

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 394**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2014** **PCT/US2014/055012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015** **WO15038655**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2014** **E 14844961 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020** **EP 3030566**

54 Título: **Compuestos de 7,8-dihidro-3H-pirazino[1,2-b]piridazin-3,5(6H)-diona y usos de los mismos**

30 Prioridad:

12.09.2013 US 201361877151 P

13.06.2014 US 201462011784 P

31.07.2014 US 201462031673 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2021

73 Titular/es:

ALIOS BIOPHARMA, INC. (100.0%)
260-E Grand Avenue, 2nd Floor
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

BEIGELMAN, LEONID;
SMITH, DAVID BERNARD;
STOYCHEVA, ANTITSA DIMITROVA y
HENDRICKS, ROBERT THAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 821 394 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 7,8-dihidro-3H-pirazino[1,2-b]piridazin-3,5(6H)-diona y usos de los mismos

LISTADO DE SECUENCIAS

5 La presente solicitud se presenta junto con un Listado de Secuencias en formato electrónico. El Listado de Secuencias se proporciona como un archivo titulado ALIOS078, creado el 9 de septiembre de 2014, que tiene un tamaño de 4 kb.

ANTECEDENTES

Campo

10 La presente solicitud se refiere a los campos de la química, la bioquímica y la medicina. Más particularmente, se describen aquí compuestos de aza-piridona, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos de aza-piridona, y métodos para sintetizar los mismos. También se describen aquí métodos para mejorar y/o tratar una infección viral de ortomixovirus con uno o más compuestos de aza-piridona.

Descripción

15 Los virus de la familia *Orthomyxoviridae* son virus de ARN monocatenario de sentido negativo. La familia *Orthomyxoviridae* contiene varios géneros, incluyendo el virus de la gripe A, el virus de la gripe B, el virus de la gripe C, el isavirus y el togotovirus. Los virus de la gripe pueden causar infecciones virales respiratorias, incluyendo las infecciones virales del aparato respiratorio superior e inferior. Las infecciones virales respiratorias son una de las principales causas de muerte de millones de personas cada año. Las infecciones virales del aparato respiratorio superior implican la nariz, los senos paranasales, la faringe y/o la laringe. Las infecciones virales del aparato respiratorio inferior implican el sistema respiratorio debajo de las cuerdas vocales, incluida la tráquea, los bronquios primarios y los pulmones.

SUMARIO

Algunas realizaciones descritas aquí se refieren a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1.

25 Otras realizaciones descritas aquí se refieren a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, excipiente, o combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 30. Otras realizaciones descritas aquí se refieren al uso de uno o más compuestos de Fórmula (I) para mejorar o tratar una infección viral por ortomixovirus, como se define en la reivindicación 31. También se describe aquí un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se puede usar para mejorar y/o tratar una infección viral por ortomixovirus. También se describen aquí métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por ortomixovirus, que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el ortomixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se describen aquí métodos para prevenir una infección por ortomixovirus, que pueden incluir administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por ejemplo, la infección viral por ortomixovirus puede ser una infección viral por gripe (tal como la gripe A, B y/o C).

40 También se describen aquí métodos para inhibir la replicación de un ortomixovirus, que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el ortomixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por ejemplo, la infección viral por ortomixovirus puede ser una infección viral por gripe (tal como la gripe A, B y/o C). También se describe aquí un método para inhibir la actividad de endonucleasa de una endonucleasa de gripe, que puede incluir poner en contacto el sitio activo de la endonucleasa con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Estas y otras realizaciones se describen con mayor detalle a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

50 La Figura 1 muestra ejemplos de agentes contra la gripe.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

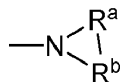
La gripe es un virus de ARN monocatenario de sentido negativo y miembro de la familia *Orthomyxoviridae*. Actualmente hay tres especies de gripe; gripe A, gripe B y gripe C. La gripe A tiene una membrana lipídica derivada de la célula hospedante, que contiene las proteínas hemaglutinina, neuramidasa y M2 que se proyectan desde la superficie del virus. La gripe A se ha clasificado además según la hemaglutinina (H o HA) y la neuramidasa (N). Hay aproximadamente 16 antígenos H (H1 a H16) y 9 antígenos N (N1 a N9). La gripe A incluye varios subtipos, incluyendo H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H7N9, H9N2 y H10N7. La polimerasa del virus de la gripe es un heterotrímero compuesto de tres subunidades, polimerasa ácida (PA), polimerasa básica 1 (PB1) y polimerasa básica 2 (PB2). Esta polimerasa es responsable de la replicación y transcripción del ARN viral en los núcleos de las células infectadas. La subunidad PA contiene el sitio activo de endonucleasa. La actividad de endonucleasa de la PA escinde el ARNm celular, que entonces es utilizado por la subunidad PB1 como cebador para la síntesis de ARNm viral.

Los virus de la gripe pueden transmitirse de persona a persona a través del contacto directo con secreciones infectadas y/o superficies u objetos contaminados. Las complicaciones de una infección viral de gripe incluyen neumonía, bronquitis, deshidratación e infecciones de los senos nasales y de los oídos. Los medicamentos actualmente aprobados por la FDA contra una infección de gripe incluyen un número limitado de inhibidores de neuraminidasas e inhibidores de las proteínas M2. Los ejemplos de inhibidores de neuraminidasas e inhibidores de proteínas M2 aprobados incluyen amantadina, rimantadina, Relenza® (zanamivir, GlaxoSmithKline) y Tamiflu® (oseltamivir, Genentech).

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto normal en la técnica. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término aquí, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

Como se usa aquí, cualquier grupo o grupos "R", tal como, sin limitación, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵ y R⁶, representan sustituyentes que se pueden unir al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o no sustituido. Si dos grupos "R" se describen como "tomados juntos", los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si se indica que R^a y R^b de un grupo NR^aR^b se "toman juntos", se quiere decir que están enlazados covalentemente entre sí para formar un anillo:



Además, si dos grupos "R" se describen como "tomados juntos" con el o los átomos a los que están unidos para formar un anillo como alternativa, los grupos R pueden no estar limitados a las variables o sustituyentes definidos previamente.

Siempre que un grupo se describa como "opcionalmente sustituido", ese grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Del mismo modo, cuando un grupo se describe como "no sustituido o sustituido" si está sustituido, el o los sustituyentes pueden seleccionarse de uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, significa que el grupo "opcionalmente sustituido" o "sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicli(alquilo), hidroxi, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

Como se usa aquí, "C_a a C_b" en el que "a" y "b" son números enteros, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alqueno o alquino, o el número de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo. Es decir, el alquilo, alqueno, alquino, anillo o anillos del cicloalquilo, anillo o anillos del cicloalqueno, anillo o anillos del arilo, anillo o anillos del heteroarilo, o anillo o anillos de heterociclo pueden contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Así, por ejemplo, un grupo "alquilo de C₁ a C₄" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)-. Si no se designan "a" y "b" con respecto a un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo, se debe suponer el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

Como se usa aquí, "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarbonado completamente saturado (sin dobles enlaces o triples). El grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como "1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la

presente definición también cubre la aparición del término “alquilo” en el que no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede designarse como “alquilo de C₁-C₄” o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, “alquilo de C₁-C₄” indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero de ningún modo se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo (lineal y ramificado) y hexilo (lineal y ramificado). El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa aquí, “alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen alenilo, vinilmetilo y etenilo. Un grupo alquenilo puede estar no sustituido o sustituido.

Como se usa aquí, “alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más enlaces triples. Los ejemplos de alquinilos incluyen etinilo y propinilo. Un grupo alquinilo puede estar no sustituido o sustituido.

Como se usa aquí, “cicloalquilo” se refiere a un sistema anular hidrocarbonado mono- o multicíclico completamente saturado (sin dobles enlaces o triples). Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos se pueden unir de manera condensada. Los grupos cicloalquilo pueden contener 3 a 10 átomos en el o los anillos o 3 a 8 átomos en el o los anillos. Un grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero de ningún modo se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa aquí, “cicloalquenilo” se refiere a un sistema anular hidrocarbonado mono- o multicíclico que contiene uno o más dobles enlaces en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizado en todos los anillos (de lo contrario, el grupo sería “arilo”, como se define aquí). Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos se pueden conectar entre sí de manera condensada. Un cicloalquenilo puede contener 3 a 10 átomos en el o los anillos o de 3 a 8 átomos en el o los anillos. Un grupo cicloalquenilo puede estar no sustituido o sustituido.

Como se usa aquí, “arilo” se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico carbocíclico (todo carbono) (incluyendo sistemas anulares condensados en los que dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi completamente deslocalizado en todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo de C₆-C₁₄, un grupo arilo de C₆-C₁₀, o un grupo arilo de C₆. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa aquí, “heteroarilo” se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico (un sistema anular con un sistema de electrones pi completamente deslocalizado) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1 a 5 heteroátomos), es decir, un elemento distinto del carbono, que incluye, pero no se limita a, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el o los anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener 4 a 14 átomos en el o los anillos, 5 a 10 átomos en el o los anillos, o 5 a 6 átomos en el o los anillos. Además, el término “heteroarilo” incluye sistemas anulares condensados en los que dos anillos, tal como al menos un anillo de arilo y al menos un anillo de heteroarilo, o al menos dos anillos de heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos heteroarílicos incluyen, pero no se limitan a, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa aquí, “heterociclilo” o “heteroalíciclilo” se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico y tricíclico, de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros, en el que los átomos de carbono junto con 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema anular. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera que, sin embargo, no se produce un sistema de electrones pi completamente deslocalizado en todos los anillos. El o los heteroátomos son un elemento distinto del carbono que incluye, pero no se limita a, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener además una o más funcionalidades de carbonilo o tiocarbonilo, para hacer que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, y carbamatos cíclicos. Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos se pueden unir de manera condensada. Además, cualquier nitrógeno en un heterociclilo o un heteroalíciclilo puede estar cuaternizado. Los grupos heterociclilo o heteroalíciclilo pueden estar no sustituidos o sustituidos. Los ejemplos de tales grupos “heterociclilo” o “heteroalíciclilo” incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoina, dihidrouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, N-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano,

4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiomorfolina, tiamorfolina sulfona, y sus análogos benzocondensados (por ejemplo, bencimidazolidinona, tetrahydroquinolina y 3,4-metilendioxfenilo).

Como se usa aquí, "aralquilo" y "aril(alquilo)" se refieren a un grupo arilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y/o arilo de un aril(alquilo) puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-fenil(alquilo), 3-fenil(alquilo) y naftil(alquilo).

Como se usa aquí, "heteroaralquilo" y "heteroaril(alquilo)" se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y/o heteroarilo de heteroaril(alquilo) puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2-tienil(alquilo), 3-tienil(alquilo), furil(alquilo), tienil(alquilo), pirrolil(alquilo), piridil(alquilo), isoxazolil(alquilo), imidazolil(alquilo), y sus análogos benzocondensados.

Un "heteroalícicil(alquilo)" y "heterocíclicil(alquilo)" se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalíciclico conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y/o el heterocíclico de un heterocíclicil(alquilo) puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tetrahydro-2H-piran-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propilo), tetrahydro-2H-tiopiran-4-il(metilo), y 1,3-tiazinan-4-il(metilo).

Los "grupos alquileo inferior" son grupos $-CH_2-$ de cadena lineal de unión, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares a través de sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Se puede sustituir un grupo alquileo inferior reemplazando uno o más hidrógenos del grupo alquileo inferior por un sustituyente o sustituyentes enumerados en la definición de "sustituido".

Como se usa aquí, "alcoxi" se refiere a la fórmula $-OR$ en la que R es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocíclicil(alquilo) como se define aquí. Una lista no limitante de alcoxis son metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxí (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa aquí, "acilo" se refiere a un hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, o arilo, conectados, como sustituyentes, a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa aquí, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (por ejemplo, mono-haloalquilo, di-haloalquilo y trihaloalquilo). Dichos grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa aquí, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi de la fórmula $-O-$ alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (por ejemplo, mono-haloalcoxi, di-haloalcoxi y tri-haloalcoxi). Dichos grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo $-SR$ en el que R puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocíclicil(alquilo). Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo $-S(=O)-R$ en el que R puede ser el mismo como se define con respecto al sulfenilo. Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-SO_2R$ en el que R puede ser el mismo como se define con respecto al sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $RC(=O)O-$ en el que R puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocíclicil(alquilo), como se define aquí. Un O-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

Los términos "éster" y "C-carboxi" se refieren a un grupo $-C(=O)OR$ en el que R puede ser el mismo como se define con respecto a O-carboxi. Un éster y un C-carboxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(=S)R$ en el que R puede ser el mismo como se define con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo X_3CSO_2- en el que cada X es un halógeno.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ en el que cada X es un halógeno, y R_A es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocíclicil(alquilo).

El término “amino”, como se usa aquí, se refiere a un grupo -NH_2 .

Como se usa aquí, el término “hidroxi” se refiere a un grupo -OH .

Un grupo “ciano” se refiere a un grupo -CN .

El término “azido”, como se usa aquí, se refiere a un grupo -N_3 .

5 Un grupo “isocianato” se refiere a un grupo -NCO .

Un grupo “tiocianato” se refiere a un grupo -CNS .

Un grupo “isotiocianato” se refiere a un grupo -NCS .

Un grupo “carbonilo” se refiere a un grupo C=O .

10 Un grupo “S-sulfonamido” se refiere a un grupo $\text{-SO}_2\text{N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un S-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “N-sulfonamido” se refiere a un grupo $\text{RSO}_2\text{N(R}_A\text{)-}$ en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

15 Un grupo “O-carbamilo” se refiere a un grupo $\text{-OC(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un O-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

20 Un grupo “N-carbamilo” se refiere a un grupo $\text{“ROC(=O)N(R}_A\text{)-”}$ en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “O-tiocarbamilo” se refiere a un grupo $\text{-OC(=S)N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

25 Un grupo “N-tiocarbamilo” se refiere a un grupo $\text{“ROC(=S)N(R}_A\text{)-”}$ en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “C-amido” se refiere a un grupo $\text{-C(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un C-amido puede estar sustituido o no sustituido.

30 Un grupo “N-amido” se refiere a un grupo $\text{RC(=O)N(R}_A\text{)-}$ en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-amido puede estar sustituido o no sustituido.

La expresión “átomo de halógeno” o “halógeno”, como se usa aquí, significa uno cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

35 Cuando no se especifica el número de sustituyentes (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, “haloalquilo” puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, “alcoxifenilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ ” puede incluir uno o más de los mismos o diferentes grupos alcoxi que contienen uno, dos o tres átomos.

40 Como se usan aquí, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos están, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o la Comisión de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB (véase, Biochem. 11: 942-944 (1972)).

45 Las expresiones “grupo protector” y “grupos protectores”, como se usan aquí, se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se añade a una molécula para evitar que los grupos existentes en la molécula experimenten reacciones químicas no deseadas. Ejemplos de restos de grupos protectores se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973. El resto del grupo protector se puede escoger de tal manera que sea estable a ciertas condiciones de reacción y se elimine fácilmente en una etapa conveniente usando una metodología conocida en la técnica. Una lista no limitante de grupos protectores incluye bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcóxicarbonilos (por ejemplo, t-butoxicarbonilo (BOC), acetilo e isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcóxicarbonilos (por ejemplo, benciloxicarbonilo); metil éter sustituido (por ejemplo, metoximetil éter y tetrahidropirani éter); etil éter

sustituido; un bencil éter sustituido; sililos (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tri-*iso*-propilsililoximetilo, [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo y t-butildifenilsililo); ésteres (por ejemplo, éster de benzoato); carbonatos (por ejemplo, metoximetilcarbonato); sulfonatos (por ejemplo, tosilato y mesilato); cetil acíclico (por ejemplo, dimetil acetal y diisopropil acetal); cetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-dioxano y 1,3-dioxolano); acetal acíclico; acetal cíclico; hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; ditiacetales (tanto cíclicos como acíclicos); ditiocetales (tanto cíclicos como acíclicos) (por ejemplo, S,S'-dimetilo, S,S'-dietilo, S,S'-diisopropilo, 1,3-ditiano y 1,3-ditiolano); ortoésteres (incluyendo ortoésteres cíclicos, tales como ortoformiatos cíclicos); carbamatos (por ejemplo, N-fenilcarbamato) y grupos triarilmetilo (por ejemplo, tritilo, monometoxitritilo (MMTr), 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr), y 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr); y los descritos aquí).

"Grupo saliente", como se usa aquí, se refiere a cualquier átomo o resto que es capaz de ser desplazado por otro átomo o resto en una reacción química. Más específicamente, en algunas realizaciones, "grupo saliente" se refiere al átomo o resto que se desplaza en una reacción de sustitución nucleófila. En algunas realizaciones, "grupos salientes" son cualesquiera átomos o restos que son bases conjugadas de ácidos fuertes. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tosilatos, mesilatos, trifluoroacetatos y halógenos (por ejemplo, I, Br y Cl). Se pueden encontrar características no limitativas y ejemplos de grupos salientes, por ejemplo, en Organic Chemistry, 2d ed., Francis Carey (1992), páginas 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2d ed., Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981), páginas 169-171; y Organic Chemistry, 5ª ed., John McMurry (2000), páginas 398 y 408.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra, y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido halohídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina de C₁-C₇, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

Los términos y frases utilizados en esta solicitud, y las variaciones de los mismos, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se indique expresamente lo contrario, deben interpretarse como abiertos y no como limitativos. Como ejemplos de lo anterior, el término "incluyendo" debe leerse en el sentido de "incluyendo, sin limitación", "incluyendo pero no limitado a", o similares; el término "que comprende", como se usa aquí, es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "que se caracteriza por", e incluye o es abierto y no excluye elementos o etapas del método adicionales no citados; el término "que tiene" debe interpretarse como "que tiene al menos"; el término "incluye" debe interpretarse como "incluye pero no se limita a"; el término "ejemplo" se usa para proporcionar casos ejemplares del apartado en cuestión, no una lista exhaustiva o limitante del mismo; y el uso de términos como "preferiblemente", "preferido", "deseado", o "deseable", y las palabras de significado similar no deben entenderse como que implican que ciertas características son críticas, esenciales o incluso importantes para la estructura o función, sino que, en cambio, simplemente pretende resaltar características alternativas o adicionales que pueden o no ser utilizadas en una realización particular. Además, la expresión "que comprende" debe interpretarse como sinónimo de las expresiones "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se usa en el contexto de un procedimiento, el término "que comprende" significa que el procedimiento incluye al menos las etapas citadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, la expresión "que comprende" significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye al menos las características o componentes mencionados, pero también puede incluir características o componentes adicionales. Del mismo modo, un grupo de elementos vinculados con la conjunción "y" no debe leerse como que requiere que todos y cada uno de esos elementos estén presentes en la agrupación, sino que debe leerse como "y/o", a menos que se indique expresamente lo contrario. Del mismo modo, un grupo de elementos vinculados con la conjunción "o" no debe leerse como que requiere exclusividad mutua entre ese grupo, sino que debe leerse como "y/o", a menos que se indique expresamente lo contrario.

Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular aquí, los que tienen experiencia en la técnica pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea apropiado para el contexto y/o la aplicación. Las diversas permutaciones en singular/plural pueden establecerse expresamente aquí en aras de la claridad. El artículo indefinido "un" o "una" no excluye una pluralidad. Un único procesador u otra unidad puede cumplir las funciones de varios elementos enumerados en las reivindicaciones. El mero hecho de que ciertas medidas se mencionen en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que una combinación de estas medidas no se pueda utilizar con ventaja. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitante del alcance.

Se entiende que, en cualquier compuesto descrito aquí que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S, o una mezcla de los mismos. De este modo, los compuestos proporcionados aquí pueden ser

enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, mezcla racémica, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos, o una mezcla estereoisomérica. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito aquí que tenga uno o más dobles enlaces que generen isómeros geométricos que puedan definirse como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z, o una mezcla de los mismos.

- 5 Debe entenderse que cuando los compuestos descritos aquí tienen valencias sin completar, entonces las valencias deben completarse con hidrógenos o isótopos de los mismos, por ejemplo hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

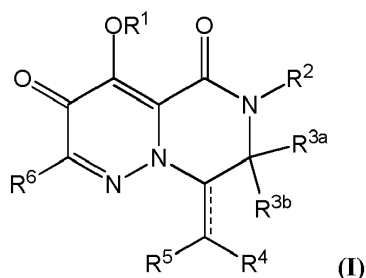
Se entiende que los compuestos descritos aquí pueden marcarse isotópicamente. La sustitución con isótopos tal como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, un aumento *in vivo* de la vida media o requisitos de dosis reducidas. Cada elemento químico como se representa en una estructura de compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura de compuesto, se puede describir explícitamente o se puede entender que está presente un átomo de hidrógeno en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluyendo, pero no se limitan a, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). De este modo, la referencia aquí a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Se entiende que los métodos y combinaciones descritos aquí incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento de cristales de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos aquí existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, o similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos aquí existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, o similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados aquí pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de los compuestos y métodos proporcionados aquí.

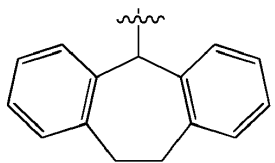
Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo, está comprendido dentro de las realizaciones.

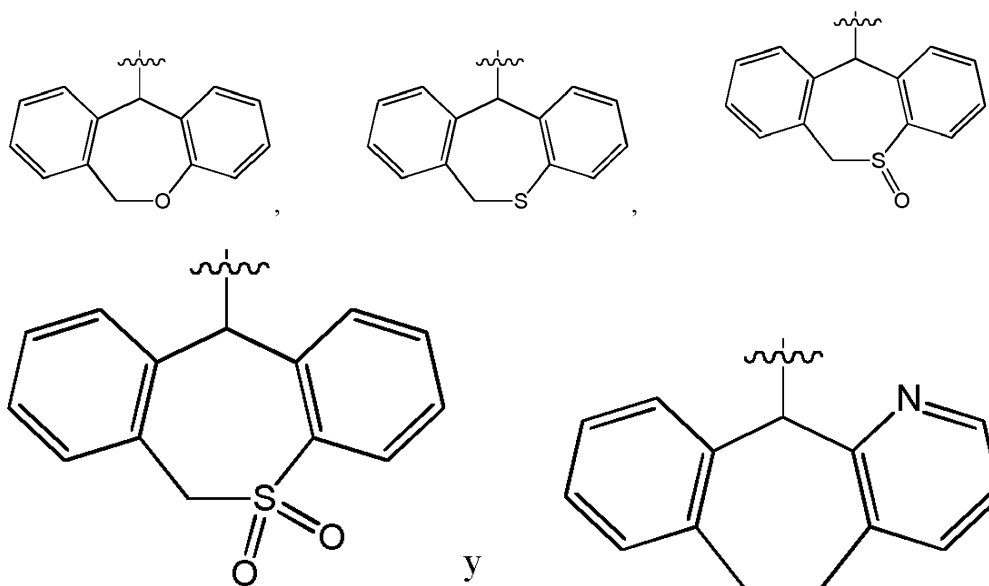
30 Compuestos

Algunas realizaciones descritas aquí se refieren a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

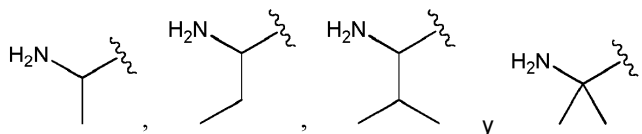


35 en la que: ----- es un enlace sencillo o doble enlace; R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ no sustituido, -C(=O)Y¹, -C(=O)-O-Y¹, -(CH₂)-O-C(=O)-Y¹, -(CH₂)-O-C(=O)-O-Y¹, -(CHCH₃)-O-C(=O)-Y¹ y -(CHCH₃)-O-C(=O)-O-Y¹; R² se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido; R³ᵃ y R³ᵇ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ no sustituido; R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heteroaril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido; o R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un resto opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:

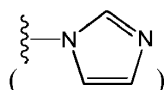




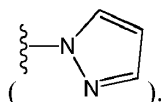
- 5 R^6 se selecciona de hidrógeno o alquilo de C_{1-6} no sustituido; e Y^1 se selecciona de un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo amino monosustituido, un grupo amino disustituido,



- 10 en la que, cuando un grupo está sustituido, el grupo indicado está sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino
- 15 disustituido, en la que los grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), alcoxi, acilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo y haloalcoxi están cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos individual e independientemente seleccionados de alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino
- 20 sustituido y un grupo amino disustituido.
- 25 Diversos grupos pueden estar presentes para R^4 y R^5 . En algunas realizaciones, R^4 puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido. Cuando el anillo de fenilo está sustituido, puede estar sustituido 1, 2 o 3 o más veces. Cuando R^4 es un fenilo monosustituido, el fenilo monosustituido puede estar orto-sustituido, meta-sustituido o para-sustituido. En otras realizaciones, R^4 puede ser un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^4 puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. El anillo de fenilo del grupo bencilo puede estar no sustituido o sustituido 1, 2 o 3 o más veces. En todavía otras realizaciones, R^4 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 puede ser un heteroaril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido. Los ejemplos de heteroarilos opcionalmente sustituidos incluyen, pero no se limitan a,
- 30 un imidazol opcionalmente sustituido

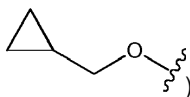


- 35 y un pirazol opcionalmente sustituido

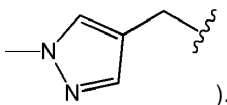


El anillo heteroarílico de un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heteroaril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 o más sustituyentes.

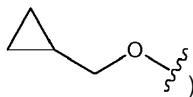
En algunas realizaciones, incluyendo las del párrafo anterior, R⁵ puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R⁵ puede ser un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido. Cuando R⁵ es un fenilo monosustituido, el fenilo monosustituido puede estar orto-sustituido, meta-sustituido o para-sustituido. En todavía otras realizaciones, R⁵ puede ser un aril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido, tal como un bencilo opcionalmente sustituido. El arilo opcionalmente sustituido y el anillo de arilo de un aril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1, 2 o 3 o más sustituyentes. En todavía otras realizaciones, R⁴ puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R⁴ puede ser un piridinilo opcionalmente sustituido, un imidazolilo opcionalmente sustituido, o un pirazolilo opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones más, R⁴ es un heteroaril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, el heteroarilo opcionalmente sustituido y el heteroaril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido pueden estar sustituidos 1, 2 o 3 o más veces. En algunas realizaciones, R⁴ y/o R⁵ pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halo (tal como fluoro, cloro y yodo), alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo), alquilino de C₂₋₄, un haloalquilo (tal como CF₃), hidroxi, alcoxi de C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, ciclopropoxi y



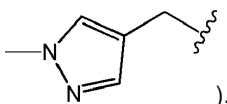
y un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido), ciano, NC-(CH₂)-, H₂N-C(=O)-(CH₂)-, O-amido(CH₂)-, y un heteroarilo opcionalmente sustituido (alquilo de C₁₋₆) (tal como



En algunas realizaciones, R⁴ y R⁵ pueden ser, cada uno, un fenilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R⁴ y R⁵ pueden ser, cada uno, un fenilo sustituido, sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo (tal como fluoro, cloro y yodo), alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo), alquilino de C₂₋₄, un haloalquilo (tal como CF₃), hidroxi, alcoxi de C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, ciclopropoxi y



y un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido), ciano, NC (alquilo de C₁₋₄) (por ejemplo, NC-(CH₂)-, O-amido(alquilo de C₁₋₄) (por ejemplo, H₂N-C(=O)-(CH₂)-, y un heteroaril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido (tal como

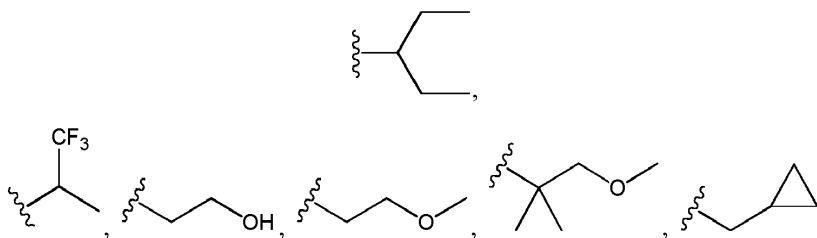


En algunas realizaciones, R⁴ y R⁵ pueden ser, cada uno, un fenilo deuterado. El fenilo deuterado puede incluir uno o más deuterios (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 deuterios). En algunas realizaciones, R⁴ y R⁵ pueden ser iguales. Por ejemplo, R⁴ y R⁵ pueden ser ambos un fenilo no sustituido. En otras realizaciones, R⁴ y R⁵ pueden ser diferentes. Como ejemplo, R⁴ puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido (tal como un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido), y R⁵ puede ser un arilo opcionalmente sustituido (tal como un fenilo opcionalmente sustituido). Como otro ejemplo, R⁴ puede ser un arilo opcionalmente sustituido (tal como un fenilo opcionalmente sustituido), y R⁵ puede ser un aril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido (tal como un bencilo opcionalmente sustituido).

En lugar de ser grupos separados, R⁴ y R⁵ pueden tomarse juntos para formar un grupo anular tricíclico opcionalmente sustituido seleccionado del grupo mencionado anteriormente. Cuando se sustituye, uno o más de los anillos se pueden sustituir una o más veces. Se pueden sustituir diversos grupos en un grupo anular heterocíclico tricíclico opcionalmente sustituido seleccionado del grupo mencionado anteriormente, tal como halógeno (tal como fluoro, cloro y yodo) y/o alquilo de C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo y terc-butilo).

En algunas realizaciones, R^2 puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^2 puede ser un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 puede ser un alquilo de C_{1-6} no sustituido. El alquilo de C_{1-6} puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (lineal o ramificado) o hexilo (lineal o ramificado). En algunas realizaciones, R^2 puede ser un alquilo de C_{1-6} sustituido. Diversos sustituyentes pueden sustituir el alquilo de C_{1-6} de R^2 . En algunas realizaciones, el alquilo de C_{1-6} sustituido de R^2 se puede sustituir una o más veces con un sustituyente seleccionado de halógeno, haloalquilo (tal como CF_3), hidroxilo y alcoxi. Cuando está sustituido, en algunas realizaciones, el uno o más sustituyentes en R^2 puede no estar presente en el carbono más cercano al nitrógeno del sistema anular condensado. Cuando R^2 está sustituido en el carbono unido al carbono más cercano al nitrógeno del sistema anular condensado de Fórmula (I), el carbono puede ser un centro quiral. En algunas realizaciones, el centro quiral puede ser un centro quiral (*S*). En otras realizaciones, el centro quiral puede ser un centro quiral (*R*).

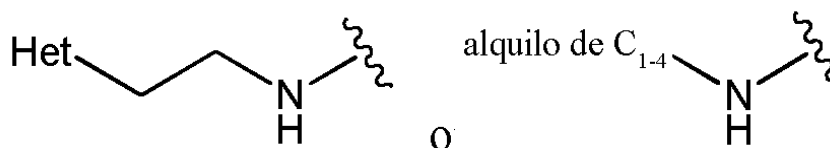
En algunas realizaciones, R^2 puede ser un cicloalquil(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^2 puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^2 puede ser un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, tal como un bencilo opcionalmente sustituido. El anillo de fenilo del anillo de bencilo puede estar sustituido 1, 2 o 3 o más veces. Cuando el anillo de fenilo del grupo bencilo está monosustituido, el anillo de fenilo puede estar sustituido en la posición orto, meta o para. En todavía otras realizaciones, R^2 puede ser un heteroaril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones más, R^2 puede ser un heterociclil(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido. Ejemplos de los grupos R^2 incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,



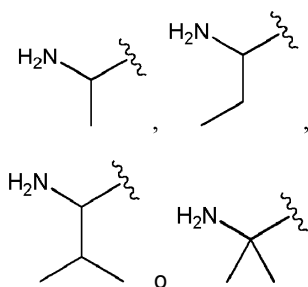
tetrahidro-2H-pirano y bencilo.

Diversos grupos pueden estar presentes en la posición R^1 . En algunas realizaciones, R^1 puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^1 puede ser un alquilo de C_{1-4} no sustituido. Por ejemplo, R^1 puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo y t-butilo. En todavía otras realizaciones, R^1 puede ser un grupo que *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto de Fórmula (I), en el que R^1 es hidrógeno o está ausente. Los expertos en la técnica entienden que cuando R^1 está ausente, el oxígeno adyacente a R^1 puede poseer una carga negativa asociada. Ejemplos de restos R^1 que son capaces de proporcionar un compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno o está ausente, incluyen $-C(=O)Y^1$ y $-C(=O)-O-Y^1$. Ejemplos adicionales de restos R^1 que son capaces de proporcionar un compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno o está ausente, incluyen $-(CH_2)-O-C(=O)-Y^1$, $-(CH_2)-O-C(=O)-O-Y^1$, $-(CHCH_3)-O-C(=O)-Y^1$ o $-(CHCH_3)-O-C(=O)-O-Y^1$. En algunas realizaciones, R^1 puede ser un grupo que se escinde enzimáticamente para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), en la que R^1 es hidrógeno o está ausente.

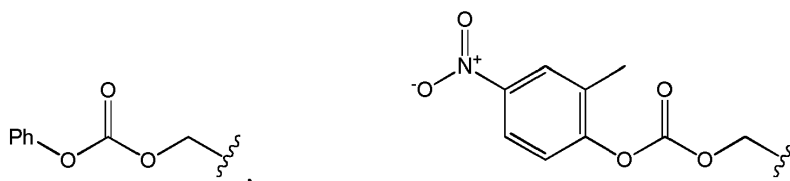
Como se describe aquí, Y^1 puede ser una variedad de sustituyentes. En algunas realizaciones, Y^1 puede ser un alquilo de C_{1-6} sustituido. En otras realizaciones, Y^1 puede ser un alquilo de C_{1-6} sustituido. En todavía otras realizaciones, Y^1 puede ser un cicloalquilo de C_{3-6} sustituido. En aún otras realizaciones más, Y^1 puede ser un cicloalquilo de C_{3-6} no sustituido. En algunas realizaciones, Y^1 puede ser un arilo sustituido (por ejemplo, un fenilo sustituido). En otras realizaciones, Y^1 puede ser un arilo no sustituido (por ejemplo, un fenilo no sustituido). En todavía otras realizaciones, Y^1 puede ser un heteroarilo sustituido (tal como un heteroarilo monocíclico sustituido). En aún otras realizaciones más, Y^1 puede ser un heteroarilo no sustituido (tal como un heteroarilo no sustituido). En algunas realizaciones, Y^1 puede ser un heterociclilo sustituido (tal como un heterociclilo monocíclico sustituido). En otras realizaciones, Y^1 puede ser un heterociclilo no sustituido (tal como un heterociclilo no sustituido). En todavía otras realizaciones, Y^1 puede ser un grupo amino monosustituido. Por ejemplo, el grupo amino monosustituido puede ser



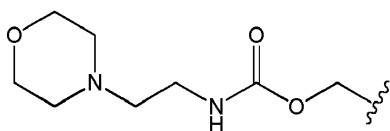
en el que Het puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones más, Y^1 puede ser un grupo amino disustituido. En algunas realizaciones, Y^1 puede ser:



Grupos ejemplares para R^1 incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



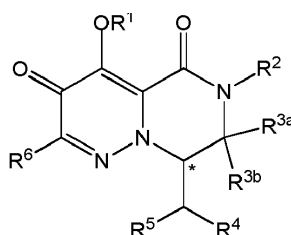
5 y



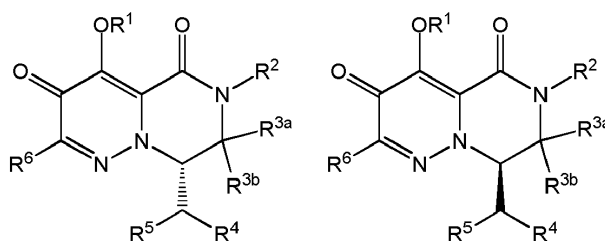
Diversos sustituyentes pueden estar presentes en los anillos condensados de Fórmula (I). Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^6 puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^6 puede ser alquilo de C_{1-6} no sustituido. Por ejemplo, R^6 puede ser metilo, etilo, propilo (lineal o ramificado), butilo (lineal o ramificado), pentilo (lineal o ramificado) o hexilo (lineal o ramificado).

