -CN, -NO₂, -C(O)NR₆R₇, o C(O)OR₆,

R₂ es H o un alquilo o alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado de N y O,

20

R₃ es H u OH,

R₄ es H o un arilo o cicloalquilo saturado de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S,

R₅ es H -OR₇, o -NR₆R₇,

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente en cada caso de H y alquilo C₁₋₆ ramificado o de cadena lineal,

25

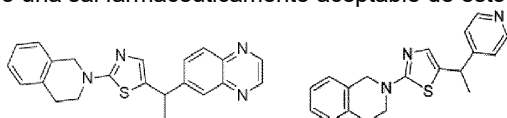
cuando el Anillo A es aromático, X₅ es CH o N,

cuando el Anillo A no es aromático, X₅ es CH₂, O, S o NR₇,

cuando m = 0 o 1, Z₂ es CH₂y

cuando m = 2, Z₂ es CH₂, O o S;

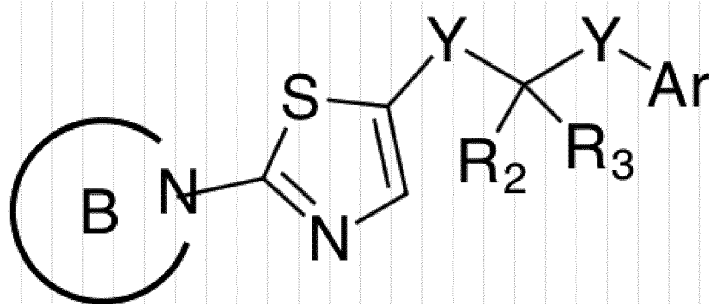
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la condición de que el compuesto no sea:



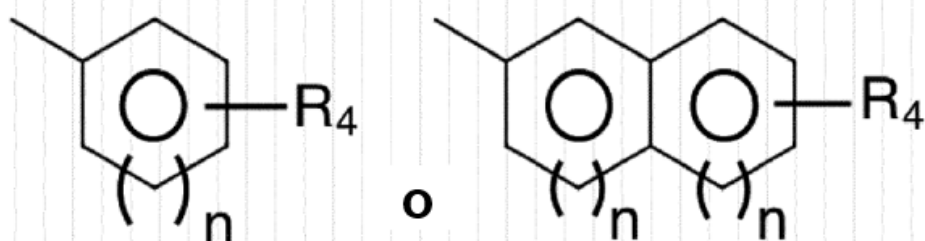
30

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso como un medicamento.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula I:

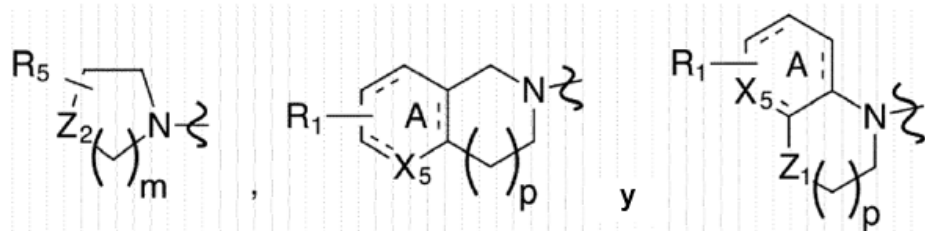


en donde:
Ar es



5

en donde cada anillo cíclico de 5 o 6 miembros en Ar contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos N, Y es, independientemente en cada caso, CH₂ o un enlace, el Anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



10

m es 0, 1 o 2,
n es, independientemente en cada caso, 0 o 1,
p es 0 o 1,

15

cuando p es 0, Z₁ es CH₂,

cuando p es 1, Z₁ es CH₂, O, S o NR₇

R₁ es H, halo, -CN, -NO₂, -C(O)NR₆R₇, o C(O)OR₆,

R₂ es H o un alquilo o alquenilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado de N y O,

R₃ es H u OH,

20

R₄ es H o un arilo o cicloalquilo saturado de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S,

R₅ es H -OR₇, o -NR₆R₇,

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente en cada caso de H y alquilo C₁₋₆ ramificado o de cadena lineal,

cuando el Anillo A es aromático, X₅ es CH o N,

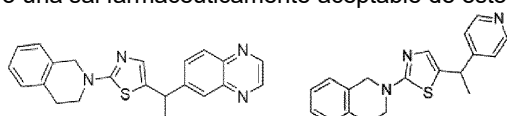
cuando el Anillo A no es aromático, X₅ es CH₂, O, S o NR₇,

25

cuando m = 0 o 1, Z₂ es CH₂y

cuando m = 2, Z₂ es CH₂, O, S o NR₇;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la condición de que el compuesto no sea:



30

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por HCMV en un sujeto, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto.

La descripción también proporciona métodos para prevenir, tratar y/o mejorar las infecciones por HCMV con compuestos de la Fórmula I.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Los métodos y materiales se describen en la presente descripción para el uso en la presente invención; pueden usarse además otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes. En caso de conflicto, prevalecerá la presente descripción, incluidas las definiciones.

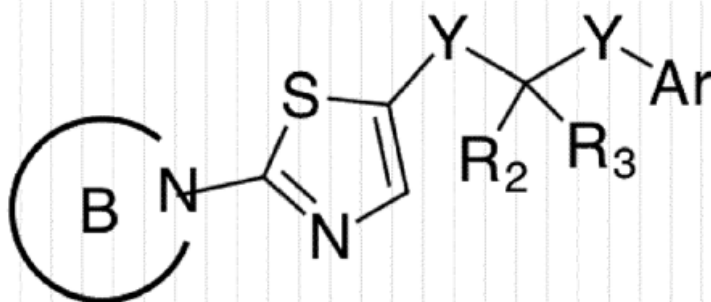
Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras, y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada

En la presente descripción se proporcionan compuestos útiles en el tratamiento y/o prevención de infecciones por HCMV.

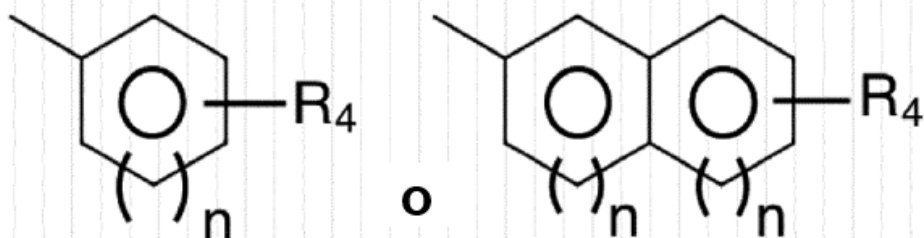
En la presente descripción se proporcionan métodos para tratar o prevenir una infección por HCMV en un sujeto. En algunas modalidades, los métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente descripción. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden inhibir la producción de HCMV en una célula infectada con el virus. En tales modalidades, la célula se pone en contacto con una cantidad que inhibe la producción de virus de uno o más compuestos proporcionados en la presente descripción.

Se proporcionan en la presente descripción compuestos de la estructura de la Fórmula I:

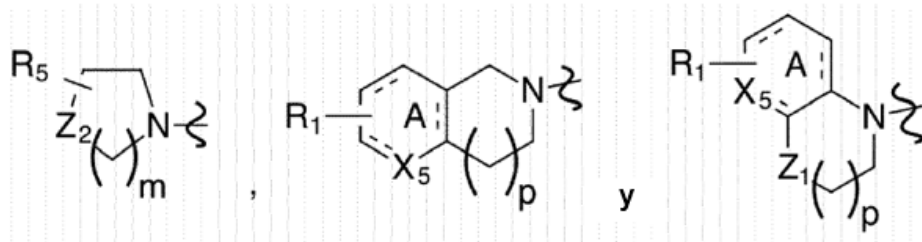


Fórmula I

en donde:
Ar es



en donde cada anillo cíclico de 5 o 6 miembros en Ar contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos N, Y es, independientemente en cada caso, CH₂ o un enlace, el Anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



m es 0, 1 o 2,

n es, independientemente en cada caso, 0 o 1,

p es 0 o 1,

cuando p es 0, Z₁ es CH₂,

cuando p es 1, Z₁ es CH₂, O, S o NR₇

R₁ es H, halo, -CN, -NO₂, -C(O)NR₆R₇, o C(O)OR₆,

R₂ es H o un alquilo o alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado de N y O,

R₃ es H u OH,

R₄ es H o un arilo o cicloalquilo saturado de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S,

R₅ es H -OR₇, o -NR₆R₇,

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente en cada caso de H y alquilo C₁₋₆ ramificado o de cadena lineal,

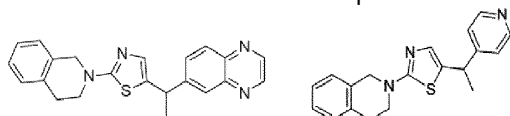
cuando el Anillo A es aromático, X₅ es CH o N,

cuando el Anillo A no es aromático, X₅ es CH₂, O, S o NR₇,

cuando m = 0 o 1, Z₂ es CH₂ y

cuando m = 2, Z₂ es CH₂, o S;

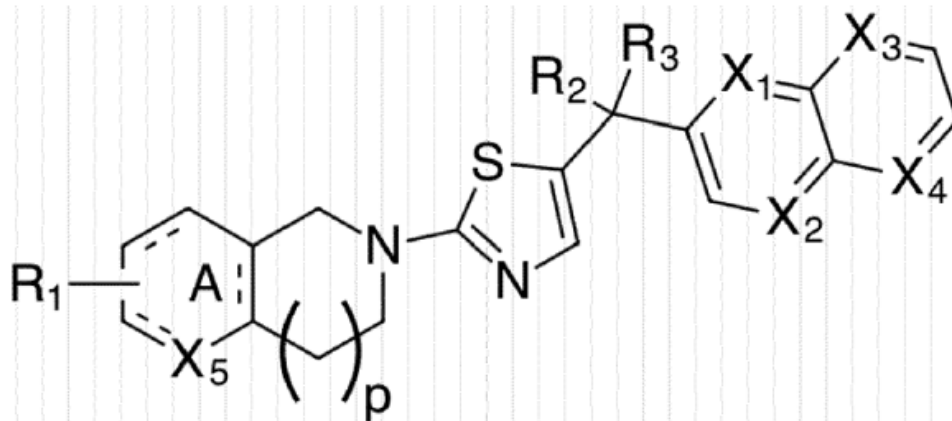
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la condición de que el compuesto no sea:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los compuestos de la Fórmula I son útiles para prevenir, tratar y/o mejorar una infección por HCMV.

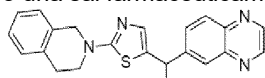
Algunas modalidades de los compuestos anti-HCMV proporcionados en la presente descripción tienen la estructura de la Fórmula II,



Fórmula II

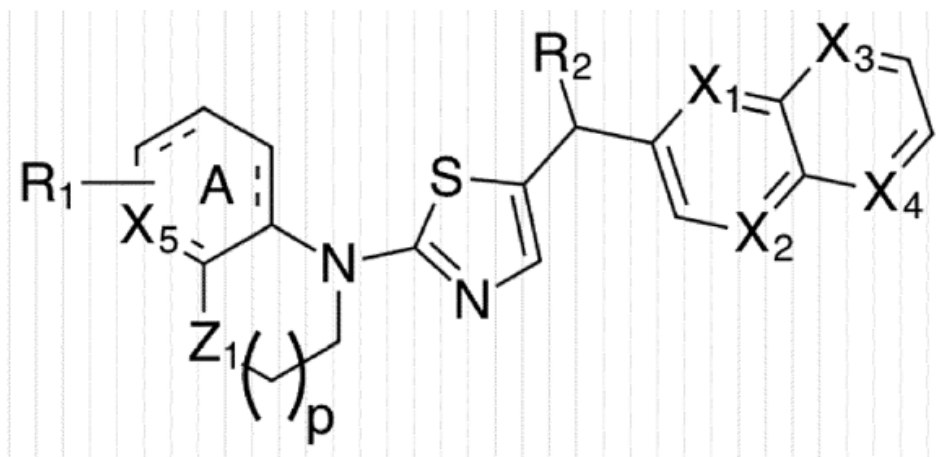
en donde X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente de C y N y todas las demás variables son como se definen para la Fórmula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la condición de que el compuesto no sea



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Algunas modalidades de los compuestos anti-HCMV proporcionados en la presente descripción tienen la estructura de la Fórmula III,



Fórmula III

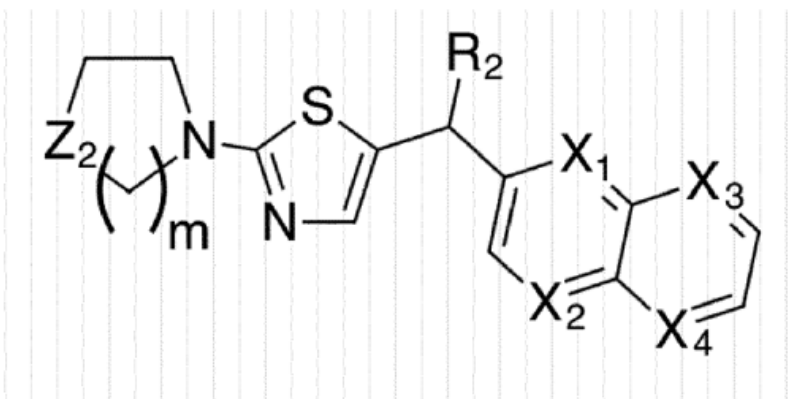
5

en donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente de C y N y todas las demás variables son como se definen para la Fórmula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10

Algunas modalidades de los compuestos anti-HCMV proporcionados en la presente descripción tienen la estructura de la Fórmula IV,



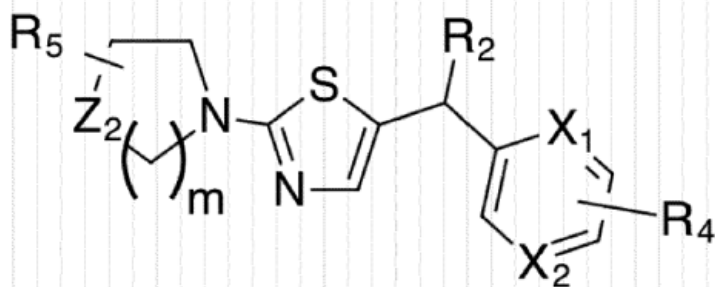
Fórmula IV

en donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente de C y N y todas las demás variables son como se definen para la Fórmula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

Algunas modalidades de los compuestos anti-HCMV proporcionados en la presente descripción tienen la estructura de la Fórmula V,

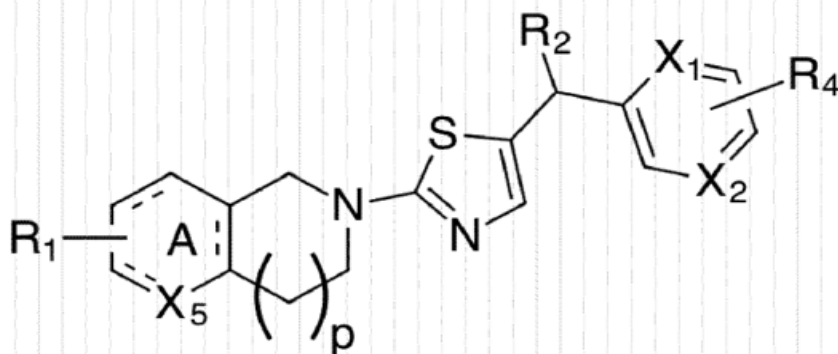


Fórmula V

en donde X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de C y N y todas las demás variables son como se definen en la Fórmula I,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Algunas modalidades de los compuestos anti-HCMV proporcionados en la presente descripción tienen la estructura de la Fórmula VI,

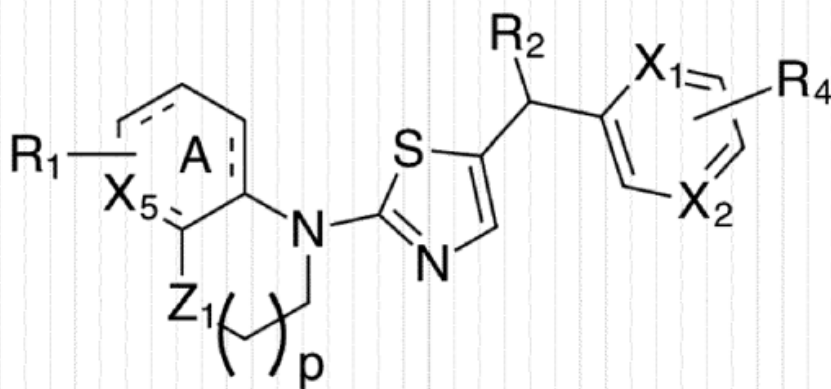


Fórmula VI

10 en donde X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de C y N y todas las demás variables son como se definen para la Fórmula I,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Algunas modalidades de los compuestos anti-HCMV proporcionados en la presente descripción tienen la estructura de la Fórmula VII. La composición de la reivindicación 1, que comprende un compuesto de la Fórmula VII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



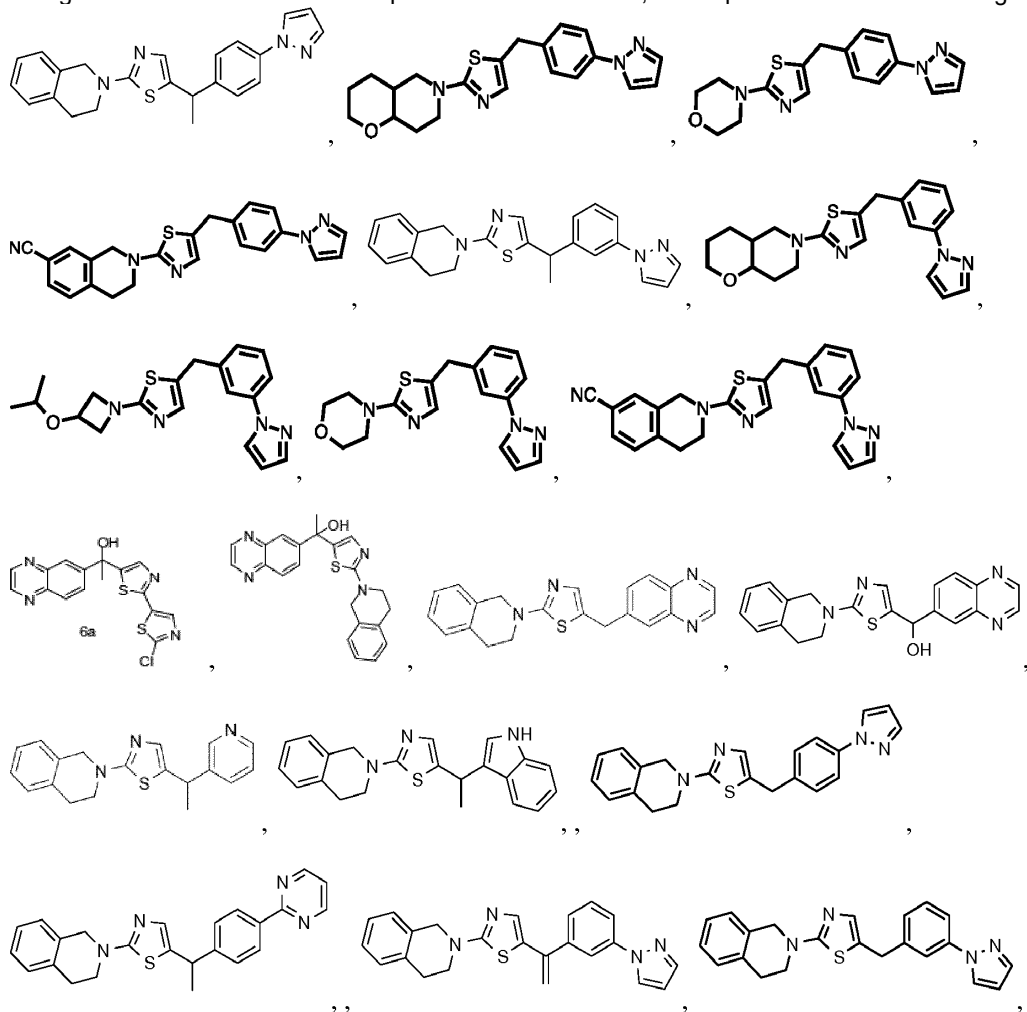
Fórmula VII

en donde X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de C y N, y todas las demás variables se definen como en la Fórmula I,
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 En algunas modalidades de los compuestos de las Fórmulas V, VI y VII, R_4 está en la posición meta o para y se selecciona del grupo que consiste en pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina y piridazina.