En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} pueden ser independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} no sustituido. En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones, al menos uno de R^{3a} y R^{3b} puede ser un alquilo de C_{1-4} no sustituido. Por ejemplo, uno o ambos de R^{3a} y R^{3b} puede ser un alquilo de C_{1-4} no sustituido. En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} pueden ser ambos un alquilo de C_{1-4} no sustituido, por ejemplo, tanto R^{3a} como R^{3b} pueden ser metilo. En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} pueden ser iguales. En otras realizaciones, R^{3a} y R^{3b} pueden ser diferentes.

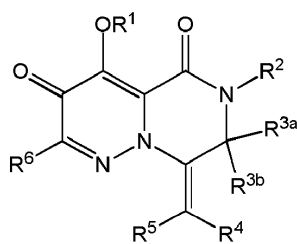
En algunas realizaciones, ----- puede ser un enlace sencillo de modo que un compuesto de Fórmula (I) tenga la estructura



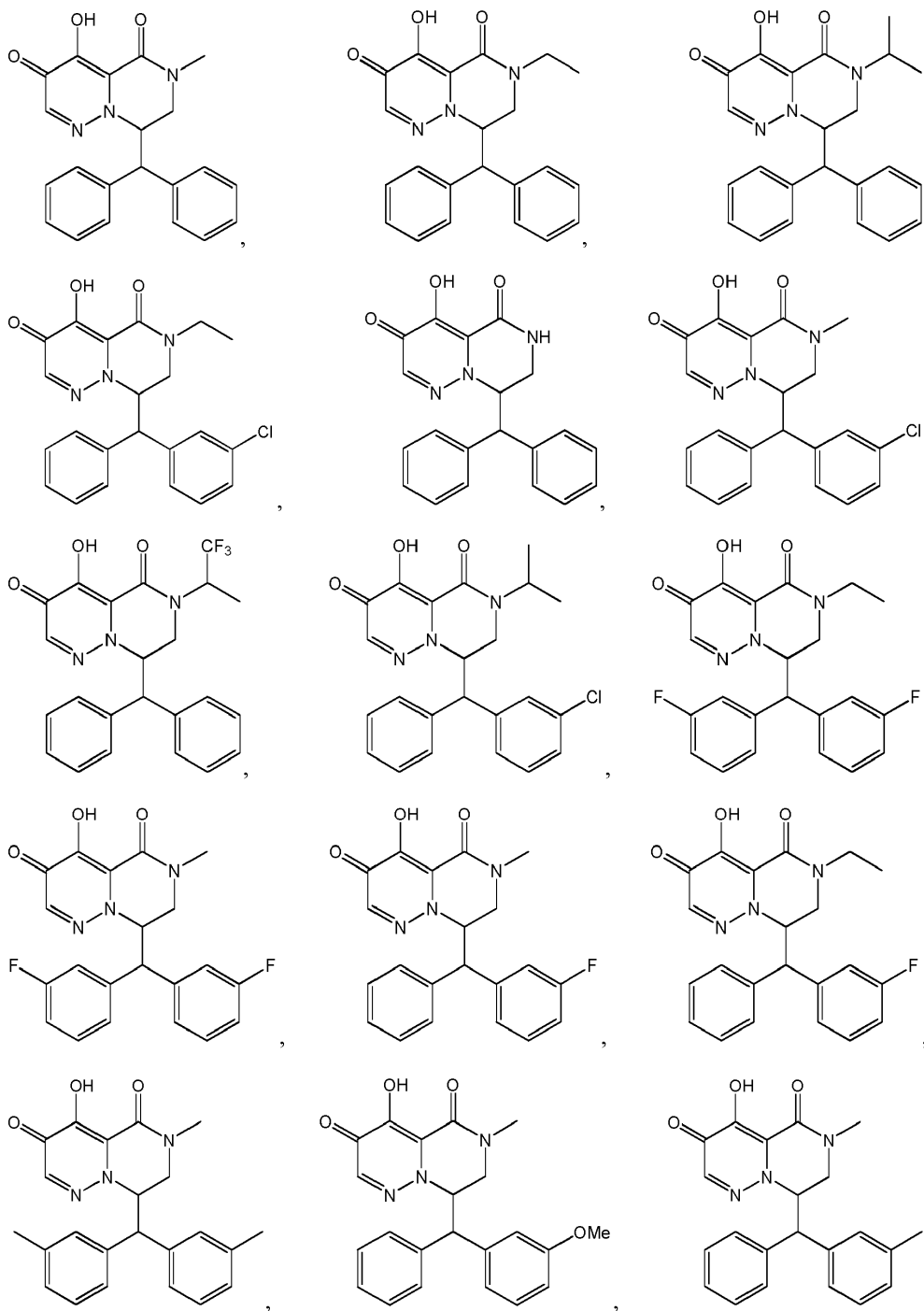
20 Cuando ----- es un enlace sencillo, el enlace indicado con un * puede ser un centro quiral (*S*) o un centro quiral (*R*) como se muestra aquí:



En otras realizaciones, ----- puede ser un doble enlace de modo que un compuesto de Fórmula (I) tenga la estructura

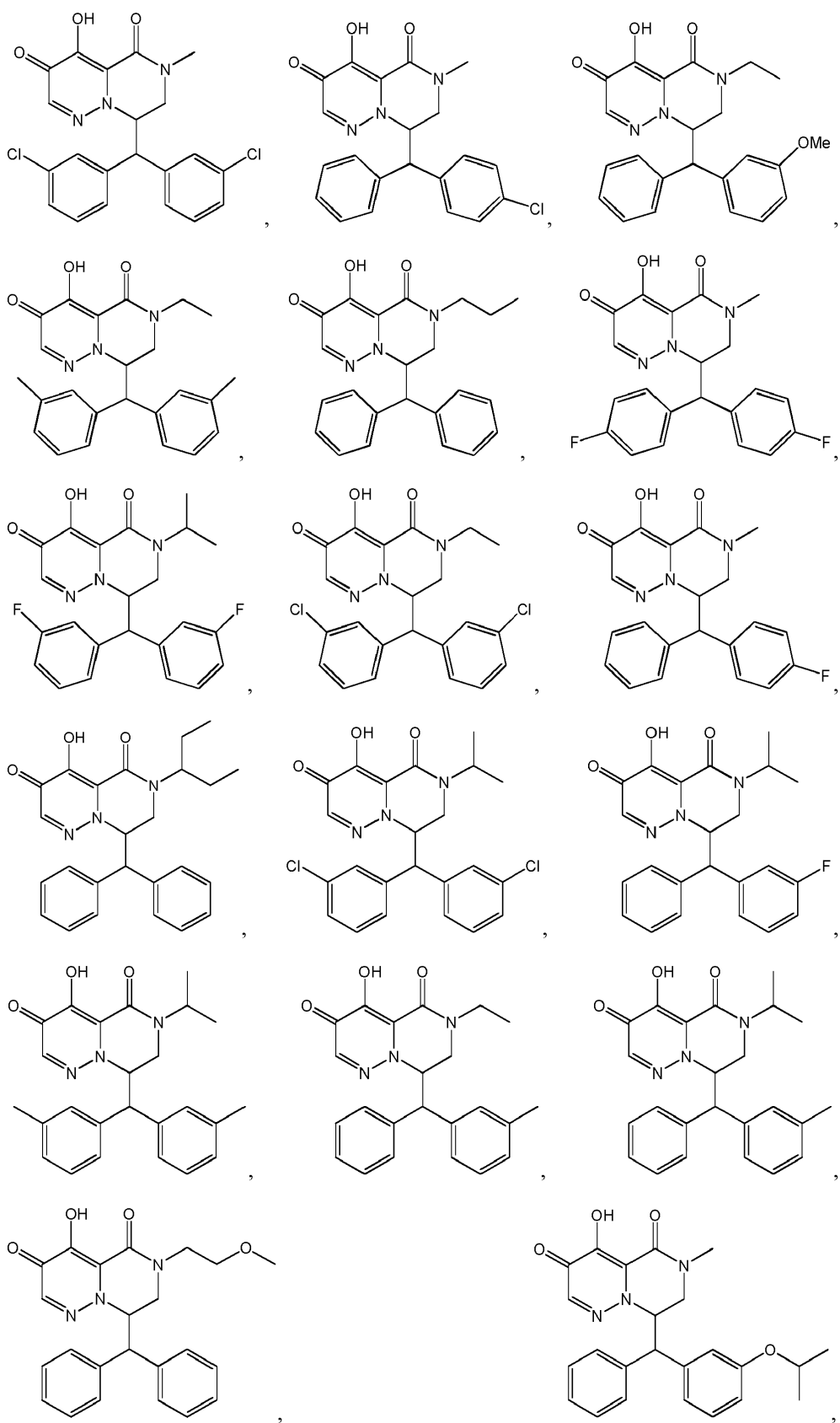


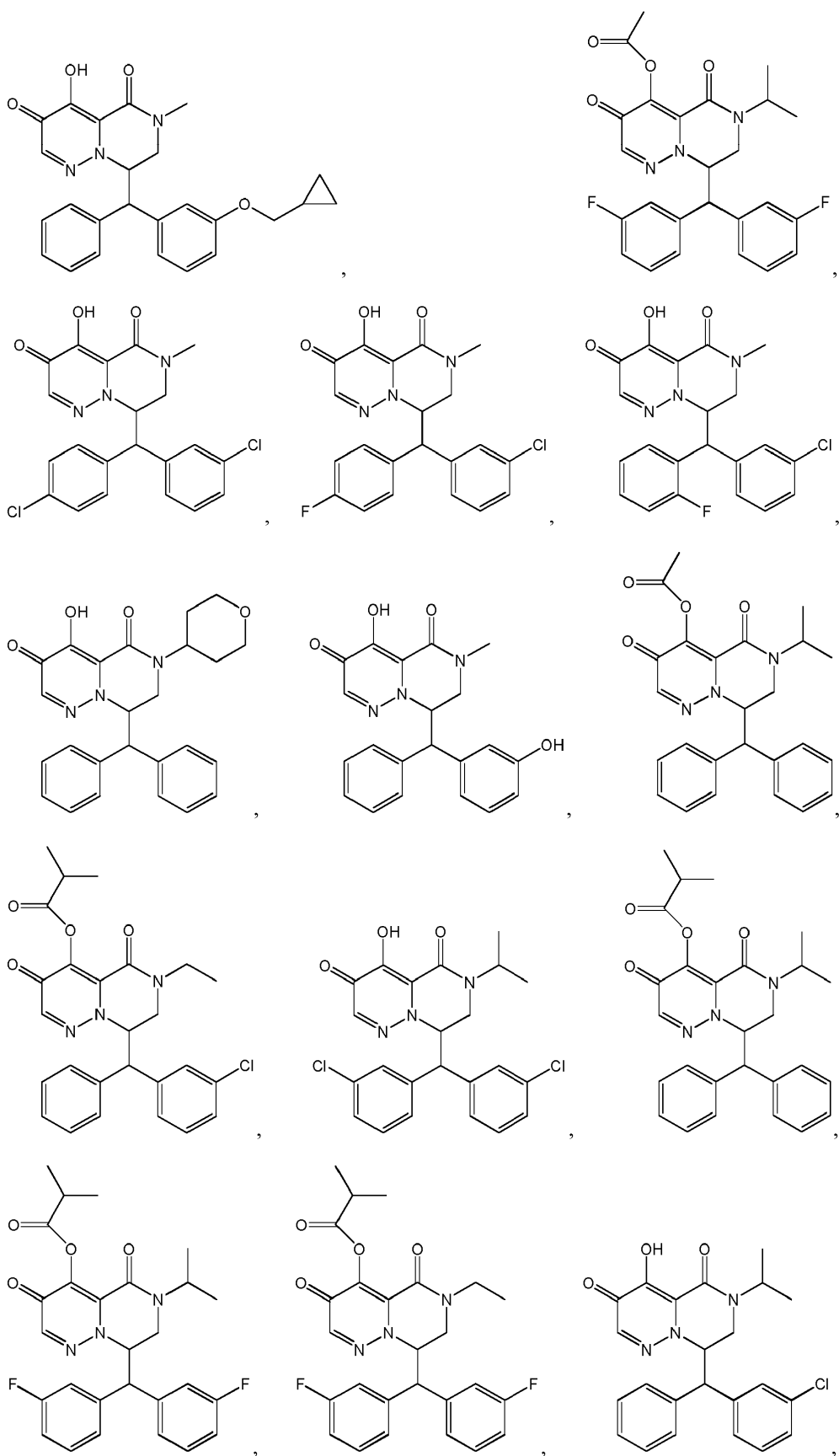
Los ejemplos de compuestos de Fórmula (I) incluyen los siguientes:

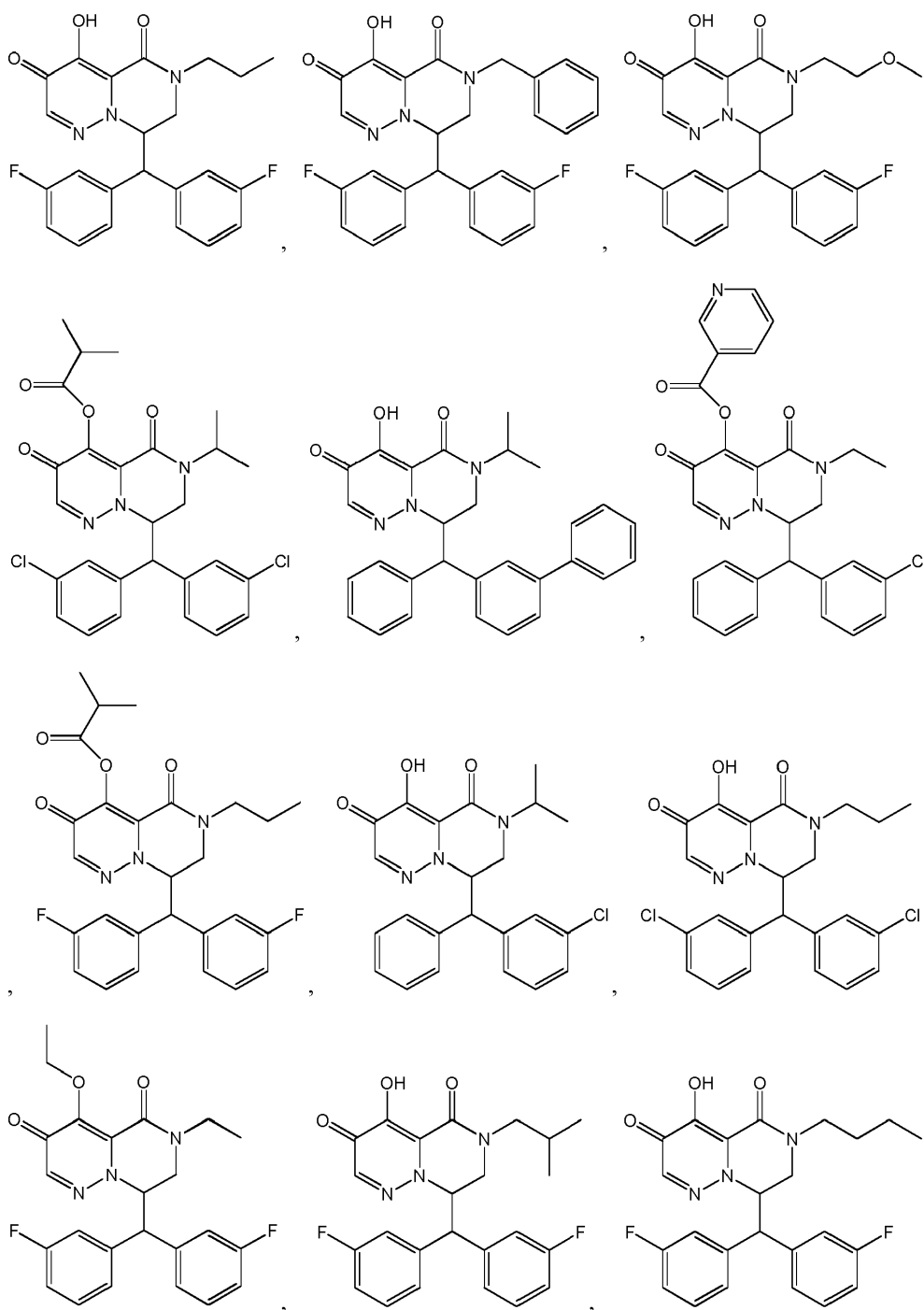


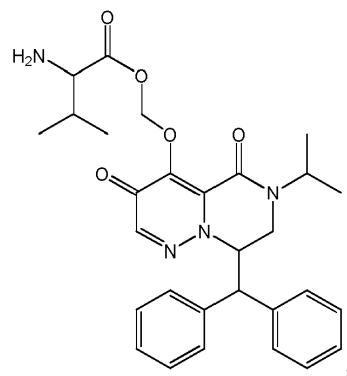
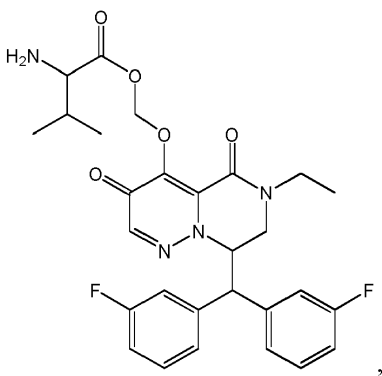
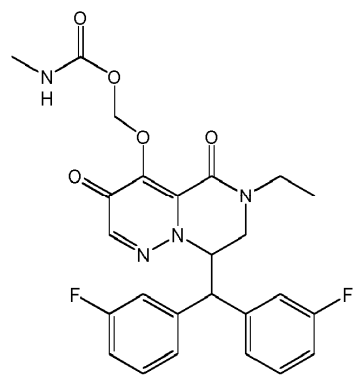
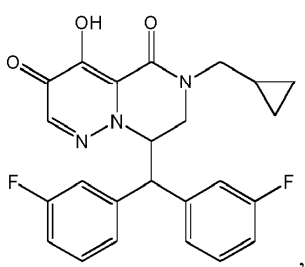
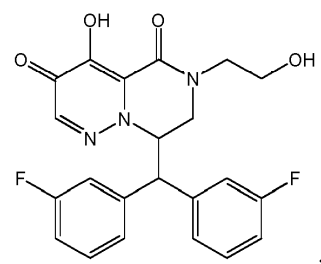
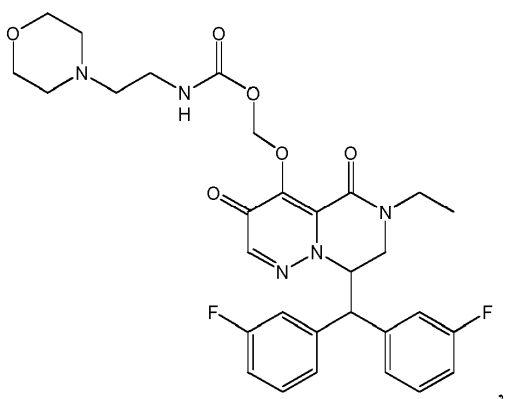
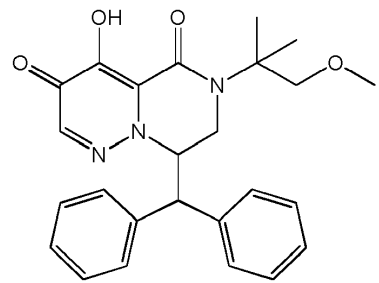
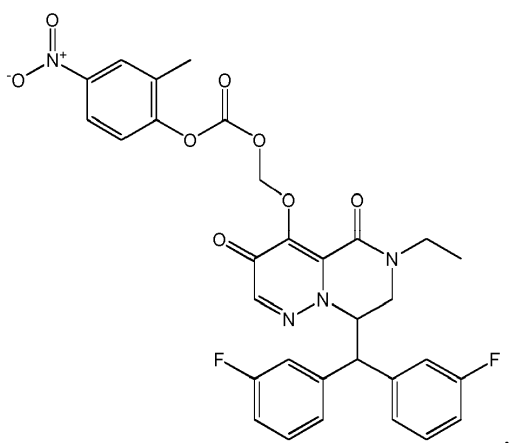
5

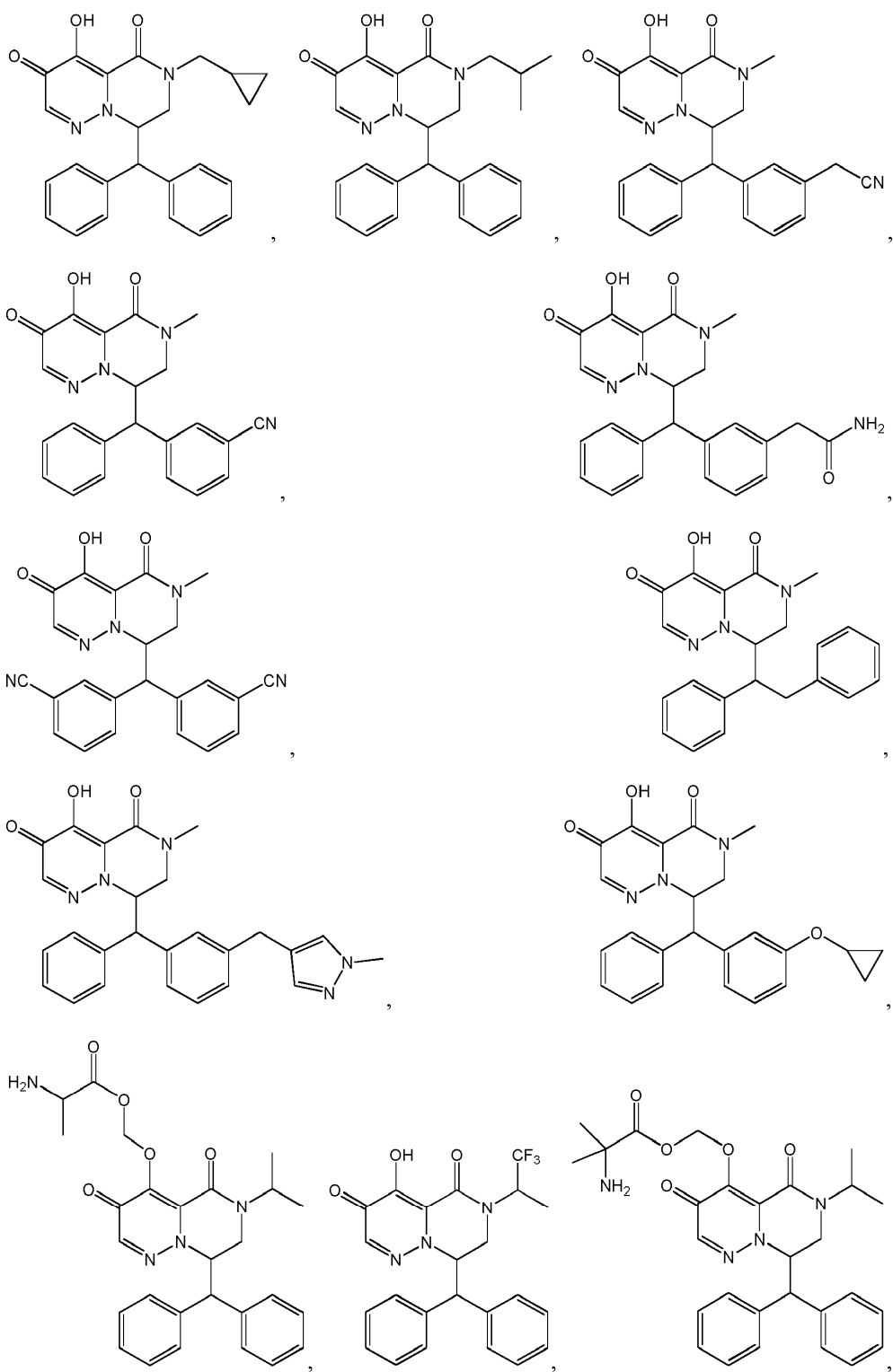
10

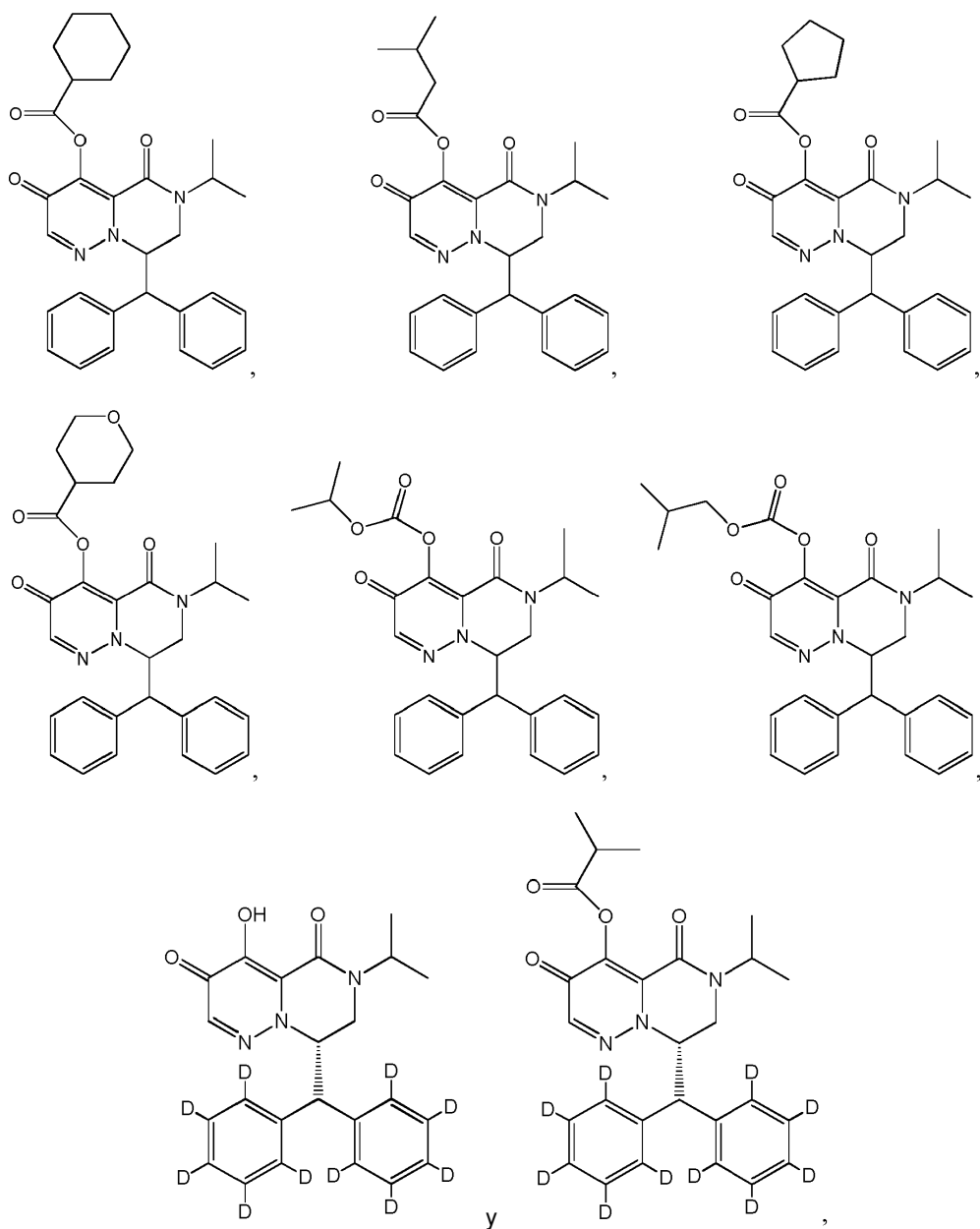






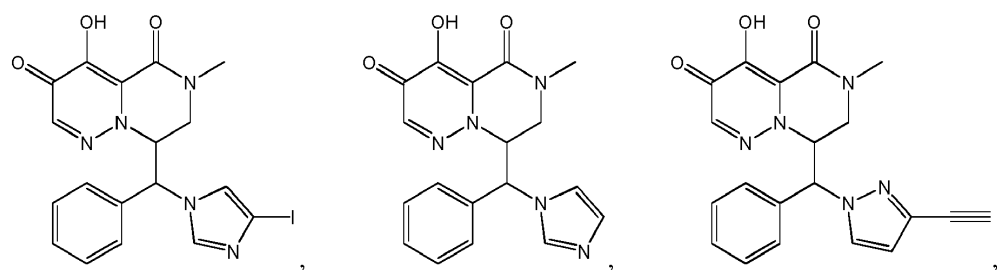


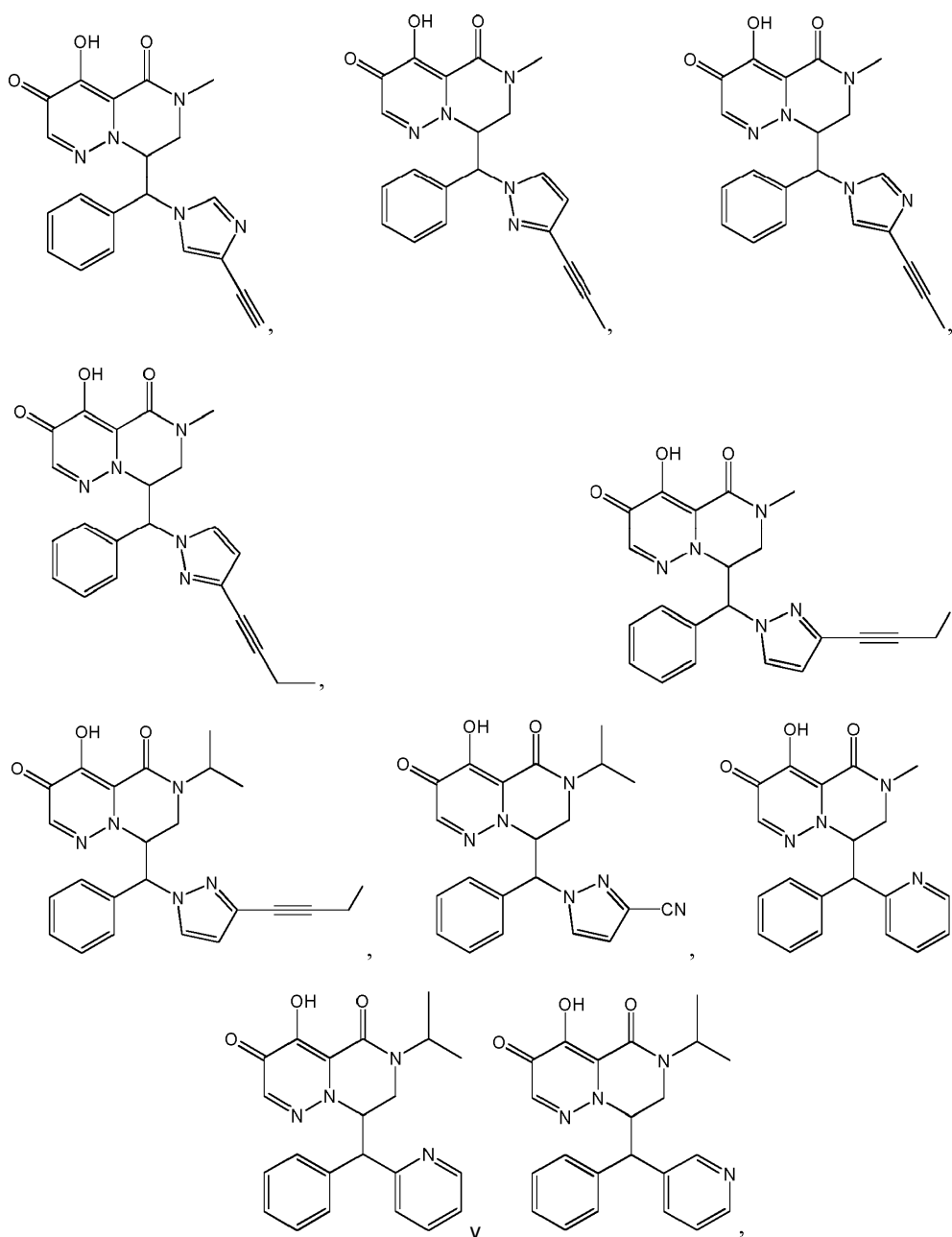




o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

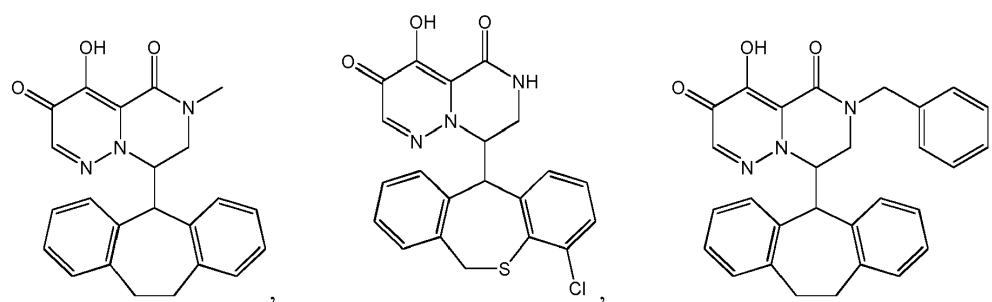
Ejemplos adicionales de compuestos de Fórmula (I) incluyen los siguientes:

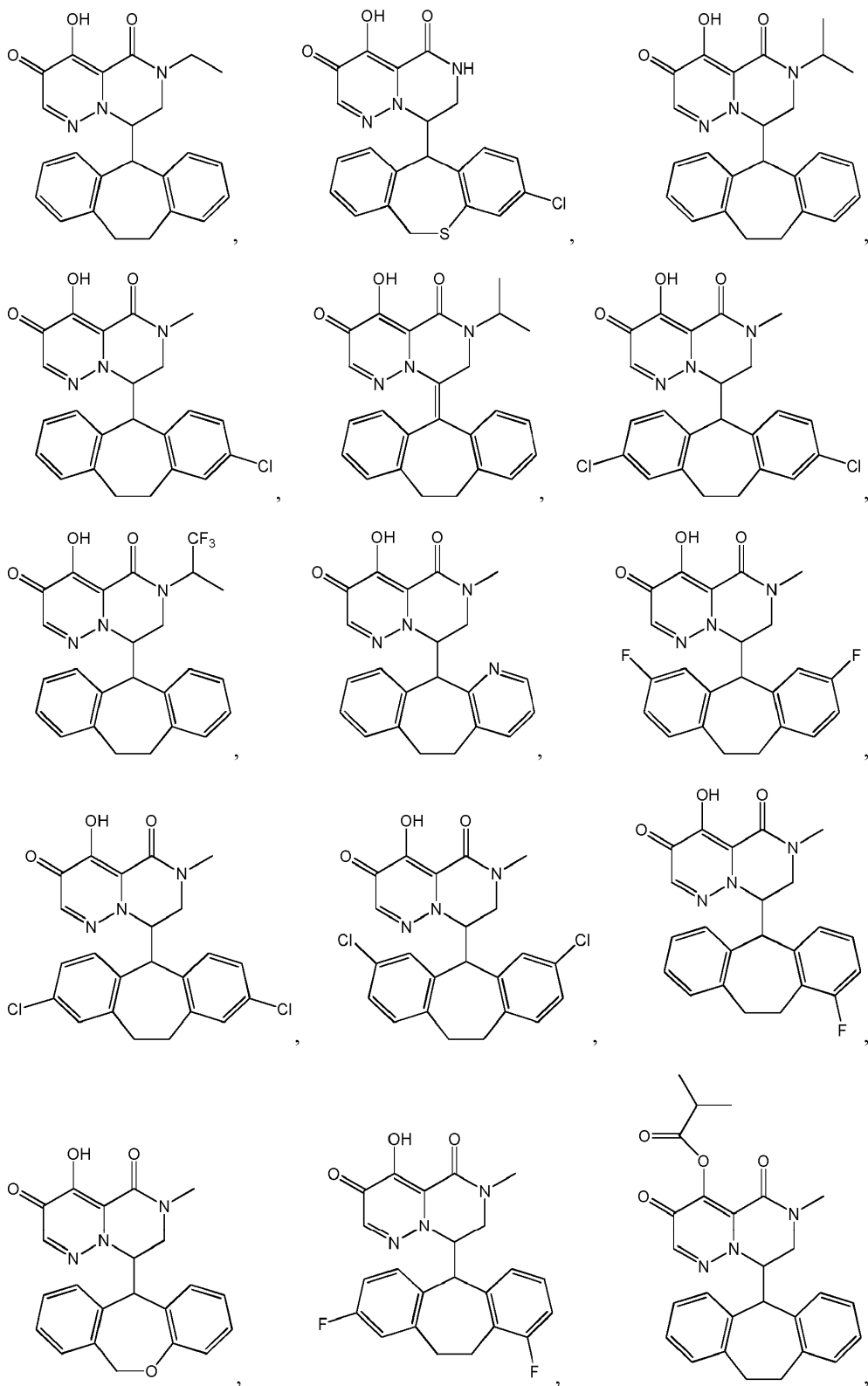


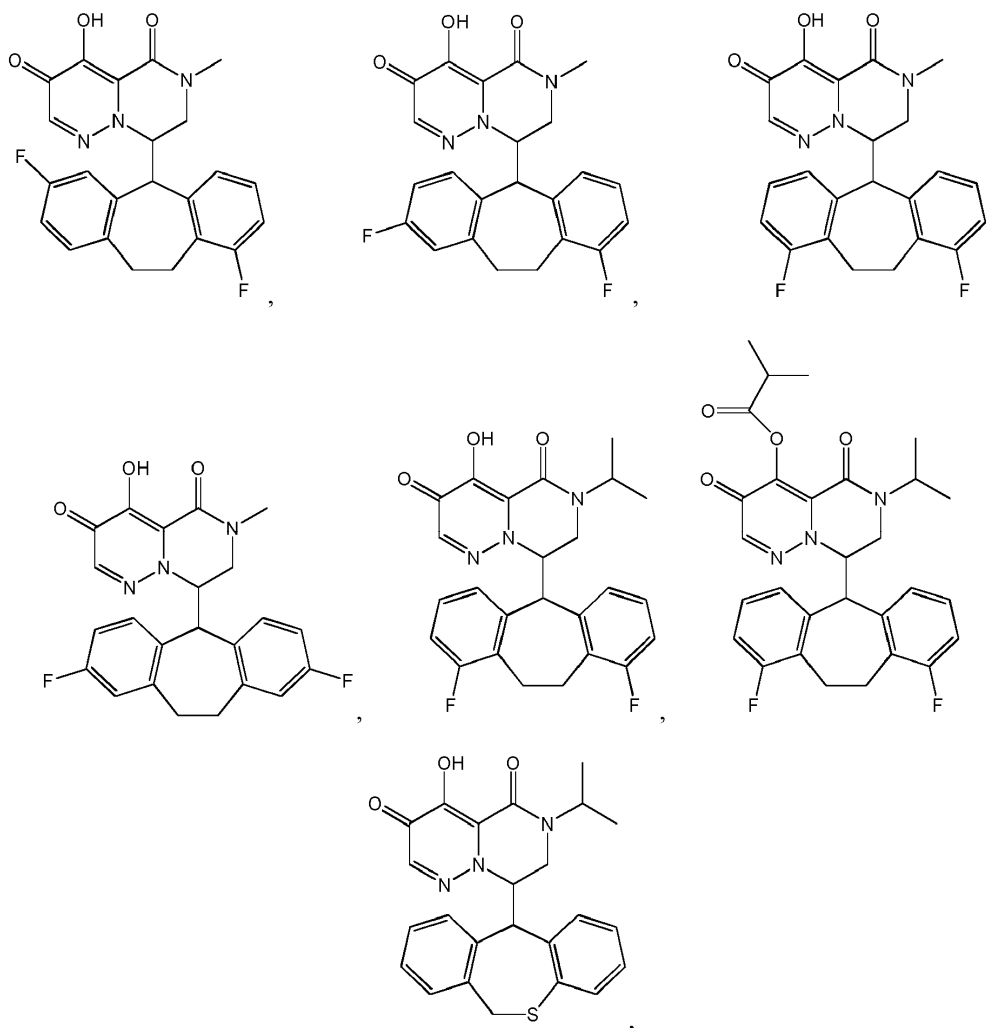


o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

Los ejemplos de compuestos de Fórmula (I) también incluyen los siguientes:



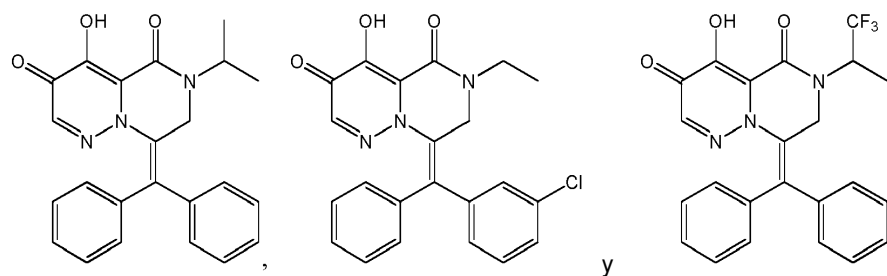




y

o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

Otros ejemplos de compuestos de Fórmula (I) incluyen los siguientes:



y

o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

Como se describe aquí, en cualquier posición de un compuesto de Fórmula (I) que tiene un hidrógeno, el hidrógeno puede ser un isótopo de hidrógeno, tal como el hidrógeno-2 (deuterio). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (Ia). Algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula (Ia) se proporcionan en la Tabla A.

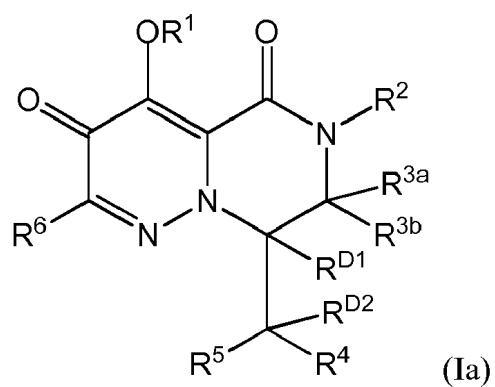


Tabla A

R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	No. de deuterios en R ⁴	R ⁵	No. de deuterios en R ⁵
D	D	D	D	D	fenilo	0	fenilo	0
H	D	D	D	D	fenilo	0	fenilo	0
D	H	D	D	D	fenilo	0	fenilo	0
D	D	H	D	D	fenilo	0	fenilo	0
D	D	D	H	D	fenilo	0	fenilo	0
D	D	D	D	H	fenilo	0	fenilo	0
H	H	D	D	D	fenilo	0	fenilo	0
H	D	H	D	D	fenilo	0	fenilo	0
H	D	D	H	D	fenilo	0	fenilo	0
H	D	D	D	H	fenilo	0	fenilo	0
D	H	H	D	D	fenilo	0	fenilo	0
D	H	D	H	D	fenilo	0	fenilo	0
D	H	D	D	H	fenilo	0	fenilo	0
D	D	H	H	D	fenilo	0	fenilo	0
D	D	H	D	H	fenilo	0	fenilo	0
D	D	D	H	H	fenilo	0	fenilo	0
H	H	H	D	D	fenilo	0	fenilo	0
H	H	D	H	D	fenilo	0	fenilo	0
H	H	D	D	H	fenilo	0	fenilo	0
D	H	H	H	D	fenilo	0	fenilo	0
D	H	H	D	H	fenilo	0	fenilo	0
D	D	H	H	H	fenilo	0	fenilo	0
D	H	H	H	H	fenilo	0	fenilo	0
H	D	H	H	H	fenilo	0	fenilo	0

ES 2 821 394 T3

R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	No. de deuterios en R ⁴	R ⁵	No. de deuterios en R ⁵
H	H	D	H	H	fenilo	0	fenilo	0
H	H	H	D	H	fenilo	0	fenilo	0
H	H	H	H	D	fenilo	0	fenilo	0
H	H	H	H	H	fenilo	0	fenilo	0
D	D	D	D	D	fenilo	1	fenilo	1
H	D	D	D	D	fenilo	1	fenilo	1
D	H	D	D	D	fenilo	1	fenilo	1
D	D	H	D	D	fenilo	1	fenilo	1
D	D	D	H	D	fenilo	1	fenilo	1
D	D	D	D	H	fenilo	1	fenilo	1
H	H	D	D	D	fenilo	1	fenilo	1
H	D	H	D	D	fenilo	1	fenilo	1
H	D	D	H	D	fenilo	1	fenilo	1
H	D	D	D	H	fenilo	1	fenilo	1
D	H	H	D	D	fenilo	1	fenilo	1
D	H	D	H	D	fenilo	1	fenilo	1
D	H	D	D	H	fenilo	1	fenilo	1
D	D	H	H	D	fenilo	1	fenilo	1
D	D	H	D	H	fenilo	1	fenilo	1
D	D	D	H	H	fenilo	1	fenilo	1
H	H	H	D	D	fenilo	1	fenilo	1
H	H	D	H	D	fenilo	1	fenilo	1
H	H	D	D	H	fenilo	1	fenilo	1
D	H	H	H	D	fenilo	1	fenilo	1
D	H	H	D	H	fenilo	1	fenilo	1
D	D	H	H	H	fenilo	1	fenilo	1
D	H	H	H	H	fenilo	1	fenilo	1
H	D	H	H	H	fenilo	1	fenilo	1
H	H	D	H	H	fenilo	1	fenilo	1
H	H	H	D	H	fenilo	1	fenilo	1
H	H	H	H	D	fenilo	1	fenilo	1
H	H	H	H	H	fenilo	1	fenilo	1
D	D	D	D	D	fenilo	2	fenilo	2
H	D	D	D	D	fenilo	2	fenilo	2

ES 2 821 394 T3

R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	No. de deuterios en R ⁴	R ⁵	No. de deuterios en R ⁵
D	H	D	D	D	fenilo	2	fenilo	2
D	D	H	D	D	fenilo	2	fenilo	2
D	D	D	H	D	fenilo	2	fenilo	2
D	D	D	D	H	fenilo	2	fenilo	2
H	H	D	D	D	fenilo	2	fenilo	2
H	D	H	D	D	fenilo	2	fenilo	2
H	D	D	H	D	fenilo	2	fenilo	2
H	D	D	D	H	fenilo	2	fenilo	2
D	H	H	D	D	fenilo	2	fenilo	2
D	H	D	H	D	fenilo	2	fenilo	2
D	H	D	D	H	fenilo	2	fenilo	2
D	D	H	H	D	fenilo	2	fenilo	2
D	D	H	D	H	fenilo	2	fenilo	2
D	D	D	H	H	fenilo	2	fenilo	2
H	H	H	D	D	fenilo	2	fenilo	2
H	H	D	H	D	fenilo	2	fenilo	2
H	H	D	D	H	fenilo	2	fenilo	2
D	H	H	H	D	fenilo	2	fenilo	2
D	H	H	D	H	fenilo	2	fenilo	2
D	D	H	H	H	fenilo	2	fenilo	2
D	H	H	H	H	fenilo	2	fenilo	2
H	D	H	H	H	fenilo	2	fenilo	2
H	H	D	H	H	fenilo	2	fenilo	2
H	H	H	D	H	fenilo	2	fenilo	2
H	H	H	H	D	fenilo	2	fenilo	2
H	H	H	H	H	fenilo	2	fenilo	2
D	D	D	D	D	fenilo	3	fenilo	3
H	D	D	D	D	fenilo	3	fenilo	3
D	H	D	D	D	fenilo	3	fenilo	3
D	D	H	D	D	fenilo	3	fenilo	3
D	D	D	H	D	fenilo	3	fenilo	3
D	D	D	D	H	fenilo	3	fenilo	3
H	H	D	D	D	fenilo	3	fenilo	3
H	D	H	D	D	fenilo	3	fenilo	3

ES 2 821 394 T3

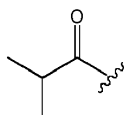
R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	No. de deuterios en R ⁴	R ⁵	No. de deuterios en R ⁵
H	D	D	H	D	fenilo	3	fenilo	3
H	D	D	D	H	fenilo	3	fenilo	3
D	H	H	D	D	fenilo	3	fenilo	3
D	H	D	H	D	fenilo	3	fenilo	3
D	H	D	D	H	fenilo	3	fenilo	3
D	D	H	H	D	fenilo	3	fenilo	3
D	D	H	D	H	fenilo	3	fenilo	3
D	D	D	H	H	fenilo	3	fenilo	3
H	H	H	D	D	fenilo	3	fenilo	3
H	H	D	H	D	fenilo	3	fenilo	3
H	H	D	D	H	fenilo	3	fenilo	3
D	H	H	H	D	fenilo	3	fenilo	3
D	H	H	D	H	fenilo	3	fenilo	3
D	D	H	H	H	fenilo	3	fenilo	3
D	H	H	H	H	fenilo	3	fenilo	3
H	D	H	H	H	fenilo	3	fenilo	3
H	H	D	H	H	fenilo	3	fenilo	3
H	H	H	D	H	fenilo	3	fenilo	3
H	H	H	H	D	fenilo	3	fenilo	3
H	H	H	H	H	fenilo	3	fenilo	3
D	D	D	D	D	fenilo	4	fenilo	4
H	D	D	D	D	fenilo	4	fenilo	4
D	H	D	D	D	fenilo	4	fenilo	4
D	D	H	D	D	fenilo	4	fenilo	4
D	D	D	H	D	fenilo	4	fenilo	4
D	D	D	D	H	fenilo	4	fenilo	4
H	H	D	D	D	fenilo	4	fenilo	4
H	D	H	D	D	fenilo	4	fenilo	4
H	D	D	H	D	fenilo	4	fenilo	4
H	D	D	D	H	fenilo	4	fenilo	4
D	H	H	D	D	fenilo	4	fenilo	4
D	H	D	H	D	fenilo	4	fenilo	4
D	H	D	D	H	fenilo	4	fenilo	4
D	D	H	H	D	fenilo	4	fenilo	4

ES 2 821 394 T3

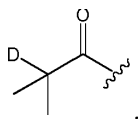
R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	No. de deuterios en R ⁴	R ⁵	No. de deuterios en R ⁵
D	D	H	D	H	fenilo	4	fenilo	4
D	D	D	H	H	fenilo	4	fenilo	4
H	H	H	D	D	fenilo	4	fenilo	4
H	H	D	H	D	fenilo	4	fenilo	4
H	H	D	D	H	fenilo	4	fenilo	4
D	H	H	H	D	fenilo	4	fenilo	4
D	H	H	D	H	fenilo	4	fenilo	4
D	D	H	H	H	fenilo	4	fenilo	4
D	H	H	H	H	fenilo	4	fenilo	4
H	D	H	H	H	fenilo	4	fenilo	4
H	H	D	H	H	fenilo	4	fenilo	4
H	H	H	D	H	fenilo	4	fenilo	4
H	H	H	H	D	fenilo	4	fenilo	4
H	H	H	H	H	fenilo	4	fenilo	4
D	D	D	D	D	fenilo	5	fenilo	5
H	D	D	D	D	fenilo	5	fenilo	5
D	H	D	D	D	fenilo	5	fenilo	5
D	D	H	D	D	fenilo	5	fenilo	5
D	D	D	H	D	fenilo	5	fenilo	5
D	D	D	D	H	fenilo	5	fenilo	5
H	H	D	D	D	fenilo	5	fenilo	5
H	D	H	D	D	fenilo	5	fenilo	5
H	D	D	H	D	fenilo	5	fenilo	5
H	D	D	D	H	fenilo	5	fenilo	5
D	H	H	D	D	fenilo	5	fenilo	5
D	H	D	H	D	fenilo	5	fenilo	5
D	H	D	D	H	fenilo	5	fenilo	5
D	D	H	H	D	fenilo	5	fenilo	5
D	D	H	D	H	fenilo	5	fenilo	5
D	D	D	H	H	fenilo	5	fenilo	5
H	H	H	D	D	fenilo	5	fenilo	5
H	H	D	H	D	fenilo	5	fenilo	5
H	H	D	D	H	fenilo	5	fenilo	5
D	H	H	H	D	fenilo	5	fenilo	5

R ^{3a}	R ^{3b}	R ⁶	R ^{D1}	R ^{D2}	R ⁴	No. de deuterios en R ⁴	R ⁵	No. de deuterios en R ⁵
D	H	H	D	H	fenilo	5	fenilo	5
D	D	H	H	H	fenilo	5	fenilo	5
D	H	H	H	H	fenilo	5	fenilo	5
H	D	H	H	H	fenilo	5	fenilo	5
H	H	D	H	H	fenilo	5	fenilo	5
H	H	H	D	H	fenilo	5	fenilo	5
H	H	H	H	D	fenilo	5	fenilo	5
H	H	H	H	H	fenilo	5	fenilo	5

En algunas realizaciones de la Tabla A, R¹ puede ser hidrógeno. En otras realizaciones de la Tabla A, R¹ puede ser deuterio. En todavía otras realizaciones de la Tabla A, R¹ puede ser -C(=O)Y¹, por ejemplo, R¹ puede ser -C(=O)-alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de la Tabla A, R² puede ser un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de la Tabla A, R¹ puede ser hidrógeno, y R² puede ser un alquilo de C₁₋₆ no sustituido. En otras realizaciones de la Tabla A, R¹ puede ser -C(=O)alquilo de C₁₋₆, y R² puede ser alquilo de C₁₋₆ no sustituido. En algunas realizaciones de la Tabla A, R¹ puede ser



y R² puede ser isopropilo. En algunas realizaciones, R¹ y/o R² pueden incluir uno o más átomos de deuterio. Por ejemplo, R¹ puede ser deuterio, o R¹ puede ser

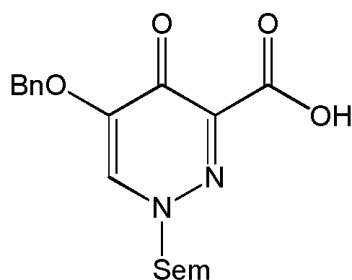


y/o R² puede ser -CH(CH₃)(CD₃), o R² puede ser -CH(CH₃)(CD₃).

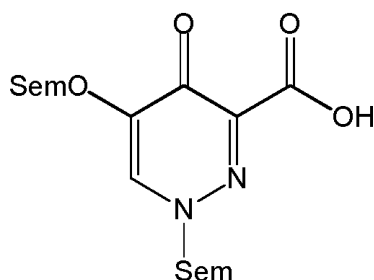
Síntesis

Los compuestos de Fórmula (I), y los descritos aquí, pueden prepararse de diversas maneras. Las rutas sintéticas generales a los compuestos de Fórmula (I), y algunos ejemplos de materiales de partida utilizados para sintetizar compuestos de Fórmula (I), se muestran y describen aquí. Las rutas que se muestran y describen aquí son solo ilustrativas y no pretenden limitar, ni deben interpretarse que limitan, el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera. Los expertos en la técnica podrán reconocer modificaciones de las síntesis descritas y diseñar rutas alternativas basadas en las descripciones aquí; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de diversos intermedios protegidos, incluyendo los dos que se muestran a continuación.



Intermedio A



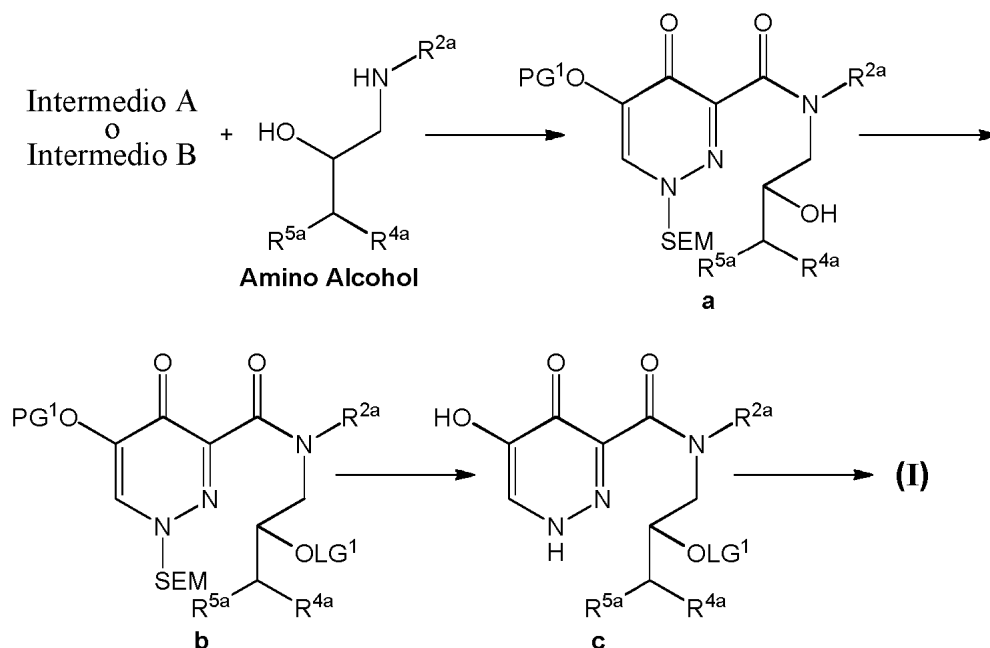
Intermedio B

Bn = bencilo

SEM = [2-(Trimetilsilil)etoxi]metilo

- 5 Los métodos para formar un compuesto de Fórmula (I) a partir de un intermedio y un amino alcohol que se muestra aquí, tal como el Intermedio A o el Intermedio B, se muestran en los Esquemas 1, 2, 3, 4, 5 y 6. En los Esquemas 1, 2 y 3, R^{2a}, R^{4a} y R^{5a} pueden ser iguales que R², R⁴ y R⁵ como se describe aquí para la Fórmula (I), PG¹ puede ser un grupo bencilo o SEM, y LG¹ puede ser un grupo saliente.

Esquema 1



- 10 Como se muestra en el Esquema 1, el Intermedio A o el Intermedio B pueden acoplarse con un 1,2-amino alcohol. Los ejemplos de condiciones de reacción adecuadas para acoplar el intermedio mencionado anteriormente con un 1,2-amino alcohol incluyen, pero no se limitan a, una carbodiimida (por ejemplo, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida(EDCI)); hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluoro-fosfato de *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) en presencia de una base de amina (tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina (TEA)) en DMF; y anhídrido propilfosfónico (T3P) en presencia de una base de amina (tales como las descritas aquí).

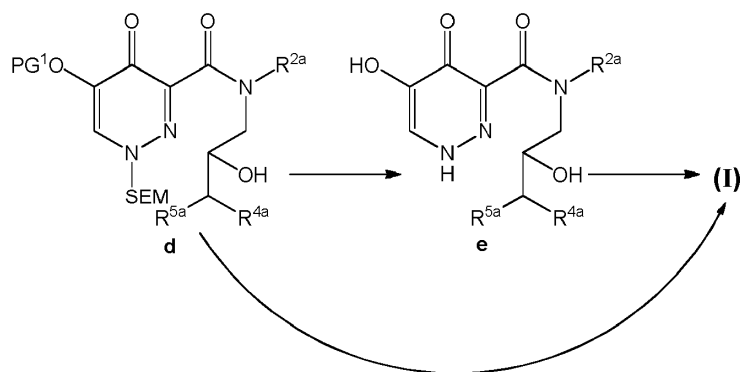
- 15 El hidrógeno del alcohol secundario no protegido del compuesto a puede reemplazarse para proporcionar un resto de grupo saliente adecuado. Los grupos salientes adecuados son conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, el grupo saliente puede ser I, Br, Cl, un resto mesilo y/o un resto tosilato.

El PG¹ y el grupo SEM unido al nitrógeno del compuesto b pueden eliminarse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo bencilo se puede eliminar mediante hidrogenólisis. La hidrogenólisis se puede lograr usando diversos métodos, tales como un catalizador de Pd o Pt (por ejemplo, Pd/C o PtO₂) en combinación con una fuente de hidrógeno (por ejemplo, H₂ o ácido fórmico), un ácido fuerte, oxidación al benzoato y

posterior hidrólisis en condiciones básicas y 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ). El o los grupos SEM se pueden eliminar utilizando HF concentrado, fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF), fluoruro de cesio, tetrafluoroborato de litio, ácido trifluoroacético (TFA) o *p*-toluenosulfonato de piridinio en etanol a temperatura de reflujo.

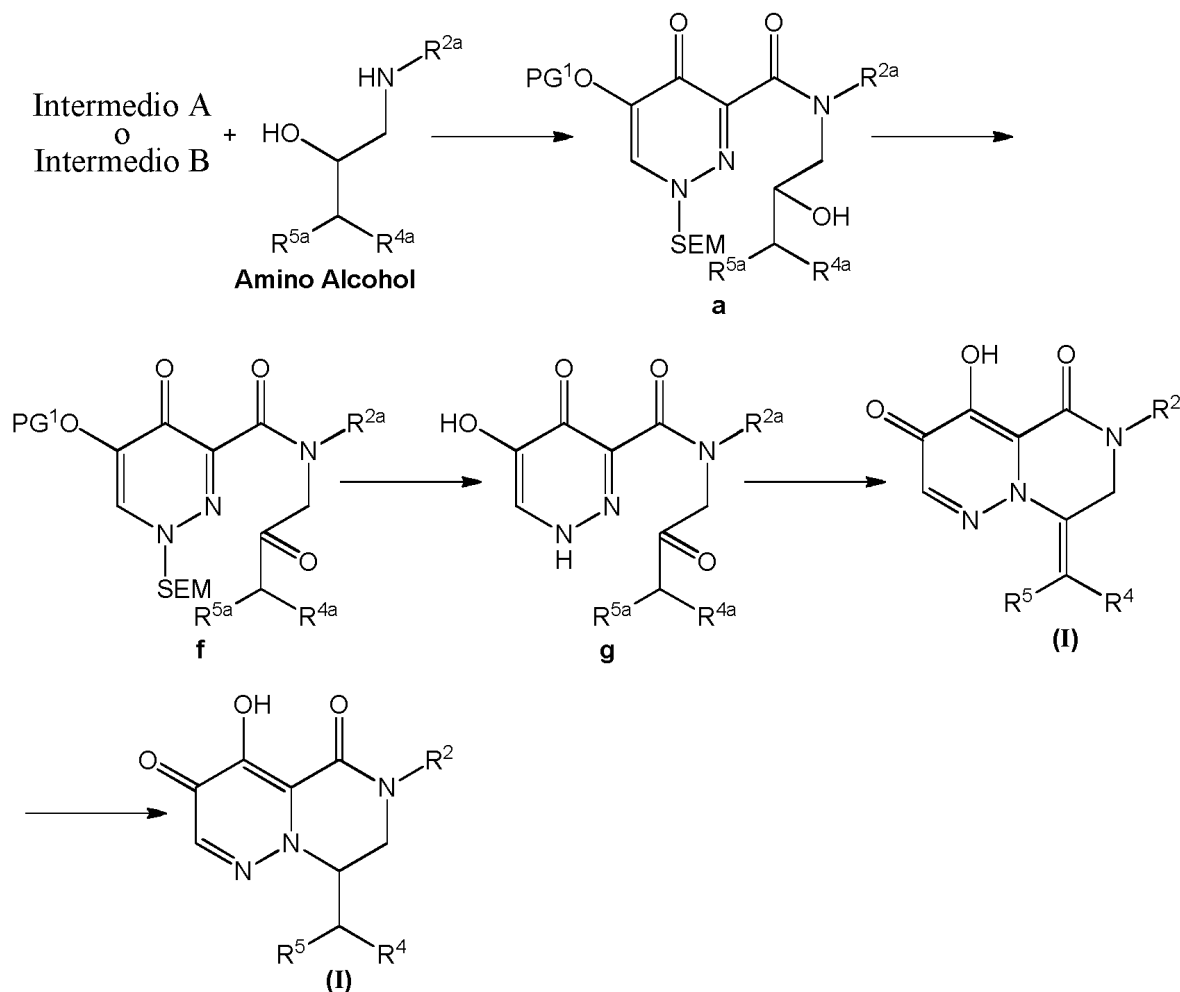
El resto de grupo saliente, OLG¹, puede eliminarse, y el compuesto puede someterse a ciclación, usando un ácido o una base para formar un compuesto de Fórmula (I). Los ácidos y bases adecuados son conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, la base puede ser carbonato de potasio. Las bases adicionales incluyen carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropil etil amina, piridina, KOH y NaOH. Los ácidos adecuados incluyen ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico y ácido *p*-toluenosulfónico), ácido trifluoroacético (TFA) y HCl. En algunos casos, el o los reactivos utilizados para eliminar el PG¹ y los grupos SEM, por ejemplo, fluoruro de cesio o fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF), pueden promover entonces la ciclación a un compuesto de Fórmula (I).

Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 2, el PG¹ y los grupos SEM unidos al nitrógeno pueden eliminarse del compuesto d usando uno o más métodos descritos aquí. Un compuesto de Fórmula (I) se puede formar entonces mediante una ciclación de cierre de anillo de Mitsunobu. La ciclación de cierre de anillo de Mitsunobu se puede lograr usando un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, una tri-*alkyl*fosfina, una triarilfosfina o trifenilfosfina soportada en polímero) en combinación con un azodicarboxilato, tal como el azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). Alternativamente, el PG¹ y los grupos SEM se pueden eliminar, y el anillo se puede cerrar, para formar un compuesto de Fórmula (I) en una sola etapa usando un ácido adecuado, por ejemplo ácido trifluoroacético, a una temperatura elevada.

Esquema 3

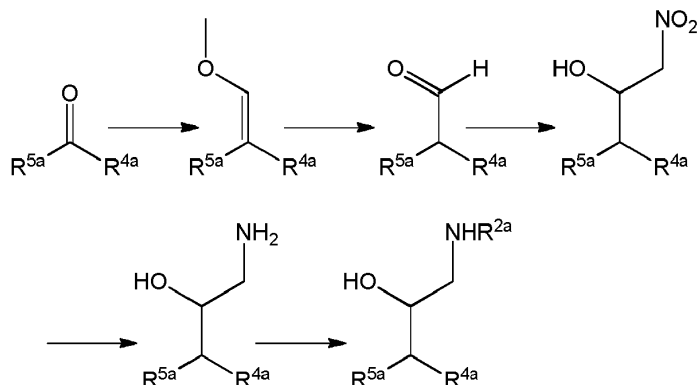


En el Esquema 3, el compuesto a puede formarse como se describe aquí. El alcohol secundario puede oxidarse a una cetona usando reactivo o reactivos y condiciones conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de reactivos y condiciones oxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, peryodinano de Dess-Martin, IBX (ácido 2-yodoxibenzoico), TPAP/NMO (perrutenato de tetrapropilamonio/N-óxido de N-metilmorfolina), reactivo de oxidación de Swern, PCC (clorocromato de piridinio), PDC (dicromato de piridinio), peryodato de sodio, reactivo de Collin, reactivo de Corey-Kim, reactivo de Moffatt, reactivo de Jones, reactivo de Oppenauer, nitrato de amonio cérico (CAN), $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en agua, Ag_2CO_3 en celite, HNO_3 caliente en glima acuosa, O_2 -piridina CuCl , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -piridina, dicromato de potasio, y peróxido de benzoílo- NiBr_2 .

El PG^1 y el grupo SEM unido al nitrógeno se pueden eliminar usando uno o más métodos descritos aquí para proporcionar el compuesto g. El anillo de seis miembros se puede formar en condiciones ácidas para proporcionar un compuesto de Fórmula (I), en la que ----- es un doble enlace. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico), ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético (TFA) y HCl . El doble enlace se puede hidrogenar a un enlace sencillo usando hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de paladio o platino (tal como Pd/C o PtO_2).

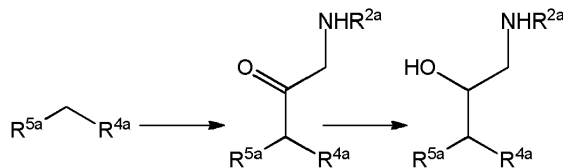
Los amino alcoholes que pueden usarse en la preparación de un compuesto de Fórmula (I) pueden obtenerse comercialmente, o pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento proporcionado aquí, por ejemplo un procedimiento mostrado en los Esquemas 4-6.

Esquema 4



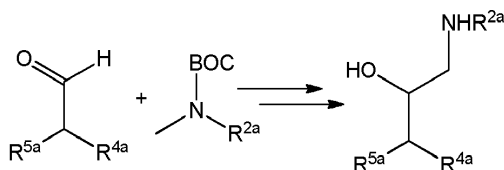
Como se muestra en el Esquema 4, la cetona se somete a olefinación usando un haluro de fosfonio basado en alcoxi en condiciones de reacción de tipo Wittig para formar un intermediario de alcoxi vinílico. El intermediario de alcoxi vinílico se puede hidrolizar a un aldehído usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como ácido perclórico. Se puede añadir nitrometano al aldehído mediante una reacción nitroaldólica. Utilizando métodos y condiciones conocidos por los expertos en la técnica, el grupo nitro puede reducirse a un grupo NH₂. El grupo NH₂ puede someterse a alquilación reductora para formar el amino alcohol.