En algunas modalidades de los compuestos de las Fórmulas I, II, III, V, VI y VII, R_1 , si está presente en la fórmula, es H, halo, -CN o -NO₂ y R_4 , si está presente en la fórmula, es un arilo o cicloalquilo saturado de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S.

En algunas modalidades de los compuestos de la Fórmula I, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

- 25 El método para tratar o prevenir una infección por HCMV en un sujeto descrito en la presente descripción puede incluir administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, Fórmula VI, Fórmula VII o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

- 30 También se describe en la presente descripción un método para inhibir la producción de HCMV que comprende poner en contacto una célula infectada por HCMV con una cantidad inhibidora de la producción de virus de cualquiera de los compuestos de la Fórmulas I, II, III, IV, V, VI y VII.

- 35 También se puede administrar un agente antiviral junto con los compuestos y los métodos descritos en la presente descripción. El agente puede ser cualquier agente terapéutico útil en el tratamiento de una infección por HCMV. Por ejemplo, un agente antiviral puede incluir aciclovir, docosanol, ribarivina, interferones y similares; acetato de celulosa, carbopol y carragenina, pleconaril, amantidina, rimantidina, fomivirsen, zidovudina, lamivudina, zanamivir, oseltamivir, brivudina, abacavir, adefovir, amprenavir, arbidol, atazanavir, atipla, cidofovir, combivir, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, gardasil, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, inhibidor de integrasa, lamivudina, lopinavir, lovirida, mk-0518,

maraviroc, moroxidina, nelfinavir, nevirapina, nexavir, análogos de nucleótidos y/o nucleósidos, oseltamivir, penciclovir, peramivir, podofilotoxina, rimantadina, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tenofovir disoproxil, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, oligonucleótidos morfolino, ribozima, inhibidores de proteasa, un inhibidor de ensamblaje (por ejemplo, rifampicina), zidovudina, brincidofovir, favipiravir, nitoxanida, letermovir, maribavir, CMX157 o una combinación de dos o más agentes antivirales.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción se puede administrar antes, después o simultáneamente con la administración de uno o más agentes antivirales.

Un compuesto proporcionado en la presente descripción, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede adquirirse comercialmente o prepararse mediante el uso de técnicas de síntesis orgánica conocidas.

Los métodos descritos en la presente descripción incluyen la fabricación y uso de composiciones farmacéuticas, que incluyen compuestos proporcionados en la presente descripción y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. También se proporcionan en la presente descripción las propias composiciones.

Las composiciones farmacéuticas incluyen típicamente un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente descripción, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye solución salina, solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica.

Una composición farmacéutica se formula típicamente para que sea compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica), transmucosa y rectal.

Los métodos para formular composiciones farmacéuticas adecuadas son conocidos en la técnica, ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a ed., 2005; y los libros de la serie Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY). Por ejemplo, las soluciones o suspensiones que se usan para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para inyección pueden incluir soluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y fluida hasta el punto de que sea fácilmente inyectable. La composición debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción de contaminación de los microorganismos tales como bacteria y hongos. El portador puede ser un medio de dispersión o solvente que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propileno glicol, polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de éstos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por medio del uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y por medio del uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse por varios agentes antibacterianos y antimicóticos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol y cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede producirse incluyendo en la composición un agente que retarda la absorción, por ejemplo, monoestearato aluminico y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación de un compuesto proporcionado en la presente descripción en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por la esterilización con filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de un compuesto proporcionado en la presente descripción en un vehículo estéril, que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y la liofilización, que producen un polvo de un compuesto proporcionado en la presente descripción más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada filtrada de este.

Las composiciones orales incluyen generalmente un diluyente inerte o un portador comestible. Para el propósito de la administración terapéutica oral, un compuesto proporcionado en la presente descripción puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, trociscos o cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina. Las composiciones orales también se pueden preparar mediante el uso de un portador fluido para usar como un enjuague bucal. Los agentes

de unión farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tales como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tales como almidón o lactosa, un agente desintegrante tales como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tales como estearato de magnesio o esterotes; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tales como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tales como yerbabuena, salicilato de metilo, o sabor de naranja.

Para la administración por inhalación, los compuestos pueden suministrarse en forma de pulverización de aerosol desde un recipiente o dispensador presurizado que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador. Tales métodos incluyen los descritos en la Patente de Estados Unidos núm. 6,468,798.

La administración sistémica de un compuesto terapéutico como se describe en la presente descripción también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosal o transdérmica, se usan penetrantes adecuados en la formulación para la barrera que se penetra. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal puede lograrse a través del uso de atomizadores nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos proporcionados en la presente descripción se pueden formular en pomadas, ungüentos, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse además en la forma de supositorios (por ejemplo, con bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para el suministro rectal.

Adicionalmente, es posible el suministro intranasal, como se describe en, *entre otros*, Hamajima y otros, Clin. Immunol. Immunopathol., 88(2), 205-10 (1998). También pueden usarse liposomas (por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 6,472,375) y microencapsulación. También pueden usarse sistemas de suministro de micropartículas dirigibles biodegradables (por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 6,471,996).

En una modalidad, los compuestos terapéuticos se preparan con portadores que protegerán a los compuestos terapéuticos contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tal como acetato de etilenvinilo, polianhidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Tales formulaciones pueden prepararse mediante el uso de técnicas estándar, o pueden obtenerse comercialmente, por ejemplo, de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También pueden usarse suspensiones liposomales (que incluyen liposomas dirigidos a células seleccionadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos celulares) como portadores farmacéuticamente aceptables. Estas pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 4,522,811.

La composición farmacéutica puede administrarse de una vez, o puede dividirse en un número de dosis más pequeñas para administrar a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento está en función de la enfermedad que se trata y puede determinarse empíricamente mediante el uso de protocolos de pruebas conocidos o mediante extrapolación a partir de datos de pruebas in vivo o in vitro. Debe señalarse que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Se entiende además que, para cualquier paciente en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en la presente son ilustrativos solamente y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto como se describe en la presente descripción en el intervalo de 0,005 % a 100 % con el resto formado por un portador no tóxico. Los expertos en la técnica conocen métodos para la preparación de estas composiciones. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001 %-100 % de un compuesto proporcionado en la presente descripción, en una modalidad 0,1-95 %, en otra modalidad 75-85 %.

Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un contenedor, paquete o dispensador junto con instrucciones para su administración.

Como se describió anteriormente, las preparaciones de uno o más compuestos proporcionados en la presente descripción se pueden proporcionar por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, se proporcionan mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de tabletas o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, pomada, supositorio, infusión; tópicamente mediante loción o pomada; y rectalmente mediante supositorios. En algunas modalidades, la administración es oral.

Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" como se usa en la presente se refiere a modos de administración distintos a la administración enteral y tópica, usualmente por inyección, e incluye, sin limitarse a, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, e inyección intrasternal e infusión.

Los niveles reales de dosificación de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que es efectivo para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, la composición, y el modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

La concentración de un compuesto proporcionado en la presente descripción en una mezcla farmacéuticamente aceptable variará en dependencia de varios factores, que incluyen la dosificación del compuesto a administrar, las características farmacocinéticas del(de los) compuesto(s) empleado(s) y la vía de administración. En algunas modalidades, las composiciones proporcionadas en la presente descripción se pueden proporcionar en una solución acuosa que contiene aproximadamente 0,1-10 % p/v de un compuesto descrito en la presente descripción, entre otras sustancias, para la administración parenteral. Los intervalos de dosis típicos pueden incluir de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, proporcionados en 1-4 dosis divididas. Cada dosis dividida puede contener el mismo o diferentes compuestos. La dosificación será una cantidad terapéuticamente efectiva en dependencia de varios factores que incluyen la salud general de un paciente y la formulación y vía de administración del(de los) compuesto(s) seleccionado(s).

Aunque la dosis variará en dependencia de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar o prevenir, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, una dosificación diaria de 0,01 a 2000 mg del compuesto se recomienda para un paciente humano adulto, y esto puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única generalmente será aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico.

El momento preciso de administración y/o la cantidad de la composición que producirá los resultados más efectivos en términos de eficacia del tratamiento en un paciente determinado dependerá de la actividad, farmacocinética y biodisponibilidad de un compuesto particular, la condición fisiológica del paciente (incluyendo la edad, sexo, tipo y etapa de la enfermedad, condición física general, capacidad de respuesta a una dosificación determinada y tipo de medicamento), vía de administración, etc. Sin embargo, las pautas anteriores pueden usarse como base para ajustar el tratamiento, por ejemplo, determinar el momento y/o la cantidad de administración óptimos, lo que no requerirá más que una experimentación de rutina que consiste en monitorear al paciente y ajustar la dosificación y/o tiempo.

También se proporciona en la presente descripción una terapia conjunta en donde uno o más de otros agentes terapéuticos se administran con un compuesto o una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en la presente descripción. Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante dosificación simultánea, separada o secuencial de los componentes individuales del tratamiento.

Definiciones

Para los términos "por ejemplo" y "tal como" y equivalencias gramaticales de estos, se entiende que sigue la frase "y sin limitación" a menos que se indique explícitamente lo contrario. Como se usa en la presente, el término "aproximadamente" pretende tomar en cuenta las variaciones debidas a errores experimentales. Se entiende que todas las mediciones informadas en la presente descripción están modificadas por el término "aproximadamente", se use o no explícitamente el término, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Como se usa en la presente descripción, las formas singulares "un", "uno/una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Un "sujeto", como se usa en la presente descripción, incluye tanto seres humanos como otros animales, particularmente mamíferos. Así los métodos son aplicables tanto para la terapia en humanos como aplicaciones veterinarias. En algunas modalidades, el paciente es un mamífero, por ejemplo, un primate. En algunas modalidades, el paciente es un humano.

Una cantidad "terapéuticamente efectiva" de un compuesto proporcionado en la presente descripción es típicamente una que es suficiente para prevenir, eliminar, mejorar o reducir los síntomas de una infección por HCMV. Se apreciará que pueden emplearse diferentes concentraciones para la profilaxis que para el tratamiento de una enfermedad activa.

Una cantidad de "inhibición de la producción de virus" de un compuesto proporcionado en la presente descripción es típicamente una que es suficiente para lograr una reducción medible en la cantidad de virus producida por las células en contacto con el compuesto. En algunas modalidades, una cantidad de "inhibición de la producción de virus" es una cantidad que inhibe al menos 30 % de la producción de virus en las células no tratadas. En algunas modalidades, una cantidad de "inhibición de la producción de virus" es una cantidad que inhibe al menos 50 % de la producción de virus en las células no tratadas. En algunas modalidades, una cantidad de "inhibición de la producción de virus" es una cantidad que inhibe al menos 70 % de la producción de virus en las células no tratadas. En algunas modalidades, una cantidad de

"inhibición de la producción de virus" es una cantidad que inhibe al menos 90 % de la producción de virus en las células no tratadas.

Los términos "tratamiento" y "prevención" son reconocidos en la técnica e incluyen la administración de uno o más de los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente descripción. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, una enfermedad u otro estado no deseado del sujeto), entonces el tratamiento es preventivo (es decir, protege al sujeto contra el desarrollo de la afección no deseada). Como se usa en este contexto, el término "prevenir" significa retardar o prevenir la aparición de al menos un síntoma de un trastorno como se proporciona en la presente descripción. Por ejemplo, tal prevención puede ser provocada por una probabilidad de exposición a un agente infeccioso (por ejemplo, un virus) o cuando un sujeto presenta otros síntomas que indican la aparición de un trastorno (por ejemplo, un trastorno metabólico o trastorno cardiovascular). Alternativamente, si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la afección no deseada existente o los efectos secundarios de esta). Como se usa en este contexto, "tratar" significa mejorar al menos un síntoma de un trastorno como se proporciona en la presente descripción.

El término "compuesto", como se usa en la presente descripción, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y tautómeros de las estructuras representadas. Los compuestos identificados en la presente descripción por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal de este, está sustancialmente aislado. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto proporcionado en la presente descripción. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 % o al menos aproximadamente 99 % en peso del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal de este. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente descripción para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación razonable de beneficio/riesgo.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos, relativamente no tóxicas, de un compuesto proporcionado en la presente descripción. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o al reaccionar por separado el compuesto en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislar la sal así formada. Las sales representativas incluyen el hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sales de laurilsulfonato y sales de aminoácidos y similares. (Ver, por ejemplo, Berge y otros (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19.)

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción puede contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por tanto, es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases orgánicas e inorgánicas relativamente no tóxicas de un compuesto proporcionado en la presente descripción. Asimismo, estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o al reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares (ver, por ejemplo, Berge y otros, arriba).

El término "alquilo" como se emplea en la presente descripción se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente de 1-8 átomos de carbono, y con mayor preferencia de 1-6 átomos de carbono, que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes. Los grupos alquilo preferidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, secbutilo, tercbutilo, pentilo y hexilo. Un alquilo "C₀" (como en "C₀-C₃-alquilo") es un enlace covalente (como "Co" "hidrocarbilo"). El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" incluye grupos alquenoilo, alquinilo y alquilo cíclico.

El término "alquenoilo" como se usa en la presente descripción significa un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente 2-

8 átomos de carbono, y con mayor preferencia 2-6 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Los grupos alqueno preferidos incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

5 El término "alquinilo" como se usa en la presente descripción significa un grupo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada con uno o más triples enlaces carbono-carbono, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, preferentemente 2-8 átomos de carbono, y con mayor preferencia 2-6 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. Los grupos alquinilo preferidos incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

10 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se definió en la presente descripción anteriormente, en donde uno o más átomos de carbono en la cadena están reemplazados por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N.

15 Un grupo "arilo" es un resto aromático C₆-C₁₄ que comprende de uno a tres anillos aromáticos, que están opcionalmente sustituidos. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo arilo C₆-C₁₀. Los grupos arilo preferidos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno y fluorenilo.

20 Un grupo "heterocíclico" o "heterocíclico" es una estructura de anillo que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos, en donde uno o más átomos se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S. El grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido en el carbono en una o más posiciones. El grupo heterocíclico también está independientemente, opcionalmente sustituido en nitrógeno con alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo o en azufre con oxo o alquilo inferior. Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen, sin limitación, epoxi, aziridinilo, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo y morfolino. En ciertas modalidades preferidas, el grupo heterocíclico está fusionado con un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo. Los ejemplos de tales heterociclos fusionados incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolina y dihydrobenzofurano. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

30 Como se usa en la presente descripción, el término "heteroarilo" se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Un grupo "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" comprende un grupo heteroarilo enlazado covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está independientemente y opcionalmente sustituido o no sustituido. Los grupos heteroalquilo preferidos comprenden un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo preferidos incluyen piridilmetilo, piridiletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tiazolilmetilo y tiazoliletilo. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

40 Las modalidades de heterocíclicos y heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahydroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihydrofuro[2,3b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxiifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

55 Como se emplea en la presente descripción, cuando un resto (por ejemplo, cicloalquilo, hidrocarbilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, urea, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido" significa que el grupo tiene opcionalmente de uno a cuatro, preferentemente de uno a tres, con mayor preferencia uno o dos, sustituyentes distintos de hidrógeno. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, grupos halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un -CH- anular sustituido con oxo es -C(O)-), nitro, halohidrocarbilo, hidrocarbilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxi, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxi, ciano y ureido.

65 El término "halógeno" o "halo" como se emplea en la presente descripción se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo. Como se emplea en la presente descripción, el término "acilo" se refiere a un sustituyente alquilcarbonilo o arilcarbonilo. El término "acilamino" se refiere a un grupo amida unido al átomo de nitrógeno (es decir, R-CO-NH-). El término "carbamoilo" se refiere a un grupo amida unido al átomo de carbono del carbonilo (es decir, NH₂-CO-). El átomo de nitrógeno de un

sustituyente acilamino o carbamoilo está opcionalmente adicionalmente sustituido. El término "sulfonamido" se refiere a un sustituyente sulfonamida unido por el átomo de azufre o de nitrógeno. El término "amino" incluye grupos NH_2 , alquilamino, arilamino y amino cíclicos. El término "ureido", como se emplea en la presente descripción, se refiere a un resto de urea sustituido o no sustituido.

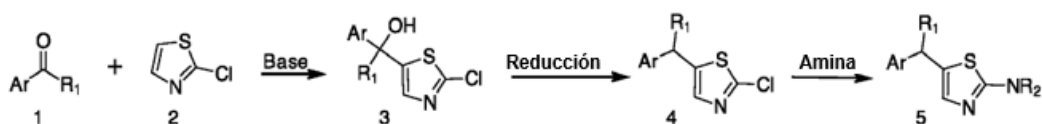
Un resto que está sustituido es uno en el que uno o más hidrógenos han sido reemplazados independientemente con otro sustituyente químico. Como ejemplo no limitativo, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-fluor-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitante, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4 dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. Incluidos dentro de esta definición están los metilenos ($-\text{CH}_2-$) sustituidos con oxígeno para formar carbonil-CO-).

Un resto "no sustituido" como se definió anteriormente (por ejemplo, cicloalquilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, etc.) significa que ese resto como se definió anteriormente no tiene ninguno de los sustituyentes opcionales para los cuales la definición del resto (anterior) proporciona de otra manera. Así, por ejemplo, mientras un "arilo" incluye fenilo y fenilo sustituido con un halo, el "arilo no sustituido" no incluye fenilo sustituido con un halo.

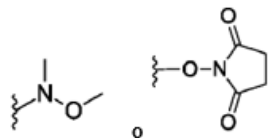
Síntesis de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la presente invención (compuestos de la Fórmula general I) pueden prepararse mediante el uso del esquema de reacción general establecido en los esquemas siguientes.

Esquema 1



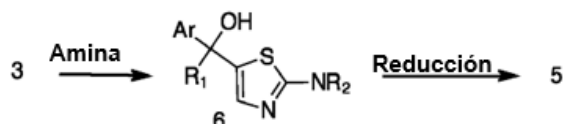
Un compuesto adecuado de la fórmula general 1 donde R_1 es H, un alquilo inferior lineal o ramificado o un grupo saliente adecuado, por ejemplo,



se puede hacer reaccionar con 2-cloro-1,3-tiazol y una base, por ejemplo, $n\text{-BuLi}$ o sec-BuLi para producir compuestos de la estructura general 3. Los compuestos de la estructura general 3 se pueden tratar con un agente reductor adecuado, por ejemplo, un silano tal como trietilsilano y un ácido tal como ácido trifluoroacético para proporcionar compuestos de la estructura general 4. Los compuestos de la estructura general 4 se pueden tratar con una amina adecuada, por ejemplo, bencilamina o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para producir compuestos de la estructura general 5. Se reconocerá que los compuestos de la estructura general 5 son idénticos a los compuestos de la Fórmula I donde R_3 es H.

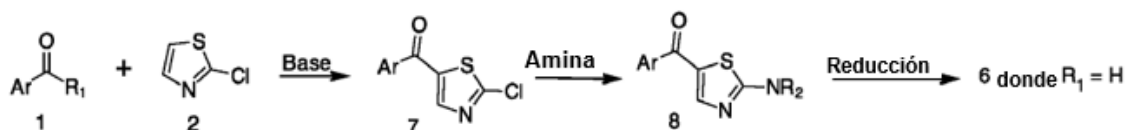
Los expertos en la técnica reconocerán que puede haber rutas sintéticas alternativas para proporcionar compuestos de la Fórmula I. Los siguientes Esquemas describen ejemplos no limitantes de tales rutas sintéticas alternativas.

Esquema 2



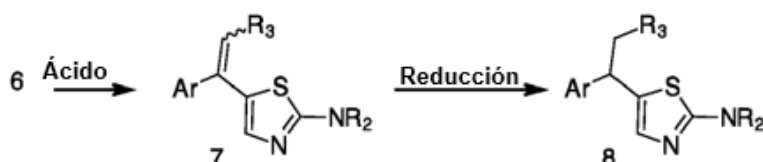
En algunos casos, los compuestos de la fórmula general 3 se pueden tratar con una amina adecuada, por ejemplo, bencilamina o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para producir compuestos de la estructura general 6. Los compuestos de la estructura general 6 se pueden tratar con un agente reductor adecuado, por ejemplo, un silano tal como trietilsilano y un ácido tal como ácido trifluoroacético para proporcionar compuestos de la estructura general 5. Se reconocerá que los compuestos de la estructura general 6 son idénticos a los compuestos de la Fórmula I donde R_3 es OH.

Esquema 3



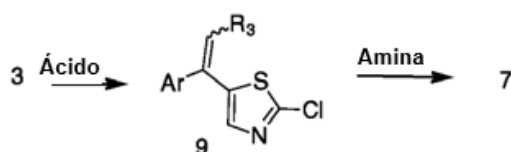
En algunos casos, donde R_1 es un grupo saliente adecuado como se describió anteriormente para el Esquema 1, los compuestos de la fórmula general 1 se pueden hacer reaccionar con 2-cloro-1,3-tiazol y una base, por ejemplo, $n\text{-BuLi}$ o sec-BuLi para producir los compuestos de la estructura general 7. Los compuestos de la estructura general 7 se pueden tratar con una amina adecuada como se describió anteriormente para los Esquemas 1 y 2 para proporcionar los compuestos de la estructura general 8. Los compuestos de la estructura general 8 se pueden tratar con un agente reductor adecuado, por ejemplo, NaBH_4 o LiAlH_4 para producir compuestos de la fórmula general 6 donde $R_1 = \text{H}$. Los compuestos de la fórmula general 6 se pueden tratar como se describió anteriormente para proporcionar el compuesto de la fórmula general 5.

Esquema 4



En algunos casos, los compuestos de la fórmula general 6 se pueden tratar con un ácido adecuado en presencia o ausencia de un correctivo para proporcionar los compuestos de la fórmula general 7. Los ácidos adecuados pueden ser orgánicos, por ejemplo, ácido trifluoroacético, o minerales, por ejemplo, HCl o H_2SO_4 . Un correctivo puede ser un silano, por ejemplo, trietilsilano. El compuesto de la estructura general 7 se puede reducir mediante el uso de condiciones adecuadas, por ejemplo, H_2 en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C o $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$. Se reconocerá que los compuestos de la estructura general 7 son idénticos a los compuestos de la Fórmula I donde R_2 es alquénilo. Se reconocerá que los compuestos de la estructura general 8 son idénticos a los compuestos de la Fórmula I donde R_2 es alquilo inferior de cadena lineal o ramificada.

Esquema 5



En algunos casos, los compuestos de la fórmula general 3 se pueden tratar con un ácido adecuado en presencia o ausencia de un correctivo para producir compuestos de la fórmula general 9 como se describió anteriormente para la preparación de compuestos de la estructura general 7 ilustrados en el Esquema 4. Los compuestos de la estructura general 9 se pueden tratar con una amina adecuada como se describió anteriormente para los Esquemas 1 y 2 para proporcionar compuestos de la estructura general 7; la estructura general 7 del Esquema 5 es idéntica a la estructura general 7 del Esquema 4.

Los métodos para realizar las reacciones y los procesos descritos anteriormente resultarán evidentes para los expertos en la técnica basándose en la presente descripción, o se pueden deducir por analogía de los ejemplos. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los descritos en los Ejemplos siguientes.

EJEMPLOS

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos, los cuales no limitan el alcance de la invención descrito en las reivindicaciones.

Síntesis de los Ejemplos 1, 2 y 3:

1. A una solución del **Compuesto 1** (3 g, 17,2 mmol) en DCM (80 ml) se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,0 g, 20,7 mmol), EDCI (4,0 g, 20,7 mmol), HOBT (2,3 g, 17,2 mmol) y DIEA (3,7 ml, 20,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente (RT) durante toda la noche. El residuo se trató con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 2** (2,3 g, 61,5 %).

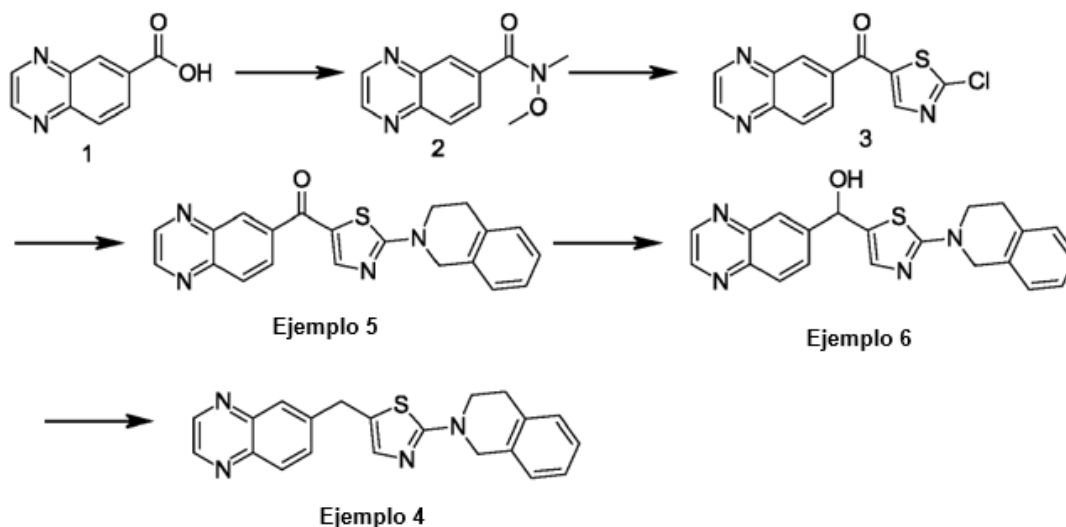
3. A una solución de **2-clorotiazol** (1 g, 8,4 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió gota a gota n-BuLi (3,5 ml, 9,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución del **Compuesto 3** (1,3 g, 7,6 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C. La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 1** (55 mg, 2 %) y el **Compuesto 4** (1,6 g, 76,2 %).

LC-MS: $m/z=375,1$ ($M+1$)⁺.

LC-MS: $m/z=389,2$ ($M+1$)⁺.

Ejemplo 3: LC-MS: $m/z=371,2$ ($M+1$)⁺.

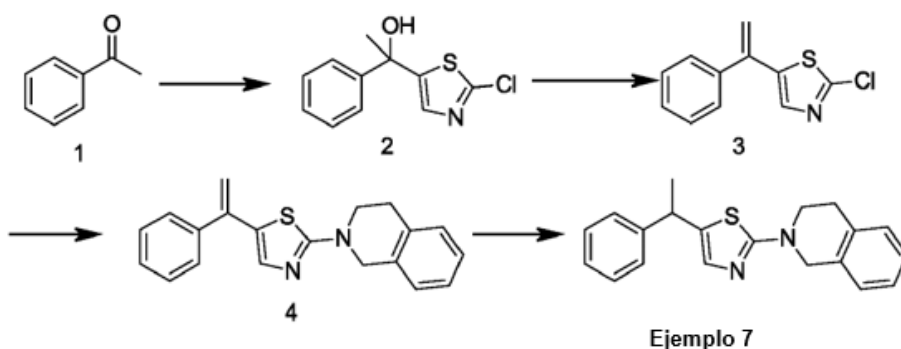
Síntesis de los Ejemplos 4-6:



Procedimiento:

1. Una mezcla del **compuesto 1** (1,8 g, 10,3 mmol), DIEA (2,7 g, 20,7 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,2 g, 12,4 mmol), EDCI (2,4 g, 12,4 mmol) y HOBT (1,4 g, 10,3 mmol) en DCM se agitó a RT durante toda la noche, se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1,9 g del **compuesto 2**.
 2. A una solución de **2-clorotiazol** (485 mg, 4,05 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió gota a gota n-BuLi (1,6 ml, 4,05 mmol). Después de 1 hora se añadió gota a gota una solución del **Compuesto 2** (800 mg, 3,7 mmol). La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (500 mg).
 3. A una solución del **Compuesto 3** (200 mg, 0,73 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron **1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina** (145 mg, 1,09 mmol) y K₂CO₃ (200 mg, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 6** (300 mg).
 4. A una solución del **Ejemplo 6** (200 mg, 0,538 mmol) en MeOH, se añadió NaBH₄ (50 mg, 1,23 mmol) a RT y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar 150 mg del **Ejemplo 5**.
 5. A una solución del **Ejemplo 5** (150 mg, 0,4 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TES-H (56 mg, 0,48 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (3,7 g, 32,8 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 4** (80 mg).
- ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,6-1,7 (d, 2 H), 3,0-3,1 (t, 2 H), 3,7-3,8 (t, 2 H), 4,2-4,3 (m, 1 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 4 H), 7,4-7,5 (d, 2 H), 7,6-7,8 (m, 3 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).
- LC-MS: m/z=359 (M+1)+.

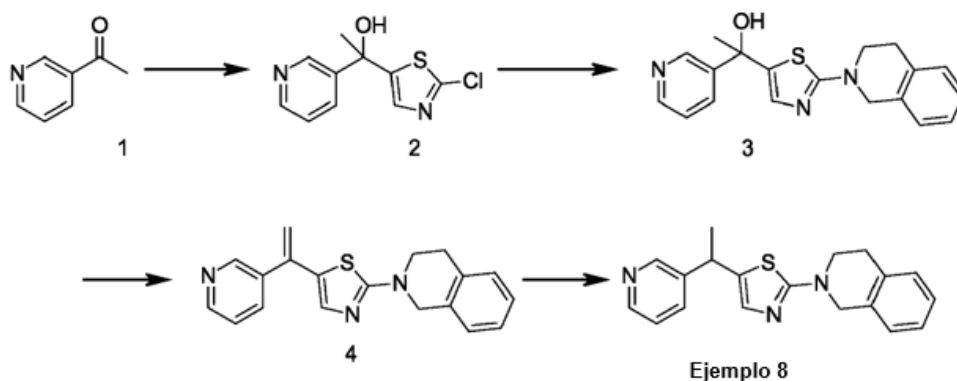
Síntesis del Ejemplo 7:



Procedimiento

1. A una solución de **2-clorotiazol** (2,2 g, 18,3 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió n-BuLi (7,5 ml, 18,3 mmol) gota a gota a -78 °C bajo N₂ y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución del **Compuesto 1** (2 g, 16,7 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 2** (2 g).
2. A una solución del **Compuesto 2** (1 g, 3,28 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TES-H (1,1 g, 9,8 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (3,7 g, 32,8 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (800 mg).
3. A una solución del **Compuesto 3** (400 mg, 1,4 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron **1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina** (280 mg, 2,1 mmol) y K₂CO₃ (390 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (150 mg).
4. A una solución del **Compuesto 4** (150 mg, 0,4 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió **Pd/C** (20 mg). La mezcla de reacción se agitó a RT bajo una campana de H₂ durante toda la noche. El residuo se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 7** (40 mg).
- ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,6-1,7 (d, 2 H), 3,0-3,1 (t, 2 H), 3,7-3,8 (t, 2 H), 4,2-4,3 (m, 1 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 4 H), 7,4-7,5 (d, 2 H), 7,6-7,8 (m, 3 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).
- LC-MS: m/z=321 (M+1)+.

Síntesis del Ejemplo 8:



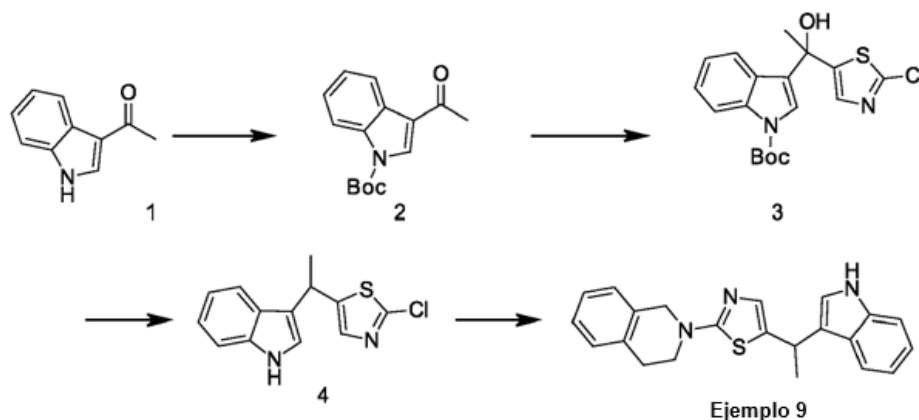
25

Procedimiento

1. A una solución de **2-clorotiazol** (4,8 g, 48 mmol) en THF seco (50 ml) se añadió n-BuLi (16 ml, 48 mmol) gota a gota a -78 °C bajo N₂ y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución del **Compuesto 1** (4 g, 44 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 2** (2,1 g).
2. A una solución del **Compuesto 2** (2,4 g, 10 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron **1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina** (2,6 g, 20 mmol) y K₂CO₃ (5,2 mg, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (800 mg).
3. A una solución del **Compuesto 3** (0,8 g, 2,2 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TES-H (1,22 g, 4,4 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (3 g, 22 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (100 mg).
4. A una solución del **Compuesto 4** (100 mg, 0,3 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió **Pd/C** (10 mg). La mezcla de reacción se agitó a RT bajo una campana de H₂ durante toda la noche. El residuo se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 8** (36 mg).
- ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,6-1,7 (d, 3 H), 2,9-3,0 (t, 2 H), 3,7-3,8 (t, 2 H), 4,2-4,3 (t, 1 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,9-7,0 (s, 1 H), 7,1-7,3 (m, 4H), 7,4-7,5 (d, 1H), 8,5-8,6 (m, 2 H).
- LC-MS: m/z=322 (M+1)+.

Síntesis del Ejemplo 9:

50



Procedimiento

1. A una solución del **Compuesto 1** (8 g, 0,05 mmol) en DCM (100 ml) se añadió Boc_2O (12 g, 1,1 eq), se añadió DMAP (0,5 g, 0,1 eq) y la mezcla se agitó a RT durante 2 horas. Se añadió agua y la solución se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía preparativa para proporcionar 12 g de producto del **Compuesto 2**.

2. A una solución de **2-clorotiazol** (1,6 g, 12 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió n-BuLi (5,2 ml, 12 mmol) gota a gota a -78°C bajo N_2 y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución del **Compuesto 2** (3 g, 11 mmol) se añadió gota a gota a -78°C . La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH_4Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (1,5 g).

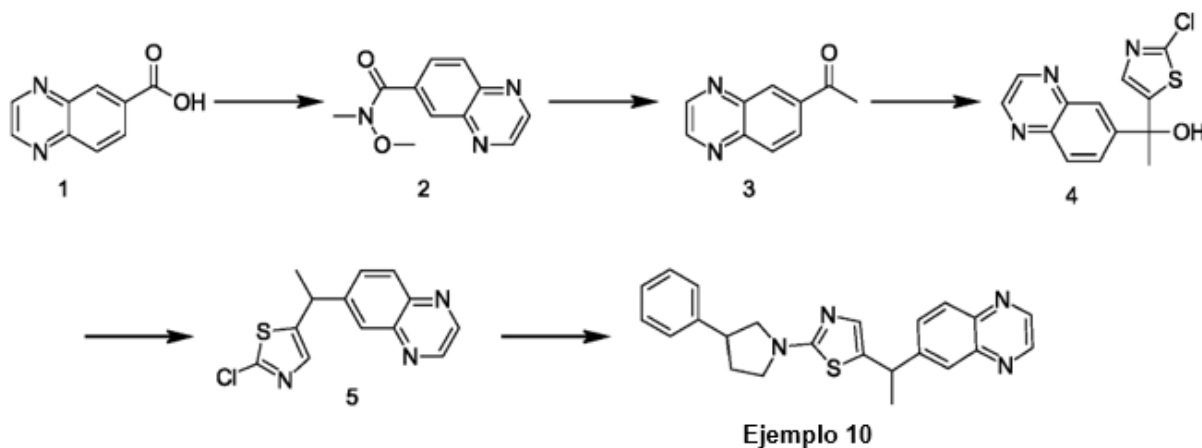
3. A una solución del **Compuesto 3** (2 g, 4,3 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TES-H (1,22 g, 8,6 mmol), la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió TFA (6,5 g, 43 mmol) gota a gota a 0°C . La solución resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (400 mg).

4. A una solución del **Compuesto 4** (400 mg, 1,2 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron **1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina** (250 mg, 2,1 mmol) y K_2CO_3 (500 mg, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 9** (50 mg).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,6-1,7 (d, 3 H), 2,9-3,0 (t, 2 H), 3,6-3,7 (t, 2 H), 4,4-4,5 (m, 3 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,1-7,3 (m, 9H), 7,3-7,4 (d, 1 H), 7,6-7,8 (d, 1H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

LC-MS: $m/z=360$ ($M+1$) $^+$.

Síntesis del Ejemplo 10:



Procedimiento

1. A una solución del **Compuesto 1** (3 g, 17,2 mmol) en DCM (80 ml) se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,0 g, 20,7 mmol), EDCI (4,0 g, 20,7 mmol), HOBt (2,3 g, 17,2 mmol) y DIEA (3,7 ml, 20,7 mmol). La solución resultante

se agitó a RT durante toda la noche. El residuo se trató con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 2** (2,3 g, 61,5 %).

2. A una solución del **Compuesto 2** (1 g, 4,6 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C bajo N₂ se añadió gota a gota MeMgBr (2 ml, 3,0 mol/l, 6 mmol). La solución resultante se calentó lentamente hasta RT durante 2 horas. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (600 mg, 75,7 %).

3. A una solución de **2-clorotiazol** (1 g, 8,4 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió n-BuLi (3,5 ml, 9,2 mmol) gota a gota a -78 °C bajo N₂ y la mezcla se agitó durante 1 h. Una solución del **Compuesto 3** (1,3 g, 7,6 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (1,6 g, 72,6 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,0-2,1 (s, 3 H), 4,1-4,2 (s, 1 H), 7,3-7,4 (s, 1 H), 7,8-7,9 (d, 1 H), 8,0-8,1 (d, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 8,8 (s, 2 H).

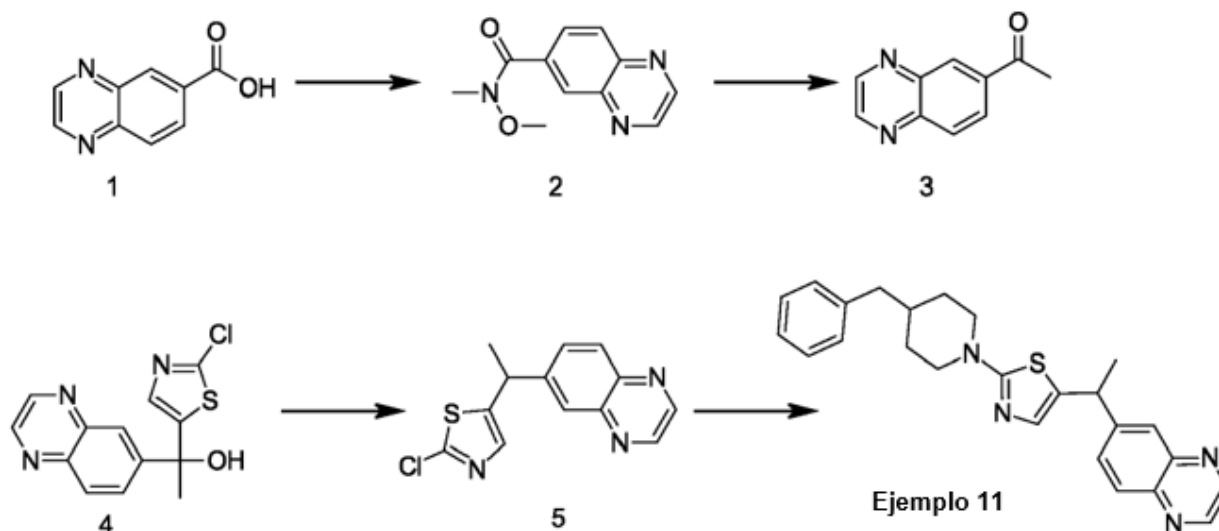
4. A una solución del **Compuesto 4** (1,2 g, 4,1 mmol) en DCE (30 ml) se añadió TES-H (1,4 mg, 12,3 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y luego se añadió gota a gota TFA (4,7 mg, 41 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 5** (0,6 g, 52,8 %).