Esquema 5



En el Esquema 5 se muestra otro método para formar el amino alcohol. Se puede añadir un éster de aminoácido al anión del material de partida, generado usando un método conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo usando n-BuLi. La cetona se puede reducir a un grupo hidroxilo usando uno o más reactivos y condiciones adecuados, tales como los descritos aquí. Para minimizar las reacciones secundarias y/o facilitar la o las reacciones, el nitrógeno del éster de aminoácido puede protegerse con un grupo protector adecuado. El grupo protector se puede eliminar antes o después de la reducción de la cetona usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema 6



El Esquema 6 muestra un método adicional para formar el amino alcohol. El amino alcohol puede formarse mediante una litiación dirigida seguida de una reacción de tipo condensación, utilizando un método conocido por los expertos en la técnica, Snieckus et. al., Tet. Lett. (1994) 35(24):4067-4070.

Composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones descritas aquí se refieren a una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un vehículo, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable, o combinación de los mismos.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos descritos aquí con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Las composiciones farmacéuticas generalmente se adaptarán a la vía de administración específica prevista.

La expresión “fisiológicamente aceptable” define un vehículo, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Como se usa aquí, un “vehículo” se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo comúnmente utilizado que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un sujeto.

Como se usa aquí, un “diluyente” se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica pero que puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, se puede usar un diluyente para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para la fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se administrará por inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una disolución acuosa amortiguada, tal como, sin limitación, disolución salina amortiguada con fosfato que imita la composición de la sangre humana.

Como se usa aquí, un “excipiente” se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad de disgregación, etc., a la composición. Un “diluyente” es un tipo de excipiente.

Las composiciones farmacéuticas descritas aquí pueden administrarse a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros ingredientes activos, como en terapia de combinación, o vehículos, diluyentes, excipientes, o combinaciones de los mismos. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos aquí son conocidas por los expertos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas descritas aquí pueden fabricarse de una manera conocida por sí misma, por ejemplo mediante procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulamiento, atrapamiento, o formación de comprimidos. Además, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr su fin pretendido. Muchos de los compuestos utilizados en las combinaciones farmacéuticas descritas aquí pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

Existen en la técnica múltiples técnicas de administración de un compuesto, que incluyen, pero no se limitan a, administración oral, rectal, tópica, en aerosol, inyección, y parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales, e intraoculares. Una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede administrarse por vía intramuscular. Una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede administrarse por vía intranasal. Una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede administrarse por vía intradérmica. Una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede administrarse por vía oral.

Cuando se administra por vía oral, uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se pueden formular como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones, y similares, para la ingestión oral por un sujeto a tratar. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Las composiciones farmacéuticas para administración intranasal también pueden incluir gotas y pulverizaciones, a menudo preparados para ayudar a simular secreciones nasales.

También se puede administrar el compuesto de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo mediante inyección del compuesto directamente en el área infectada, a menudo en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Además, se puede administrar el compuesto en un sistema de administración de fármacos seleccionado, por ejemplo en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas serán dirigidos a y absorbidos selectivamente por el órgano.

Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un paquete de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. El paquete o dispensador también puede ir acompañado de una notificación asociada con el contenedor en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, notificación que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del

medicamento para administración humana o veterinaria. Tal notificación, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para fármacos recetados, o el inserto del producto aprobado. Las composiciones que pueden incluir un compuesto descrito aquí formulado en un vehículo farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado, y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada.

Métodos de uso:

Algunas realizaciones descritas aquí se refieren a un compuesto para uso en la mejora o el tratamiento de una infección por ortomixovirus.

También se describe aquí un método para inhibir una replicación viral de ortomixovirus, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus de ortomixovirus con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección viral de la gripe. En otras realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse para prevenir una infección viral de la gripe.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse para inhibir la replicación de un virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse para inhibir el complejo de polimerasa de gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse para inhibir y/o reducir la actividad de endonucleasa de una endonucleasa de gripe, que puede incluir poner en contacto el sitio activo de la endonucleasa con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, uno o más compuestos descritos aquí inhiben y/o reducen la capacidad de la endonucleasa para escindir el ARNm.

En algunas realizaciones, incluyendo las realizaciones en los párrafos anteriores, la infección viral de la gripe puede ser una infección viral de la gripe A. En otras realizaciones, incluyendo las realizaciones en los párrafos anteriores, la infección viral de la gripe puede ser una infección viral de la gripe B. En todavía otras realizaciones, incluyendo las realizaciones en los párrafos anteriores, la infección viral de la gripe puede ser una infección viral de la gripe C. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar para tratar y/o mejorar uno o más subtipos de gripe. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para tratar H1N1 y/o H3N2. Además o como alternativa, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar para tratar H2N2, H5N1 y/o H7N9. En algunas realizaciones, un compuesto descrito aquí (un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede ser eficaz contra más de 1 subtipo de gripe. Por ejemplo, un compuesto descrito aquí (un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede ser eficaz contra 2, 3, 4 y/o 5 o más subtipos de gripe.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección viral de las vías respiratorias superiores atribuida (directa y/o indirectamente) a una infección por el virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección viral de las vías respiratorias inferiores atribuida (directa y/o indirectamente) a una infección por el virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar uno o más síntomas de una infección por el virus de la gripe (tal como los descritos aquí). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse para tratar y/o mejorar la bronquiolitis y/o la traqueobronquitis debido a una infección por el virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar la neumonía debido a una infección por el virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede usarse para tratar y/o mejorar el golpe debido a una infección por el virus de la gripe.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos aquí (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para disminuir la gravedad de uno o más síntomas de una infección por gripe. Los ejemplos de síntomas incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: fiebre, escalofríos, tos, dolor de garganta, secreción nasal, congestión nasal, dolores musculares, dolores corporales, dolor de cabeza, fatiga, vómitos y/o diarrea.

Como se usan aquí, los términos “prevenir” y “que previene” significan que un sujeto no desarrolla una infección porque el sujeto tiene inmunidad contra la infección, o si un sujeto se infecta, la gravedad de la enfermedad es menor en comparación con la gravedad de la enfermedad si al sujeto no se le ha administrado/recibido el compuesto. Los ejemplos de formas de prevención incluyen la administración profiláctica a un sujeto que ha estado o puede estar expuesto a un agente infeccioso, tal como un ortomixovirus (por ejemplo, un virus de la gripe).

Como se usan aquí, los términos “tratar”, “tratando”, “tratamiento”, “terapéutico” y “terapia” no significan necesariamente curación total o abolición de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma no deseado de una enfermedad o afección, en cualquier medida, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación general de bienestar o aspecto del sujeto.

Las expresiones “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” se usan para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto puede ser la cantidad necesaria para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad, o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. Esta respuesta puede ocurrir en un tejido, sistema, animal o ser humano, e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que se está tratando. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, en vista de la descripción proporcionada aquí. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos aquí, requerida como una dosis, dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluyendo el ser humano, que se está tratando, y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis se puede adaptar para lograr el efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación concurrente, y otros factores que reconocerán los expertos en las técnicas médicas.

Como se usa aquí, un “sujeto” se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. “Animal” incluye vertebrados e invertebrados de sangre fría y caliente, tales como peces, mariscos, reptiles y, en particular, mamíferos. “Mamífero” incluye, sin limitación, ratones, ratas, conejos, cobayas, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, tales como monos, chimpancés y simios, y, en particular, seres humanos. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Los expertos en la técnica conocen diversos indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar una infección viral por ortomixovirus. Los ejemplos de indicadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, una reducción en la carga viral, una reducción en la replicación viral, una reducción en el tiempo de seroconversión (virus indetectable en el suero del paciente), una reducción de la morbilidad o mortalidad en los resultados clínicos, y/u otro indicador de respuesta a la enfermedad.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es eficaz para reducir los títulos virales a un nivel inferior, por ejemplo de alrededor de 10^4 TCID₅₀/ml (TCID = dosis infecciosa de cultivo de tejidos) a alrededor de 10^3 TCID₅₀/ml, o a alrededor de 10^2 TCID₅₀/ml, o a alrededor de 10^1 TCID₅₀/ml. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es eficaz para reducir la carga viral en comparación con la carga viral antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en el que la carga viral se mide antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y nuevamente después del inicio del régimen de tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 10 días después del inicio del tratamiento). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser una cantidad que es eficaz para reducir la carga viral a menos de alrededor de 10^4 TCID₅₀/ml. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es eficaz para lograr una reducción en el título viral en un hisopo nasal/faríngeo o muestra de lavado nasal del sujeto en el intervalo de alrededor de 1,5 log a alrededor de una reducción de 2,5 log o alrededor de una reducción de 3 log a alrededor de

4 log en comparación con la carga viral antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en el que la carga viral se mide antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y nuevamente después del inicio del régimen de tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 10 días después del inicio del tratamiento).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior, puede dar como resultado una o más calidades globales de salud de vida, tal como duración de enfermedad reducida, gravedad de enfermedad reducida, tiempo reducido para volver a la salud normal y actividad normal, y tiempo reducido para el alivio de uno o más síntomas de infección por ortomixovirus, en comparación con un sujeto que no recibe tratamiento. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior, puede dar como resultado una reducción en la duración y/o gravedad de uno o más síntomas asociados con una infección por ortomixovirus en comparación con un sujeto no tratado. Los síntomas de una infección por ortomixovirus se describen aquí e incluyen, pero no se limitan a, tos, mialgia (dolor muscular), obstrucción nasal, dolor de garganta, fatiga, dolor de cabeza, y fiebre. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado una reducción en una o más complicaciones secundarias asociadas con una infección por ortomixovirus, que incluyen, pero no se limitan a, otitis media (inflamación del oído), sinusitis, bronquitis, y neumonía, en comparación con un sujeto no tratado.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior, puede dar como resultado al menos una reducción de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más en la replicación de un ortomixovirus con respecto a los niveles previos al tratamiento en un sujeto, según lo determinado después del inicio del régimen de tratamiento (por ejemplo, 10 días después del inicio del tratamiento). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior, puede dar como resultado una reducción de la replicación de un ortomixovirus con respecto a los niveles de pretratamiento en el intervalo de alrededor de 2 a alrededor de 5 veces, alrededor de 10 a alrededor de 20 veces, alrededor de 15 a alrededor de 40 veces, o alrededor de 50 a alrededor de 100 veces. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado una reducción de la replicación del ortomixovirus en el intervalo de una reducción de 1 a 1,5 log, 1,5 log a 2 log, 2 log a 2,5 log, 2,5 a 3 log, o 3 a 3,5 log de la replicación de ortomixovirus en comparación con la reducción de la infección por ortomixovirus lograda por oseltamivir (Tamiflu®), o puede lograr la misma reducción que aquella de la terapia con oseltamivir (Tamiflu®) en un período de tiempo más corto, por ejemplo en un día, dos días, tres días o cuatro días, en comparación con la reducción lograda después de 5 días de tratamiento con oseltamivir (Tamiflu®).

Después de un período de tiempo, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término "resistencia", como se usa aquí, se refiere a una cepa viral que muestra una respuesta retrasada, disminuida y/o nula a uno o más agentes terapéuticos. Por ejemplo, después del tratamiento con un agente antiviral, la carga viral de un sujeto infectado con un virus resistente puede reducirse en menor grado en comparación con la cantidad de reducción de la carga viral exhibida por un sujeto infectado con una cepa no resistente. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un sujeto infectado con un virus de gripe que es resistente a uno o más agentes antigripe diferentes (por ejemplo, amantadina, rimantadina y/o oseltamivir). Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un sujeto infectado con un virus de la gripe que es resistente a un inhibidor de la proteína M2. El desarrollo de cepas de gripe resistentes puede retrasarse cuando los sujetos son tratados con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el desarrollo de cepas de gripe resistentes a otros medicamentos contra la gripe.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede disminuir el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones por una infección viral de gripe en comparación con el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones siendo tratados con oseltamivir. Por ejemplo, el porcentaje de sujetos tratados con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que experimentan complicaciones puede ser 10%, 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% y 90% menos en comparación con los sujetos tratados con oseltamivir.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito aquí, puede usarse en combinación con uno o más agentes adicionales. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en combinación con uno o más agentes actualmente usados en un estándar convencional de atención para tratar la gripe. Por ejemplo, el agente adicional puede ser amantadina (adamantan-1-amina, Symmetrel), rimantadina (Flumadine), zanamivir (Relenza) y oseltamivir (Tamiflu). Para el tratamiento de la gripe, los agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de la neuraminidasa, un inhibidor de la proteína M2, un inhibidor de la polimerasa, un inhibidor de la PB2, peramivir (ácido (1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-acetamido-2-etilbutil]-4-(diaminometilidenamino)-2-hidroxyciclopentano-1-carboxílico, BioCryst Pharmaceuticals), laninamivir (ácido (4S,5R,6R)-5-acetamido-4-carbamimidamido-6-[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metoxipropil]-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico), favipiravir (T-705, 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazincarboxamida), octanoato de laninamivir (ácido (3R,4S)-3-acetamido-4-guanidino-2-((1S,2S)-2-hidroxi-1-metoxi-3-(octanoiloxi)propil)-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxílico), fludasa (DAS181, NexBio), ADS-8902 (amantadina HCl/oseltamivir/ribavirina, Adamas Pharmaceuticals), un inmunomodulador (por

ejemplo, un interferón tipo 1), beraprost (ácido 4-[2-hidroxi-1-[(E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-il]-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b][1]benzofuran-5-il]butanoico), Neugene®, ribavirina, ácido (R)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico (CAS Reg. No. 1422050-75-6), ácido (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico (CAS Reg. No. 1259366-34-1, VX-787), FluMist Quadrivalent® (MedImmune), Fluarix® Quadrivalent (GlaxoSmithKline), Fluzone® Quadrivalent (Sanofi Pasteur), Flucelvax® (Novartis) y FluBlok® (Protein Sciences). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito aquí, puede usarse en combinación con oseltamivir.

Los interferones de tipo 1 son conocidos por los expertos en la técnica. Una lista no limitante de ejemplos incluye: alfa-interferones, beta-interferones, delta-interferones, omega-interferones, tau-interferones, x-interferones, interferones de consenso y asialo-interferones. Los interferones tipo 1 pueden estar pegilados. Los ejemplos de interferones de tipo 1 específicos incluyen interferón alfa 1A, interferón alfa 1B, interferón alfa 2A, interferón alfa 2B, interferón alfa 2a pegilado (PEGASYS, Roche), interferón alfa 2a recombinante (ROFERON, Roche), interferón alfa 2b inhalado (AERX, Aradigm), interferón alfa 2b pegilado (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering), interferón alfa 2b recombinante (INTRON A, Schering), interferón alfa 2b pegilado (PEG-INTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), interferón beta-la (REBIF, Serono, Inc. y Pfizer), interferón alfa de consenso (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical).

Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar con uno o más agentes adicionales juntos en una única composición farmacéutica. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar con uno o más agentes adicionales como dos o más composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en una composición farmacéutica, y al menos uno de los agentes adicionales se puede administrar en una segunda composición farmacéutica. Si hay al menos dos agentes adicionales, uno o más de los agentes adicionales pueden estar en una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno del otro u otros agentes adicionales puede estar en una segunda composición farmacéutica.

El orden de administración de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes adicionales puede variar. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse antes de todos los agentes adicionales. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar antes de al menos un agente adicional. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar concomitantemente con uno o más agentes adicionales. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse después de la administración de al menos un agente adicional. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse después de la administración de todos los agentes adicionales.

En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales puede dar como resultado un efecto aditivo. En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales puede dar como resultado un efecto sinérgico. En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales puede dar como resultado un efecto fuertemente sinérgico. En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales no es antagonista.

Como se usa aquí, el término “antagonista” significa que la actividad de la combinación de compuestos es menor en comparación con la suma de las actividades de los compuestos en combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina individualmente (es decir, como un único compuesto). Como se usa aquí, la expresión “efecto sinérgico” significa que la actividad de la combinación de compuestos es mayor que la suma de las actividades individuales de los compuestos en la combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina individualmente. Como se usa aquí, la expresión “efecto aditivo” significa que la actividad de la combinación de compuestos es alrededor de igual a la suma de las actividades individuales del compuesto en la combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina individualmente.

Una ventaja potencial de utilizar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de los agentes adicionales descritos anteriormente, incluyendo sales farmacéuticamente y profármacos aceptables de los mismos, puede ser una reducción en la o las cantidades requeridas del uno o más de los agentes adicionales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, que es eficaz en el tratamiento de una enfermedad descrita aquí (por ejemplo, gripe), en comparación con la cantidad requerida para lograr el mismo resultado terapéutico cuando uno o más de los agentes adicionales, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y los profármacos de los mismos, se administran sin un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la cantidad de un agente adicional descrito anteriormente, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable y un profármaco del mismo, puede ser menor cuando se administra en combinación con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en comparación con la cantidad de agente adicional, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable y un profármaco del mismo, necesaria para lograr la misma reducción de la carga viral cuando se administra como una monoterapia. Otra ventaja potencial de utilizar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de los agentes adicionales descritos anteriormente, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, es que el uso de dos o más compuestos que tienen diferentes mecanismos de acción puede crear una mayor barrera para el desarrollo de cepas virales resistentes en comparación con la barrera cuando un compuesto se administra como monoterapia.

Las ventajas adicionales de utilizar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de los agentes adicionales descritos anteriormente, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, pueden incluir poca o ninguna resistencia cruzada entre un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uno o más agentes adicionales descritos anteriormente (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos); diferentes vías para la eliminación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uno o más agentes adicionales descritos anteriormente (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos); poca o ninguna toxicidad superpuesta entre un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uno o más agentes adicionales descritos anteriormente (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos); poco o ningún efecto significativo sobre el citocromo P450; y/o poca o ninguna interacción farmacocinética entre un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uno o más agentes adicionales descritos anteriormente, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos.

Como será fácilmente evidente para un experto en la técnica, la dosificación *in vivo* útil a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso, la gravedad de la afección, y las especies de mamíferos tratadas, los compuestos particulares empleados, y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de niveles de dosificación eficaces, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, puede lograrse por un experto en la técnica utilizando métodos de rutina, por ejemplo ensayos clínicos humanos y estudios *in vitro*.

La dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Alternativamente, las dosis pueden basarse y calcularse con el área superficial del paciente, tal como entienden los expertos en la técnica. Aunque la dosificación exacta se determinará fármaco por fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. El régimen de dosificación diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,01 mg y 3000 mg de cada ingrediente activo, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, por ejemplo 5 a 200 mg. La dosis puede ser una sola o una serie de dos o más administradas en el transcurso de uno o más días, según sea necesario por el sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más, o durante meses o años.

En los casos en los que se han establecido dosificaciones humanas para compuestos para al menos alguna afección, se pueden usar esas mismas dosificaciones, o dosis que están entre alrededor de 0,1% y 500%, más preferiblemente entre alrededor de 25% y 250% de la dosificación humana establecida. Cuando no se establece una dosis humana, como será el caso de las composiciones farmacéuticas recientemente descubiertas, se puede inferir una dosis humana adecuada a partir de los valores de DE_{50} o ID_{50} , u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, según lo calificado por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis pueden calcularse como la base libre. Como entenderán los expertos en la técnica, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos descritos aquí en cantidades que exceden, o incluso superan, el intervalo de dosificación preferido anteriormente señalado, a fin de tratar de manera eficaz y agresiva enfermedades o infecciones particularmente agresivas.

La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o la concentración eficaz mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*. Las dosis necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, los ensayos o bioensayos de HPLC pueden usarse para determinar las concentraciones plasmáticas. Los intervalos de dosificación también se pueden determinar utilizando el valor de MEC. Las composiciones deben administrarse usando un régimen que mantenga niveles plasmáticos por encima de la MEC durante 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90%, y lo más preferible entre 50-90%. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

Cabe señalar que el médico tratante sabría cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones orgánicas. Por el contrario, el médico tratante también sabría ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La gravedad de la afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, mediante métodos estándar de evaluación pronóstica. Además, la dosis, y quizás la frecuencia de la dosis, también variarán según la edad, el peso corporal y la

respuesta del paciente individual. Un programa comparable al discutido anteriormente puede usarse en medicina veterinaria.

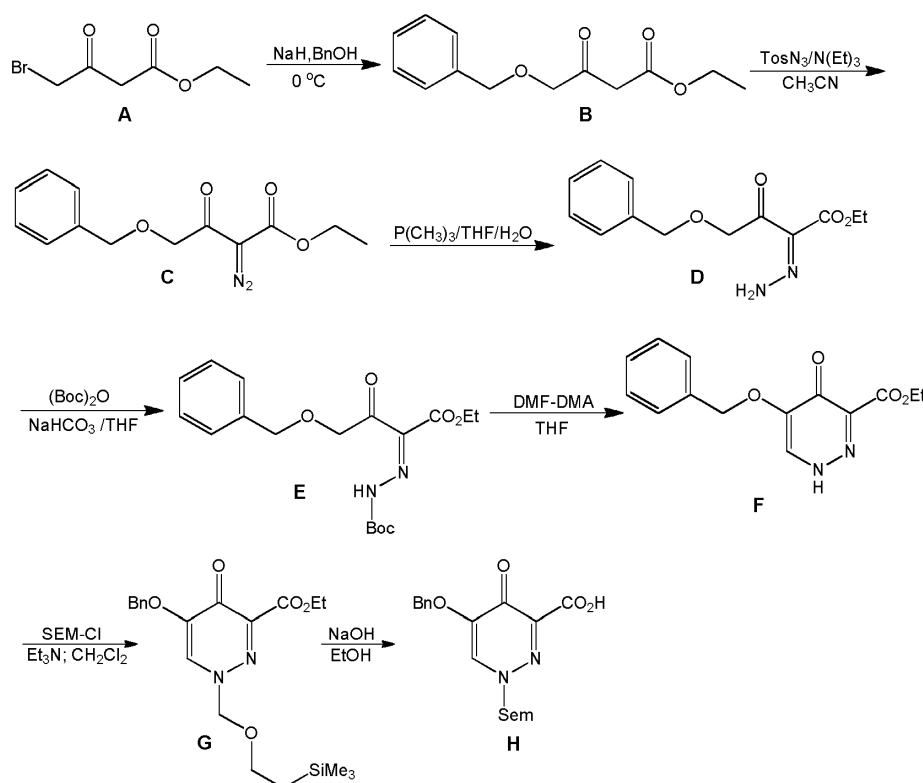
Los compuestos descritos aquí pueden evaluarse para determinar su eficacia y toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los compuestos, que comparten ciertos restos químicos, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* con respecto a una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, y preferiblemente humana. Los resultados de tales estudios predicen a menudo toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, en seres humanos. Alternativamente, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos o monos, se puede determinar utilizando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse utilizando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales, o ensayos clínicos humanos. Al seleccionar un modelo para determinar la eficacia, el experto en la técnica puede guiarse por el estado de la técnica para escoger un modelo, dosis, vía de administración, y/o régimen apropiados.

EJEMPLOS

En los siguientes ejemplos se describen realizaciones adicionales con más detalle, que de ninguna manera pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

EJEMPLO 1A

Síntesis del Compuesto H



A una disolución agitada de NaH (21,8 g, 912 mmol 3,0 eq.) en THF (300 ml) se añadió BnOH (32,8 g, 304,0 mmol 1,0 eq.) en una atmósfera de N_2 a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos. El compuesto A (63,5 g, 304,0 mmol 1,0 eq.) se añadió en porciones. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante otras 12 h. La reacción se monitorizó mediante TLC (éter de petróleo (PE): EtOAc = 5:1). La mezcla se vertió en una disolución de HCl 2 M hasta un pH ~6. La disolución se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1 a 5:1) para dar el compuesto **B** como un aceite incoloro (46 g, 88,5%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,39-7,29 (m, 5H), 4,59 (s, 2H), 4,17-4,24 (c, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,31-1,22 (t, 3H).

A una disolución agitada de compuesto **B** (10,0 g, 42,3 mmol 1,0 eq.) en CH_3CN (20 ml) bajo una atmósfera de N_2 a 0 °C, se añadió TosN_3 (8,35 g, 42,3 mmol 1,0 eq.) y TEA (12,84 g, 127,1 mmol 3,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente (TA), y se agitó durante 6 h. La reacción se monitorizó mediante TLC (PE:EtOAc = 5:1). Después de observar la conversión completa, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 30:1 a 5:1) para

dar el compuesto **C** como un aceite incoloro (4,5 g, 40,5%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,39-7,26 (m, 5H), 4,64 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,29-4,24 (c, 2H), 1,32-1,28 (t, 3H).

A una disolución de compuesto **C** (4,04 g, 15,4 mmol 1,0 eq.) en THF (5 ml) se añadió disolución de $\text{P}(\text{CH}_3)_3/\text{THF}$ (16,9 ml, 16,9 mM, 1,1 eq.) hasta TA. La mezcla se agitó durante 15 minutos (indicado por TLC, PE:EtOAc = 2:1), y luego se inactivó con agua (2,8 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 2:1) para dar el compuesto **D** como un sólido amarillo (4,0 g, 98,2%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,39-7,24 (m, 5H), 4,66-4,66 (s, 1H), 4,66-4,61 (s, 2H), 4,53-4,53 (s, 1H), 4,31-4,24 (m, 2 H), 1,35-1,29 (m, 3H).

A una disolución agitada de compuesto **D** (20,0 g, 75,7 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 ml) se añadió NaHCO_3 (19,1 g, 227,3 mmol 3,0 eq.) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (22,84 g, 113,6 mmol 1,5 eq.). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 6 h y se monitorizó mediante TLC (PE:EtOAc = 2:1). Después de que se observó la conversión completa, la disolución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (80 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 8:1) para dar el compuesto **E** como un sólido blanco (15 g, 54,30%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 11,59 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 4,71-4,61 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,71-4,27 (c, 2H), 1,70-1,48 (m, 9H), 1,38-1,24 (t, 3H).

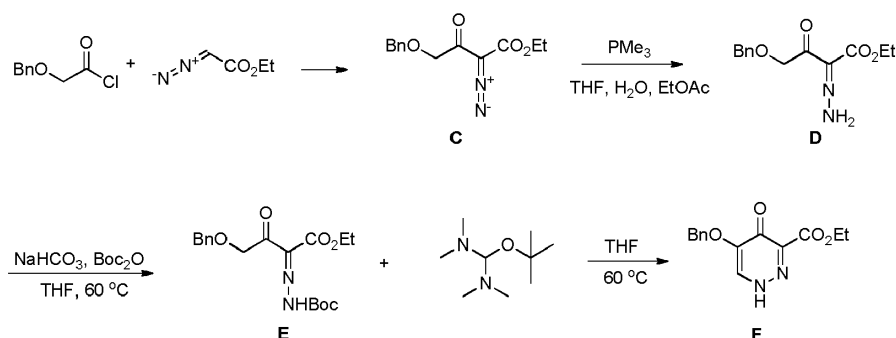
A una disolución de compuesto **E** (4,2 g, 11,5 mmol 1 eq.) en THF (100 ml) a temperatura ambiente, se añadió DMF-DMA (6,15 g, 51,7 mmol, 4,5 eq.). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después de que se observó la conversión completa como se indica por TLC, la reacción se trató con agua (5-6 ml) y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida a 40-50°C. El residuo se cristalizó en EtOAc para dar el producto puro como un sólido blanco (0,5 g). Las aguas madres se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el compuesto **F** como un sólido (2,4 g, total 75,95%). LCMS (ESI) m/z = 275,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calc. = 274,1). Tiempo de retención = 1,097 min.

A una disolución de compuesto **F** (2,74 g, 10 mmol) y TEA (3,03 g, 30 mmol) en DCM (40 ml) a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de 2-trimetilsililetoximetilo (SEMC1, 2,86 g, 20 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La disolución se calentó luego lentamente hasta TA y se agitó durante 2 h. La mezcla se interrumpió, se lavó con disolución acuosa de HCl 1 M (30 ml x 3), con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml x 2) y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar un aceite bruto (3,8 g), que luego se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto **G** como un aceite incoloro (3,0 g, 74%).

A una disolución agitada de compuesto **G** (2,02 g, 5,0 mmol) en MeOH (20 ml) a 0°C, se añadió gota a gota NaOH ac. (1 M, 5 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos. El MeOH se eliminó a presión reducida. La disolución acuosa resultante se neutralizó con HCl 1 M hasta pH ~ 2,0. Precipitó un sólido blanco, que luego se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para obtener el compuesto **H** (1,5 g, 83%) con una alta pureza. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,88 (s, 1 H), 7,49 - 7,41 (m, 5 H), 5,57 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 3,63 (t, J = 8 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 8 Hz, 2H), 0,02 (s, 9 H).

EJEMPLO 1B

Síntesis del Compuesto F



A un matraz de 100 ml con una barra de agitación de teflón se añadió diazoacetato de etilo (7,81 g; 2,00 eq.). Se unió un burbujeador para ventilar los subproductos gaseosos. La reacción se agitó y se enfrió con un baño de hielo durante la adición de cloruro de benciloxiacetilo (5,80 g; 1,00 eq.), para mantener la temperatura interna cerca de la temperatura ambiente. Usando enfriamiento intermitente, la reacción se mantuvo a 20-25°C durante 70 minutos, y luego se agitó a TA durante la noche. El progreso de la reacción se monitorizó mediante TLC (25% EtOAc/hexano; R_f EDA ~0,6; R_f producto ~0,5) y se completó después de 12 h. La reacción se diluyó con EtOAc (45 ml), se transfirió a un embudo separador, y se lavó sucesivamente con carbonato de potasio ac. sat. (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa

orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se transfirió a un matraz de 250 ml. El compuesto **C** se usó sin más purificación.

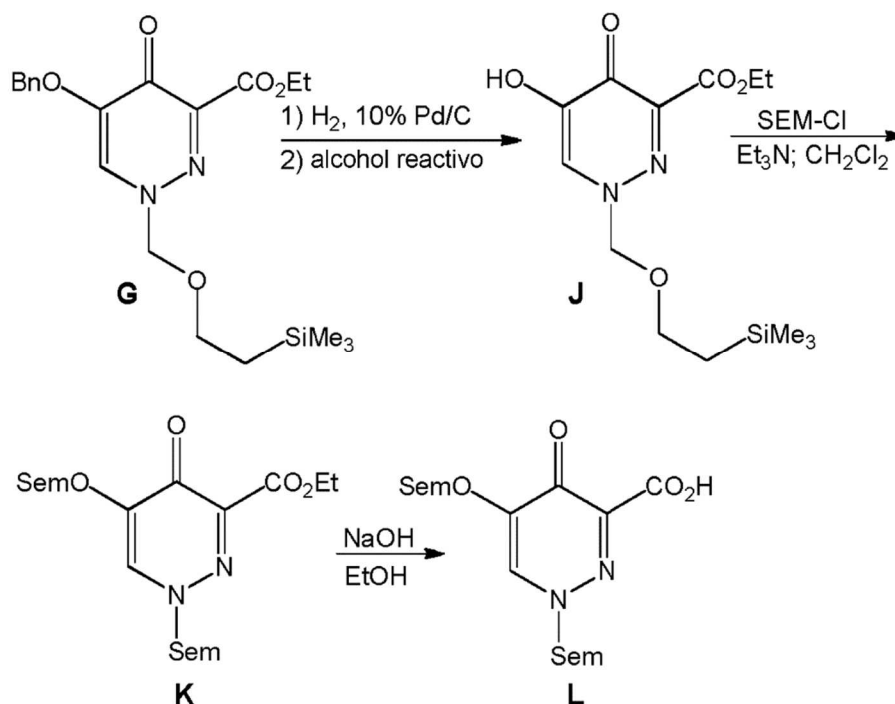
Un matraz que contiene compuesto **C** se purgó con argón. Se añadió PMe_3 (30 ml; 1,0 eq.; 1,0 M en THF). La temperatura interna se mantuvo cerca de la temperatura ambiente usando un baño de hielo durante la adición de PMe_3 . La reacción se monitorizó mediante TLC (25% EtOAc/hexanos; R_F material de partida ~0,5; R_F producto ~0,1), y se determinó que estaba terminada después de 5 min. La disolución se transfirió a un embudo separador y se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró a presión reducida para producir compuesto **D** (9,63 g) como aceite de naranja.

El compuesto **D** se disolvió en THF (75 ml). Se añadieron NaHCO_3 (7,51 g; 3,00 eq.) y BoC_2O (7,07 g; 1,09 eq.). La mezcla se agitó y calentó hasta 60°C. La reacción se juzgó completa por TLC después de 30 minutos (50% EtOAc/hex; R_F material de partida ~0,4, R_F producto ~0,9). La reacción se enfrió hasta TA, se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado de grado grueso, y se lavó con EtOAc (40 ml). El filtrado se lavó con salmuera:agua 1:1 (50 ml), y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo que se suspendió con hexanos (75 ml) y se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado de grado medio. El sólido se suspendió con hexanos adicionales (40 ml) y se filtró hasta sequedad (se secó a 80°C) para dar el compuesto **E** (6,60 g, 60,8% de rendimiento en 3 etapas) como un sólido amarillo pálido.

Una disolución de compuesto **E** (5,90 g; 1,0 eq.) en THF seco (18 ml) se colocó en un embudo de adición y se añadió durante 5 minutos a una disolución agitada mecánicamente a 60°C de *tert*-butoxi bis(dimetilamino)metano (3 eq.) en THF seco (80 ml). Después de 10 minutos, la reacción se monitorizó mediante TLC (25% EtOAc/hexanos; R_F m.p. ~0,5; R_F producto-línea base) y se juzgó que estaba terminada dentro de los 30 min. La reacción se enfrió en un baño de hielo hasta TA. Se añadieron porciones de HCl 4 M/dioxano (5 ml por porción) hasta que las muestras que entran en contacto con papel de pH humedecido se registran como fuertemente ácidas. Durante la adición, la temperatura de la mezcla se mantuvo cerca de la temperatura ambiente con un baño de hielo. La suspensión espesa resultante se diluyó con THF (35 ml), se recogió por filtración a vacío (filtro de vidrio sinterizado de grado grueso), y se lavó con acetona:agua 1:1 (2 x 17 ml). La torta del filtro se agitó con acetona (16 ml) y se filtró 4 veces para dar el compuesto **F** (3,8 g, 85,3%) como un sólido blanco.

EJEMPLO 2

Síntesis de Compuesto L



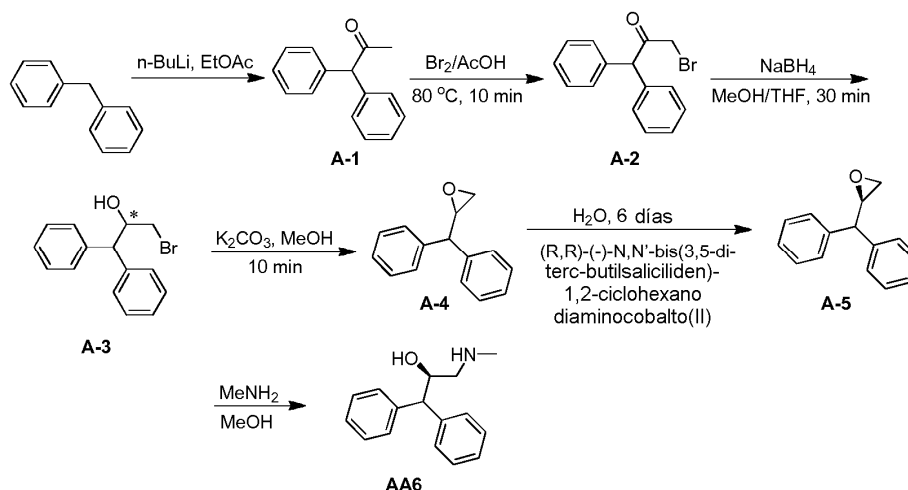
A una disolución de compuesto **G** (9,0 g, 22,2 mmol) en alcohol reactivo (110 ml) se añadió Pd al 10% sobre carbón (700 mg; 3% en moles). El matraz de reacción se purgó a vacío con hidrógeno, y la suspensión se agitó rápidamente hasta TA en una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) durante 2 h (el análisis de LCMS indicó conversión completa). La mezcla se filtró a través de Celite, seguido de un enjuague con MeOH al 10%/CH₂Cl₂ (50 ml). El filtrado se concentró para dar el compuesto **J** como un sólido cristalino tostado (6,9 g), que se usó sin purificación adicional.

A una disolución de compuesto **J** (6,9 g, 22 mmol) y trietilamina (9,2 ml g, 22 mmol) en DCM (80 ml) a 0°C, se añadió cloruro de 2-trimetilsililetoximetilo (SEMC1, 5,27 ml, 29,8 mmol), gota a gota. Después de la adición, el baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El análisis por TLC indicó que el compuesto **J** todavía estaba presente. Se añadió cloruro de 2-trimetilsililetoximetilo (SEMC1, 2 ml, 11,2 mmol) adicional. El análisis por TLC después de 2 h indicó que la reacción estaba terminada. La mezcla se interrumpió con NH₄Cl acuoso sat. (100 ml) y disolución acuosa de HCl 2 M (20 ml, pH final ~7), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (80 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, seguido de salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. La disolución se concentró para dar un aceite naranja, que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; 45-75% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto **K** como un aceite incoloro (7,95 g, 81%), que solidificó al reposar.

A una disolución agitada de compuesto **K** (7,95 g, 17,9 mmol) en alcohol reactivo (120 ml) a TA se añadió NaOH ac. (2 M, 54 ml, 108 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h (LCMS indicó conversión completa) y luego se concentró hasta aprox. la mitad del volumen a presión reducida (45°C). La mezcla se enfrió a 0°C, y se acidificó con HCl 2 M a pH ~2-3 (papel de pH). Durante la acidificación precipitó un sólido blanco oleoso, que se extrajo con DCM (150 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para dar compuesto **L** (6,8 g) como un sólido blanquecino. LCMS: m/z = 415 [M-H]⁻; ¹H RMN (400 MHz CDCl₃): δ 8,38 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,8 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2H), 3,68 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 2H), 0,965 (dd, J = 16,8, 6,8 Hz, 4H), 0,01 (s, 18H).

EJEMPLO 3

Síntesis de Amino Alcohol AA6



A una disolución de difenilmetano (250 g, 1,49 mol) en THF (1,5 L) a 0°C bajo N₂ se añadió gota a gota n-BuLi (549 ml, 1,49 mmol, 2,5 M). Después de la adición, la reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió gota a gota AcOEt (196 g, 2,23 mol), y la mezcla se mantuvo luego en agitación a 60°C durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1) para dar **A-1** como un sólido blanco (100 g, rendimiento: 30%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,25 (m, 10 H), 5,15 (s, 1H), 2,28 (s, 3 H).

A una disolución de **A-1** (50 g, 237 mmol) en AcOH (250 ml) a 60°C bajo N₂ se añadió Br₂ (38,0 g, 237 mmol) gota a gota. Después de la adición (30 min), la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La disolución se enfrió luego hasta TA, y después se vertió en agua con hielo (250 ml). La reacción se interrumpió con Na₂SO₃ ac. saturado. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. y salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró y se concentró. Al residuo se añadió PE (200 ml). La mezcla se agitó violentamente durante 20 minutos, y luego se filtró. La torta de filtrado se lavó con PE y se secó a vacío para proporcionar **A-2** bruto como un sólido blanco (52 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una disolución de **A-2** (52,0 g, 179 mmol) en THF (300 ml) a 0°C, se añadió NaBH₄ (27,2 g, 719 mmol) en porciones. Después de la adición, la reacción se mantuvo agitada durante 2 h a TA. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1) para dar **A-3** como un sólido blanco (30 g, rendimiento: 57,7%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,21 (m, 10 H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,16-4,13 (d, J=12, 1 H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H).

A una disolución agitada de **A-3** (30,0 g, 103 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió K₂CO₃ (42,7 g, 309 mmol) a TA. La reacción se monitorizó mediante TLC (PE:EtOAc = 10:1). Después de 10 minutos, la mezcla se filtró. La torta de filtrado

se lavó con MeOH (10 ml). Los filtrados combinados se concentraron para dar un residuo bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE:EA = 50:1) para dar **A-4** como un aceite incoloro (15 g, rendimiento: 71,4%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,28 (m, 10 H), 3,90-3,88 (d, *J*=8, 1H), 3,58-3,55 (m, 1 H), 2,91-2,89 (t, *J*=4, 1H), 2,58-2,56 (m, 1H).

- 5 El compuesto **A-5** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Gopishetty et. al., Tetrahedron: Asymmetry (2011) 22(10):1081-1086.

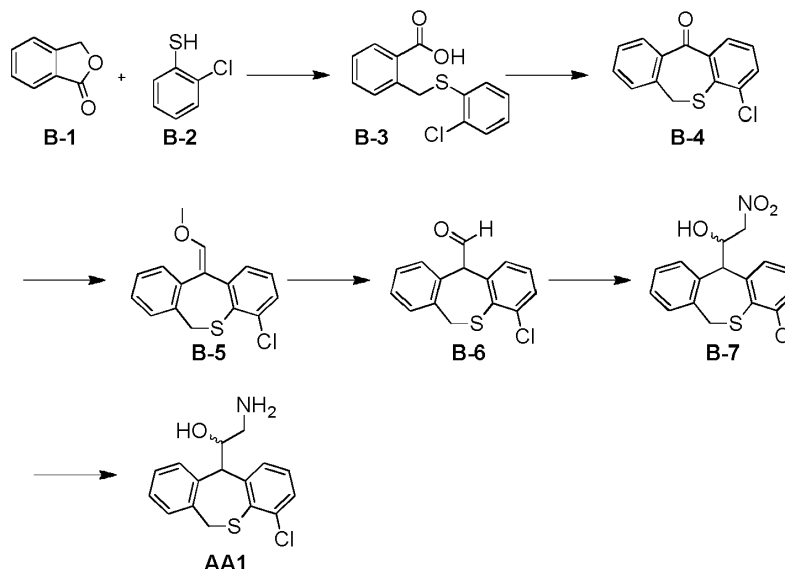
A una disolución de **A-5** (800 mg, 3,8 mmol) en MeOH (10 ml) en un tubo con tapa de rosca, se añadió MeNH₂/MeOH (10 ml) en una porción. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla se calentó entonces a 60°C, y se agitó durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta TA, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar **AA6** como un sólido amarillento (850 mg), que se usó sin purificación adicional. ESI- MS: *m/z* = 241,8 [M+H]⁺. Opcionalmente, **A-4** puede ser sustituido por el compuesto **A-5**, conduciendo al amino alcohol **AA6** como una mezcla racémica.

El 1-(3-ciclopropoxifenil)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 3 y usando 1-bencil-3-ciclopropoxibenceno.

15 El 1-(metilamino)-3,4-difenilbutan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 3 a partir de la etapa 2 y usando 3,4-difenilbutan-2-ona.

EJEMPLO 4

Síntesis de amino alcohol (AA1)



20 A una disolución de **B-2** (25 g, 0,17 mol) y K₂CO₃ (97,3 g, 0,7 mmol) en DMF (500 ml) se añadió **B-1** (19 g, 0,14 mol). La mezcla se agitó durante 2 h a 150°C. La disolución se vertió en agua con hielo (2 l). La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron para dar **B-3** (45 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, *d*-DMSO): δ 13,08 (s, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,45-7,39 (m, 5H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 4,61 (s, 2H).

25 Una disolución de **B-3** (45 g, 0,16 mol) en ácido polifosfórico (PPA, 400 ml) se agitó a 150°C durante 3 h. La mezcla se vertió luego lentamente en 2 l de agua con hielo, y precipitó un sólido blanco. La suspensión se dejó reposar durante 1 h, y después se filtró. El sólido se secó a vacío para dar **B-4** (18 g, 48%). El filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por recristalización (en EtOAc) para dar **B-4** adicional (2,0 g), que se combinó con el primer lote de materiales. ¹H RMN (400 MHz, *d*-DMSO): δ 8,03 (dd, *J* = 8 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 4,30 (s, 2H).

30 A una mezcla de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (43 g, 127 mmol) en THF (400 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M, 51 ml, 127 mmol) gota a gota a 0°C. Se añadió una disolución de **B-4** (6,6 g, 25,38 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó durante 5 h a 0°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. La mezcla se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. La disolución se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice para dar el compuesto **B-5** como un aceite incoloro (6,0 g, una mezcla de isómeros E/Z, 82%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,30-7,28 (m, 1H), 7,16-7,07 (m, 5H), 6,90 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1H), 4,50 (s a, 2H), 3,66 (s, 3H).

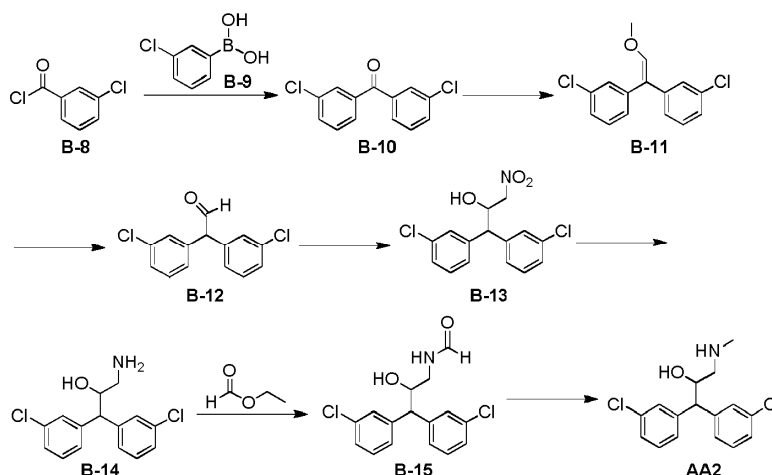
A una disolución de **B-5** (7 g, 24,3 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió HClO_4 (70% ac., 5 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 90°C . La reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar **B-6** (7,5 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,87 (s, 1H), 7,36-7,18 (m, 8H), 4,59 (s, 1 H), 4,13 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 3,91 (d, $J = 16$ Hz, 1 H).

Una mezcla de **B-6** (7,5 g, 27 mmol) y carbonato de potasio (37,94 g, 273 mmol) en nitrometano (30 ml) se agitó durante 3 h a 25°C . El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica separada se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de pet:EtOAc = 10:1) para dar **B-7** como aceite incoloro (mezcla de diastereoisómeros, 4 g, 44%).

A una disolución de **B-7** (4,1 g, 12,2 mmol) en HOAc (30 ml), se añadió polvo de zinc (31,7 g, 489 mmol), y la mezcla se agitó durante 13 h a 25°C . La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite para dar una disolución transparente, que se vertió en agua con hielo (100 ml). La mezcla se basificó con K_2CO_3 hasta pH ~ 10 , y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar amino alcohol **AA1** como un sólido amarillo pálido (3 g, 81%). LCMS: $m/z = 306$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 5

Síntesis de amino alcohol (AA2)



A una disolución de **B-9** (45,3 g, 0,29 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,2 g, 14,3 mmol) y Na_2CO_3 (48 g, 0,46 mol) en PEG:H $_2$ O (600 ml, v/v = 1:1), se añadió **B-8** (50,7 g, 0,29 mol) en porciones a 0°C durante 20 min. La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h, y después se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 100:1 a 20:1) para proporcionar **B-10** como un sólido blanco (20 g, 27%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H).

A una mezcla de $\text{PPh}_3^+\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{Cl}^-$ (68 g, 0,2 mol) en THF (400 ml), se añadió n-BuLi (2,5 M, 80 ml, 0,2 mol) gota a gota a 0°C durante 30 min. Se añadió una disolución de **B-10** (20,0 g, 0,08 mol) en THF (100 ml) a la disolución de $\text{PPh}_3^+\text{CH}_2\text{OCH}_3\text{Cl}^-$ a la misma temperatura. La mezcla se calentó lentamente a TA y se agitó durante 1 h. La disolución se interrumpió con NH_4Cl sat. ac., y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Mg_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE) para dar **B-11** como un aceite incoloro (18 g, 81%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24-7,23 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 3H), 7,21-7,20 (m, 2H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,48 (m, 1 H), 3,66 (s, 3H).

Una disolución de **B-11** (18,0 g, 64,5 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió HClO_4 (70% ac.; 30 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a 90°C , se enfrió hasta TA, y después se vertió lentamente en una disolución de NaHCO_3 sat. (300 ml; pH final ~ 7). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Mg_2SO_4 y se concentraron. El disolvente se eliminó para dar **B-12** (15 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una mezcla de **B-12** (15,0 g, 56,8 mmol) y carbonato de potasio (25,3 g, 184 mmol) en nitrometano (60 ml) se agitó durante 30 min a 25°C . La mezcla se filtró, y la filtración se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica separada se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para dar **B-13** como un aceite incoloro (12 g, 67%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37 (s, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 6H), 7,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,10 - 5,01 (m, 1H), 4,39 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,77 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H).

Una mezcla de **B-13** (4,0 g, 12,3 mmol) y níquel Raney (200 mg) en MeOH (40 ml) se agitó rápidamente hasta TA bajo una atmósfera de hidrógeno (45 psi) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró para dar **B-14** como un aceite amarillo (3,0 g, 83%). LCMS: $m/z = 296$ $[M+H]^+$.

- 5 Una disolución de **B-14** (2,96 g, 10 mmol) en formiato de etilo (30 ml) se calentó hasta reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró para dar **B-15** como un aceite amarillo (3 g, 93%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: $m/z = 324$ $[M+H]^+$.

- 10 A una disolución de **B-15** (3,2 g, 1,0 mmol) en THF (20 ml) en atmósfera de N_2 a $0^\circ C$, se añadió una disolución de BH_3 (disolución 1 M en THF, 5 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 10 min a la misma temperatura, se calentó hasta TA, y después se calentó hasta reflujo durante 4 h. Después de la conversión completa (según lo determinado por TLC), la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y se interrumpió añadiendo MeOH (5 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con disolución sat. de $NaHCO_3$, con agua y con salmuera, y se secó. La mezcla se concentró a presión reducida para dar amino alcohol **AA2** (2 g, 64%). LCMS: $m/z = 310$ $[M+H]^+$.

- 15 3-(metilamino)-1-fenil-1-(m-tolil)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 5, comenzando con la etapa 2 y usando fenil(m-tolil)metanona.

3-(etilamino)-1-fenil-1-(m-tolil)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 5, comenzando con la etapa 2 y usando anhídrido acético y LAH.

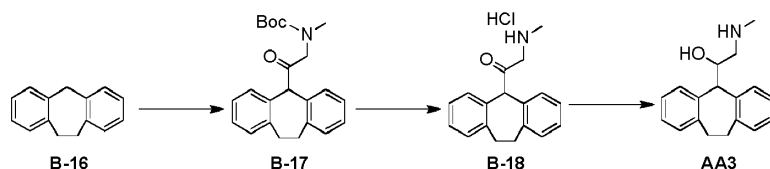
3-(isopropilamino)-1-fenil-1-(m-tolil)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 5, comenzando con la etapa 2 y usando acetona y $NaBH_4$.

- 20 1,1-bis(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 5, comenzando con la etapa 2 y usando bis(4-fluorofenil)metanona.

1,1-bis(3-clorofenil)-3-(isopropilamino)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 5, comenzando con la etapa 2 y usando acetona y borohidruro de sodio.

EJEMPLO 6 - Ruta 1

- 25 Síntesis de amino alcohol (AA3)



- 30 Se añadió hidrocloreto de éster metílico de glicina (50,0 g, 0,398 mol, 1 eq.) a un matraz de 1 l que contenía agua (300 ml) y THF (200 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (37,8 g, 0,438 mol) en porciones, seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (83,4 g, 0,382 mol). La reacción se agitó durante 18 h, y después la fase orgánica separada se concentró. La mezcla se redisolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó para dar un producto oleoso (72 g, 95%). El producto oleoso se disolvió en DMF (500 ml) y se enfrió hasta $0^\circ C$. A la mezcla se añadió NaH (60%, 18,3 g, 0,457 mol) en porciones. La mezcla se agitó entonces durante 30 min, y se añadió MeI (81,1 g, 0,571 mol) a una velocidad tal que se mantuviera una temperatura de reacción por debajo de $20^\circ C$. La mezcla se agitó a TA durante 48 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (1,5 l), se extrajo con MTBE (300 ml x 2). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. La cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc 7:1) dio el éster metílico de N-Boc-N-metilglicina (21 g, 27%).

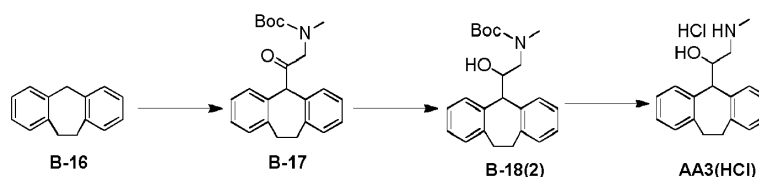
- 40 Una disolución de **B-16** (10,0 g, 51,5 mmol) en THF (15 ml) se enfrió hasta $-10^\circ C$, y después se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,8 M en hexanos, 30 ml). La mezcla se transfirió gota a gota a una disolución de éster metílico de N-Boc-N-metilglicina (5,75 g, 28,3 mmol) en THF (20 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de $20^\circ C$. La reacción se agitó durante 10 min, y después se añadió una disolución sat. de NH_4Cl . La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (PE:EA 10:1) proporcionó **B-17** (5g, 66%) como un aceite amarillo.

Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso seco en una disolución de **B-17** (5,0 g, 13,7 mmol) en acetato de etilo (50 ml). La mezcla se concentró para dar **B-18** (3,3g, 80%) como un sólido blanco.

- 45 A una mezcla de **B-18** (4,3g, 14,2 mmol) en MeOH (45 ml) se añadió $NaBH_4$ (1,6 g, 42,9 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió una disolución sat. de NH_4Cl , y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar amino alcohol **AA3** (1,9 g 50,7%) como un sólido blanco; 1H RMN (400M Hz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,1 1-7,27(m, 8H), 4,43(m, 1H), 3,84(m, 1H), 4,50(m, 2H), 4,29(m, 2H), 2,48(m, 2H), 2,34(s, 3H).

EJEMPLO 6 - Ruta 2

Síntesis de amino alcohol (AA3 (HCl))



El compuesto **B-16** (20 g; 103 mmol; 2 eq) se disolvió en THF seco (300 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió n-BuLi (1,6 M, 103 mmol; 2 eq) gota a gota. La mezcla se volvió roja, y se agitó 30 min a 0°C. Se añadió gota a gota N-Boc sarcosina (1 eq.; 51,5 mmol; 10,4 g), disuelta en THF seco (30 ml). Después de 20 min, la reacción se interrumpió usando disolución sat. de NH₄Cl, y se extrajo en EtOAc (2x). La fase orgánica se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (100:0 a 85:15, Cy:EtOAc) para dar **B-17** (16 g).

A una disolución de **B-17** (16g; 44,8 mmol) disuelto en MeOH (200 ml) se añadió NaBH₄ (4 eq.; 6,6 g), en porciones, durante 2 h. La reacción se repartió entre disolución sat. de NH₄Cl y EtOAc. El disolvente orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar **B-18 (2)** (16 g).

El compuesto **B-18 (2)** (16g) se disolvió en HCl 4 M (160 ml) en dioxano. La mezcla se agitó 1 h, y se formó una fuerte precipitación. La mezcla se diluyó con Et₂O (200 ml), y después se filtró para dar **AA3 (HCl)** (12 g) como un polvo blanco.

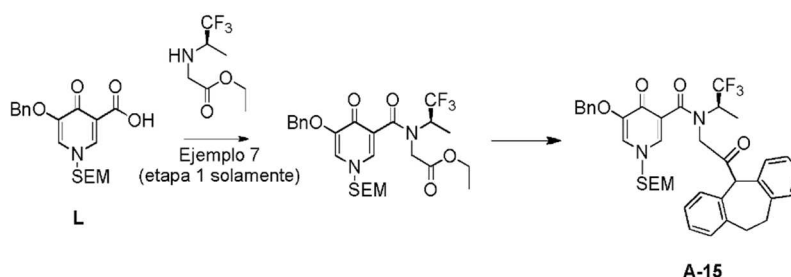
El hidrocloreto de 2-(bencilamino)-1-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)etanol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 6 (Ruta 2) y usando [bencil(terc-butoxicarbonil)amino]acetato de metilo.

El hidrocloreto de 1-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-(etilamino)etanol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 6 (Ruta 2) y usando [(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]acetato de metilo.

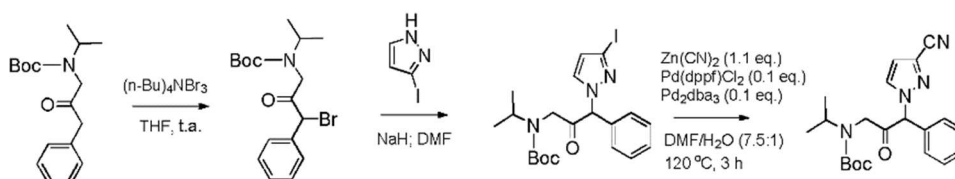
El hidrocloreto de 1-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-(isopropilamino)etanol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 6 (Ruta 2) y usando 2-[(terc-butoxi)carbonil](propan-2-il)amino]acetato de metilo.

El hidrocloreto de 1-(1,9-difluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-(isopropilamino)etanol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 6 (Ruta 2) y usando 2-[(terc-butoxi)carbonil](propan-2-il)amino]acetato de metilo.

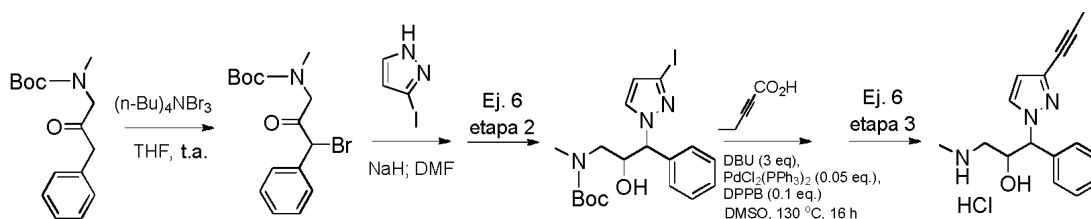
El hidrocloreto de 3-(metilamino)-1-fenil-1-(piridin-2-il)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 6 (Ruta 2) y usando 2-bencilpiridina.



El compuesto **A-15** se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 6 (Ruta 2) y usando (R)-2-(5-(benciloxi)-4-oxo-N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,4-dihidropiridazin-3-carboxamido)acetato de etilo.



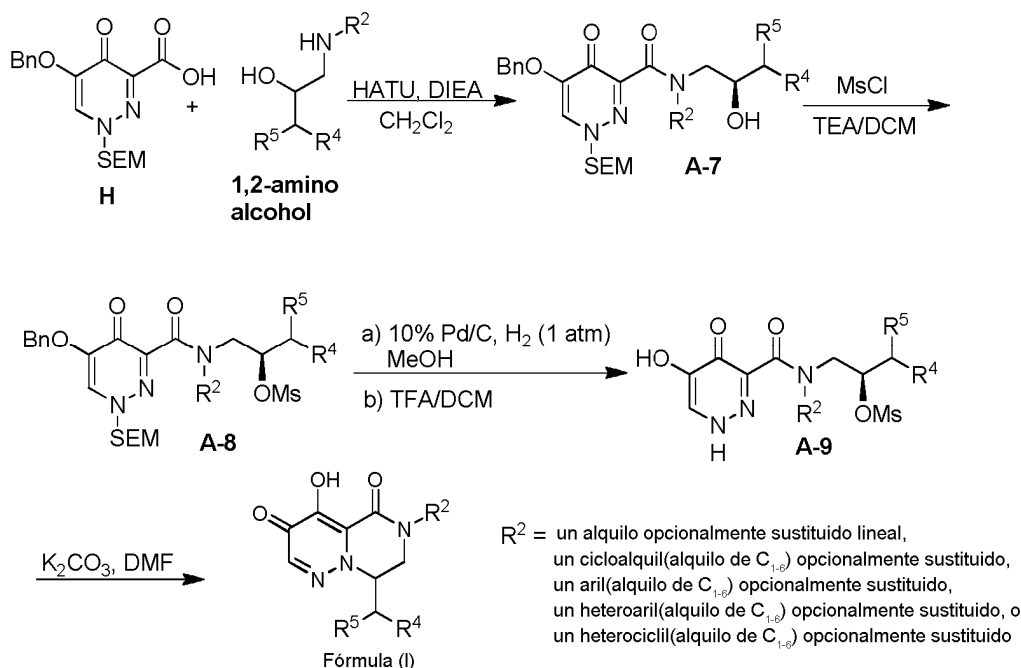
El hidrocloreto de 1-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)-1-fenilpropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 6 (Ruta 2), comenzando con la etapa 2 y usando (3-(3-ciano-1H-pirazol-1-il)-2-oxo-3-fenilpropil)(isopropil)carbamato de terc-butilo.



El hidrocloreto de 1-(3-(but-1-in-1-il)-1H-pirazol-1-il)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 6 (Ruta 2), comenzando con la etapa 2 y usando (2-hidroxi-3-(3-yodo-1H-pirazol-1-il)-3-fenilpropil)(metil)carbamato terc-butilo, seguido de acoplamiento de acetileno antes de la etapa 3.

5 EJEMPLO 7

Síntesis del Compuesto de Fórmula (I) - Ruta 1



Una mezcla de compuesto **H** (1,00 g, 2,67 mmol), HATU (1,21 g, 3,20 mmol) y DIEA (516 mg, 4,00 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a TA durante 30 min. Se añadió el 1,2-amino-alcohol (por ejemplo, compuesto **A-6** 584 mg, 2,42 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con disolución de HCl 1M. La capa orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto **A-7** (1,0 g, 60%) como un aceite. ESI-MS: m/z = 600,1 [M + H]⁺.

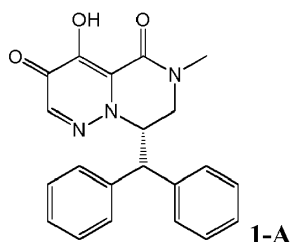
A una disolución de **A-7** (400 mg, 0,66 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TEA (198 mg, 1,98 mmol) y MsCl (752 mg, 6,6 mmol) a 0°C. Después de 30 min, LCMS mostró conversión completa a **A-8**. La mezcla se lavó con disolución de HCl 1M, disolución saturada de NaHCO₃ y con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar **A-9** (400 mg, 90%) como un aceite. ESI-MS: m/z = 678,1 [M + H]⁺.

A una disolución de **A-9** (400 mg, 0,59 mmol) en MeOH (10 ml), se añadió Pd al 10%/C (200 mg). La mezcla se agitó a TA durante 2 h en atmósfera de H₂ (globo de H₂). Después de la conversión completa (como se muestra por LCMS), la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se enjuagó con MeOH al 10%/CH₂Cl₂. El filtrado se concentró para dar el producto bruto como un sólido marrón pálido (300 mg, 86%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS: m/z = 588,2 [M + H]⁺.

A una disolución del producto bruto (300 mg, 0,51 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota a 0°C, y después se agitó a 0°C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar **A-9** como un sólido marrón (200 mg, 85%). ESI-MS: m/z = 458,2 [M + H]⁺.

A una disolución de **A-9** (200 mg, 0,43 mmol) en DMF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (182 mg, 1,31 mmol). La mezcla se agitó a TA hasta que la reacción se completó como se indica por LCMS (aprox. 1 h). La disolución de reacción se filtró y se purificó directamente por RP-HPLC (ácido fórmico al 0,1%/ACN) para dar la Fórmula (I). La purificación adicional por cromatografía en columna quiral, si es necesario, (ya sea en fase normal usando el empaquetamiento quiral

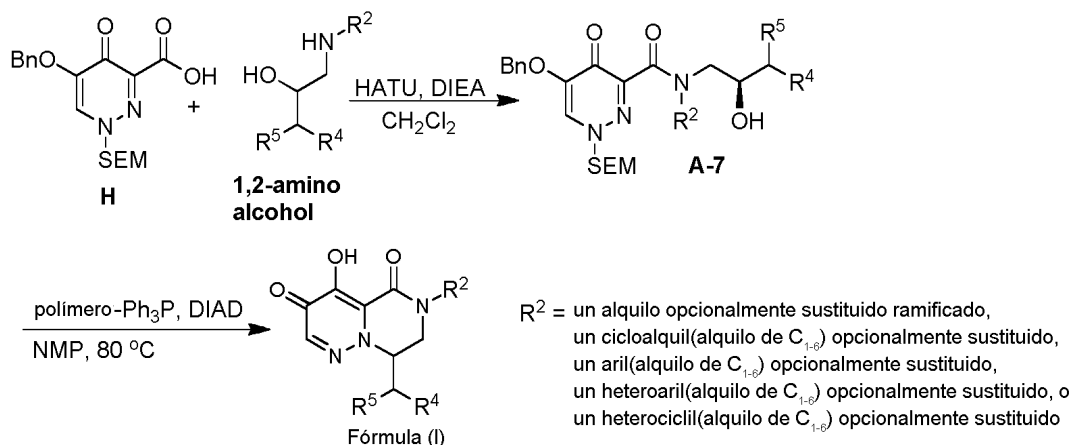
Chiralpak AS-H 5 μ m, o en condiciones SFC usando el empaquetamiento quiral ChiralTech OD-H 3-5 μ m) permite la separación y aislamiento de estereoisómeros enantioméricamente puros de Fórmula (IA).



El compuesto **1-A** se obtuvo siguiendo el procedimiento para la Fórmula (IA) usando **AA6** y compuesto **H**. El compuesto **1-A** se obtuvo como un sólido blanco (50 mg, 32%). ESI-MS: m/z = 362 $[M+H]^+$.

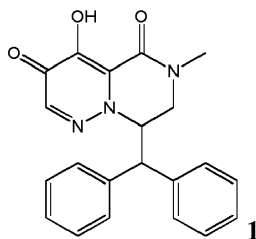
EJEMPLO 8

Síntesis del Compuesto de Fórmula (I) - Ruta 2



El compuesto **A-7** se obtuvo siguiendo el procedimiento como se describe aquí en el Ejemplo 7.

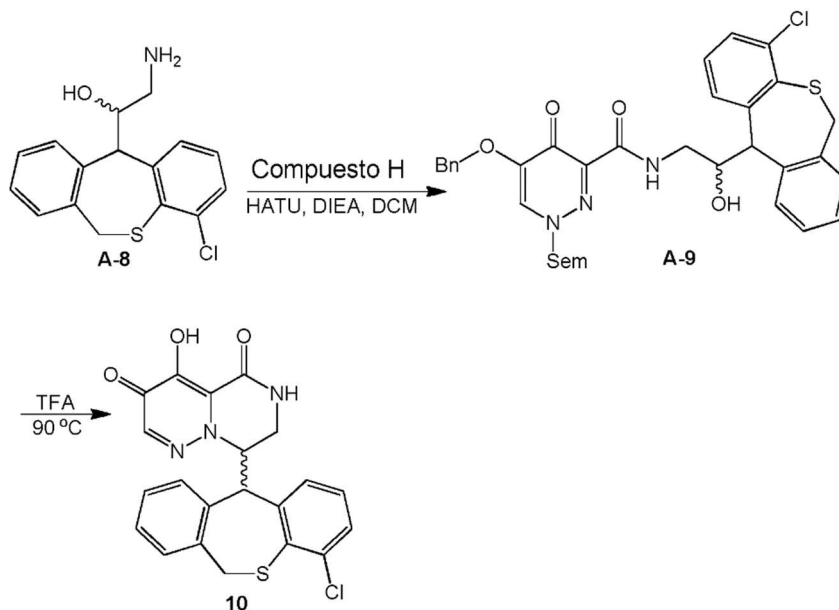
- 10 Un matraz de fondo redondo se cargó con **A-7**, trifetilfosfina soportada en polímero (2,75 equiv., malla 100-200, carga de 3,2 mmol/g) y N-metil-2-pirrolidinona seca (NMP, 6,5 ml). El matraz se colocó en un baño de aceite a 85°C, y se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 2,5 eq.) mediante una jeringa en aproximadamente 4 porciones iguales a intervalos de 30 minutos. La reacción se monitorizó por LCMS. La reacción se calentó durante un total de 2,5 h,
- 15 después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con MeOH al 1%/EtOAc (5 ml) y se filtró a través de un tapón de celite. La resina se enjuagó con MeOH al 1%/EtOAc (30 ml). El filtrado se agitó con un volumen igual de NH_4Cl al 2% (aq) en un embudo de decantación. La fase de EtOAc se recogió, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar la Fórmula (I) tras la concentración y liofilización (condiciones de HPLC: A: H_2O B: acetonitrilo; columna Phenomenex
- 20 HydroRP C18 250 x 30 cm; detección 254 nm; caudal: 24 ml/min; gradiente: comience con 5% de B y aumente de 5-75% de B durante 20 min, luego 75-95% de B durante 2 min, luego mantenga al 95% de B durante 5 min; TA = -21 min).



- 25 El compuesto **1** se obtuvo siguiendo el procedimiento para la Fórmula (I)-Ruta 2 del Ejemplo 8 usando 4-hidroxi-N-(2-hidroxi-4,4-difenilbutil)-N-metil-5-oxo-2,5-dihidropiridazina-3-carboxamida (222 mg, 0,59 mmol) y polímero- Ph_3P (505 mg). El compuesto **1** se obtuvo como un polvo marrón claro (14 mg, 6,6%). MS m/z = 362 $[M+H]^+$, 360 $[M-H]^-$.