5. A una solución del **Compuesto 5** (200 mg, 0,74 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron 3-fenilpirrolidina (160 mg, 1,1 mmol) y K₂CO₃ (200 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el

Ejemplo 10 (50 mg, 17,8 %).
¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,5-1,7 (s, 4 H), 2,3 (m, 1 H), 2,5-2,6 (m, 1 H), 3,6-3,7 (m, 3 H), 3,9 (m, 1 H), 4,0-4,1 (m, 1 H), 7,2-7,4 (m, 5 H), 7,9 (s, 1 H), 8,1-8,3 (m, 2 H), 8,5-8,6 (s, 1 H), 8,9-9,0 (s, 2 H).

LC-MS: m/z=387,2 (M+1)⁺.

Síntesis del Ejemplo 11:



Procedimiento

1. A una solución del **Compuesto 1** (3 g, 17,2 mmol) en DCM (80 ml) se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,0 g, 20,7 mmol), EDCI (4,0 g, 20,7 mmol), HOBt (2,3 g, 17,2 mmol) y DIEA (3,7 ml, 20,7 mmol). La solución resultante se agitó a RT durante toda la noche. El residuo se trató con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 2** (2,3 g, 61,5 %).

2. A una solución del **Compuesto 2** (1 g, 4,6 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C bajo N₂ se añadió gota a gota MeMgBr (2 ml, 3,0 mol/l, 6 mmol). La solución resultante se calentó lentamente hasta RT durante 2 horas. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (600 mg, 75,7 %).

3. A una solución de **2-clorotiazol** (1 g, 8,4 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió gota a gota n-BuLi (3,5 ml, 9,2 mmol). Después de 1 hora una solución del **Compuesto 3** (1,3 g, 7,6 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (1,6 g, 72,6 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,0-2,1 (s, 3 H), 4,1-4,2 (s, 1 H), 7,3-7,4 (s, 1 H), 7,8-7,9 (d, 1 H), 8,0-8,1 (d, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 8,8 (s, 2 H).

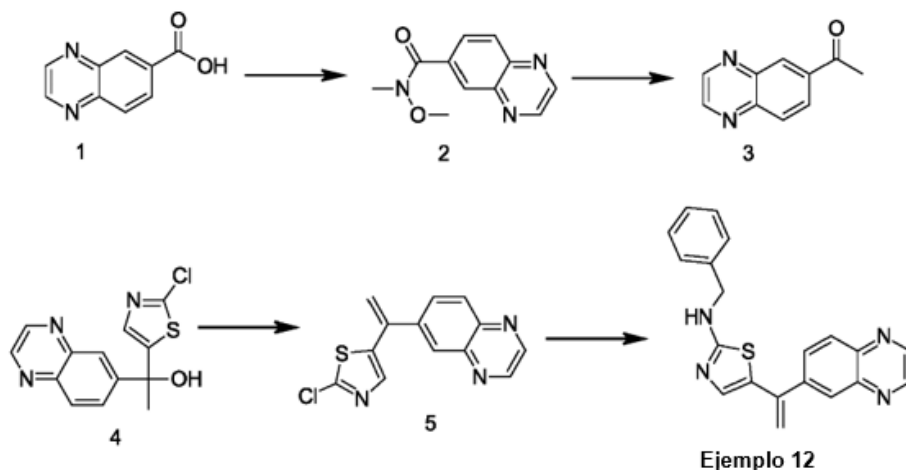
4. A una solución del **Compuesto 4** (1,2 g, 4,1 mmol) en DCE (30 ml) se añadió TES-H (1,4 mg, 12,3 mmol). Luego se añadió gota a gota TFA (4,7 mg, 41 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 5** (0,6 g, 52,8 %).

5. A una solución del **Compuesto 5** (600 mg, 2,2 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron 4-bencilpiperidina (570 mg, 3,3 mmol) y K₂CO₃ (600 mg, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 11** (50 mg, 5,5 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,4-1,5 (m, 2 H), 1,6-1,7 (s, 5 H), 1,8-2,0 (m, 2 H), 2,6-2,7 (d, 2 H), 3,1-3,2 (t, 2 H), 4,2-4,3 (t, 2 H), 7,2-7,4 (m, 5 H), 7,8-7,9 (s, 1 H), 8,2-8,3 (m, 2 H), 8,5-8,6 (s, 1 H), 9,0 (s, 2 H).

LC-MS: m/z=415 (M+1)⁺.

Síntesis del Ejemplo 12:



Procedimiento

1. A una solución del **Compuesto 1** (3 g, 17,2 mmol) en DCM (80 ml) se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,0 g, 20,7 mmol), EDCI (4,0 g, 20,7 mmol), HOBt (2,3 g, 17,2 mmol) y DIEA (3,7 ml, 20,7 mmol). La solución resultante se agitó a RT durante toda la noche. El residuo se trató con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 2** (2,3 g, 61,5 %).

2. A una solución del **Compuesto 2** (1 g, 4,6 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C bajo N₂ se añadió gota a gota MeMgBr (2 ml, 3,0 mol/l, 6 mmol). La solución resultante se calentó lentamente hasta RT durante 2 horas. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (600 mg, 75,7 %).

3. A una solución de **2-clorotiazol** (1 g, 8,4 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió gota a gota n-BuLi (3,5 ml, 9,2 mmol). Después de 1 hora de agitar a esta solución temperada del **Compuesto 3** (1,3 g, 7,6 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (1,6 g, 72,6 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,0-2,1 (s, 3 H), 4,1-4,2 (s, 1 H), 7,3-7,4 (s, 1 H), 7,8-7,9 (d, 1 H), 8,0-8,1 (d, 1 H), 8,3 (s, 1 H), 8,8 (s, 2 H).

4. A una solución del **Compuesto 4** (1,2 g, 4,1 mmol) en DCE (30 ml) se añadió TES-H (1,4 mg, 12,3 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (4,7 mg, 41 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 5** (0,6 g, 52,8 %).

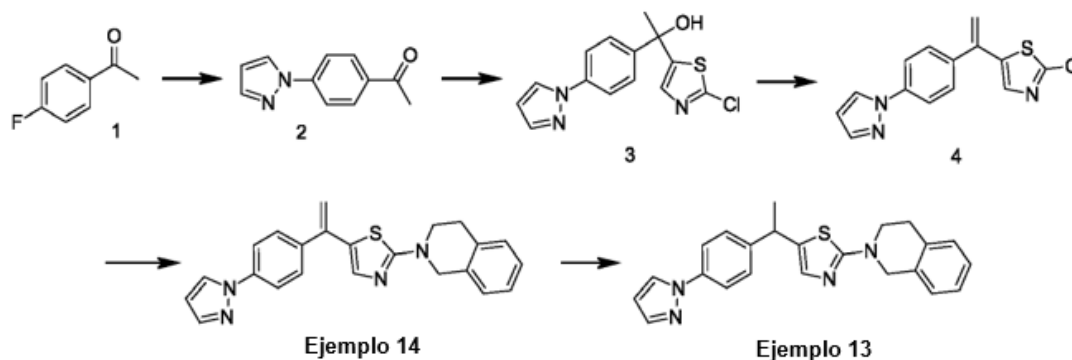
5. A una solución del **Compuesto 5** (300 mg, 1,1 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió bencilamina (188 mg, 2,2 mmol) y K₂CO₃ (300 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT,

el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 12** (20 mg, 5,3 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,4-4,5 (t, 2 H), 5,5-5,2 (t, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,5-7,2 (m, 5 H), 7,8-7,9 (d, 1 H), 8,2-8,1 (d, 1 H), 8,3-8,2 (s, 1 H), 9,0-8,9 (m, 1 H).

LC-MS: m/z=345,2 (M+1)⁺.

Síntesis de los Ejemplos 13 y 14:



Procedimiento

1. A una solución del **Compuesto 1** (10 g, 72,5 mmol) en DMF seca (100 ml) se añadieron pirazol (10 g, 145 mmol), K₂CO₃ (20 g, 145 mmol) y 18-corona-6 (2 g). La solución resultante se agitó a 130 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante recristalización para producir el **Compuesto 2** (3,5 g, 26 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,6-2,7 (s, 3 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,7-7,9 (m, 3 H), 8,0-8,2 (m, 3 H).

2. A una solución de **2-clorotiazol** (850 mg, 7 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió gota a gota n-BuLi (2,8 ml, 7 mmol). Después de 1 hora una solución del **Compuesto 2** (1 g, 5,3 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (600 mg, 37 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,0-2,1 (s, 3 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,2-7,3 (s, 1 H), 7,5-7,6 (d, 2 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

3. A una solución del **Compuesto 3** (1 g, 3,28 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TES-H (1,1 g, 9,8 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (3,7 g, 32,8 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (800 mg, 85 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,4-5,6 (ss, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 2 H), 7,4-7,5 (d, 2 H), 7,6-7,8 (m, 3 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

4. A una solución del **Compuesto 4** (400 mg, 1,4 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron **1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina** (280 mg, 2,1 mmol) y K₂CO₃ (390 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 14** (150 mg, 22,3 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,0-3,1 (t, 2 H), 3,7-3,8 (t, 2 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 5,1-5,3 (ss, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 4 H), 7,5-7,6 (d, 2 H), 7,6-7,8 (m, 3 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

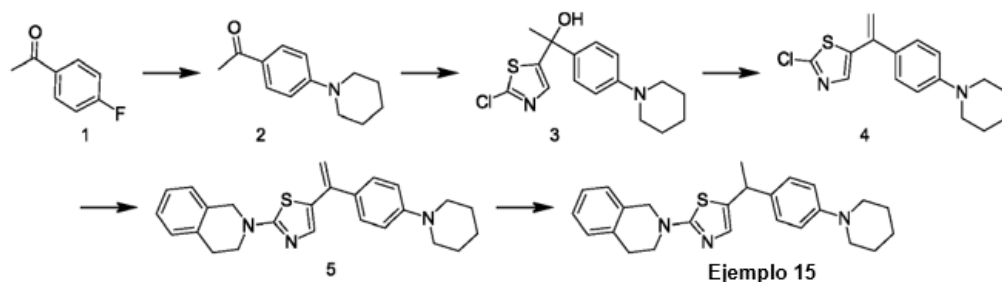
LC-MS: m/z=385,2 (M+1)⁺.

5. A una solución del **Ejemplo 14** (150 mg, 0,4 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió **Pd/C** (20 mg). La mezcla de reacción se agitó a RT bajo una campana de H₂ durante toda la noche. El residuo se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 13** (40 mg, 27 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,6-1,7 (d, 2 H), 3,0-3,1 (t, 2 H), 3,7-3,8 (t, 2 H), 4,2-4,3 (m, 1 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 4 H), 7,4-7,5 (d, 2 H), 7,6-7,8 (m, 3 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

LC-MS: m/z=387,2 (M+1)⁺.

Síntesis del Ejemplo 15:



Procedimiento

1. A una solución del **Compuesto 1** (10 g, 72,5 mmol) en DMF seca (100 ml) se añadieron piperidina (12,6 g, 145 mmol), K_2CO_3 (20 g, 145 mmol) y 18-crona-6 (2 g). La solución resultante se agitó a 130 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante recristalización para producir el **Compuesto 2** (5 g, 34 %).

2. A una solución de **2-clorotiazol** (3,5 g, 29,5 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo N_2 se añadió gota a gota n-BuLi (12 ml, 29,5 mmol). Después de 1 hora se añadió gota a gota una solución del **Compuesto 2** (5 g, 24,6 mmol). La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH_4Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (2,9 g, 36,5 %).

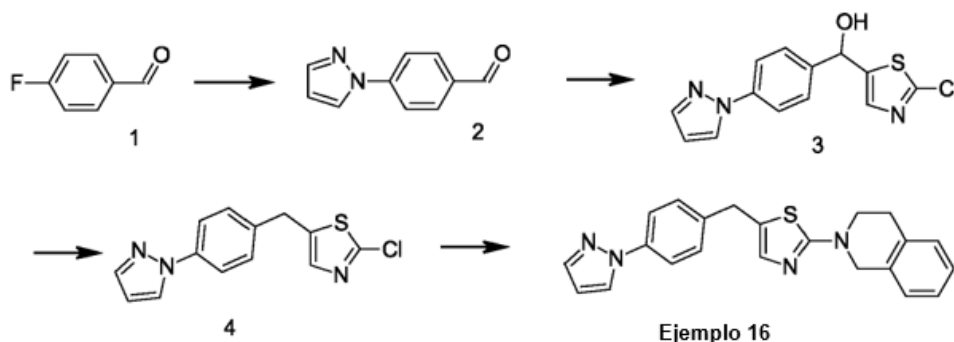
3. A una solución del **Compuesto 3** (1 g, 3,1 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TES-H (1,1 g, 9,3 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (3,5 g, 31 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (600 mg, 63,6 %).

4. A una solución del **Compuesto 4** (500 mg, 1,6 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron **1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina** (330 mg, 2,5 mmol) y K_2CO_3 (500 mg, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 5** (150 mg, 22,8 %).

5. A una solución del **Compuesto 5** (150 mg, 0,37 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió **Pd/C** (20 mg). La mezcla de reacción se agitó a RT bajo una campana de H_2 durante toda la noche. El residuo se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 15** (62 mg, 41 %).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1,6-1,7 (m, 7 H), 2,9-3,0 (m, 2 H), 3,0-3,1 (m, 4 H), 3,6-3,7 (m, 2 H), 4,0-4,1 (m, 1 H), 4,6 (s, 1 H), 6,9 (m, 3 H), 7,1-7,2 (m, 6 H). LC-MS: m/z =404,2 ($M+1$) $^+$.

Síntesis del Ejemplo 16:



Procedimiento

1. A una solución del **Compuesto 1** (10 g, 80,6 mmol) en DMF seca (100 ml) se añadieron pirazol (5,5 g, 80,6 mmol) y K_2CO_3 (12,2 g, 88,7 mmol). La solución resultante se agitó a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante recristalización para producir el **Compuesto 2** (4 g, 29 %).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 6,5-6,6 (s, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (d, 2 H), 8,0-8,1 (d, 2 H), 8,1-8,2 (s, 1 H), 10,0-10,1 (s, 1 H).

2. A una solución de **2-clorotiazol** (1,45 g, 12,1 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió gota a gota n-BuLi (5 ml, 12,1 mmol). Después de 1 hora una solución del **Compuesto 2** (1,6 g, 9,3 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante

5 cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (1,2 g, 50 %).
¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,1-6,2 (s, 1 H), 6,5-6,6 (s, 1 H), 7,2-7,3 (s, 1 H), 7,4-7,5 (d, 2 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

3. A una solución del **Compuesto 3** (1,2 g, 4,1 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TES-H (1,4 g, 12,8 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (4,7 g, 41 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (1 g, 91 %).

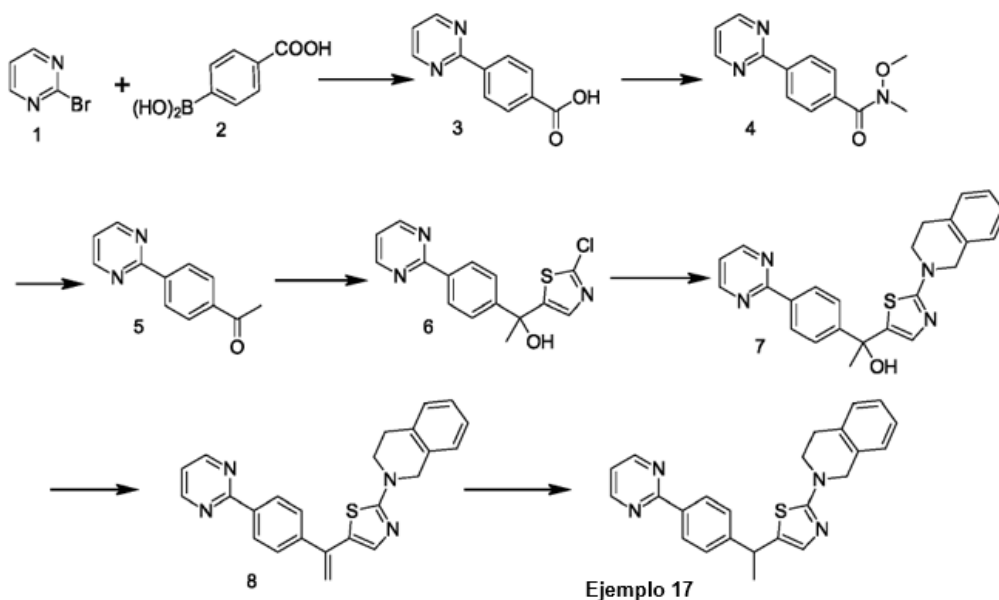
10 ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,1-4,2 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 3 H), 7,6-7,8 (m, 3 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

4. A una solución del **Compuesto 4** (500 mg, 1,8 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron **1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina** (362 mg, 2,7 mmol) y K₂CO₃ (500 mg, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 16** (50 mg, 7,4 %).

15 ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,0-3,1 (t, 2 H), 3,7-3,8 (t, 2 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,1-7,3 (m, 4 H), 7,3-7,4 (d, 2 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

LC-MS: m/z=373,3 (M+1)+.

Síntesis del Ejemplo 17



Ejemplo 17

Procedimiento

1. A una solución del **compuesto 1** (2 g, 12,6 mmol) y **compuesto 2** (2,2 g, 13,2 mmol) en CH₃CN, se añadió Na₂CO₃ 0,5 M (2,7 g, 25,2 mmol) y la mezcla se purgó con N₂ durante 10 min. Pd(PPh₃)₄ (800 mg) se añadió luego y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se filtró, se diluyó con agua y se extrajo con EA. La mezcla acuosa resultante se acidificó a pH = 1 y se formó un precipitado. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 2 g del **compuesto 3**.

2. A una mezcla del **compuesto 3** (2 g, 10 mmol), EDCI (2,3 g, 12 mmol), HOBT (1,4 g, 10 mmol), DIEA (2,6 g, 20 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,2 g, 12 mmol) en DCM, se agitó a RT durante 2 h. Se añadió agua y se extrajo con DCM. Los extractos se concentraron para proporcionar 2,5 g del **compuesto 4**.

3. A una solución del **compuesto 4** (2,5 g, 10,3 mmol) en THF a -78 °C se añadió gota a gota CH₃MgBr (4,8 ml, 13,4 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EA y los extractos se concentraron para proporcionar 1,7 g del **compuesto 5**.

4. A una solución de **2-clorotiazol** (1,2 g, 9,4 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió gota a gota n-BuLi (4 ml, 9,4 mmol). Después de 1 hora se añadió gota a gota una solución del **Compuesto 5** (1,7 g, 8,6 mmol). La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 1,2 g del **Compuesto 6**.

5. A una solución del **Compuesto 6** (400 mg, 1,4 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron **1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina** (280 mg, 2,1 mmol) y K_2CO_3 (390 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 34 mg del **Compuesto 7**.