EJEMPLO 9

Síntesis del Compuesto 10

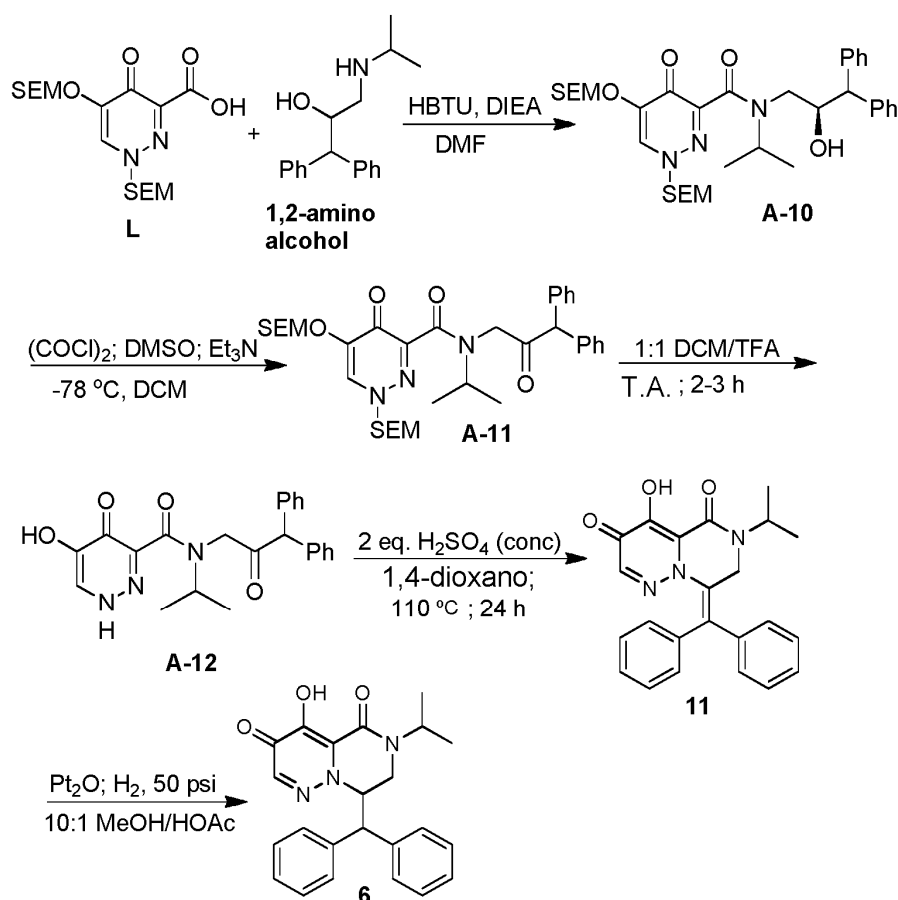


Una mezcla de compuesto **H** (2,03 g, 5,4 mmol), HATU (2,24 g, 5,8 mmol) y TEA (0,73 g, 7,35 mmol) en DCM (20 ml) se agitó durante 0,5 h a 25°C. El compuesto **AA1** (1,5 g, 4,9 mmol) se añadió a la mezcla en una sola porción. Después de 1 h, la mezcla se lavó con disolución de HCl 1 M (10 ml x 3), NaHCO₃ sat. (10 ml x 3), y salmuera (5 ml x 2). La capa orgánica separada se secó y se concentró para dar **A-9** como un sólido marrón (2 g, 62%). LCMS: m/z = 664 [M+H]⁺.

Una disolución de **A-9** (500 mg, 0,75 mmol) en TFA (5 ml) se calentó hasta 90°C durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el producto se purificó mediante prep-RPHPLC (C₁₈, ácido fórmico al 0,1%/ACN) para dar el compuesto **10** como un par de isómeros parcialmente separables: (Rt = 0,554 min, m/z = 426, 10 mg; Rt = 0,630 min, m/z = 426, 10 mg; 6%). LCMS: m/z = 426 [M+H]⁺.

EJEMPLO 10

Síntesis de los Compuestos 6 y 11



El compuesto **A-10** se preparó como se describe aquí en el Ejemplo 7, sustituyendo el compuesto **H** por compuesto **L**, y sustituyendo HATU en DCM por HBTU en DMF.

- 5 A una disolución a -78°C de cloruro de oxalilo (0,37 ml, 4,26 mmol) en DCM seco (12 ml) se añadió, gota a gota, una disolución de DMSO (0,31 ml, 4,26 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió, gota a gota, durante ~5 min, una disolución de **A-10** (1,78 g, 2,66 mmol) en DCM (10 ml), seguido de un enjuague con DCM (2 ml) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 7 min, y después se añadió una disolución de Et_3N (1,11 ml, 8 mmol) en DCM (3 ml), gota a gota. La disolución naranja se agitó a -78°C durante 5 min, y después se dejó calentar hasta TA. La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadieron agua (50 ml) y DCM (50 ml), y las capas se separaron. La porción acuosa se extrajo con DCM (25 ml), y la porción combinada de DCM se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (1-5% de MeOH en DCM) produjo **A-11** (1,63 g, 92%) como un aceite amarillo pálido.
- 10

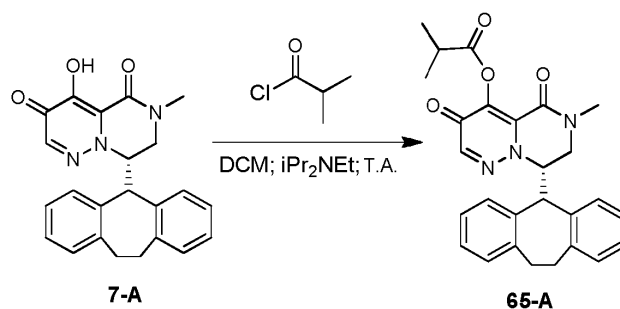
- Una disolución de **A-11** (130 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml) se trató con TFA (1 ml), y la disolución se agitó a TA durante 2,5 h. La reacción se monitorizó por LCMS, y muestra que ambos grupos SEM se escindieron. La disolución se concentró a presión reducida para dar **A-12**, que se usó sin purificación adicional.
- 15

A una disolución de **A-12** en 1,4-dioxano (1 ml), se añadió ácido sulfúrico (37 g, 0,38 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 24 h. La reacción se enfrió hasta TA, y se añadió agua (2 ml), gota a gota, con agitación. La mezcla se filtró, y produjo compuesto **11** como un sólido amarillo pálido (59 mg, 81%). MS: $m/z = 388$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- A una disolución de compuesto **11** (50 mg, 0,13 mmol) en MeOH (6 ml) y ácido acético (0,6 ml), se añadió PtO_2 (20 mg) en una porción. La mezcla se agitó a TA bajo una atmósfera de H_2 a 50 psi durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró y purificó mediante prep-RP-HPLC para dar el compuesto **6** como un sólido blanco (13 mg, 26%). MS: $m/z = 390$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20

EJEMPLO 11

Síntesis del Compuesto **65-A**



A una disolución de **7-A** (125 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió diisopropil etil amina (0,078 ml, 0,45 mmol), seguido de cloruro de isobutirilo (0,042 ml, 0,4 mmol). La mezcla se agitó 2 h a TA, se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml), y se lavó con disolución diluida de NaHCO₃. La capa de DCM se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar un aceite naranja pálido. Se añadió un pequeño volumen de DCM (2,5 ml), seguido de la adición de hexano hasta que se volvió turbio. Un sólido blanco cristalizó después de dejar reposar. La filtración dio compuesto **65-A** como un sólido blanco (85%). MS: m/z = 458 [M+H]⁺.

El compuesto **58-A** se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 11 y usando **41-A** y cloruro de acetilo. MS: m/z = 463 [M+H]⁺.

El compuesto **66-A** se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 11 y usando **6-A** y cloruro de acetilo. MS: m/z = 432 [M+H]⁺.

El compuesto **67-A** se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 11 y usando **4-A**. MS: m/z = 480 [M+H]⁺.

El compuesto **69-A** se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 11 y usando **6-A**. MS: m/z = 460 [M+H]⁺.

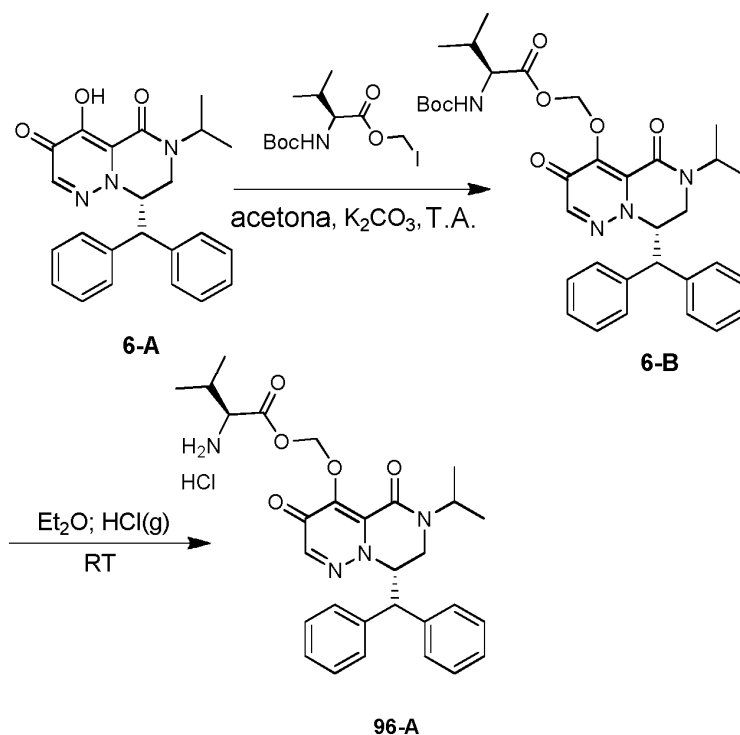
El compuesto **70-A** se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 11 y usando **41-A**. MS: m/z = 496 [M+H]⁺.

El compuesto **72-A** se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 11 y usando **21-A**. MS: m/z = 482 [M+H]⁺.

El compuesto **114-A** se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 11 y usando **51**, seguido de separación quiral SFC. MS: m/z = 522 [M+H]⁺.

EJEMPLO 12

Síntesis del Compuesto **96-A**



A una disolución de N-Boc-valina (10 g, 46,08 mmol) en EtOH (70 ml) se añadió Cs₂CO₃ (14,97 g, 46,06 mmol) en una disolución de H₂O (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min, se evaporó conjuntamente con tolueno hasta sequedad, se volvió a disolver en DMF (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloroyodometano (81,1 g, 460,8 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a TA en la oscuridad (papel de aluminio) durante 12 h. La mezcla se trató con H₂O (200 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con PE:EA = 100:1 hasta 60:1, para dar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de clorometilo (37%).

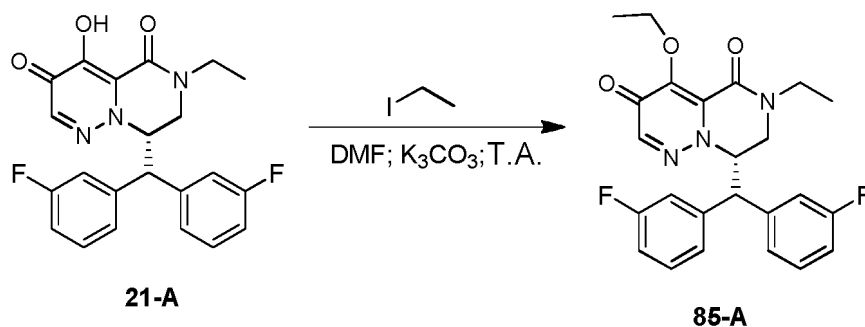
A una disolución de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de clorometilo (4,53 g, 17 mmol) en acetona (50 ml) se añadió NaI (7,67 g, 51 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 12 h. La disolución se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluido con PE:EA = 100:1 hasta 50:1, para dar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de yodometilo (3 g, 49%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 6,06-6,05-7,30 (d, J=2,2, 1H), 5,86-5,85 (d, J= 2,0, 1H), 4,97-4,95 (d, J=4,0, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 2,20-2,18 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,01-1,00 (d, J=3,6, 3H), 0,94-0,93 (d, J=3,4, 3H).

A una disolución de **6-A** (300 mg, 0,77 mmol) en acetona (30 ml) se añadió K₂CO₃ (212,85 mg, 1,542 mmol) y (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de yodometilo (0,82 g, 2,31 mmol) a TA en N₂. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 h. La reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con PE:EA = 5:1 hasta 1:1 para dar **6-B** (55%) como un sólido blanco. *ESI-MS: m/z 619,3 [M+H]⁺.

A una disolución de **6-B** (260 mg, 0,42 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se añadió a HCl/Et₂O (20 ml, 2N) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se calentó lentamente hasta TA. La mezcla se agitó durante 11 h. La disolución se concentró a presión reducida. El producto bruto se lavó con Et₂O (20 ml), y se filtró para dar compuesto **96-A** (86%) como un sólido beige. MS: m/z = 519 [M+H]⁺.

EJEMPLO 13

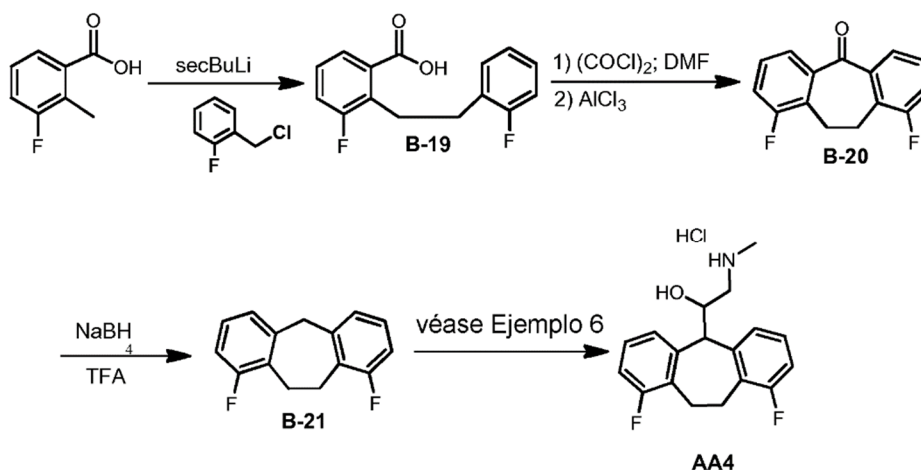
Síntesis del Compuesto **85-A**



A una disolución de **21-A** (30 mg, 0,073 mol) en DMF seco (3 ml) se añadió K_2CO_3 (51 mg, 0,37 mol) y yoduro de etilo (57 mg, 0,37 mol). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y diclorometano (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración de la mezcla dio compuesto **85-A** (29 mg) como un sólido marrón claro. MS: $m/z = 440 [M+H]^+$.

EJEMPLO 14

Síntesis de amino alcohol (**AA4**)



A una disolución de ácido 3-fluoro-2-metilbenzoico (1 g; 6,49 mmol) en THF seco (15 ml) a $-60^\circ C$ se añadió s-BuLi en ciclohexano (2,5 eq.; disolución 1,4M; 12 ml). La mezcla de color rojo intenso se agitó durante 1 h a $-50/-60^\circ C$. A la mezcla se añadió gota a gota una disolución enfriada ($-40^\circ C$) de cloruro de 2-fluorobencilo (1,13 g; 1,2 eq.) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a $-40^\circ C$. Después de 30 min, una comprobación mediante UPLC mostró una conversión casi completa al compuesto deseado: después de 1 h. La reacción se interrumpió con NaOH 2M (7 ml) y se concentró a vacío. La fase acuosa se lavó con ciclohexano (2x). Los orgánicos se desecharon, y la fase acuosa se acidificó con HCl al 37%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar **B-19** (1,10 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadieron cloruro de oxalilo (1,1 eq.; 0,39 ml) y DMF (3 gotas) a TA a una disolución de **B-19** (1,1 g; 4,19 mmol; 1 eq.) en DCM seco (35 ml). La mezcla se agitó a TA. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se añadió $AlCl_3$ (1,5 eq.; 0,84 g). Después de 12 h, una HPLC mostró una conversión casi completa al compuesto deseado. Después de 2 h, se añadieron hielo y agua. La mezcla se extrajo con DCM (2x). La fase orgánica se lavó con agua, una disolución acuosa de NaOH 1N y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el bruto (0,8 g). El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho Biotage KP-Sil 100g SNAP, gradiente ciclohexano:EA de 100:0 hasta 95:5 en 10CV, tamaño de fracción 42 ml) para dar **B-20** (0,52 g) como un sólido amarillo.

A una disolución bien agitada de TFA (76 eq.; 12,46 ml) a $0^\circ C$, se añadió, gota a gota, una disolución de **B-20** (0,52 g; 2,12 mmol) en DCM (8 ml). Se añadió $NaBH_4$ en porciones (12 eq.; 962 mg; añadido en 4 porciones). El baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La HPLC mostró conversión completa a **B-21**. La mezcla se vertió en agua con hielo, se basificó con NaOH sólido, y se extrajo con DCM (2x). La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (cartucho Biotage KP-Sil 50g SNAP, gradiente ciclohexano:EA de 99:1 hasta 90:10 en 10CV, tamaño de fracción 9 ml) dio **B-21** como un sólido blanco (0,40 g).

Siguiendo el Ejemplo 6 (ruta 2), **B-21** se convirtió en amino alcohol **AA4**.

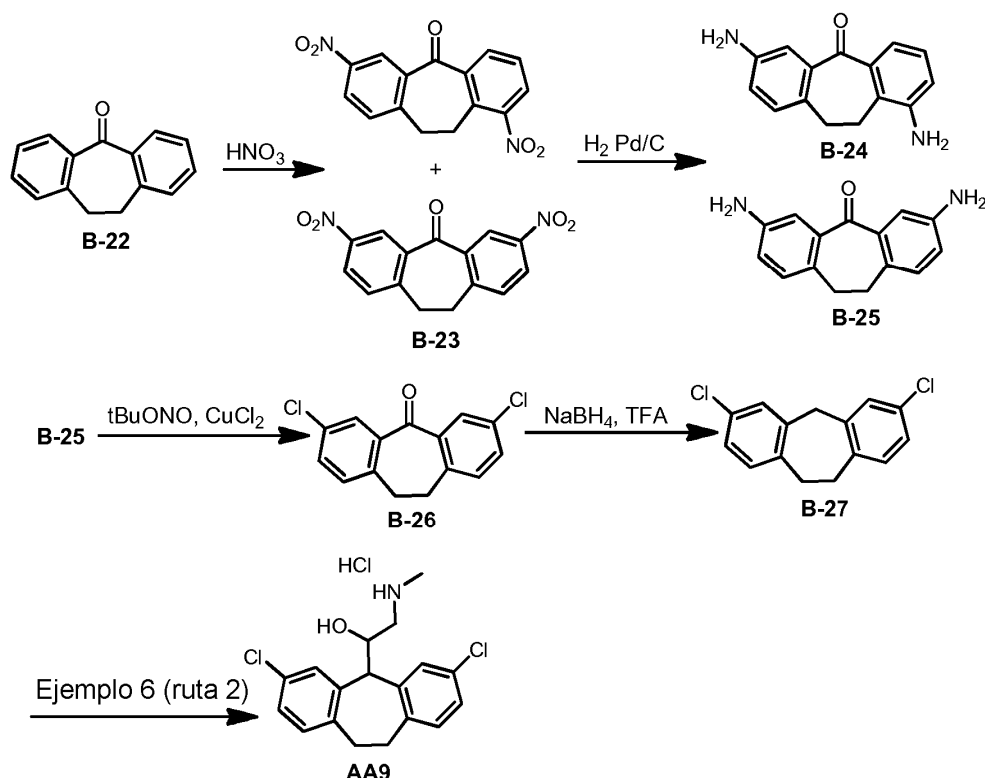
El hidrocloreto de 1-(2,8-dicloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-(metilamino)etanol Se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 14 y usando ácido 4-cloro-2-metilbenzoico y bromuro de 3-clorobencilo.

5 El hidrocloreto de 1-(1,8-difluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-(metilamino)etanol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 14 y usando ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico y bromuro de 2-fluorobencilo.

El hidrocloreto de 1-(1,8-difluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-(metilamino)etanol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 14 y usando ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico y bromuro de 2-fluorobencilo.

10 EJEMPLO 15

Síntesis de amino alcohol (**AA9**)



15 Se añadió ácido nítrico (110 ml) gota a gota a 0°C a **B-22** (10 g) durante 2 h. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, y después se vertió lentamente en agua enfriada (700 ml). El precipitado obtenido se filtró para dar un sólido amarillo pálido (15,6 g). El sólido se agitó en EtOH hirviendo (2 x 40 ml), y se filtró para dar **B-23** (12 g) como un sólido amarillo pálido que contiene una mezcla de productos de 1,7 y 3,7-dinitro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

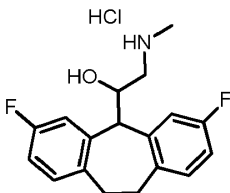
20 Se añadió Pd al 10%/C (2,5 g) a una suspensión de **B-23** (12 g) en EtOH (500 ml). La mezcla se agitó en hidrógeno (1 atm) a TA. Después de 3,5 h, la mezcla se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente CH_2Cl_2 :MeOH de 100:0 hasta 90:10) para dar **B-24** (600 mg, como el primer punto de elución) y **B-25** (4,76 g, como segundo punto de elución). **B-24** - ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,84-2,99 (m, 2 H) 3,06-3,16 (m, 2 H) 6,76 (dd, $J=8,03$, 2,51 Hz, 1 H) 6,87 (dd, $J=7,91$, 1,13 Hz, 1 H) 6,96-7,06 (m, 2 H) 7,15 (t, $J=7,78$ Hz, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 1 H). **B-25** - ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,08 (s, 4 H) 6,80 (dd, $J=8,16$, 2,64 Hz, 2 H) 7,04 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H) 7,27 - 7,38 (m, 2 H).

25 El compuesto **B-25** (830 mg) se añadió a una suspensión de CuCl_2 (1,87 g) y nitrito de terc-butilo (1,25 ml) en CH_3CN seco (21 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a TA durante 2,5 h, y después se calentó a 50°C. Después de 21 h, se añadieron CuCl_2 y nitrito de terc-butilo (las mismas cantidades que antes), y la mezcla se calentó de nuevo. Después de 25 h, se llevó a cabo una tercera adición de las mismas cantidades de CuCl_2 y nitrito de terc-butilo. Después de 28 h, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró en una almohadilla de celite. La fase orgánica se lavó con agua, con disolución acuosa 2N de HCl, con NaHCO_3 acuoso sat., y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ciclohexano:EA de 98:2 hasta 80:20) para dar **B-26** (966 mg) como un sólido amarillo pálido.

30

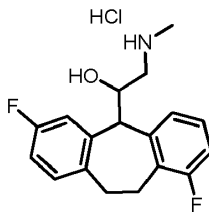
5 A una disolución agitada de TFA a 0°C (11 ml) se añadió, gota a gota, una disolución de **B-26** (517 mg) en CH₂Cl₂ seco (6,5 ml), seguido de la adición en porciones de NaBH₄ (849 mg). El baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se vertió en hielo, se basificó con NaOH acuoso 2N (100 ml), y se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío. El material bruto (447 mg) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano:EA de 98:2 hasta 90:10) para dar **B-27** (366 mg) como un sólido blanco.

Siguiendo el Ejemplo 6 (ruta 2), **B-27** se convirtió en amino alcohol **AA9**.



AA10

El amino alcohol **AA10** se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 15 y usando HBF₄/NaNO₂.



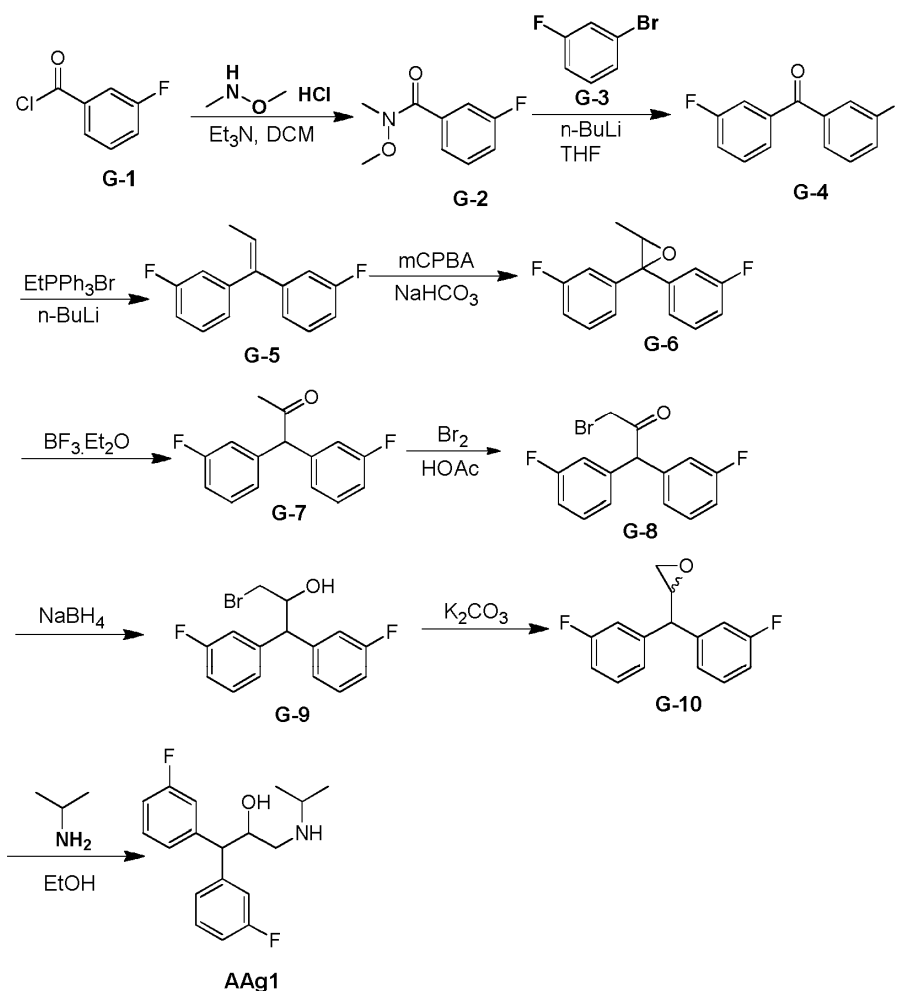
AA11

10

El amino alcohol **AA11** se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 15 y usando HBF₄/NaNO₂.

EJEMPLO 16

Síntesis de amino alcohol (**AAg1**)



A una disolución de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (138 g, 1,42 mol) en DCM (1,5 l) se añadió Et₃N (383 g, 3,78 mol) a TA. A la mezcla agitada, se añadió gota a gota **G-1** (150 g, 946 mmol) a 0°C en atmósfera de N₂. La disolución se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y después se calentó lentamente hasta TA durante 10 h. La mezcla se añadió a agua (~1l) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (eluyente:PE) para dar **G-2** como un sólido blanco (150 g, rendimiento: 86,5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49-7,43 (1 H, m), 7,41-7,32 (2 H, m), 7,18-7,10 (1 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,34 (3 H, s).

A una disolución de **G-3** (133 g, 764 mmol) en THF (1 l) a -78°C en atmósfera de N₂, se añadió n-BuLi (305 ml, 764 mmol) gota a gota durante 1 h. La disolución se trató con una disolución de **G-2** (100 g, 546 mmol) en THF. Después de la adición, la mezcla se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 16 h. La disolución se inactivó con agua (1 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 50:1) para proporcionar **G-4** como un sólido blanco (104 g, rendimiento: 87,3%).

A una disolución de EtPPh₃Br (442 g, 1,19 mol) en THF (1,0 l) a 0°C en N₂, se añadió n-BuLi (476 ml, 1,19 mol) gota a gota durante 1 h. La mezcla se calentó lentamente, y se añadió gota a gota una disolución de **G-4** (104 g, 476 mmol) en THF durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (1,0 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1) para proporcionar **G-5** como un aceite incoloro (90 g, rendimiento: 82%).

A una disolución de **G-5** (30 g, 130 mmol) en DCM (2,0 l) se añadió NaHCO₃ (23 g, 273 mmol). La mezcla agitada se enfrió hasta 0°C y se trató con m-CPBA (56,2 g, 325 mmol) en porciones. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. La reacción se inactivó con Na₂S₂O₄ ac. sat., y se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1) para proporcionar **G-6** como un aceite amarillo (13 g, 40,5%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,26-7,24 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 7,08-6,99(m, 6H), 3,48-3,43 (m, 1H), 1,25-1,17 (m, 3H).

- A una disolución de **G-6** (20 g, 81,2 mmol) en THF (300 ml) se añadió $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ (100 ml) a TA. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Después de la conversión completa, la reacción se interrumpió con NaHCO_3 ac. sat., y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EtOAc = 10:1) para proporcionar **G-7** como un aceite amarillo (15 g, rendimiento: 75%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,35-7,29 (m, 2H), 7,02-7,96 (m, 6H), 5,10 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).
- A una disolución de **G-7** (15 g, 60,9 mmol) en AcOH (120 ml) a 60°C, se añadió Br_2 (9,73 g, 60,9 mmol) gota a gota en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h (indicado por TLC, PE:EtOAc = 20:1). La mezcla se vertió lentamente en agua con hielo (200 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 , con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar **G-8** bruto (25 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- A una disolución de **G-8** bruto (50 g) en THF (300 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 , se añadió NaBH_4 (20 g, 529 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La reacción se interrumpió con H_2O (500 ml). La disolución se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para dar **G-9** como un aceite incoloro (36 g, rendimiento: 71,6%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,36-7,29 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 3H), 7,07-6,95 (m, 3H), 4,53-4,48 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H).
- A una disolución de **G-9** (36 g, 110,72 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió K_2CO_3 (39,54 g, 286,1 mmol) a TA. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h (indicado por TLC, PE:EtOAc = 10:1). La mezcla se filtró, y la torta de filtrado se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (PE:EtOAc = 100:1) para dar **G-10** como un aceite incoloro (19 g, rendimiento: 70,1%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,29-7,27 (m, 2H), 7,06-6,92 (m, 6H), 3,84-3,82 (d, J = 6,8, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 2,88-2,85 (t, J = 4,4, 1H), 2,51-2,49 (m, 1H).
- El compuesto **G-10** (9,5 g, 38 mmol) se añadió a una disolución de isopropilamina:EtOH (100 ml, v:v, 9:1). La mezcla se agitó a TA durante la noche (indicado por TLC, PE:EtOAc = 10:1). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar amino alcohol. **AAg1** como un aceite (10 g, rendimiento: 86%).
- 1,1-bis(3-fluorofenil)-3-(propilamino)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando n-propilamina.
- 1,1-bis(3-fluorofenil)-3-(butilamino)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando n-butilamina.
- 3-((2-(benciloxi)etil)amino)-1,1-bis(3-fluorofenil)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando 2-(benciloxi)etanamina.
- 1,1-bis(3-fluorofenil)-3-(isobutilamino)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando 2-metilpropan-1-amina.
- 1-(3-clorofenil)-3-(isopropilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando 3-clorofenil(fenil)metanona (preparada siguiendo la etapa uno del Ejemplo 5 usando cloruro de 3-clorobenzoilo y ácido fenilborónico).
- 1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando 3-clorofenil(fenil)metanona y metilamina.
- 1-(3-clorofenil)-3-(etilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando 3-clorofenil(fenil)metanona y etilamina.
- 1-(3-metoxifenil)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando 3-metoxifenil(fenil)metanona (preparada siguiendo la etapa 1 del Ejemplo 5 usando cloruro de 3-metoxibenzoilo y ácido fenilborónico) y metilamina.
- 1-(3-metoxifenil)-3-(etilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando 3-metoxifenil(fenil)metanona y etilamina.
- 1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando (3-fluorofenil)(fenil)metanona (preparada siguiendo la etapa 1 del Ejemplo 5 usando cloruro de 3-fluorobenzoilo y ácido fenilborónico) y metilamina.
- 3-(etilamino)-1-(3-fluorofenil)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando (3-fluorofenil)(fenil)metanona y etilamina.

3-(metilamino)-1,1-di-m-tolilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando bis(3-metilfenil)metanona (preparada siguiendo la etapa uno del Ejemplo 5 usando cloruro de 3-metilbenzoílo y ácido 3-metilfenilborónico) y metilamina.

5 3-(isopropilamino)-1,1-di-m-tolilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando bis(3-metilfenil)metanona e isopropilamina.

1-(3-isopropoxifenil)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando ácido 3-isopropoxibenzoico y HATU para preparar la N,O-dimetilamida correspondiente.

10 1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando ácido 3-(ciclopropilmetoxi)benzoico y usando HATU para preparar la N,O-dimetilamida correspondiente.

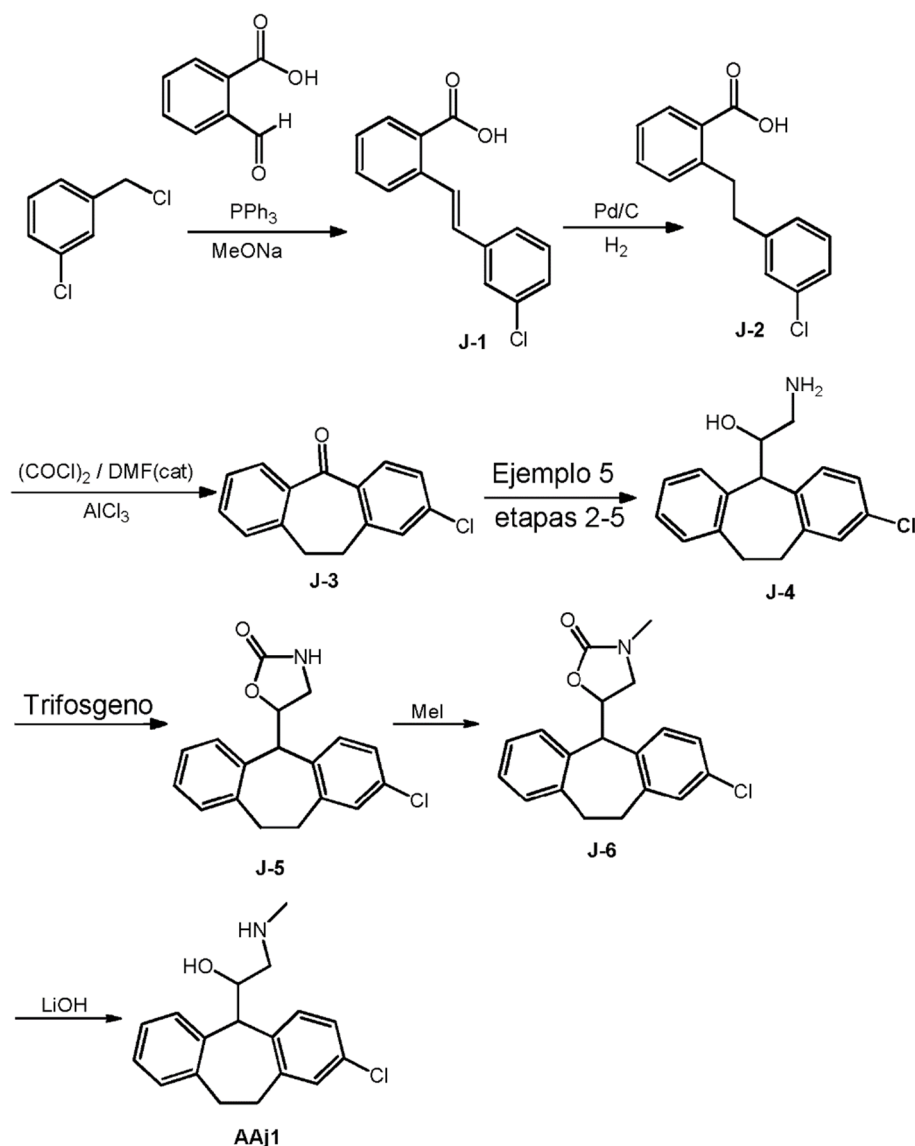
1,1-bis(3-clorofenil)-3-(isopropilamino)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando cloruro de 3-clorobenzoílo y 3-bromoclorobenceno.