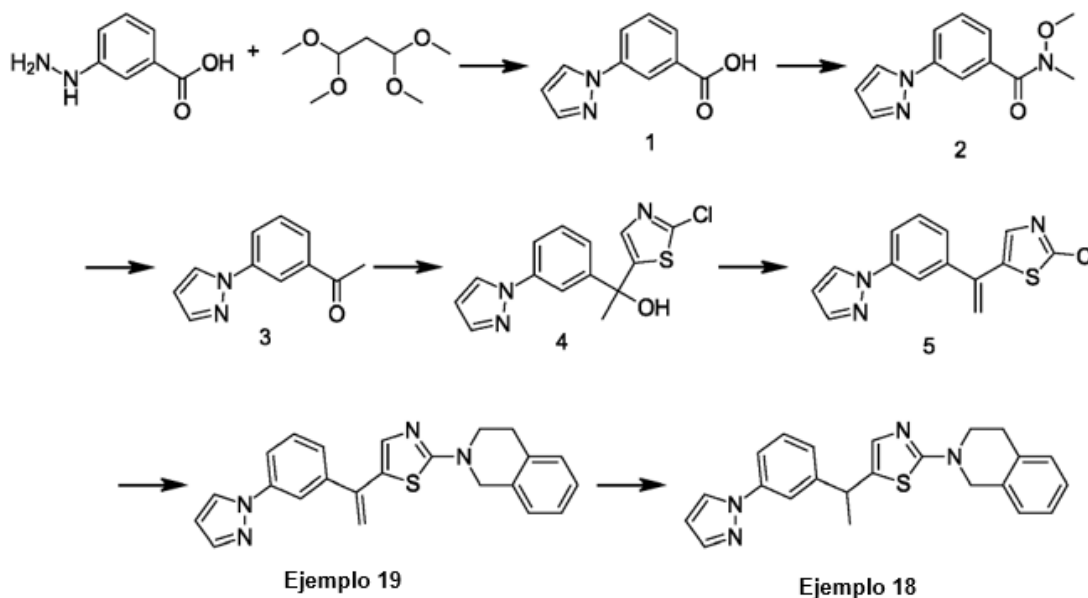
6. A una solución del **Compuesto 7** (1 g, 3,28 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TES-H (1,1 g, 9,8 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (3,7 g, 32,8 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 800 mg del **Compuesto 8**.

7. A una solución del **Compuesto 8** (150 mg, 0,4 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió **Pd/C** (20 mg). La mezcla de reacción se agitó a RT bajo una campana de H_2 durante toda la noche. El residuo se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir 34 mg del **Ejemplo 17**.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 1,6-1,7 (d, 2 H), 3,0-3,1 (t, 2 H), 3,7-3,8 (t, 2 H), 4,2-4,3 (m, 1 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 4 H), 7,4-7,5 (d, 2 H), 7,6-7,8 (m, 3 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

LC-MS: m/z =399 ($M+1$) $^+$.

Síntesis de los Ejemplos 18 y 19



Procedimiento

1. A una solución de **ácido 3-hidrazinilbenzoico** (10 g, 65,7 mmol) en EtOH/ H_2O (200 ml, 1:1) se añadió 1,1,3,3-tetrametoxipropano (16 ml, 65,7 mmol). La solución resultante se agitó a reflujo durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se purificó mediante recristalización para producir el **Compuesto 1** (9 g, 73 %).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 6,5-6,6 (s, 1 H), 7,5-7,7 (t, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 8,0-8,2 (m, 3 H), 8,4-8,5 (s, 1 H).

2. A una solución del **Compuesto 1** (5 g, 26,6 mmol) en DCM (100 ml) se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,1 g, 32 mmol), EDCI (6,1 g, 32 mmol), HOBT (3,6, 26,6 mmol) y DIEA (8,8 ml, 53,2 mmol). La solución resultante se agitó a RT durante toda la noche. El residuo se trató con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 2** (3,2 g, 57 %).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 3,3-3,4 (s, 3 H), 3,5-3,6 (s, 3 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,4-7,5 (t, 1 H), 7,5-7,6 (d, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,8-7,9 (d, 1 H), 7,9-8,0 (d, 2 H).

3. A una solución del **Compuesto 2** (3 g, 13 mmol) en éter (30 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de MeMgI en éter (20 ml, 19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con cloruro de amonio saturado a 0 °C. El residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (2 g, 83,3 %).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 2,6-2,7 (s, 3 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,5-7,6 (t, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,8-8,1 (m, 3 H), 8,2-8,3 (s, 1 H).

4. A una solución de **2-clorotiazol** (1,7 g, 14 mmol) en THF seco (30 ml) a -78 °C bajo N_2 se añadió gota a gota n-BuLi (5,6 ml, 14 mmol). Después de 1 hora se añadió gota a gota una solución del **Compuesto 3** (2 g, 10,6 mmol). La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH_4Cl y se extrae con EA. Los extractos

orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (1 g, 31 %).

5. A una solución del **Compuesto 4** (1,5 g, 4,29 mmol) en DCE (30 ml) se añadió TES-H (1,65 g, 14,7 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (5,6 g, 49,2 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 5** (800 mg, 57 %).

6. A una solución del **Compuesto 5** (400 mg, 1,4 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron **1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina** (280 mg, 2,1 mmol) y K₂CO₃ (390 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 19** (120 mg, 18 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,0-3,1 (t, 2 H), 3,7-3,8 (t, 2 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 5,1-5,3 (ss, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,1-7,3 (m, 4 H), 7,3-7,5 (m, 2 H), 7,6-7,8 (m, 3 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

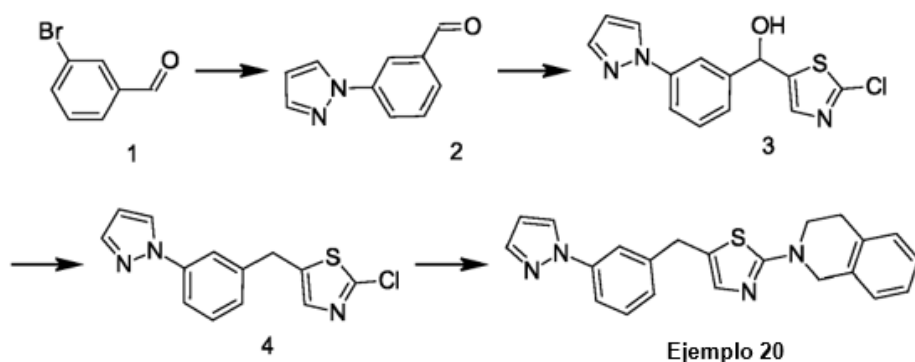
LC-MS: m/z=385,2 (M+1) +.

7. A una solución del **Ejemplo 19** (100 mg, 0,27 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (10 mg). La mezcla de reacción se agitó a RT bajo una campana de H₂ durante toda la noche. El residuo se filtró, la torta del filtro se lavó con MeOH, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 18** (35 mg, 35 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,6-1,7 (d, 2 H), 3,0-3,1 (t, 2 H), 3,7-3,8 (t, 2 H), 4,2-4,3 (m, 1 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 4 H), 7,4-7,5 (d, 2 H), 7,6-7,8 (m, 3 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

LC-MS: m/z=387,2 (M+1) +.

Síntesis del Ejemplo 20



Procedimiento

1. A una solución del **Compuesto 1** (10 g, 54 mmol) en DMF seca (100 ml) se añadieron pirazol (3,7 g, 54 mmol), Cs₂CO₃ (26,4 g, 81 mmol) y CuI (1 g, 5,4 mmol). La solución resultante se agitó a 120 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 2** (4 g, 43 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,5-6,6 (s, 1 H), 7,6-7,7 (m, 1 H), 7,7-7,9 (m, 2 H), 8,0-8,1 (m, 2 H), 8,2-8,3 (s, 1 H), 10,0-10,1 (s, 1 H).

2. A una solución de **2-clorotiazol** (1,45 g, 12,1 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió gota a gota n-BuLi (5 ml, 12,1 mmol). Después de 1 hora se añadió gota a gota la solución del **Compuesto 2** (1,6 g, 9,3 mmol). La solución resultante se calentó lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (1,2 g, 50 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,1-6,2 (s, 1 H), 6,5-6,6 (s, 1 H), 7,2-7,4 (t, 2 H), 7,4-7,5 (t, 1 H), 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,9 (ss, 2 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

3. A una solución del **Compuesto 3** (1,2 g, 4,1 mmol) en DCE (20 ml) se añadió TES-H (1,4 g, 12,8 mmol), la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TFA (4,7 g, 41 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (1 g, 91 %).

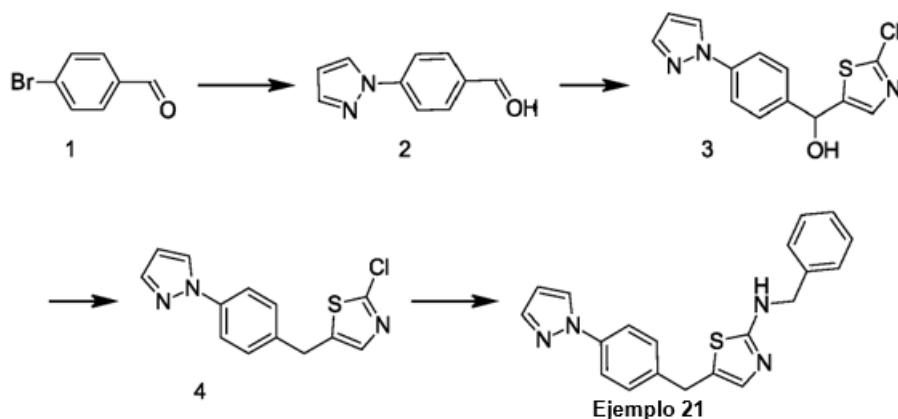
¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,2-4,3 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,1-7,2 (s, 1 H), 7,3-7,4 (s, 1 H), 7,4-7,5 (t, 1 H), 7,5-7,6 (d, 1 H), 7,6-7,7 (s, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

4. A una solución del **Compuesto 4** (500 mg, 1,8 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron **1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina** (362 mg, 2,7 mmol) y K₂CO₃ (500 mg, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 20** (30 mg, 4,4 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,9-3,0 (t, 2 H), 3,6-3,7 (t, 2 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,1-7,3 (m, 4 H), 7,3-7,4 (d, 2 H), 7,5-7,6 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

LC-MS: m/z=373,2 (M+1) +.

Síntesis del Ejemplo 21



5

Procedimiento

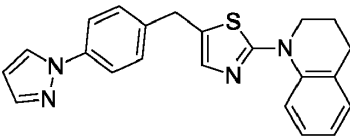
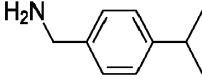
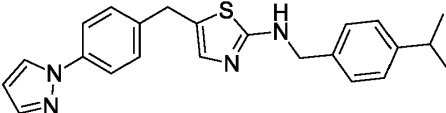
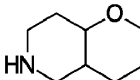
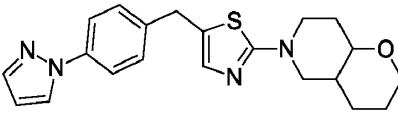
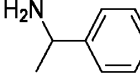
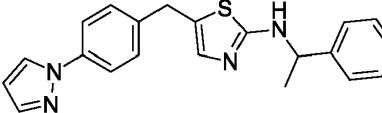
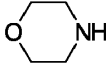
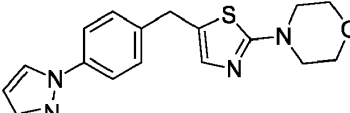
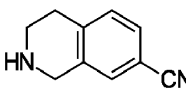
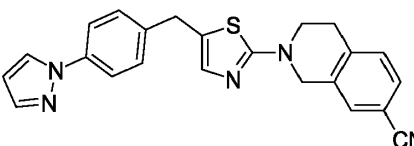
1. A una solución de **Compuesto 1** (30 g, 162,1 mmol) en DMF seca (200 ml) se añadió 1H-pirazol (11 g, 162,1 mmol) y K_2CO_3 (24,8 g, 178,3 mmol). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 12 horas. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante recristalización para producir el **Compuesto 2** (25 g, 89 %).
2. A una solución de **2-clorotiazol** (16,7 g, 139,5 mmol) en THF seco (200 ml) se añadió n-BuLi (55,8 ml, 139,5 mmol) gota a gota a -78 °C bajo N_2 . Después de 1 hora agitando a esta temperatura, una solución del **Compuesto 2** (20 g, 116 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución resultante se dejó calentar lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH_4Cl y se extrae con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (15 g, 44,4 %).
- 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 4,0-4,1 (m, 1 H), 5,9-6,0 (s, 1 H), 6,5 (s, 1 H), 7,2-7,3 (s, 1 H), 7,4-7,5 (d, 2 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).
3. A una solución del **Compuesto 3** (15 g, 51,5 mmol) en DCE (100 ml) se añadió TES-H (17 g, 155 mmol) y se añadió TFA (58,7 g, 515 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante toda la noche. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (8 g, 56,4 %).
- 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 4,1-4,2 (s, 1 H), 5,5-5,6 (m, 1 H), 6,5-6,6 (s, 1 H), 7,2-7,4 (m, 3 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).
4. A una solución del **Compuesto 4** (500 mg, 1,8 mmol) en DMSO (10 ml) se añadieron bencil amina (600 mg, 5,4 mmol) y K_2CO_3 (500 mg, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 21** (45 mg, 7,2 %).
- 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 4,1-4,2 (s, 1 H), 4,4-4,5 (m, 2 H), 4,8-4,9 (m, 1 H), 5,5-5,6 (m, 1 H), 6,5 (s, 1 H), 6,8-6,9 (s, 1 H), 7,3-7,4 (m, 5 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H).
- LC-MS: m/z=347,1 (M+1)⁺.

Los compuestos enumerados en la Tabla 1 a continuación se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo 21, donde se usan las condiciones en la etapa 4 sustituyendo la amina apropiada como se indica en la Tabla 1.

35

Tabla 1.

Ejemplo	Amina	Producto Final
Ejemplo 22		
Ejemplo 23		

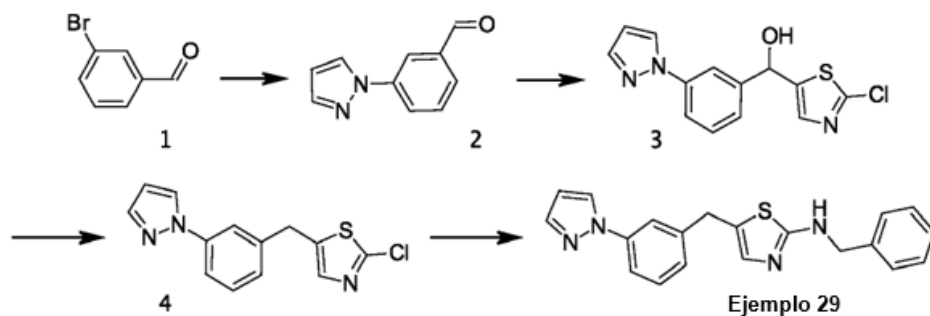
Ejemplo	Amina	Producto Final
		
Ejemplo 24		
Ejemplo 25		
Ejemplo 26		
Ejemplo 27		
Ejemplo 28		

Los datos espectrales para los ejemplos enumerados en la Tabla 1 se presentan a continuación:

- 5 **Ejemplo 22** : (33 mg, 5,1 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,1-1,2 (d, 6 H), 3,6-3,7 (m, 2 H), 3,9 (m, 2 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 4,2-4,3 (m, 2 H), 4,5 (m, 1 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,3-7,4 (d, 2 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H). LC-MS: m/z=355,2 (M+1)⁺.
- 10 **Ejemplo 23** : (33 mg, 4,9 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,0-2,1 (m, 2 H), 2,7-2,8 (m, 2 H), 3,8-3,9 (m, 2 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9-7,0 (m, 1 H), 7,1-7,2 (m, 3 H), 7,3-7,4 (m, 3 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (m, 2 H), 7,9 (s, 1 H). LC-MS: m/z=373,1 (M+1)⁺.
- 15 **Ejemplo 24** : (77 mg, 10,9 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,2-1,3 (d, 8 H), 2,8-3,0 (s, 1 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 4,3-4,5 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,3-7,4 (d, 2 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H). LC-MS: m/z=389,2 (M+1)⁺.
- 20 **Ejemplo 25** : (33 mg, 4,8 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,6-1,8 (m, 8 H), 1,8-1,9 (m, 3 H), 3,2-3,3 (m, 1 H), 3,4-3,5 (m, 2 H), 3,7-3,8 (m, 3 H), 4,0 (s, 3 H), 4,6-4,7 (s, 3 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 2 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H). LC-MS: m/z=381,2 (M+1)⁺.
- 25 **Ejemplo 26** : (150 mg, 22,8 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,5 (m, 3 H), 3,9-4,0 (d, 1 H), 4,5-4,6 (m, 1 H), 5,2-5,3 (m, 1 H), 5,5-5,7 (m, 1 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,8-6,9 (s, 1 H), 7,4-7,5 (s, 5 H), 7,6-7,7 (d, 1H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 8,2-8,3 (s, 1 H). LC-MS: m/z=361,2 (M+1)⁺.
- Ejemplo 27** : (44 mg, 6,7 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,4-3,5 (m, 4 H), 3,8-3,9 (m, 4 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 6,5 (s, 1 H), 7,0 (s, 1 H), 7,3-7,4 (m, 2 H), 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1H). LC-MS: m/z=327,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 28 : (32 mg, 4,4 %) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,0 (m, 2 H), 3,7-3,8 (m, 2 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 6,5 (s, 1 H), 7,0 (s, 1 H), 7,3-7,4 (m, 4 H), 7,4-7,5 (s, 1 H), 7,4-7,5 (s, 4 H), 7,6-7,7 (s, 1H), 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1H). LC-MS: m/z =398,2 ($M+1$) $^+$.

5 Síntesis del Ejemplo 29



Procedimiento

1. A una solución del **Compuesto 1** (30 g, 162,1 mmol) en DMF seca (200 ml) se añadieron 1H-pirazol (11 g, 162,1 mmol), Cs_2CO_3 (58 g, 178,3 mmol), CuI (58 g), 18-Corona-6 (3 g). La solución resultante se agitó a 80 °C durante 24 horas. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante recristalización para producir el **Compuesto 2** (20 g, 71,3 %).

2. A una solución de 2-clorotiazol (10 g, 83,7 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió n-BuLi (33,5 ml, 83,7 mmol) gota a gota a -78 °C bajo N_2 . Después de 1 hora agitando a esta temperatura, una solución del **Compuesto 2** (12 g, 69,7 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución resultante se dejó calentar lentamente hasta RT. La reacción se diluyó con solución de NH_4Cl y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (12 g, 59,2 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,0-3,2 (m, 1 H), 6,0-6,1 (s, 1 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,2-7,3 (d, 2 H), 7,4-7,5 (d, 1 H), 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,8-7,9 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

3. A una solución del **Compuesto 3** (10 g, 34,4 mmol) en DCE (60 ml) se añadió TES-H (11,3 g, 103,1 mmol). Luego se añadió gota a gota TFA (39,2 g, 344 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 60 °C durante toda la noche. El residuo se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (6 g, 79,4 %).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4,2-4,3 (s, 1 H), 6,5-6,6 (m, 1 H), 7,1-7,2 (d, 1 H), 7,3-7,4 (s, 1 H), 7,4-7,5 (t, 1 H), 7,5-7,6 (d, 1 H), 7,6-7,7 (s, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

4. A una solución del **Compuesto 4** (500 mg, 1,8 mmol) en DMSO (10 ml) se añadieron bencilamina (600 mg, 5,4 mmol) y K_2CO_3 (500 mg, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta RT, el residuo se trató con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Ejemplo 29** (270 mg, 42,9 %).

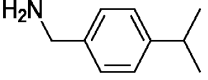
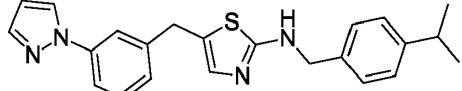
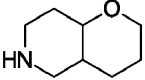
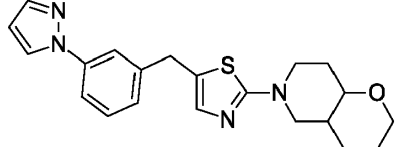
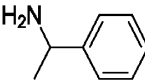
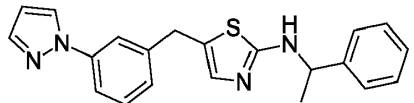
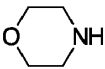
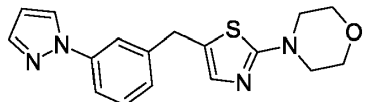
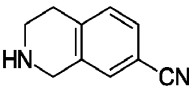
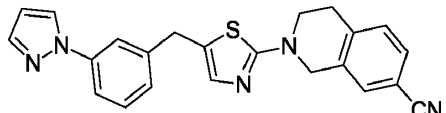
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4,0-4,1 (s, 1 H), 4,4-4,5 (m, 2 H), 5,2-5,3 (m, 1 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,1-7,2 (s, 1 H), 7,3-7,4 (m, 5 H), 7,5-7,6 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

CL-EM: m/z = 347,1 ($M + 1$) $^+$.

Los compuestos enumerados en la Tabla 2 a continuación se prepararon de manera similar a la descrita en el Ejemplo 29, donde se usan las condiciones en la etapa 4 sustituyendo la amina apropiada como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2.

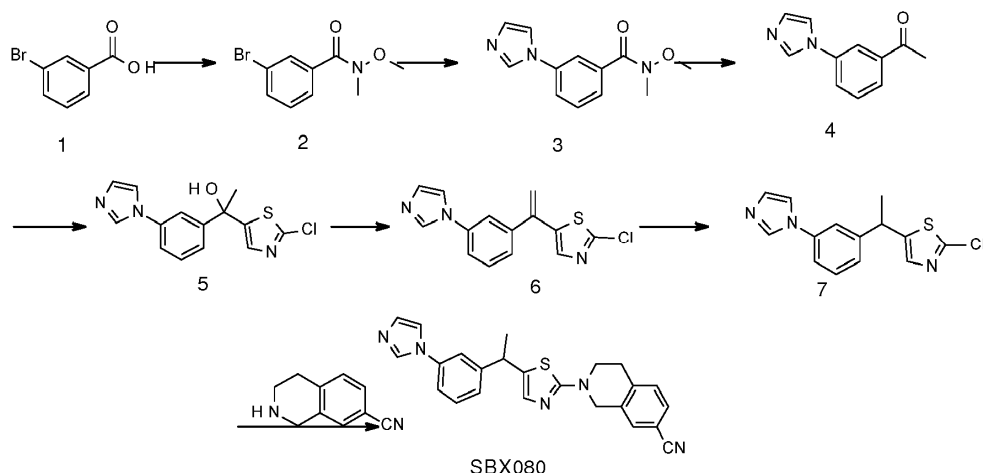
Ejemplo	Amina	Producto Final
Ejemplo 30		
Ejemplo 31		

Ejemplo	Amina	Producto Final
Ejemplo 32		
Ejemplo 33		
Ejemplo 34		
Ejemplo 35		
Ejemplo 36		

Los datos espectrales para los ejemplos enumerados en la Tabla 2 se presentan a continuación:

- 5 **Ejemplo 30:** (146,5 mg , 22,75 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,1-1,2 (d, 6 H), 3,6-3,7 (m, 2 H), 3,9 (m, 2 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 4,2-4,3 (m, 2 H), 4,5 (m, 1 H), 6,5 (s, 1 H), 6,9--7,0 (s, 1 H), 7,1-7,2 (d, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,5-7,6 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).
LC-MS: m/z=355,2 (M+1)⁺.
- 10 **Ejemplo 31:** (55 mg, 8,1 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,9-2,0 (m, 2 H), 2,7-2,8 (m, 2 H), 3,8-3,9 (m, 2 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9-7,0 (m, 1 H), 7,1-7,2 (m, 3 H), 7,3-7,4 (m, 1 H), 7,5-7,6 (d, 2 H), 7,7-7,8 (m, 2 H), 7,9 (s, 1 H).
LC-MS: m/z=373,1 (M+1)⁺.
- 15 **Ejemplo 32:** (68 mg , 9,6 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,2-1,3 (d, 8 H), 2,8-3,0 (s, 1 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 4,3-4,5 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,3-7,4 (m, 5 H), 7,4-7,5 (m, 1 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H).
LC-MS: m/z=389,2 (M+1)⁺.
- 20 **Ejemplo 33:** (171 mg , 24,7 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,7-1,9 (m, 8 H), 1,8-1,9 (m, 3 H), 3,2-3,3 (m, 1 H), 3,4-3,5 (m, 2 H), 3,7-3,8 (m, 3 H), 3,9-4,1 (s, 3 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,1-7,2 (m, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 7,5-7,6 (m, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H).
LC-MS: m/z=381,2 (M+1)⁺.
- 25 **Ejemplo 34:** (43 mg , 6,6 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,5-1,6 (s, 3 H), 3,9-4,0 (m, 2 H), 4,6-4,7 (m, 1 H), 5,3-5,4 (m, 1 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 7,1-7,2 (d, 1 H), 7,4-7,5 (s, 5 H), 7,5-7,6 (s, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H).
LC-MS: m/z=361,2 (M+1)⁺.
- 30 **Ejemplo 35:** (37 mg, 6,2 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,4-3,5 (m, 4 H), 3,8 (m, 4 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 6,5 (s, 1 H), 7,0 (s, 1 H), 7,1-7,2 (d, 1 H), 7,3-7,5 (m, 2 H), 7,5-7,7 (m, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).
LC-MS: m/z=327,1 (M+1)⁺.
- Ejemplo 36:** (32,5 mg, 4,5 %) ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,0 (m, 2 H), 3,7-3,8 (m, 2 H), 4,0-4,1 (s, 2 H), 6,6-4,8 (m, 1 H), 6,5 (s, 1 H), 7,0 (s, 1 H), 7,1-7,2 (s, 1 H), 7,4-7,6 (s, 4 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).
LC-MS: m/z=398,2 (M+1)⁺.

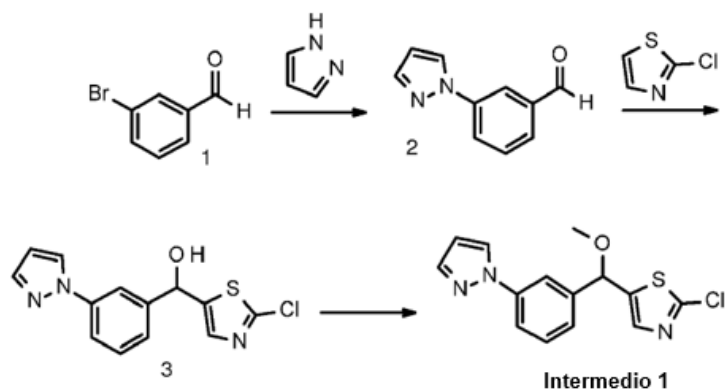
Síntesis del Ejemplo SBX080



Procedimiento

1. A una solución del **Compuesto 1** (20 g, 99,5 mmol) en DCM seco (200 ml) se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (14,5 g, 149 mmol), EDCI (28,6 g, 149 mmol), HOBt (14,8 g, 109 mmol), DIEA (38 g, 298 mmol) y la solución se agitó a RT durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó para producir el **Compuesto 2** (21,7 g, 89,3 %).
2. Una mezcla del **Compuesto 2** (20 g, 82 mmol), imidazol (6,2 g, 90 mmol), Cs₂CO₃ (29 g, 90 mmol), CuI (2 g), 18-Corona-6 (2 g) en DMF seca (200 ml) se agitó a 80 °C durante 24 horas y se enfrió a RT. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó mediante recristalización para producir el **Compuesto 3** (14 g, 74,3 %).
3. A una solución del **Compuesto 3** (10 g, 43,2 mmol) en THF seco (80 ml) a 0 °C bajo N₂ se añadió gota a gota 2,8 M de MeMgBr (30,7 ml, 86 mmol). La solución resultante se calentó hasta RT y se controló mediante TLC. Cuando la TLC indicó que la reacción se completó, se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrajo con EA. Los extractos combinados se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (5,5 g, 68,3 %).
- ¹HNMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,7-2,8 (s, 3 H), 6,5 (s, 1 H), 7,2-7,3 (s, 1 H), 7,5-7,6 (m, 1 H), 7,8-7,9 (d, 2 H), 7,9-8,0 (d, 1 H), 8,0-8,1 (s, 1 H), 8,2-8,4 (s, 1 H).
4. A una solución de **2-clorotiazol** (5,5 g, 45,8 mmol) en THF seco (100 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (18,3 ml, 45,8 mmol). Después de 1 hora se añadió gota a gota una solución del **Compuesto 4** (7,1 g, 38,2 mmol). La solución resultante se calentó a RT. La reacción se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos combinados se concentraron para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 5** (9 g, 77 %).
- ¹HNMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,0-2,1 (s, 3 H), 2,9-3,1 (s, 1 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,4-7,5 (m, 3 H), 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (d, 2 H), 8,1-8,2 (s, 1 H).
5. A una mezcla del **Compuesto 5** (9 g, 29,4 mmol) y TFA (21,9 ml, 294 mmol) en DCE (60 ml) a 0 °C se añadió gota a gota trietilsilano (TES, 17,8 ml, 88,2 mmol). La solución resultante se agitó a RT durante 3 h. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se concentraron para proporcionar un aceite y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 6** (6,6 g, 78,5 %).
- ¹HNMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,4-5,5 (s, 1 H), 5,5-5,6 (s, 1 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,4-7,5 (m, 2 H), 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,9-8,0 (d, 2 H), 8,1-8,2 (s, 1 H).
6. A una solución del **Compuesto 6** (6,6 g, 22,9 mmol) en EtOH (60 ml) se añadió NaBH₄ (25,8 g, 68 mmol) en tres porciones. La solución resultante se agitó a RT durante 6 h. La reacción se concentró, se diluyó con H₂O y se extrajo con EA. Los extractos combinados se concentraron para proporcionar un aceite bruto y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para producir **Compuesto 7** (4,8 g, 72,6 %).
- ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,7-1,8 (d, 3 H), 3,4-3,5 (m, 1 H), 5,5-5,7 (s, 1 H), 7,1-7,2 (s, 1 H), 7,2-7,3 (d, 2 H), 7,4-7,5 (d, 1 H), 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,8-7,9 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).
7. A una solución del **Compuesto 7** (300 mg, 1 mmol) en DMSO (3 ml) se añadieron clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carbonitrilo (290 mg, 1,5 mmol) y K₂CO₃ (270 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante toda la noche, se enfrió a RT y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar **SBX080** (56 mg, 13,2 %).
- ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,6-2,8 (m, 3 H), 2,9-3,1 (m, 2 H), 3,4-3,5 (s, 2 H), 3,7-3,8 (m, 2 H), 4,2-4,3 (s, 1 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,9-7,0 (s, 1 H), 7,1-7,2 (s, 1 H), 7,3 (s, 4 H), 7,4-7,5 (m, 3 H), 7,6-7,7 (m, 1 H), 7,7-7,8 (d, 1 H). LC-MS: m/z=412 (M+1)⁺.

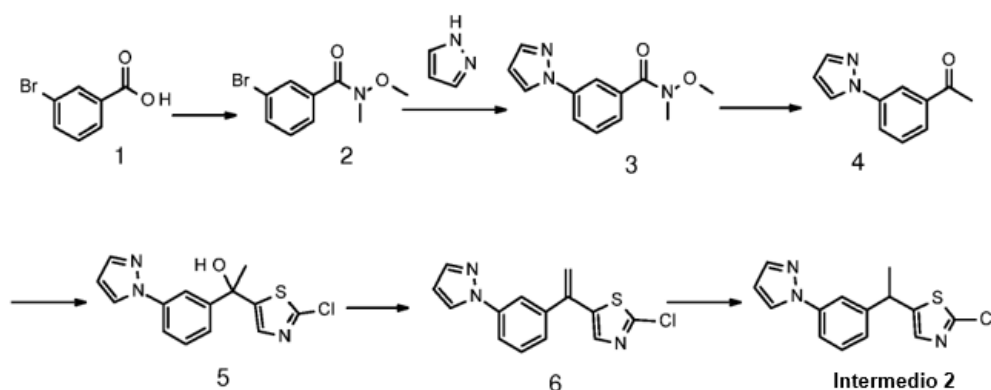
Preparación del Intermedio 1



Procedimiento

- 5 1. Una mezcla del **Compuesto 1** (30 g, 162,1 mmol), 1H-pirazol (11 g, 162,1 mmol), Cs₂CO₃ (58 g, 178,3 mmol), CuI (3 g), 18-Corona-6 (3 g) en DMF seca (200 ml) se agitó a 80 °C durante 24 horas y se enfrió a RT. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó mediante recristalización para producir el **Compuesto 2** (21 g, 75,3 %).
- 10 2. A una solución de 2-clorotiazol (10 g, 83,7 mmol) en THF seco (100 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-BuLi (33,5 ml, 83,7 mmol). Después de 1 hora se añadió gota a gota una solución del **Compuesto 2** (12 g, 69,7 mmol). La solución resultante se calentó a RT. La mezcla se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrae con EA. Los extractos combinados se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 3** (11,5 g, 68 %).
- 15 ¹HNMNR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,7-3,8 (s, 1 H), 6,0-6,1 (s, 1 H), 6,5-6,6 (s, 1 H), 7,2-7,4 (d, 2 H), 7,4-7,5 (d, 1 H), 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,8-7,9 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).
- 20 3. A una solución del **Compuesto 3** (5 g, 17 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se añadió NaH (1 g, 26 mmol) lentamente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota MeI (3,6 g, 26 mmol) a 0 °C, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EA. Los extractos combinados se concentraron para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Intermedio 1** (3,6 g, 69,4 %).
- ¹HNMNR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 3,4-3,5 (s, 3 H), 5,7-5,8 (s, 1 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,2-7,3 (d, 2 H), 7,4-7,5 (d, 1 H), 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,8-7,9 (s, 1 H), 7,9-8,0 (s, 1 H).

25 Preparación del Intermedio 2



Procedimiento

- 30 1. A una solución del **Compuesto 1** (20 g, 99,5 mmol) en DCM seco (200 ml) se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (14,5 g, 149 mmol), EDCI (28,6 g, 149 mmol), HOBt (14,8 g, 109 mmol), DIEA (38 g, 298 mmol) y la solución se agitó a RT durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó para producir el **Compuesto 2** (20,7 g, 84,3 %).
- 35 2. Una mezcla del **Compuesto 2** (20 g, 82 mmol), 1H-pirazol (6,2 g, 90 mmol), Cs₂CO₃ (29 g, 90 mmol), CuI (2 g), 18-Corona-6 (2 g) en DMF seca (200 ml) se agitó a 80 °C durante 24 horas y se enfrió a RT. La mezcla se diluyó con agua y

se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó mediante recristalización para producir el **Compuesto 3** (14,9 g, 79,3 %).

3. A una solución del **Compuesto 3** (14 g, 60,5 mmol) en THF seco (100 ml) a 0 °C bajo N₂ se añadió gota a gota 2,8 M de MeMgBr (43 ml, 121 mmol). La mezcla se calentó a RT y se monitoreó mediante TLC. Cuando la TLC indicó que la reacción se completó, se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrajo con EA. Los extractos combinados se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 4** (7,1 g, 62,8 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,7-2,8 (s, 3 H), 6,5 (s, 1 H), 7,2-7,3 (s, 1 H), 7,5-7,6 (m, 1 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 7,8-7,9 (d, 1 H), 7,9-8,0 (d, 1 H), 8,0-8,1 (s, 1 H), 8,2-8,4 (s, 1 H).

4. A una solución de 2-clorotiazol (5,5 g, 45,8 mmol) en THF seco (100 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió gota a gota n-BuLi 2,5 M (18,3 ml, 45,8 mmol). Después de 1 hora a -78 °C se añadió gota a gota una solución del **Compuesto 4** (7,1 g, 38,2 mmol) en THF. La mezcla resultante se calentó a RT, se diluyó con solución de NH₄Cl y se extrajo con EA. Los extractos combinados se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 5** (7,9 g, 67 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,0-2,2 (m, 3 H), 3,0 (m, 1 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,3-7,5 (m, 3 H), 7,7-7,9 (m, 3 H), 8,1-8,2 (s, 1 H).

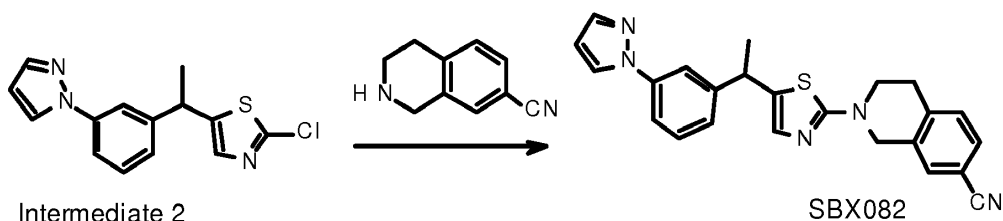
5. A una mezcla del **Compuesto 5** (7,9 g, 25,8 mmol) y TFA (18,9 ml, 258 mmol) en DCE (60 ml) a 0 °C se añadió trietilsilano (TES, 15,8 ml, 77,4 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó a RT durante 3 h. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se concentraron para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Compuesto 6** (5,6 g, 75,7 %).

¹HNMR(CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,4-5,5 (s, 1 H), 5,5-5,6 (s, 1 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,4-7,5 (m, 3 H), 7,6-7,7 (d, 2 H), 7,7-7,8 (s, 1 H), 8,2-8,4 (s, 1 H).

6. A una solución del **Compuesto 6** (5,6 g, 19,5 mmol) en EtOH (60 ml) se añadió NaBH₄ (21,9 g, 58,4 mmol) en tres porciones. La solución resultante se agitó a RT para TLC. La reacción se concentró, se diluyó con H₂O y se extrajo con EA. Los extractos combinados se concentraron para proporcionar un aceite bruto y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para producir el **Intermedio 2** (3,8 g, 66,6 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,0-2,1 (d, 3 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9-7,0 (s, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,6-7,7 (m, 1 H), 7,7-7,8 (d, 1 H), 7,9-8,0 (d, 1 H).

Ejemplo SBX082

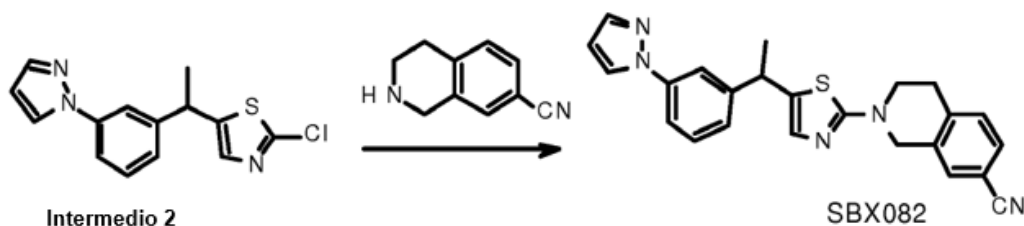


Procedimiento

A una solución del **Intermedio 2** (300 mg, 1 mmol) en DMSO (3 ml) se añadieron clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carbonitrilo (290 mg, 1,5 mmol) y K₂CO₃ (270 mg, 2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 140 °C durante toda la noche, se enfrió a RT, se diluyó con agua y se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar **SBX082** (15 mg, 3,5 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,6-1,8 (d, 3 H), 3,0 (m, 2 H), 3,6-3,8 (s, 2 H), 4,2-4,3 (m, 1 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 6,9-7,0 (s, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,4-7,6 (m, 4 H), 7,6-7,7 (m, 1 H), 7,7-7,8 (d, 1 H), 7,9-8,0 (d, 1 H). LC-MS: m/z=412 (M+1)⁺.