1,1-bis(3-clorofenil)-3-(etilamino)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando cloruro de 3-clorobenzoílo y etilamina.

15 1,1-bis(3-clorofenil)-3-(propilamino)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 16 y usando cloruro de 3-clorobenzoílo y propilamina.

EJEMPLO 17

Síntesis de amino alcohol (**AAj1**)



Se diluyó trifenilfosfina (15,3 g, 58,37 mmol, 1 eq.) en MeOH (100 ml). A la disolución agitada se añadió gota a gota cloruro de 3-clorobencilo (9,4 g, 58,37 mmol, 1 eq.) diluido en MeOH (50 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C , y se añadió ácido 2-formilbenzoico (8,7 g, 58,37 mmol, 1 eq.). Se añadió metóxido de sodio (28% en MeOH; 28,0 g, 145 mmol, 2,5 eq.) gota a gota a 0°C , durante un período de 45 min. La mezcla se agitó durante 3 h a 0°C . La mezcla se vertió sobre una mezcla agitada de hielo (75 g) y H_2O (175 ml). La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó varias veces con H_2O . Las fases acuosas combinadas se lavaron varias veces con DCM. La fase acuosa se acidificó y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró a vacío para dar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (340 g, 100% de Cytech a 70/30 Cytech/EtOAc en 12cv) para dar **J-1** (5,5 g) como una mezcla de *cis*- y *trans*- isómeros

El compuesto **J-1** (5,5 g, 21,26 mmol, 1 eq.) se disolvió en una mezcla de EA (75 ml), CH_3CN (75 ml) y se añadió Pd sobre carbón activado (1,5 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 durante 2 h a TA. La mezcla se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío para dar **J-2** (5,2 g).

El intermedio **J-2** (5,2 g 19,95 mmol, 1 eq.) se disolvió en DCM (150 ml) que contenía una cantidad catalítica de DMF, y después se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (2,6 g, 19,95 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a TA durante 1 h en atmósfera de Ar. La mezcla de cloruro de ácido resultante se añadió a la suspensión de AlCl_3 (3,9 g 1,5 equiv., 30 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a TA. La mezcla se vertió en hielo, se extrajo con DCM, se lavó con NaOH y H_2O , y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a vacío para dar **J-3** (4,7 g, véase Martz, K.E., et. al., J. Med. Chem (2012) 55(17):7862-7874). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) ppm 3,23 (s, 4 H) 7,25-7,27 (m, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,32-7,41 (m, 2 H) 7,43-7,52 (m, 1 H) 8,00-8,08 (m, 2 H).

Siguiendo el Ejemplo 5, etapas 2-5, **J-3** se convirtió en **J-4**.

Una disolución de **J-4** (2,7 g, 9,38 mmol) en DCM (140 ml) se trató con DIPEA (28,08 mmol, 4,88 ml) y trifosgeno (1,11 g, 3,74 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La reacción se interrumpió con disolución sat. de NH_4Cl , y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Cytech:EtOAc: 80:20 hasta 50:50) para dar **J-5** (1,7 g).

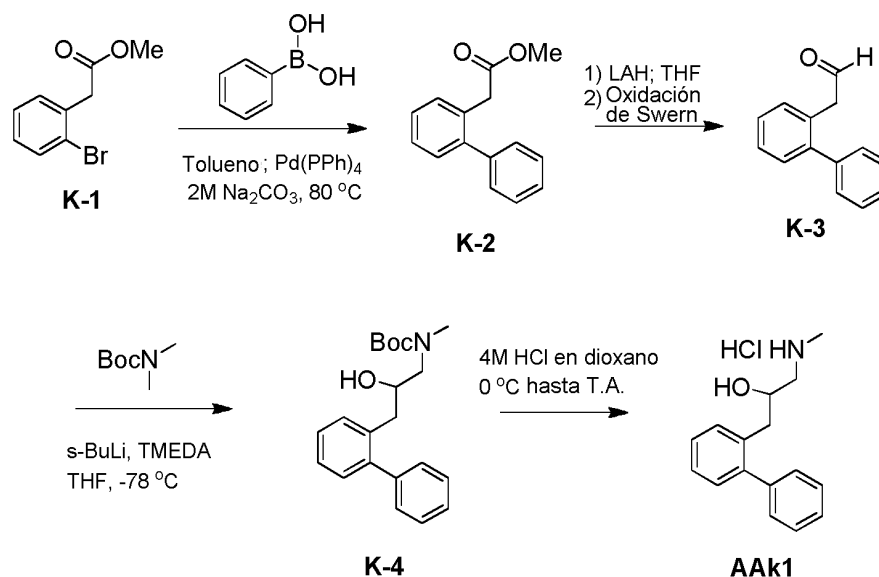
Se añadió NaH (28,5 mg, 1,19 mmol) a 0°C a una disolución de **J-5** (300 mg, 0,95 mmol) en THF seco (8,6 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min, y después durante 30 min a TA. Se añadió MeI (65,2 μl), y la mezcla se agitó a TA. Después de 1 h, se añadió una cantidad adicional de NaH (0,3 eq.) y MeI (0,3 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a TA. Se añadió una disolución ac. de NH_4Cl , y la mezcla se extrajo con DCM (2x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío para dar **J-6** (260 mg) como un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional.

El compuesto **J-6**, (260 mg; 0,79 mmol) se disolvió en 1:1 de dioxano:agua (36 ml), y se añadió LiOH (13,8 ml, 1,56 M). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. El disolvente orgánico se concentró a vacío, y la mezcla se extrajo con EA (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío dio amino alcohol **AAj1** (130 mg) como un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional.

1-(2,8-difluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-(metilamino)etanol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 17, etapas 4-7, usando 2,8-difluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-ona (preparada siguiendo las etapas uno y dos del Ejemplo 14 usando cloruro de 3-fluorobenzoilo y ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico).

EJEMPLO 18

Síntesis de amino alcohol (**AAk1**)



Se recogieron bromuro de arilo **K-1** (2 g, 8,73 mmol) y ácido fenilborónico (1,6 g, 13,1 mmol) en tolueno (120 ml). A esta mezcla se añadió una disolución de carbonato de sodio 2M (50 ml). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con Ar (3 ciclos). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,01 g, 0,873 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con argón (3 ciclos). El matraz se colocó en un baño de aceite calentado hasta 80°C , y se agitó durante la noche. El matraz se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EA y se lavó sucesivamente con agua y una disolución de salmuera. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de sílice de 25 g, gradiente de elución 2% a 5% de EA:hexanos) para proporcionar **K-2** como un aceite amarillo claro (1,82 g).

Se recogió éster metílico **K-2** (1,82 g, 8,05 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml), y se enfrió en un baño de hielo bajo un globo de Ar. A esta mezcla se añadió una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF (9,7 ml, 9,66 mmol) mediante una adición lenta gota a gota durante 5 min. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C . Se añadió agua (0,16 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió una disolución de NaOH al 5% (0,31 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió agua (0,31 ml), y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se secó mediante adición de sulfato de magnesio en polvo. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite, enjuagando con CH_2Cl_2 . El filtrado se transfirió a un embudo separador y se agitó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se eliminó para proporcionar el alcohol intermedio (1,519 g, aceite turbio blanco semi-viscoso) que se usó directamente en la siguiente etapa. Un matraz secado al horno que contiene cloruro de oxalilo (0,55 ml, 9,80 mmol) en CH_2Cl_2 seco (12 ml) se enfrió hasta -78°C en Ar. A esta mezcla se añadió dimetilsulfóxido (1,13 ml, 15,83 mmol), por adición lenta gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 min a -78°C . Una disolución de alcohol intermedio (1,494 g, 7,54 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 ml) se añadió mediante adición lenta gota a gota. La mezcla se

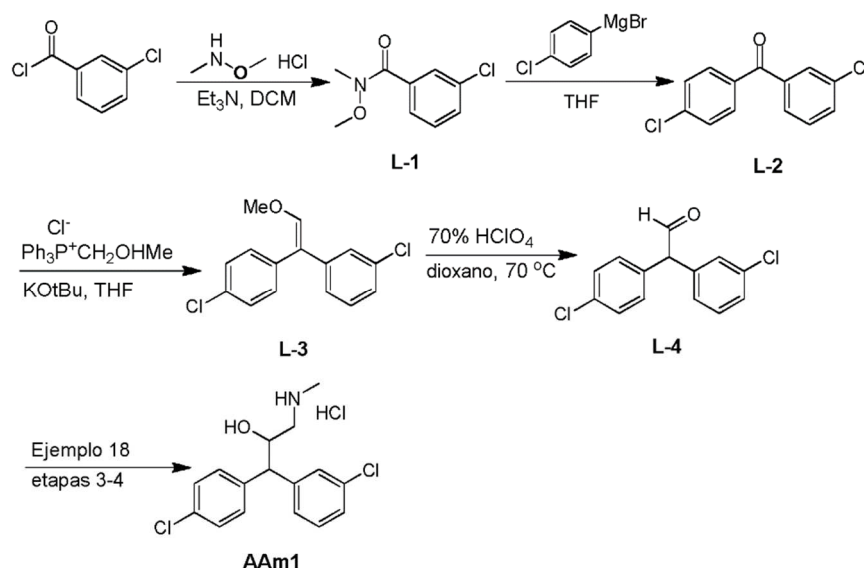
agitó durante 30 minutos, y después se añadió trietilamina (4,21 ml, 30,2 mmol) mediante adición gota a gota. El matraz se retiró del baño de enfriamiento y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se recogió en CH₂Cl₂ y se transfirió a un embudo separador. Se añadió una disolución de bicarbonato de sodio saturado, y la mezcla se agitó. La fase orgánica se recogió y se lavó con una disolución de salmuera diluida al 50%. La fase orgánica se recogió, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se separó. El restante bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 25 g, gradiente de elución 2% a 8% EA:hexanos) para proporcionar **K-3** como un aceite amarillo pálido (179 mg).

Un matraz secado al horno se cargó con N,N-dimetil-terc-butoxicarbamato (64 mg, 0,44 mmol; véase Snieckus, V., et al., Tet. Lett. (1994) 35(24):4067-4070) y tetrametiletilendiamina (0,1 ml, 0,66 mmol), y se recogieron en THF seco (1,8 ml) bajo un globo de Ar. La mezcla se enfrió hasta -78°C (baño de acetona:hielo seco). Se añadió una disolución de s-BuLi (0,39 ml, 0,46 mmol, 1,2M en ciclohexano) mediante adición gota a gota durante aprox. 2 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 75 min. Se añadió una disolución de **K-3** (173 mg, 0,88 mmol) en THF seco (1,5 ml) mediante adición lenta y gota a gota durante 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h a -78°C, y después se agitó en un baño de hielo durante 15 min. A la mezcla se añadió una disolución de cloruro de amonio ac. sat. (10 ml), agua (15 ml) y EA (25 ml). La disolución bifásica se agitó en un embudo separador, y se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, y se filtró. El disolvente se eliminó, y el restante bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (2 placas), eluyendo con EtOAc al 25%:hexano. Se recogió la banda del producto, proporcionando **K-4** como un aceite amarillo viscoso (86 mg). LCMS (ESI) *m/z*= 342 [M+H]⁺.

El compuesto **K-4** (86 mg, 0,252 mmol) se recogió en dioxano seco (0,3 ml). El matraz se enfrió en un baño de hielo, y se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (0,63 ml). La mezcla se agitó durante 5 min, y se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró, y el producto bruto se recogió en DCM (10 ml). El disolvente se eliminó, y el restante se recogió en DCM (10 ml). El disolvente se eliminó (2x) para dar amino alcohol **AAk1** como un sólido gomoso que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

EJEMPLO 19

Síntesis de amino alcohol (**AAm1**)



A una disolución enfriada (baño de hielo) de hidrocloreto de N-metil-O-metilhidroxilamina (6,131 g, 62,85 mmol) y trietilamina (20 ml, 142,85 mmol) en DCM seco (en atmósfera de Ar) se añadió cloruro de 3-clorobenzoylo (7,32 ml, 57,14 mmol) mediante adición lenta gota a gota. La mezcla se agitó durante 10 min, y después se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 2,5 h de agitación, el disolvente se eliminó parcialmente (condensa alrededor de 80% - evaporador rotativo). El restante se recogió en EA, se lavó sucesivamente con HCl 1N (dos veces) y con carbonato de sodio acuoso 2M, y después se diluyó con una disolución de salmuera. Las fases acuosas se volvieron a extraer. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para dar **L-1** (10,6 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El compuesto **L-1** (2,04 g, 10,21 mmol) se recogió en THF seco (35 ml), y el matraz se enfrió hasta 0°C (baño de hielo) en Ar. A esta mezcla se añadió una disolución en THF de bromuro de 4-clorofenilmagnesio 1,0 M (20,42 ml, 20,42 mmol) mediante adición lenta gota a gota durante 5 min. El matraz se calentó hasta temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3,5 h. La reacción se interrumpió con una disolución de cloruro de amonio ac. al 5% (30 ml), con agua (30 ml) y EA (40 ml). El material bifásico se agitó, y se recogió la fase orgánica. La mezcla se lavó con una disolución

diluida de salmuera (60 ml), y se recogió la fase orgánica. Las fases acuosas se volvieron a extraer con EA (2 x 40 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para dar **L-2** (3,084 g), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una suspensión de terc-butoxido de potasio (2,24 g, 20 mmol) en THF seco se añadió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (6,86 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en Ar durante 30 min. A esta mezcla se añadió una disolución de **L-2** (3,08 g, 10 mmol) en THF (15 ml). El matraz se calentó a 70°C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se eliminaron alrededor de 2/3 del disolvente con un evaporador rotatorio. El restante se recogió en EA y se lavó sucesivamente con agua (2x) y después con una disolución de salmuera. El restante bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de sílice de 25 g, gradiente de elución 1% a 2% EA:hexanos para proporcionar **L-3** como un aceite transparente (2,50 g, mezcla cis/trans).

El compuesto **L-3** (2,49 g, 8,92 mmol) se recogió en dioxano (75 ml). La disolución se colocó a vacío suave, y se volvió a llenar con Ar (4 ciclos). A esta mezcla se añadió una disolución de HClO₄ al 70% (19 ml, 223 mmol), y el matraz se calentó a 70°C mediante un baño de aceite durante 90 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se repartió entre agua (300 ml) y EtOAc (150 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó consecutivamente con salmuera diluida al 50% (2 x 200 ml). La fase orgánica se recogió, y las fases acuosas se volvieron a extraer con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases de EA se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 25 g, gradiente de elución 1% a 6% de EA:hexanos) para proporcionar **L-4** como un aceite amarillo pálido (1,04 g).

El compuesto **L-4** se convirtió en **AAm1** (320 mg) siguiendo el Ejemplo 18, etapas 3 y 4.

El hidrocloreto de 1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 19 y usando (4-clorofenil)(fenil)metanona.

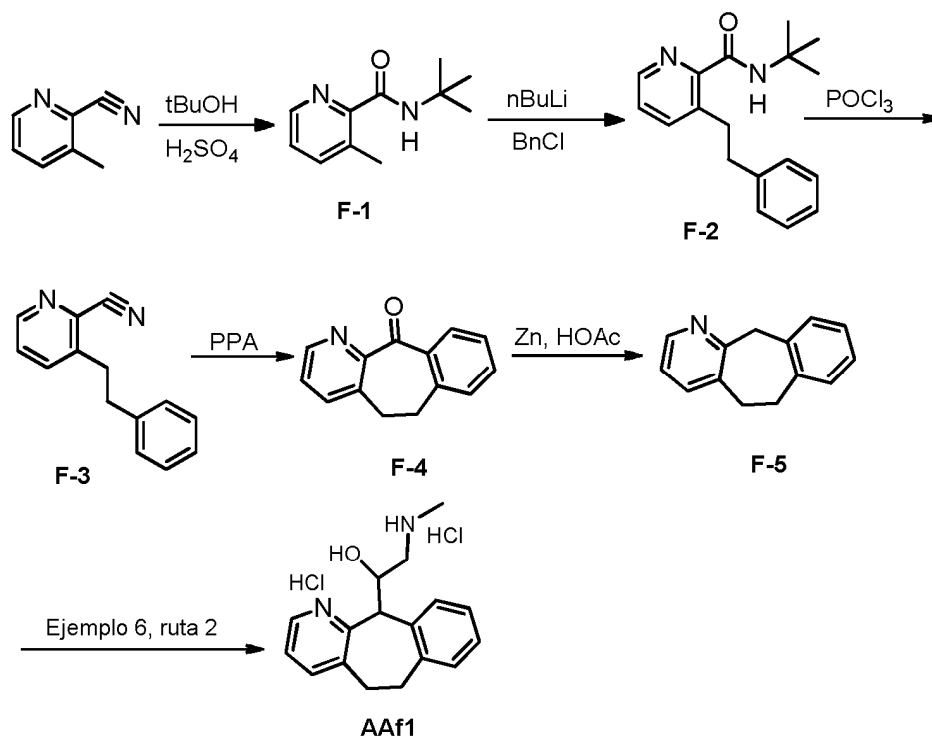
El hidrocloreto de 1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)-1-fenilpropan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 19 y usando (4-fluorofenil)(fenil)metanona.

El hidrocloreto de 1-(3-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 19 y usando bromuro de 4-fluorofenilmagnesio.

El hidrocloreto de 1-(3-clorofenil)-1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propan-2-ol se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 19 y usando 2-litio-fluorobenceno (preparado por litación de 2-bromofluorobenceno usando n-BuLi a -78°C).

EJEMPLO 20

Síntesis de amino alcohol (**AAf1**)



Una suspensión de 2-ciano-3-metilpiridina (1,9 g, 16,06 mmol) en alcohol terc-butílico (5 ml) se calentó a 70°C. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,9 ml) durante 10 min. La reacción se completó después de 4 h a 75°C. La mezcla se diluyó con agua y tolueno, y se llevó hasta pH = 10 con amoníaco acuoso concentrado. La temperatura se mantuvo a 50-55°C durante el tratamiento. La fase de tolueno se separó, y la capa acuosa se extrajo con agua. La eliminación del tolueno produjo **F-1** (3,3gr) como un sólido cristalino.

A una disolución fría (-40°C) de **F-1** (3,3 g, 17,16 mmol) en THF seco (64 ml) se añadió n-butil-litio en hexanos 1,6M (2 eq., 22 ml) mientras la temperatura se mantenía a -40°C. La disolución se puso de color rojo intenso después de que se añadió 1 eq. Se añadió bromuro de sodio (0,1 eq., 176 mg), y la mezcla se agitó 10 min. Se añadió una disolución de cloruro de bencilo (1 equiv., 2 ml) en THF seco (12 ml) mientras se bajaba la temperatura hasta -40°C. La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió agua hasta que el color se disipó. La mezcla se extrajo con EA, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío para dar **F-2** (4,7gr) como un aceite.

El compuesto **F-2** (4,7 g, 16,67 mmol) se disolvió en tolueno (40 ml), y se añadió POCl₃ (10 eq., 15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h, y después se agitó a TA durante la noche. La mezcla se vertió en agua con hielo (150 ml) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se alcalinizó hasta pH = 8 con NaOH al 20%. La fase de tolueno se separó, y la capa acuosa se extrajo con EA (3x). Las capas orgánicas se concentraron a vacío para dar **F-3** (3,76 g, 18,08 mmol) como un aceite marrón.

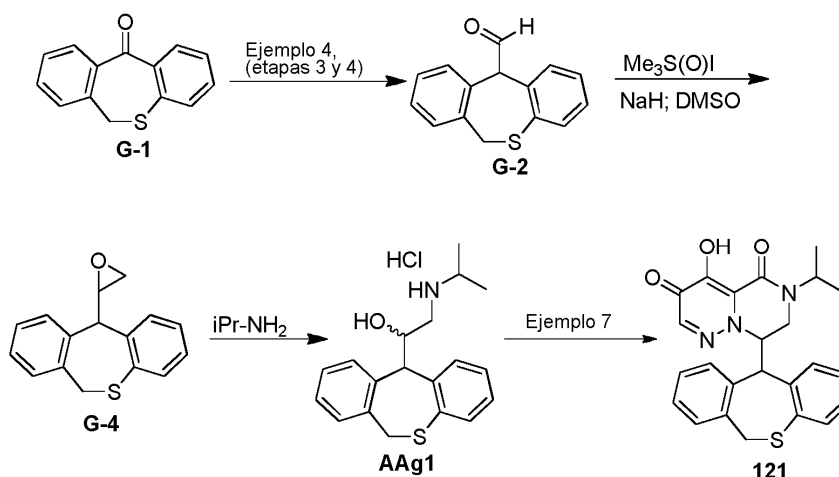
El compuesto **F-3**, (2,5 g, 12 mmol) se añadió al ácido polifosfórico (50 g). La mezcla se calentó a 180°C durante 4 h. La mezcla se vertió en hielo (50 g) - agua (100 g). La mezcla se basificó con NaOH al 20% y se extrajo con EtOAc. El disolvente se concentró, y el producto bruto se purificó por cristalización en hexano. **F-4**, (2 g, 9,56 mmol) como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ppm 3,20-3,26 (m, 2 H) 3,27-3,32 (m, 2 H) 7,27 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J=7,28, 5,27 Hz, 2 H) 7,46-7,54 (m, 1 H) 7,65 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 8,66 - 8,76 (m, 1 H).

A una mezcla de **F-4** (1g, 1 eq., 4,78 mmol) y anhídrido acético en THF (6,8 ml) a -25°C se añadieron secuencialmente gota a gota polvo de Zn (3,4 eq., 1,06 g, 16,27 mmol) y ácido trifluoroacético (2,2 eq., 1,19 g, 10,52 mmol). La temperatura de la mezcla se elevó lentamente hasta TA, y se agitó durante la noche. Se añadieron polvo de Zn (3,4 eq.) y TFA (2,2 eq.) adicionales. La mezcla se agitó a 70°C durante 40 min. Se añadió tolueno. El zinc y el residuo inorgánico se filtraron y se lavaron con tolueno. El filtrado se lavó con agua y NaOH 1M. La fase orgánica se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (100% de Cydex hasta 50/50 de Cydex/EtOAc en 12CV) para dar **F-5** (820 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d ppm 3,12-3,29 (m, 4 H) 4,42 (s, 2 H) 7,09 (dd, J=7,65, 4,89 Hz, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 2 H) 7,25-7,35 (m, 1 H) 7,40 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J=4,77, 1,51 Hz, 1 H).

Seguendo el Ejemplo 6, ruta 2, **F-5** se convirtió en amino alcohol **AAf1**.

EJEMPLO 21

Síntesis del Compuesto 121



Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (1,03 g, 4,68 mmol) a una mezcla de NaH (95%; 112 mg, 4,6 mmol) en DMSO (8 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 30 min, y después se añadió una disolución de **G-2** (0,75 g, 3,12 mmol) en DMSO (2 ml). La disolución se calentó a 60°C durante 1,5 h, y después se diluyó con agua (75 ml) y hexano (50 ml). La capa acuosa se lavó con hexano (2 x 30 ml), y el extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar **G-4** como un aceite amarillo (680 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Se disolvió **G-4** bruto en alcohol reactivo (5 ml), y se transfirió a un reactor de tubo sellado de vidrio. Se añadió isopropilamina (1,4 ml, 15,6 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. Se añadió isopropilamina adicional (1

ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 6 h, y después se concentró. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y HCl 4M en dioxano (xs). La filtración dio **AAg1** (228 mg, 21%) como un sólido blanco.

5 Siguiendo un procedimiento similar como en el **Ejemplo 7**, sustituyendo el anhídrido trifluoroacético por cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en la etapa 2, y sustituyendo TFA a 75°C por Pd al 10%/C para la etapa 3, **AAg1** se convirtió a **121** (35 mg, 13%).

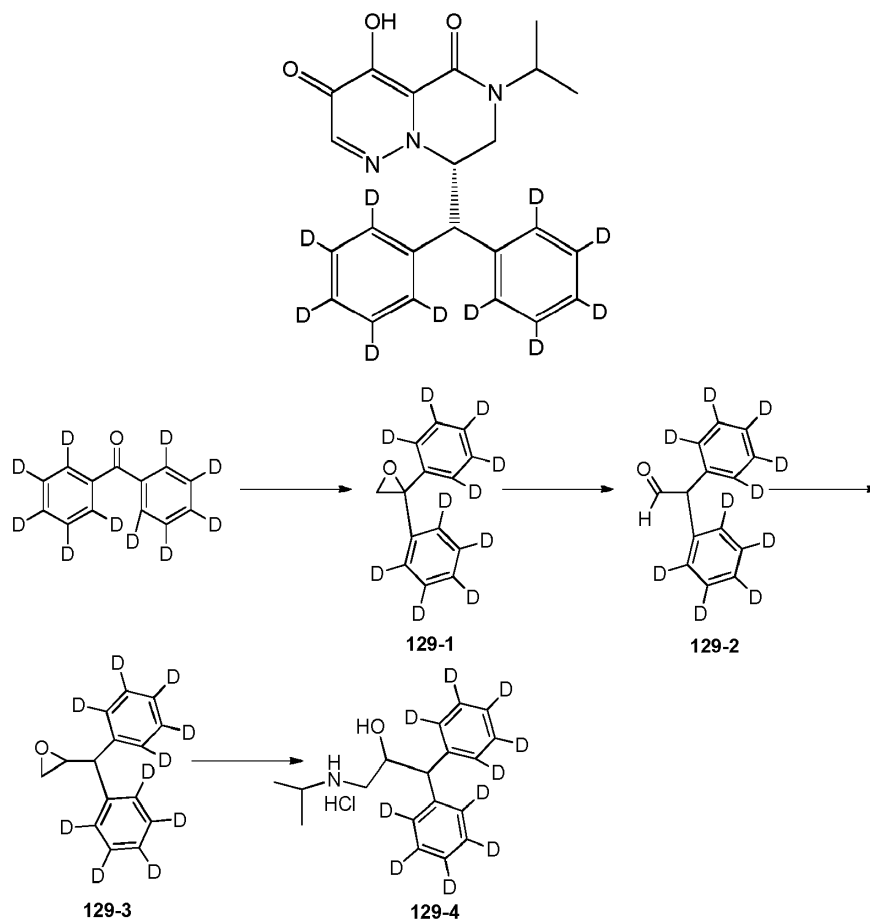
8-(1,9-difluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-4-hidroxi-6-isopropil-7,8-dihidro-3H-pirazino[1,2-b]piridazina-3,5(6H)-diona se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 21, etapa 4, y usando hidrocloreto de 1-(1,9-difluoro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-il)-2-(isopropilamino)etanol.

10 4-hidroxi-6-metil-8-(fenil(piridin-2-il)metil)-7,8-dihidro-3H-pirazino[1,2-b]piridazin-3,5(6H)-diona se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 21, etapa 4, y usando dihidrocloreto de 3-(metilamino)-1-fenil-1-(piridin-2-il)propan-2-ol.

1-((4-hidroxi-6-isopropil-3,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahidro-3H-pirazino[1,2-b]piridazin-8-il)(fenil)metil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 21, etapa 4, y usando hidrocloreto de 1-(2-hidroxi-3-(isopropilamino)-1-fenilpropil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo.

15 EJEMPLO 22

Síntesis del Compuesto 129



20 A un reactor lavado con Ar se cargó t-butoxido de potasio (13,71 g, 1,30 eq.), yoduro de trimetilsulfoxonio (26,88 g, 1,30 eq.) y DMSO anhidro (100 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h. Se añadió benzofenona perdeuterada (18 g), y la mezcla se calentó hasta 50-60°C durante 45 min. Después de enfriar hasta TA, se añadió hexano (100 ml). Se usó una disolución de ácido acético (2,62 g) en agua (100 ml) para lavar la mezcla. La fase acuosa se extrajo con hexanos (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio ac. sat., se secaron con sulfato de sodio, y se concentraron. Después de enfriar, el aceite incoloro (17,25 g) solidificó, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 A un reactor lavado con Ar se añadió cloruro de indio (III) (2,16 g, 0,2 eq.). Se añadió **129-1** (17,25 g) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml). La mezcla se agitó a 55°C durante 45 min, se enfrió hasta TA y se concentró. El

concentrado obtenido se disolvió en hexano (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se concentró para dar **129-2** como un aceite amarillo (17,47 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

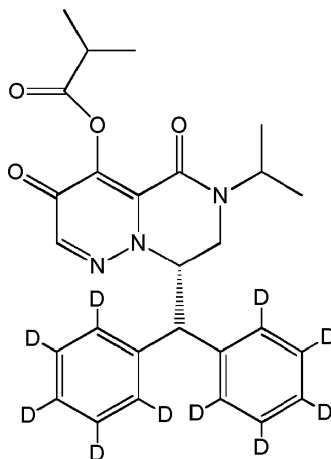
A un reactor lavado con Ar se cargó yoduro de trimetilsulfoxonio (26,09 g, 1,40 eq.), t-butoxido de potasio (13,30 g, 1,40 eq.) y DMSO anhidro (100 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 h. Se añadió **129-2** (17,47 g), y la mezcla se enjuagó con DMSO (25 ml): la mezcla se calentó hasta 50-60°C durante 45 min, y después se enfrió hasta TA. La mezcla se diluyó entonces con hexano (100 ml). Se usó una disolución de ácido acético (2,6 g) en agua (100 ml) para lavar la mezcla. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, y se concentró para obtener **129-3** como un aceite amarillo (15,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se combinaron **129-3** (14,3 g), isopropilamina (22 ml, δ 0,688; ~3,9 eq.) y alcohol reactivo (22 ml). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 10 min, y después se selló herméticamente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, y después se disolvió en EA (150 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M) en dioxano (20 ml), y la sal de hidrocloreuro blanca precipitada que se formó se filtró, se lavó con EA y se secó a 70°C para dar **129-4** (9,12 g).

El compuesto 129 se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 21 (etapa 4) y usando **129-4**. $m/z = 400,2$ $[M+H]^+$.

EJEMPLO 23

Síntesis del Compuesto 130



El compuesto 130 se preparó siguiendo un procedimiento similar como en el Ejemplo 11 y usando el compuesto **129**. $m/z = 470,3$ $[M+H]^+$.

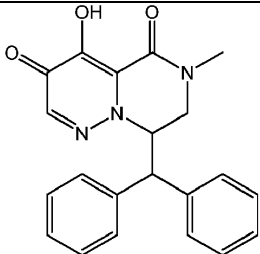
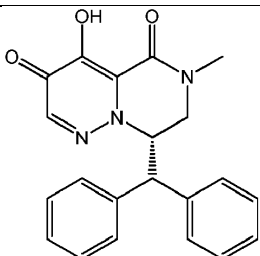
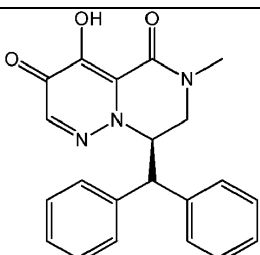
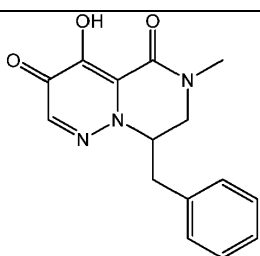
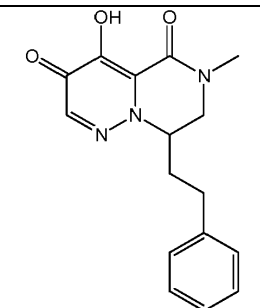
EJEMPLO 24

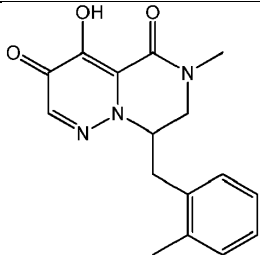
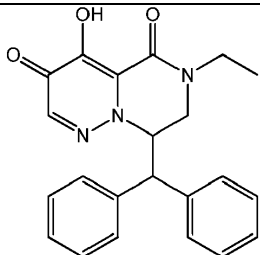
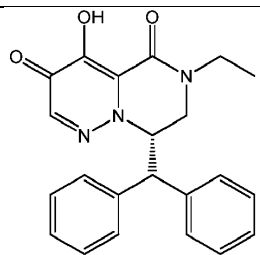
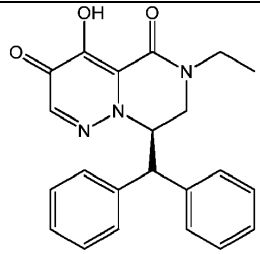
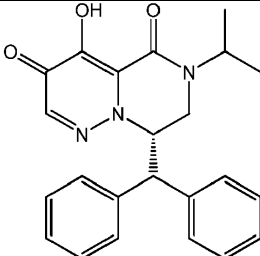
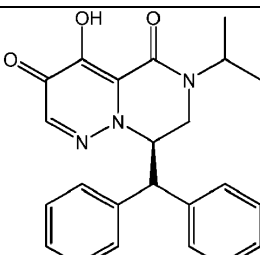
Compuestos adicionales

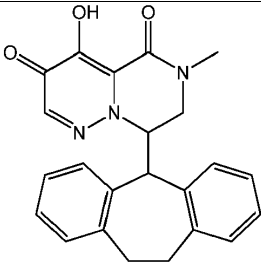
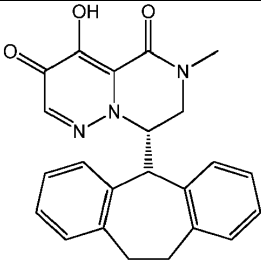
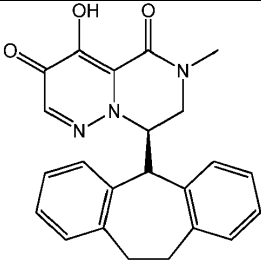
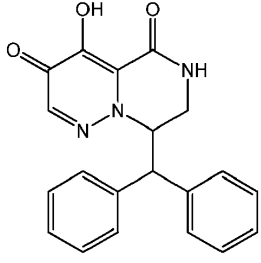
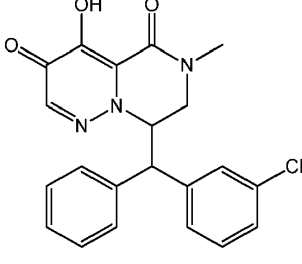
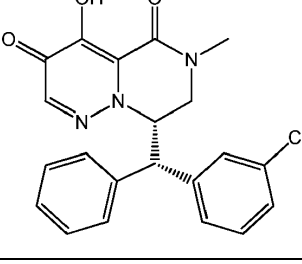
Las síntesis anteriores son ejemplares, y pueden usarse como punto de partida para preparar una gran número de compuestos adicionales, tales como los de la Tabla 1A. A continuación se proporcionan ejemplos de compuestos de Fórmula (I) que pueden prepararse de diversas maneras, incluyendo los esquemas sintéticos mostrados y descritos aquí. Los expertos en la materia podrán reconocer las modificaciones de las síntesis descritas y diseñar rutas basadas en las descripciones aquí; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

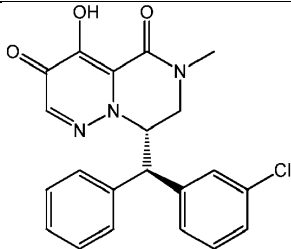
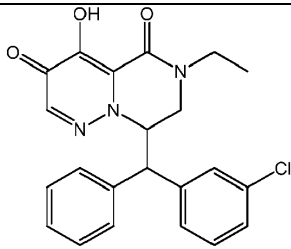
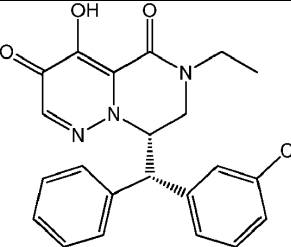
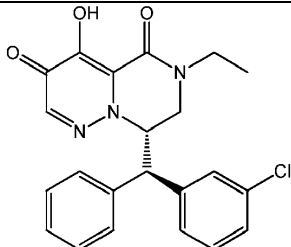
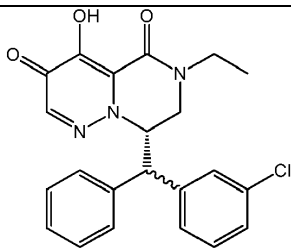
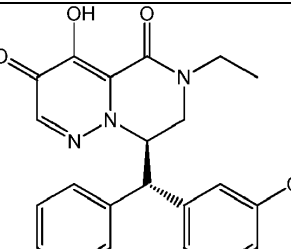
Los siguientes compuestos en la Tabla 1A se prepararon siguiendo uno o métodos descritos aquí.