Ejemplo SBX084

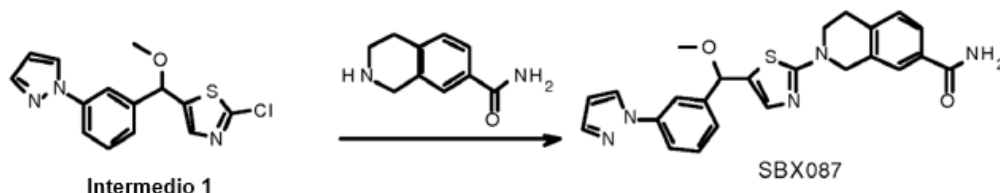


Procedimiento

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo SBX082, el **Intermedio 2** (300 mg, 1 mmol) y clorhidrato de 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (290 mg, 1,5 mmol) se convirtieron en **SBX084** (98 mg, 20,4 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,6-1,8 (d, 3 H), 2,8-2,9 (m, 2 H), 3,6-3,8 (s, 2 H), 4,2-4,3 (m, 1 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,4-7,6 (m, 4 H), 7,6-7,7 (m, 1 H), 7,7-7,8 (d, 1 H), 7,9-8,0 (d, 1 H). LC-MS: m/z=465/467 (M+1)⁺.

Ejemplo SBX087

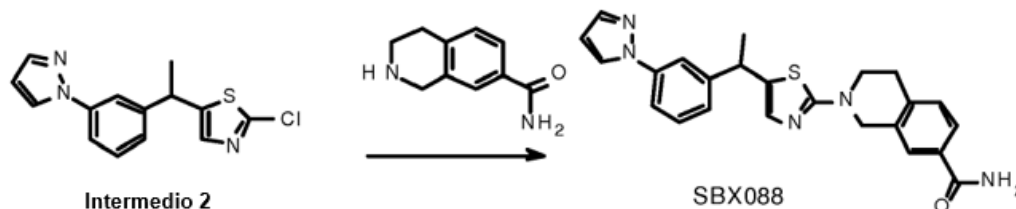


Procedimiento

A una solución del **Intermedio 1** (300 mg, 1 mmol) en DMSO (3 ml) se añadieron clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (290 mg, 1,5 mmol) y K₂CO₃ (270 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta RT, se diluyó con agua, y se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir **SBX087** (14 mg, 3,2 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2,9-3,0 (m, 2 H), 3,3-3,4 (s, 3 H), 3,7-3,8 (m, 2 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 5,4-5,5 (s, 1 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,4-7,5 (m, 2 H), 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,7-7,8 (d, 2 H), 7,9-8,0 (s, 1 H). LC-MS: m/z=446 (M+1)⁺.

Ejemplo SBX088



Procedimiento

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo SBX082, el **Intermedio 2** (300 mg, 1 mmol) y clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxamida (290 mg, 1,5 mmol) se convirtieron en **SBX088** (52 mg, 11,7 %).

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,6-1,8 (d, 3 H), 2,8-2,9 (m, 2 H), 3,6-3,8 (s, 2 H), 4,2-4,3 (m, 1 H), 4,6-4,7 (s, 2 H), 6,4-6,5 (s, 1 H), 7,0-7,1 (s, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,4-7,6 (m, 4 H), 7,6-7,7 (m, 1 H), 7,7-7,8 (d, 1 H), 7,9-8,0 (d, 1 H). LC-MS: m/z=430,5 (M+1)⁺.

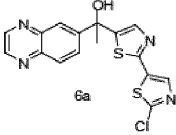
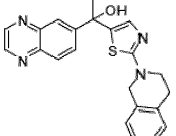
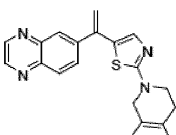
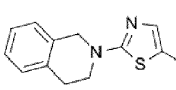
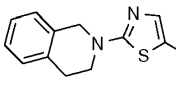
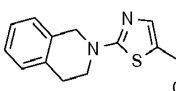
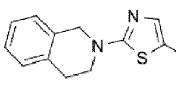
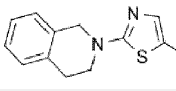
Evaluación de la actividad antiviral contra citomegalovirus humano (HCMV)

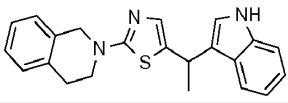
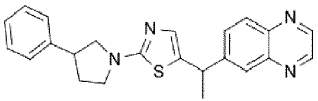
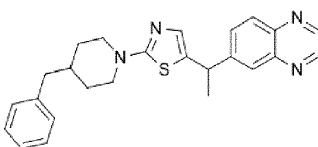
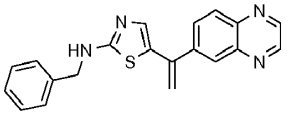
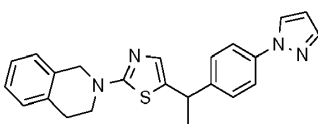
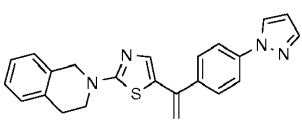
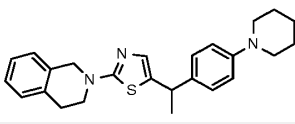
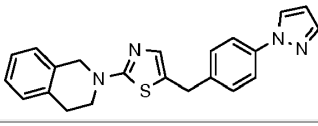
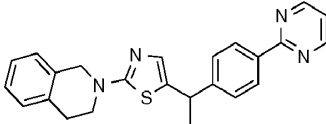
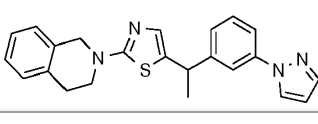
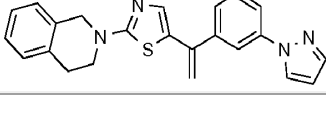
Para evaluar su actividad antiviral, algunos compuestos se probaron contra citomegalovirus humano (HCMV) in vitro. Se cultivaron células MRC5 humanas en Medio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 % y se infectaron con una variante de HCMV que expresaba pUL99 etiquetado con GFP (el producto del gen UL99 viral tardío) en una multiplicidad de 1 unidad infecciosa (IU) por célula. Una hora más tarde, el medio de las células se reemplazó con medio fresco que contenía los compuestos indicados a 50, 25, 12,5, 6,25, 3,13, 1,56, 0,78, 0,39 μM o el portador en el que se disuelven los compuestos (DMSO). La concentración final de DMSO fue de 0,5 % en cada tratamiento. El rendimiento de virus en el sobrenadante del cultivo se determinó a las 96 horas después de la infección mediante la infección de las células MRC5 frescas y la evaluación de la expresión de la proteína IE1 viral. Los resultados se graficaron con el uso de Prism Software o CDD Vault (CDD Vault fue desarrollado por Collaborative Drug Discovery, Inc., 1633 Bayshore Hwy, Suite 342, Burlingame, CA 94010) para calcular las IC₅₀.

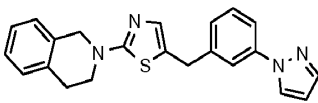
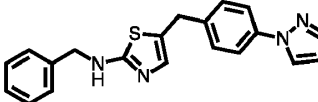
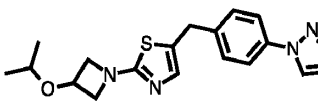
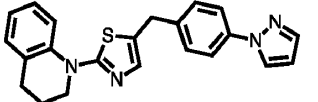
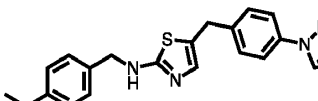
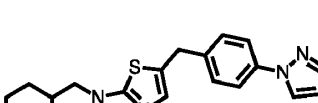
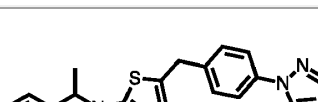
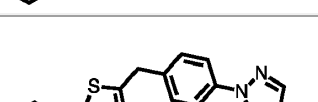
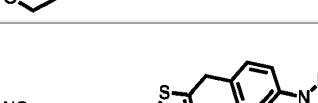
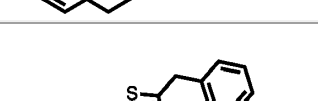
Alternativamente, la eficacia antiviral de algunos compuestos se evaluó mediante la inhibición de la replicación del HCMV durante los ensayos de replicación in vitro. Brevemente, monocapas confluentes de fibroblastos MRC5 en un formato de placa de 96 pocillos (~1,0 x 10⁴ células/pocillo) se infectaron con una cepa AD169 de HCMV durante una hora. Después de la hora de incubación inicial, se eliminó el medio que contenía el virus y se añadieron a cada pocillo 100 μl de medio

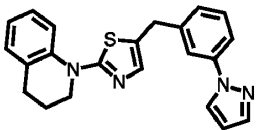
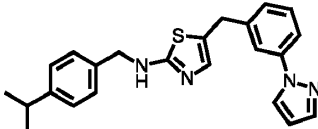
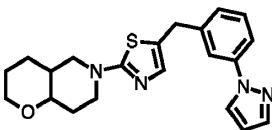
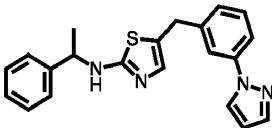
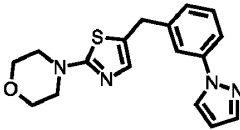
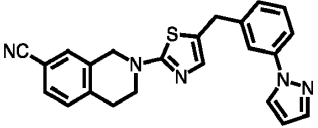
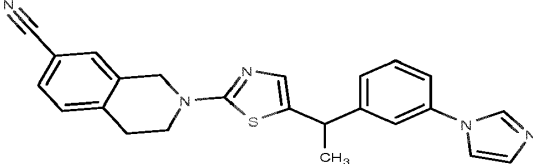
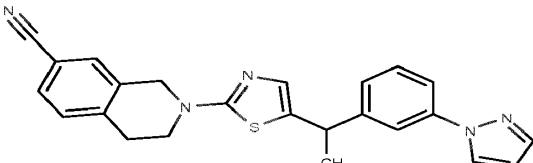
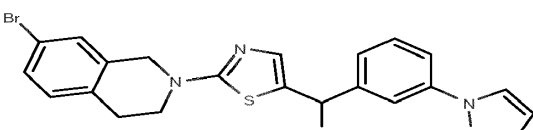
- con diluciones secuenciales de compuestos FORGE. Las concentraciones de los compuestos FORGE fueron 50 μ M, 25 μ M, 12,5 μ M, 6,25 μ M, 3,125 μ M, 1,56 μ M y 0,78125 μ M, así como también un control de vehículo (DMSO al 0,5 %). La concentración de DMSO fue constante entre todas las condiciones. Los ensayos se realizaron por duplicado. Las placas infectadas se devolvieron a la incubadora y se dejó que la infección viral progresara durante cuatro días. El cuarto día, se recolectaron 50 μ l de sobrenadante libre de células de cada pocillo y se usaron para infectar una nueva placa de 96 pocillos sembrada con una monocapa confluyente de fibroblastos MRC5 junto con 50 μ l de medio para llevar el volumen total a 100 μ l. Al día siguiente, se eliminó el medio y la monocapa infectada se fijó con metanol frío, y se detectaron proteínas Tempranas Inmediatas mediante ensayos de inmunofluorescencia para cuantificar el número de células que estaban infectadas con HCMV. La expresión del gen IE se cuantificó en cinco campos aleatorios dentro de cada pocillo y se utilizaron los números correspondientes para determinar la replicación viral. Los resultados de cada pocillo se normalizaron con respecto al pocillo de control de vehículo para permitir que se calcule un por ciento de reducción a partir de ningún tratamiento con fármaco. Los resultados se graficaron con el uso de Prism Software o CDD Vault para calcular los IC₅₀.
- Como se muestra en la Tabla 3, 28 de los compuestos probados mostraron actividad antiviral contra HCMV con valores de IC₅₀ <50 μ M sin inducir citotoxicidad en las células a las concentraciones antivirales.

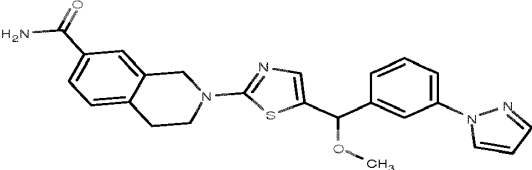
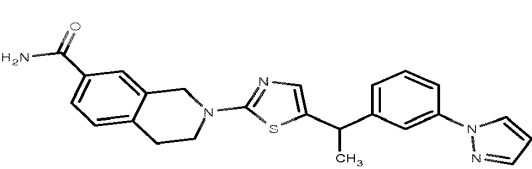
Tabla 3.

Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ para HCMV
Ejemplo 1		21,4 μ M
Ejemplo 2		24,0 μ M
Ejemplo 3		>50 μ M
Ejemplo 4		5,6 μ M
Ejemplo 5		>50 μ M
Ejemplo 6		5,1 μ M
Ejemplo 7		>50 μ M
Ejemplo 8		16,4 μ M
Ejemplo 9		12,7 μ M

Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ para HCMV
		
Ejemplo 10		> 25 µM
Ejemplo 11		>25 µM
Ejemplo 12		>50 µM
Ejemplo 13		3,6 µM
Ejemplo 14		28,7 µM
Ejemplo 15		> 25 µM
Ejemplo 16		12,5 µM
Ejemplo 17		4,2 µM
Ejemplo 18		1,6 µM
Ejemplo 19		7,0 µM
Ejemplo 20		8,9 µM

Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ para HCMV
		
Ejemplo 21		> 50 µM
Ejemplo 22		> 50 µM
Ejemplo 23		> 50 µM
Ejemplo 24		> 50 µM
Ejemplo 25		11 µM
Ejemplo 26		> 50 µM
Ejemplo 27		10,3 µM
Ejemplo 28		9,7 µM
Ejemplo 29		> 50 µM
Ejemplo 30		12 µM
Ejemplo 31		> 50 µM

Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ para HCMV
		
Ejemplo 32		> 50 µM
Ejemplo 33		11,5 µM
Ejemplo 34		> 50 µM
Ejemplo 35		> 27 µM
Ejemplo 36		3,3 µM
Ejemplo SBX080		4,9 µM
Ejemplo SBX082		7,3 µM
Ejemplo SBX084		3,8 µM
Ejemplo SBX087		1,4 µM

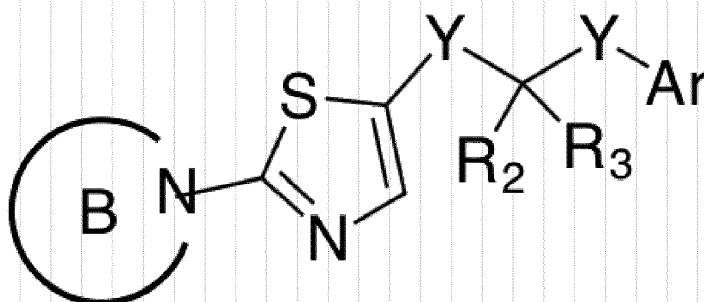
Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ para HCMV
		
Ejemplo SBX088		1,6 μM

Otras modalidades

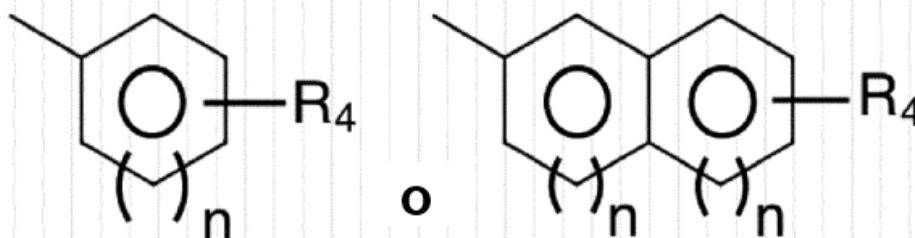
- 5 Se entiende que aunque la invención se ha descrito en conjunto con la descripción detallada de ésta, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, la cual se define por el alcance de las reivindicaciones anexas. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

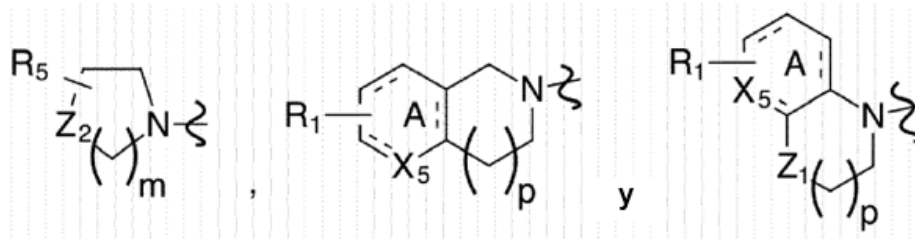
1. Una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I:



en donde:
Ar es



en donde cada anillo cíclico de 5 o 6 miembros en Ar contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos N,
Y es, independientemente en cada caso, CH₂ o un enlace,
el Anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



m es 0, 1 o 2,

n es, independientemente en cada caso, 0 o 1,

p es 0 o 1,

cuando p es 0, Z₁ es CH₂,

cuando p es 1, Z₁ es CH₂, O, S o NR₇

R₁ es H, halo, -CN, -NO₂, -C(O)NR₆R₇, o C(O)OR₆,

R₂ es H o un alquilo o alqueno C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado de N y O,

R₃ es H u OH,

R₄ es H o un arilo o cicloalquilo saturado de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S,

R₅ es H -OR₇, o -NR₆R₇,

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente en cada caso de H y alquilo C₁₋₆ ramificado o de cadena lineal,

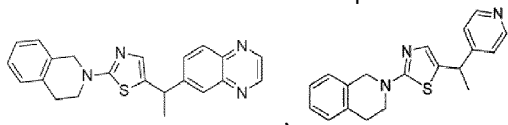
cuando el Anillo A es aromático, X₅ es CH o N,

cuando el Anillo A no es aromático, X₅ es CH₂, O, S o NR₇,

cuando m = 0 o 1, Z₂ es CH₂y

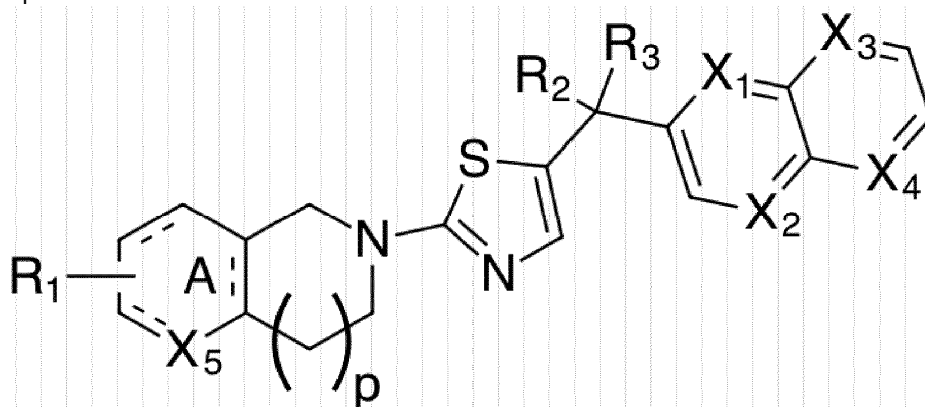
cuando m = 2, Z₂ es CH₂ o S;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la condición de que el compuesto no sea:

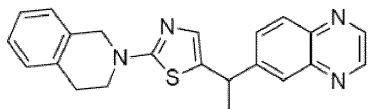


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

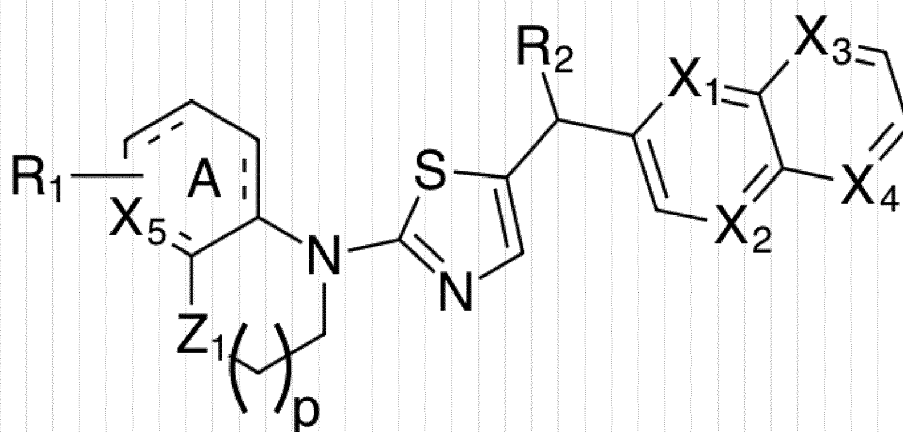
2. La composición de la reivindicación 1, que comprende un compuesto de la Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



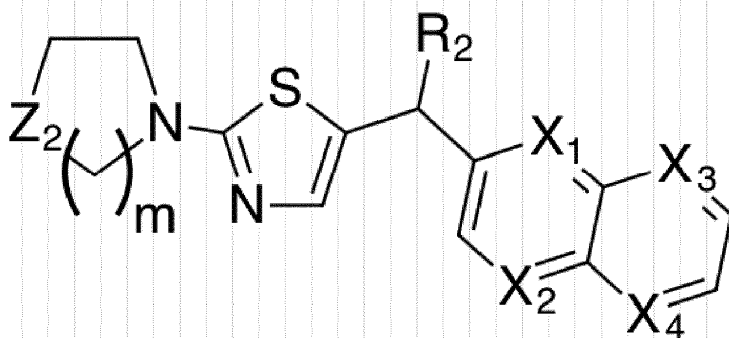
en donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente de CH y N, con la condición de que el compuesto no sea:



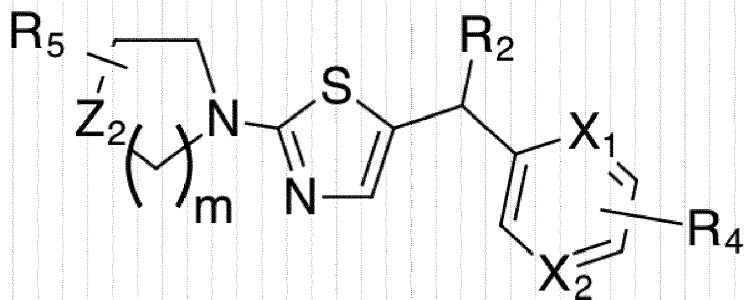
o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o que comprende un compuesto de la Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



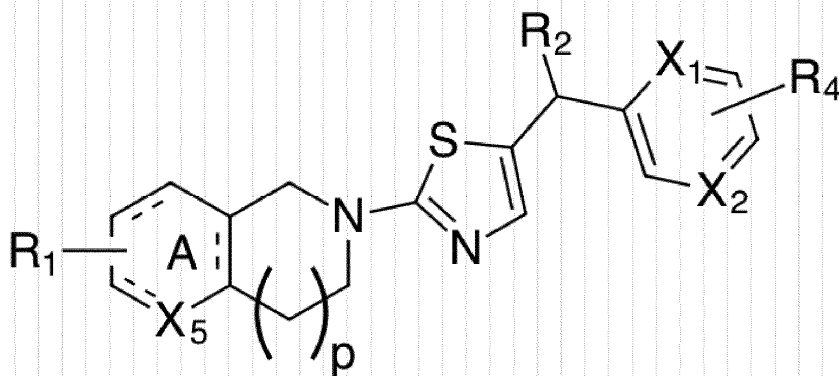
en donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente de CH y N; o un compuesto de la Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente de CH y N; o un compuesto de la Fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

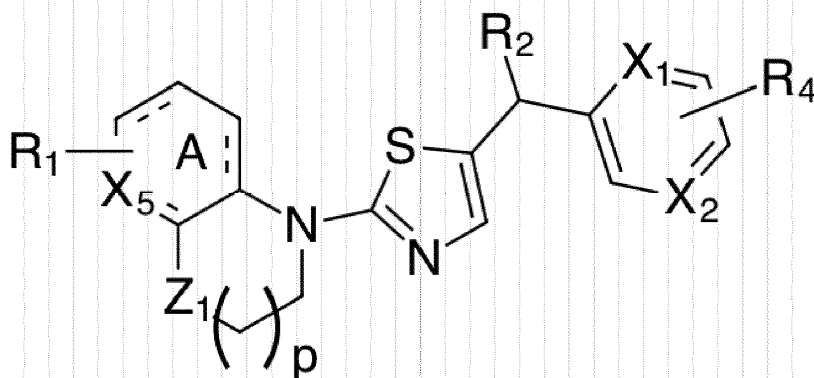


en donde X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de CH y N; o un compuesto de la Fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



5

en donde X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de CH y N; o un compuesto de la Fórmula VII o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

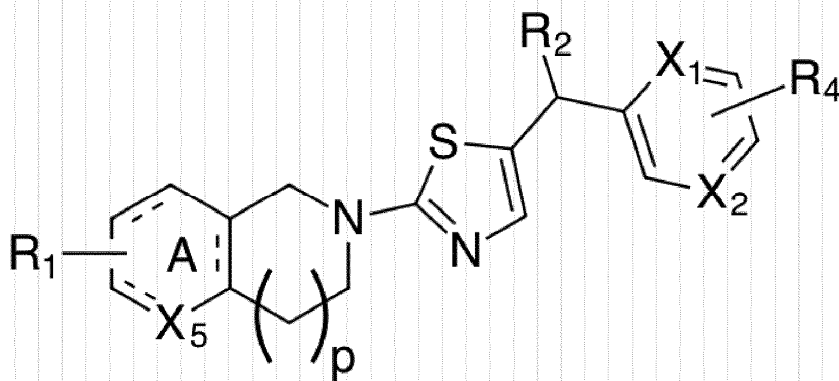


en donde X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de CH y N.

10

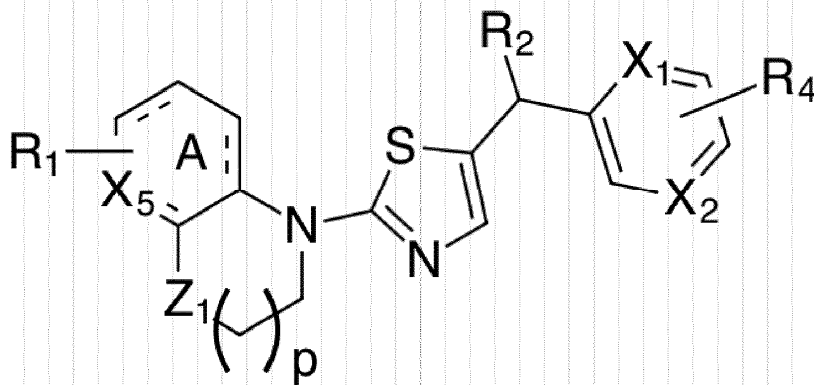
3.

Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición comprende un compuesto de la Fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



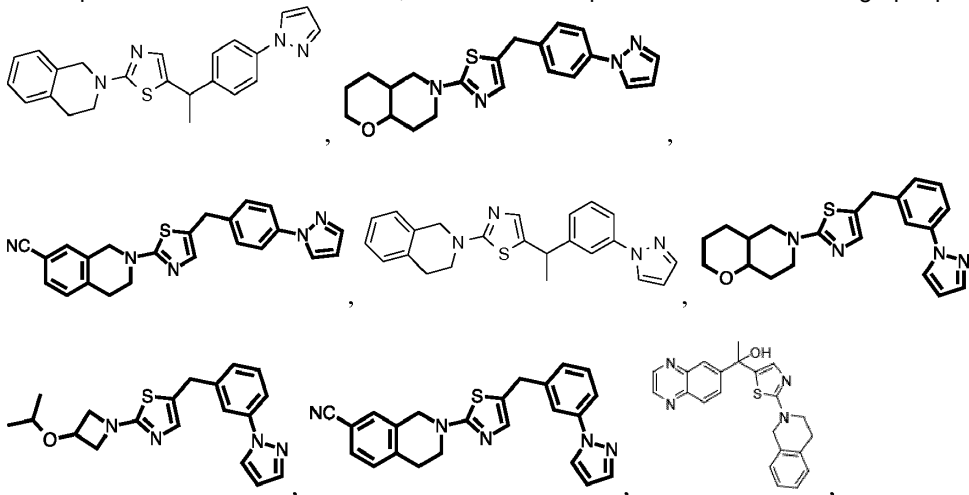
en donde X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de CH y N.

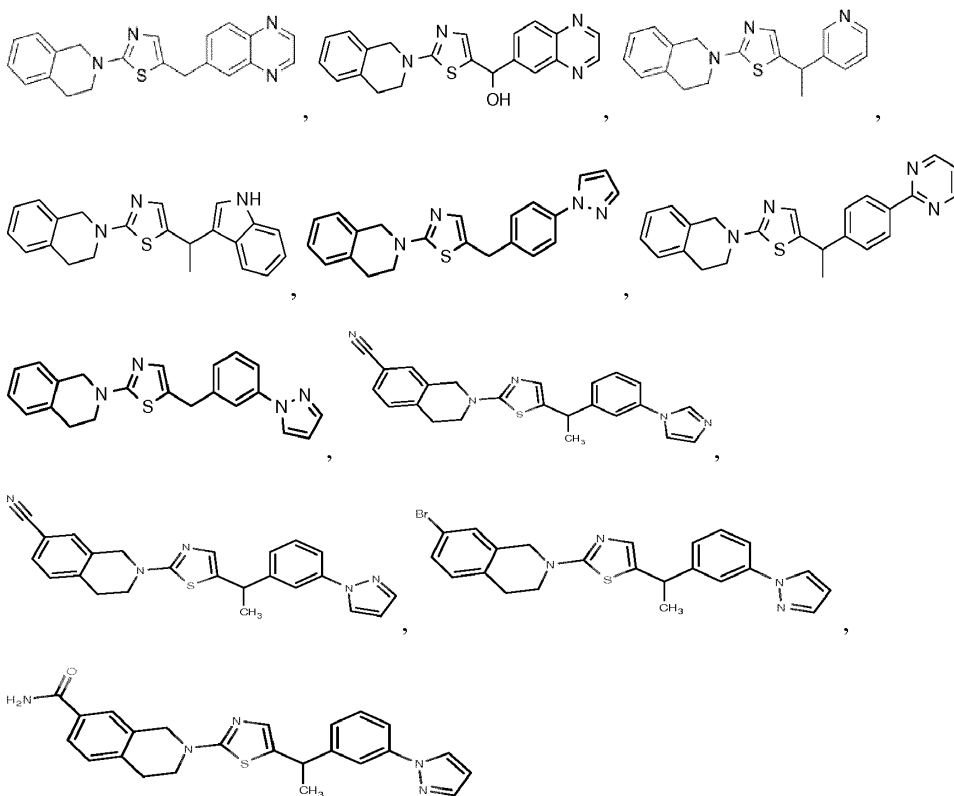
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso como un medicamento.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición comprende un compuesto de la Fórmula VII o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en donde X_1 y X_2 se seleccionan independientemente de CH y N.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso como un medicamento.
7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde el compuesto satisface cualquiera de las Fórmulas V, VI o VII, y en donde R_4 está en la posición meta o para y se selecciona del grupo que consiste en pirrol, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina y piridazina.
8. La composición de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



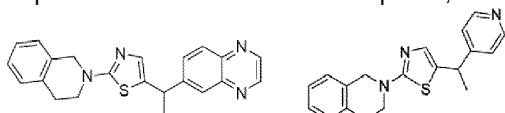


5

10

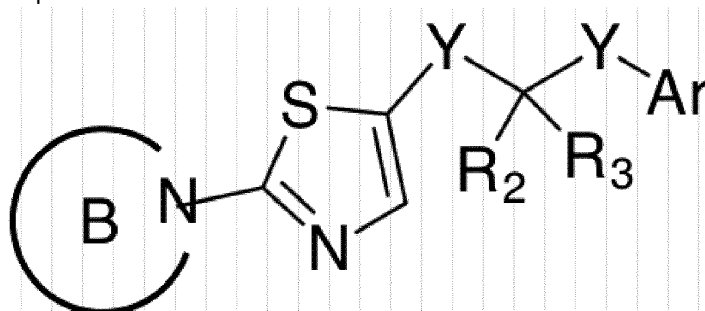
y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I como se definió en cualquiera de las reivindicaciones anteriores;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y
15 un portador farmacéuticamente aceptable, con la condición de que el compuesto no sea:



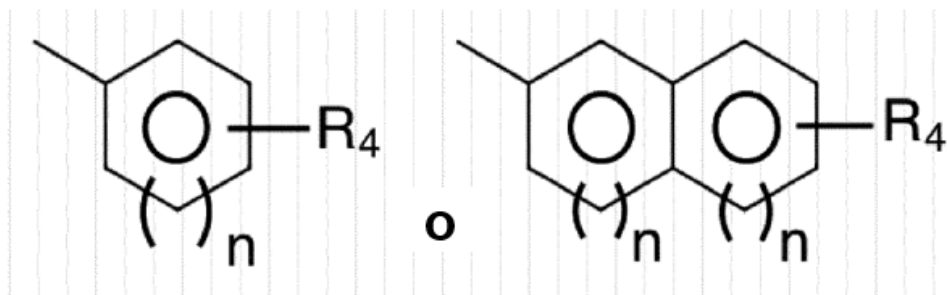
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10. Un compuesto de la Fórmula I:

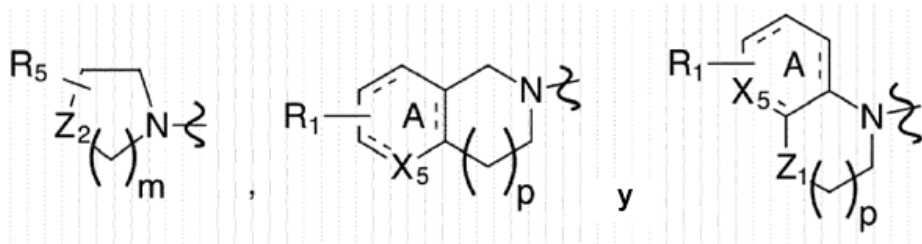


20

en donde:
Ar es



en donde cada anillo cíclico de 5 o 6 miembros en Ar contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos N, Y es, independientemente en cada caso, CH₂ o un enlace, el Anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



m es 0, 1 o 2,

n es, independientemente en cada caso, 0 o 1,

p es 0 o 1,

cuando p es 0, Z₁ es CH₂,

cuando p es 1, Z₁ es CH₂, O, S o NR₇

R₁ es H, halo, -CN, -NO₂, -C(O)NR₆R₇, o C(O)OR₆,

R₂ es H o un alquilo o alquenilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado de N y O,

R₃ es H u OH,

R₄ es H o un arilo o cicloalquilo saturado de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S,

R₅ es H -OR₇, o -NR₆R₇,

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente en cada caso de H y alquilo C₁₋₆ ramificado o de cadena lineal,

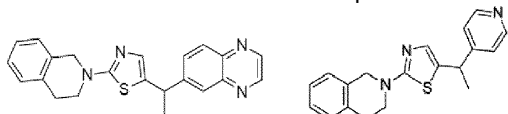
cuando el Anillo A es aromático, X₅ es CH o N,

cuando el Anillo A no es aromático, X₅ es CH₂, O, S o NR₇,

cuando m = 0 o 1, Z₂ es CH₂

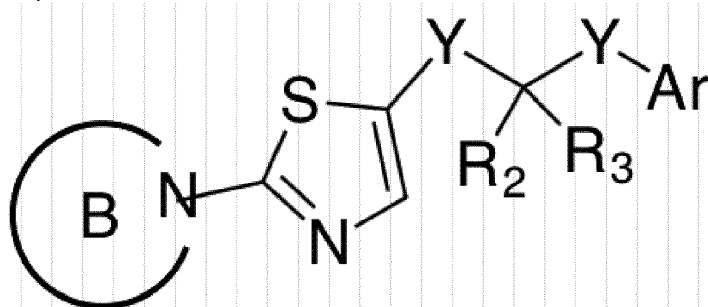
cuando m = 2, Z₂ es CH₂, O o S;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la condición de que el compuesto no sea:



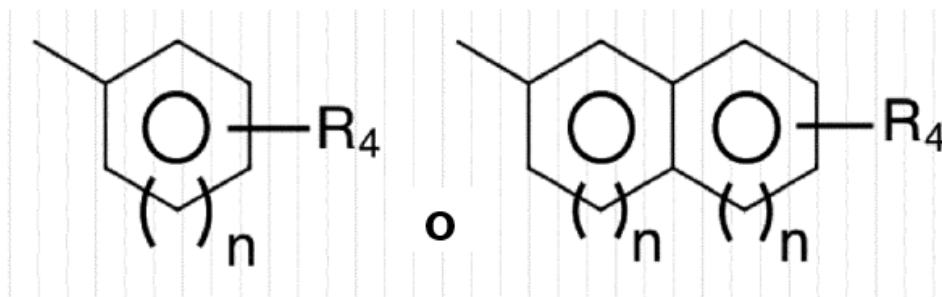
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como un medicamento.

11. Un compuesto de la Fórmula I:

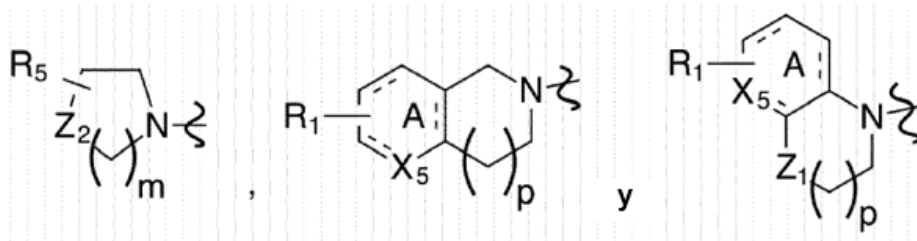


en donde:

Ar es



en donde cada anillo cíclico de 5 o 6 miembros en Ar contiene opcionalmente hasta dos heteroátomos N, Y es, independientemente en cada caso, CH₂ o un enlace, el Anillo B se selecciona del grupo que consiste en:



m es 0, 1 o 2,

n es, independientemente en cada caso, 0 o 1,

p es 0 o 1,

cuando p es 0, Z₁ es CH₂,

cuando p es 1, Z₁ es CH₂, O, S o NR₇

R₁ es H, halo, -CN, -NO₂, -C(O)NR₆R₇, o C(O)OR₆,

R₂ es H o un alquilo o alquenilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con un heteroátomo seleccionado de N y O,

R₃ es H u OH,

R₄ es H o un arilo o cicloalquilo saturado de 5 o 6 miembros con hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S,

R₅ es H -OR₇, o -NR₆R₇,

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente en cada caso de H y alquilo C₁₋₆ ramificado o de cadena lineal,

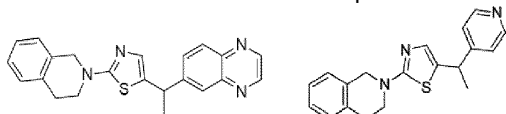
cuando el Anillo A es aromático, X₅ es CH o N,

cuando el Anillo A no es aromático, X₅ es CH₂, O, S o NR₇,

cuando m = 0 o 1, Z₂ es CH₂

cuando m = 2, Z₂ es CH₂, O, S o NR₇;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, con la condición de que el compuesto no sea:



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, para su uso en un método para tratar o prevenir una infección por HCMV en un sujeto, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto.

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antiviral.
13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en: aciclovir, docosanol, ribarivina, interferones y similares; acetato de celulosa, carbopol y carragenina, pleconaril, amantidina, rimantidina, fomivirsén, zidovudina, lamivudina, zanamivir, oseltamivir, brivudina, abacavir, adefovir, amprenavir, arbidol, atazanavir, atipla, cidofovir, combivir, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, gardasil, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, inhibidor de integrasa, lamivudina, lopinavir, lovirida, mk-0518, maraviroc, moroxidina, nelfinavir, nevirapina, nexavir, análogos de nucleótidos y/o nucleósidos, oseltamivir, penciclovir, peramivir, podofilotoxina, rimantadina, ritonavir, saquinavir, estavudina, tenofovir, tenofovir disoproxil, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, oligonucleótidos morfolino, ribozima, inhibidores de proteasa, un inhibidor de ensamblaje, zidovudina, brincidofovir, favipiravir, nitoxanida, letermovir, maribavir, CMX157 o una combinación de estos.