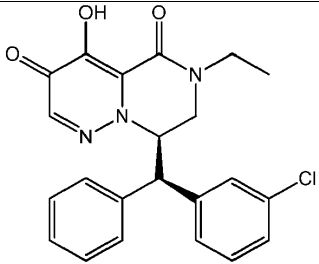
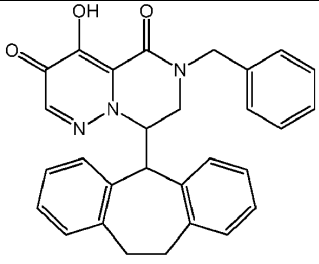
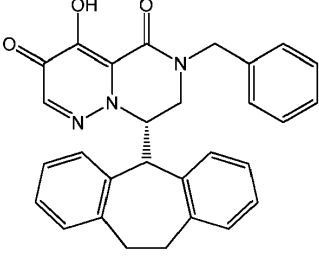
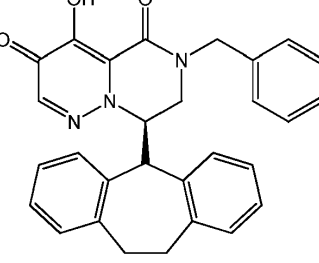
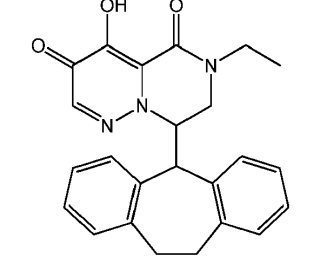
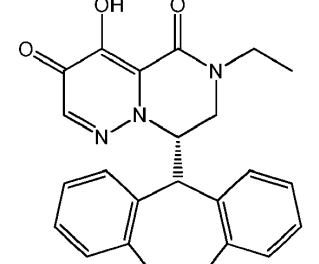
Tabla 1A

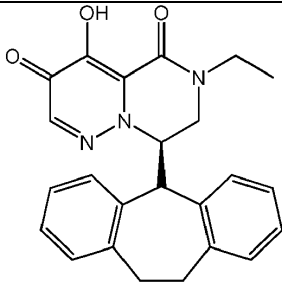
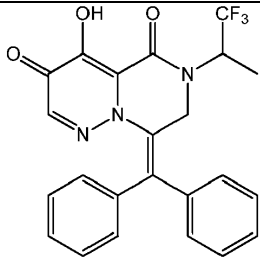
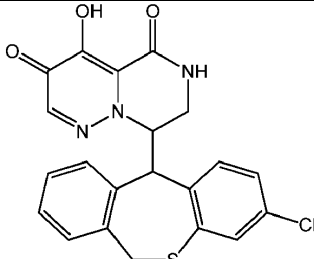
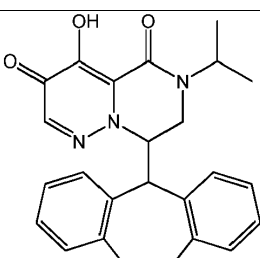
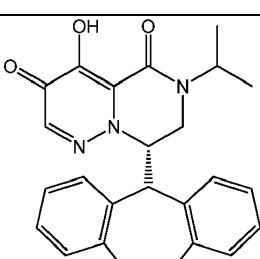
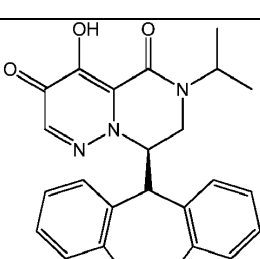
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	1	Ej. 3 & Ej. 8	M+H: 362
	1-A	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 362
	1-B	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 362
	2	Ej. 7	M+H: 286
	3	Ej. 7	M+H: 300

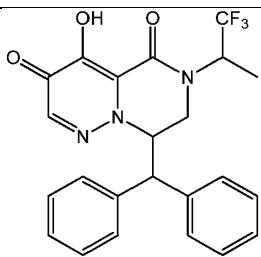
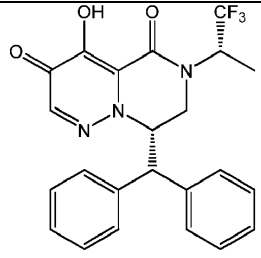
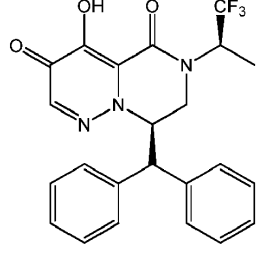
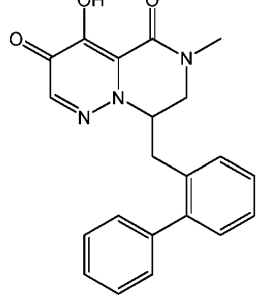
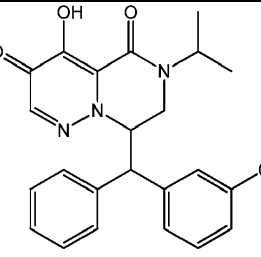
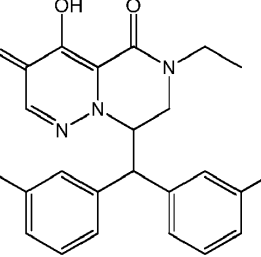
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	4	Ej. 7	M+H: 300
	5	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 376
	5-A	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 376
	5-B	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 376
	6-A	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 390 CD ₂₃₀ = positivo
	6-B	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 390 CD ₂₃₀ = negativo

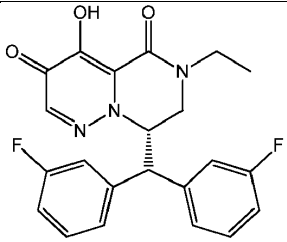
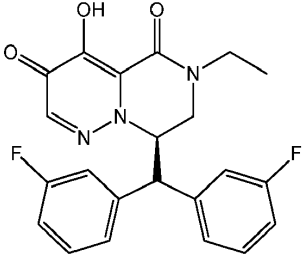
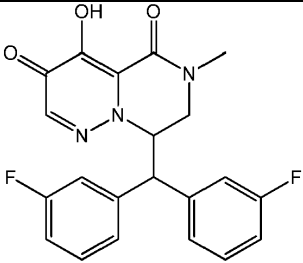
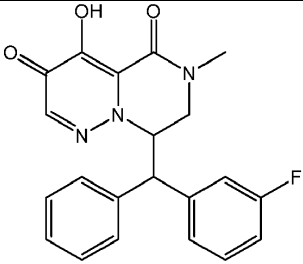
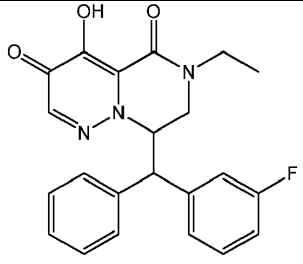
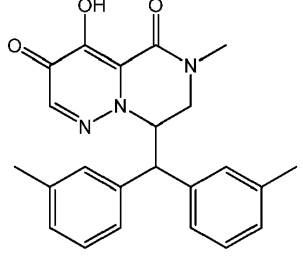
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	7	Ej. 6 & Ej. 7	M+H: 388
	7-A	Ej. 6 & Ej. 7	M+H: 388 CD ₂₃₀ = positivo
	7-B	Ej. 6 & Ej. 7	M+H: 388 CD ₂₃₀ = negativo
	8	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 348
	9	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 396
	9-A	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 396 CD ₂₃₀ = positivo

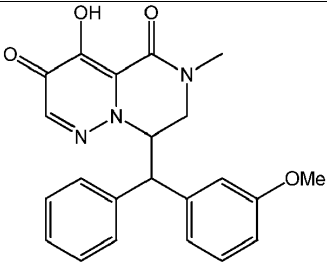
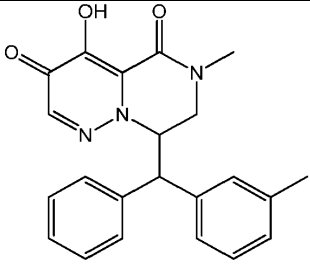
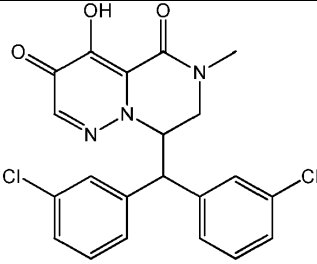
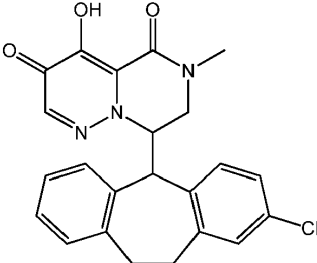
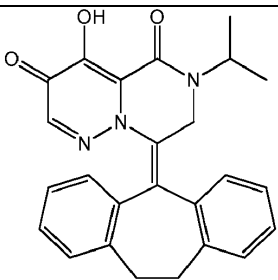
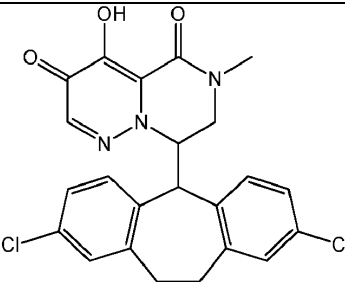
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	9-B	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 396 CD ₂₃₀ = positivo
	12	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 410
	12-A	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 410 CD ₂₃₀ = positivo
	12-B	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 410 CD ₂₃₀ = positivo
	12-C	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 410
	12-D	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 410

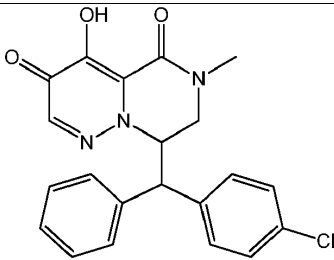
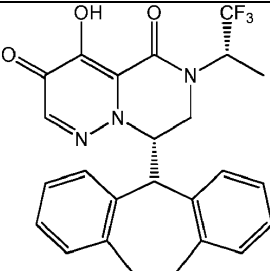
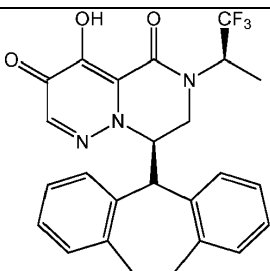
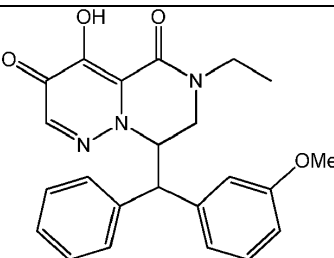
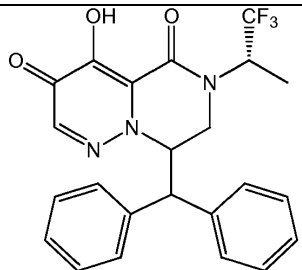
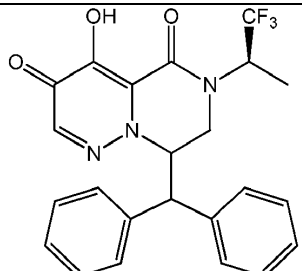
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	12-E	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 410
	13	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 464
	13-A	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 464 CD ₂₃₀ = negativo
	13-B	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 464 CD ₂₃₀ = positivo
	14	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 402
	14-A	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 402

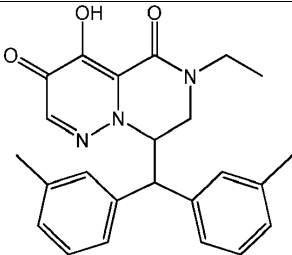
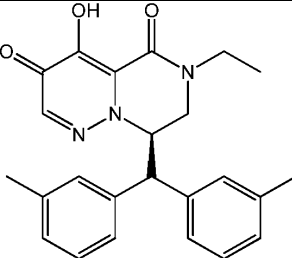
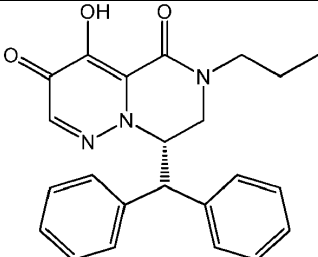
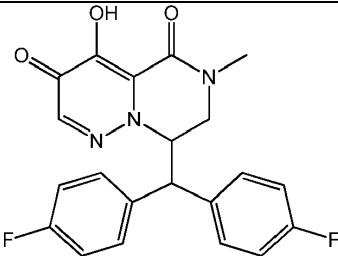
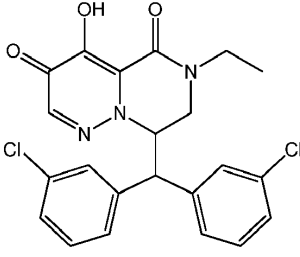
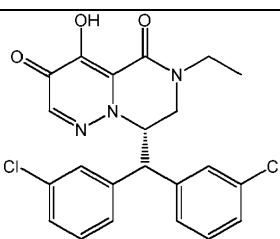
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	14-B	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 402
	15	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 442
	16	Ej. 4 & Ej. 8	M+H: 426
	17	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 10	M+H: 416
	17-A	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 10	M+H: 416
	17-B	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 10	M+H: 416

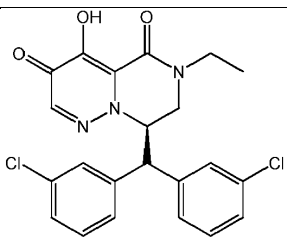
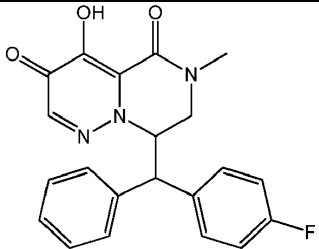
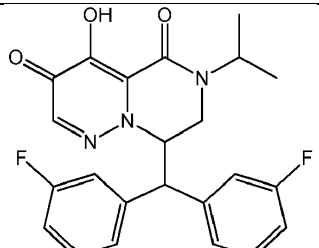
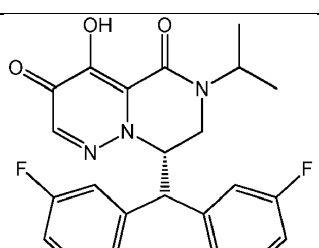
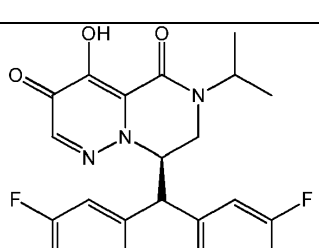
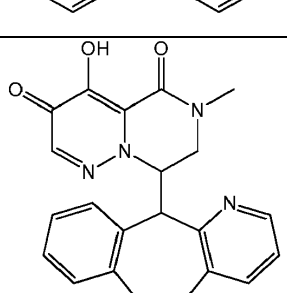
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	18	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 444
	18-A	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 444
	18-B	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 444
	19	Ej. 18 & Ej. 7	M+H: 362
	20	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 424
	21	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 412

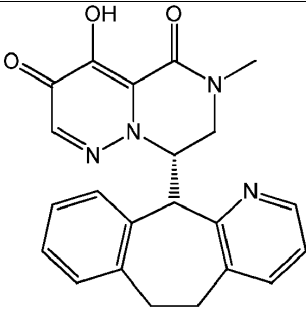
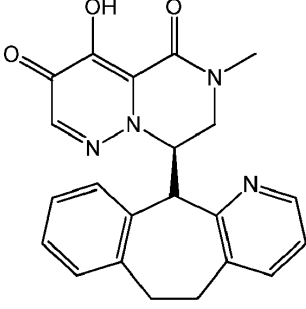
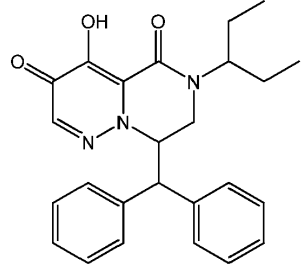
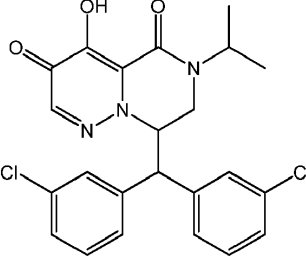
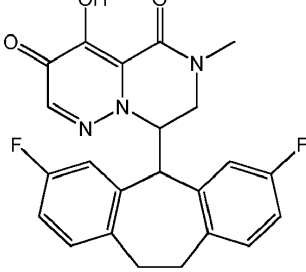
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	21-A	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 412
	21-B	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 412
	22	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 398
	23	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 380
	24	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 394
	25	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 390

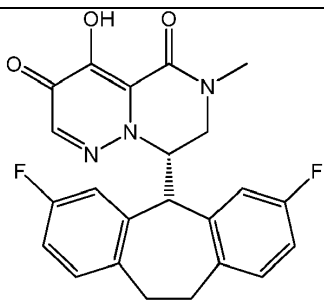
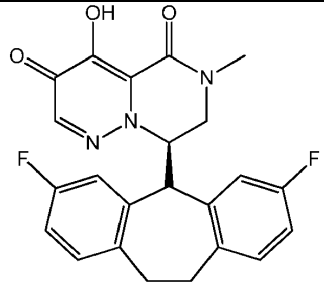
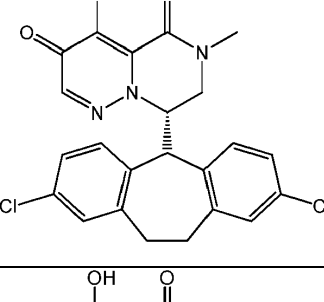
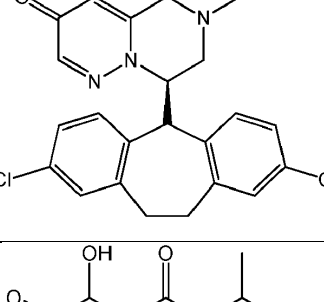
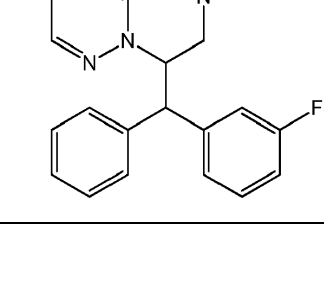
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	26	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 392
	27	Ej. 5 & Ej. 7	M+H: 376
	28	Ej. 5 & Ej. 7	M+H: 430
	29	Ej. 17 & Ej. 7	M+H: 422
	30	Ej. 6 & Ej. 10	M+H: 414
	31	Ej. 14 y Ej. 7 (usando PtO ₂ en lugar de Pd/C)	M+H: 456

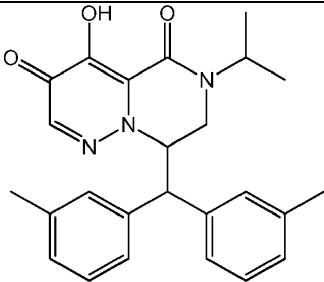
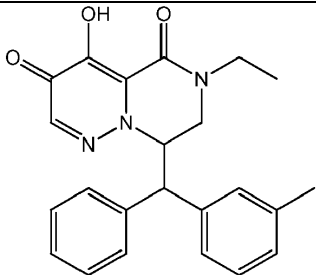
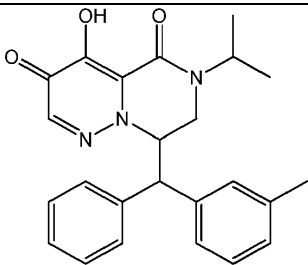
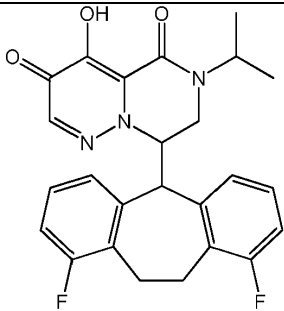
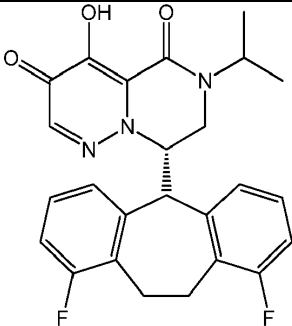
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	32	Ej. 19 & Ej. 7	M+H: 396
	33-A	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 10	M+H: 470
	33-B	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 10	M+H: 470
	34	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 406
	35-A	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 444
	35-B	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 444

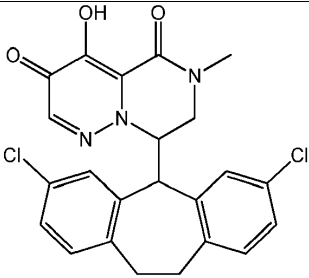
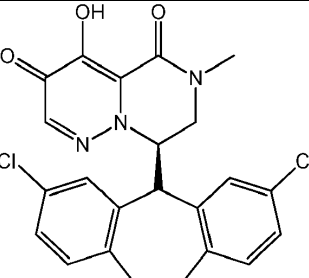
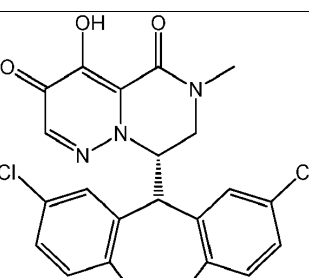
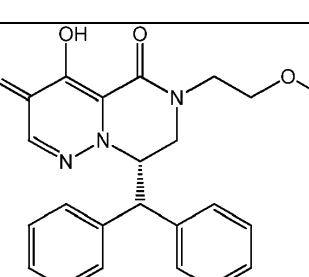
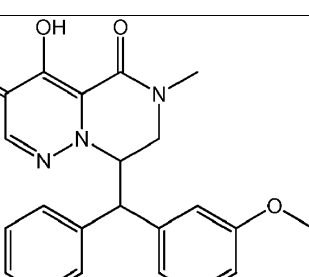
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	36	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 404
	36-B	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 404
	37-A	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 390
	38	Ej. 5 & Ej. 7	M+H: 398
	39	Ej. 5 & Ej. 7	M+H: 444
	39-A	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 444

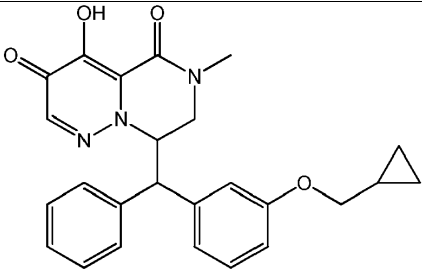
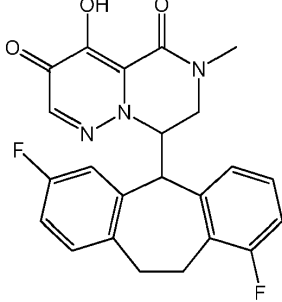
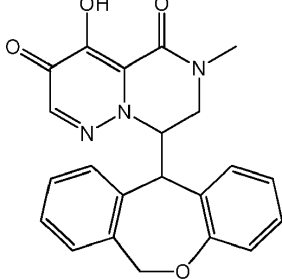
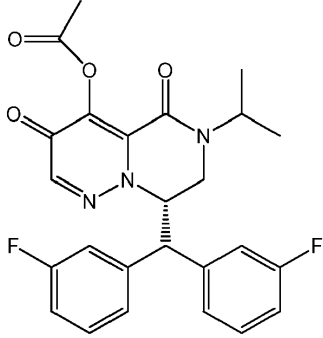
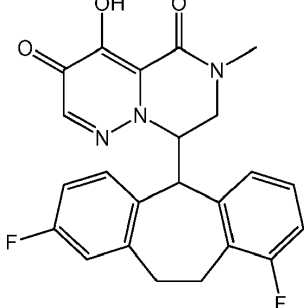
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	39-B	Ej. 5 & Ej. 7	M+H: 444
	40	Ej. 19 & Ej. 7	M+H: 380
	41	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 426
	41-A	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 426
	41-B	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 426
	42	Ej. 20 & Ej. 7	M+H: 389

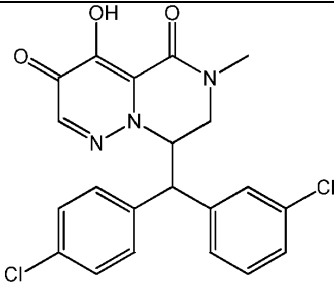
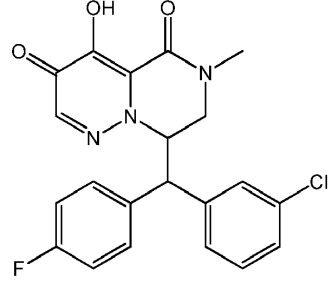
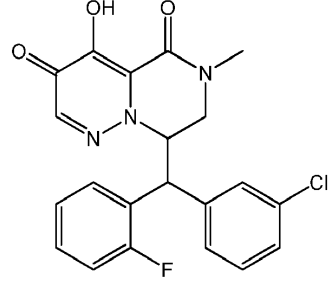
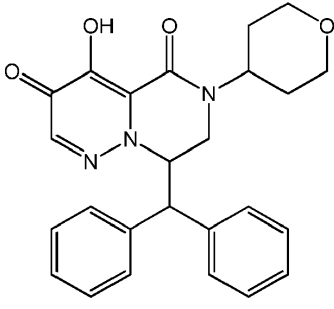
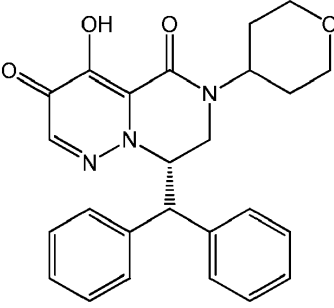
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	42-A	Ej. 20 & Ej. 7	M+H: 389
	42-B	Ej. 20 & Ej. 7	M+H: 389
	43	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 418
	44	Ej. 5 & Ej. 10	M+H: 458
	45	Ej. 15 & Ej. 7	M+H: 424

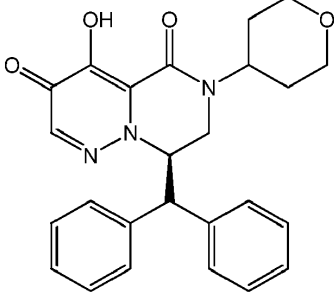
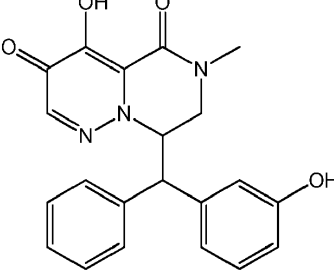
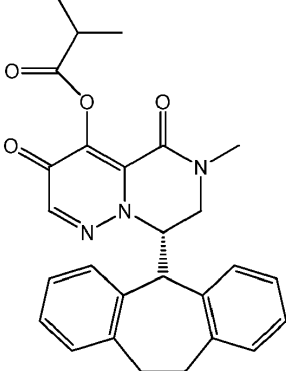
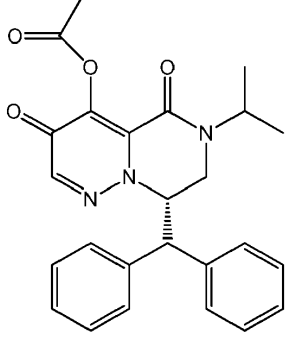
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	45-A	Ej. 15 & Ej. 7	M+H: 424
	45-B	Ej. 15 & Ej. 7	M+H: 424
	46-A	Ej. 14 y Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 456 CD ₂₃₀ = negativo
	46-B	Ej. 14 y Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 456 CD ₂₃₀ = positivo
	47	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 408

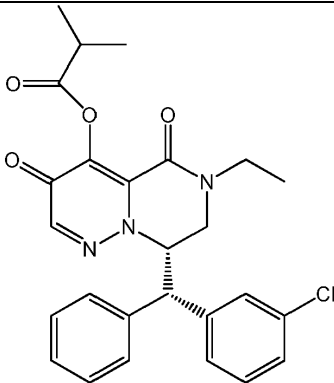
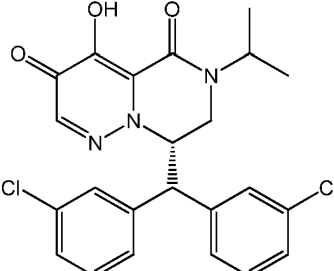
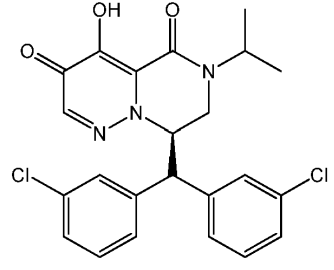
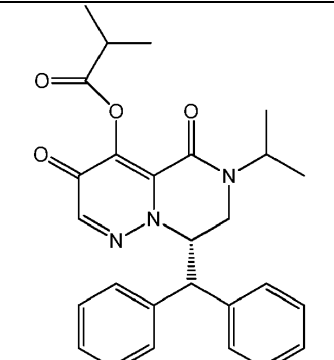
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	48	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 418
	49	Ej. 5 y Ej. 7 (usando el Compuesto L)	M+H: 390
	50	Ej. 5 y Ej. 10 (usando el Compuesto L)	M+H: 404
	51	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 452
	51-A	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 452

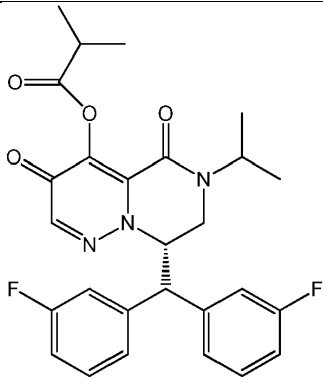
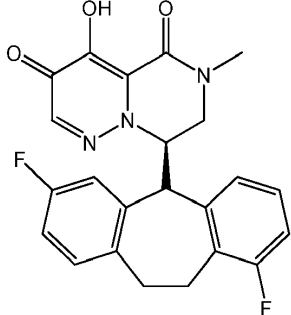
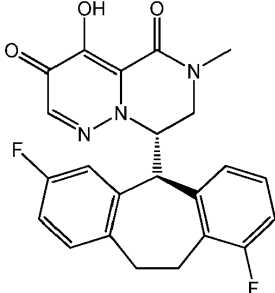
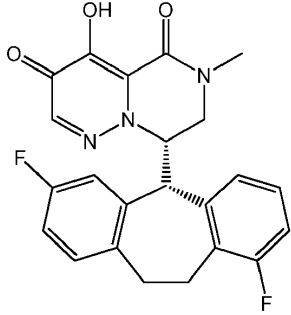
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	52	Ej. 15 y Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 456
	52-A	Ej. 15 y Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 456
	52-B	Ej. 15 y Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 456
	53-A	Ej. 3 y Ej. 7 (usando el Compuesto L)	M+H: 406
	54	Ej. 16 y Ej. 7 (usando el Compuesto L)	M+H: 420

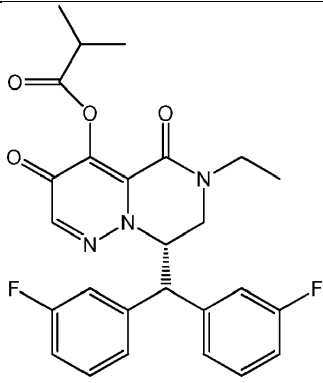
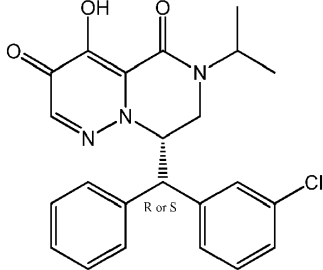
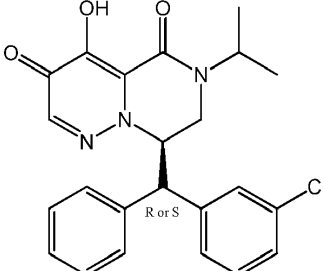
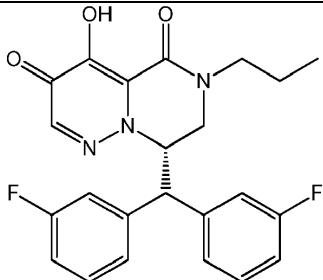
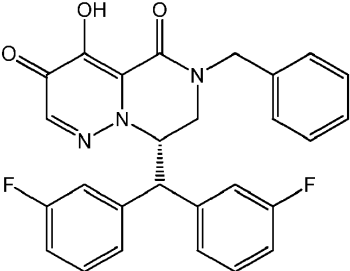
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	55	Ej. 16 y Ej. 7 (usando el Compuesto L)	M+H: 432
	56	Ej. 15 y Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 424
	57	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 390
	58-A	Ej. 11	M+H: 463
	59-A	Ej. 14 y Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 424

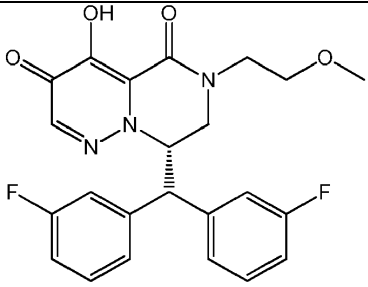
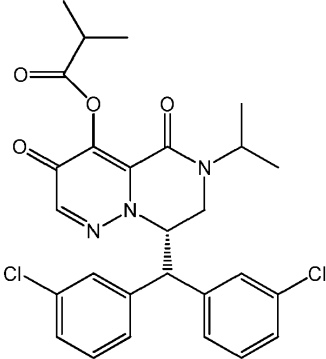
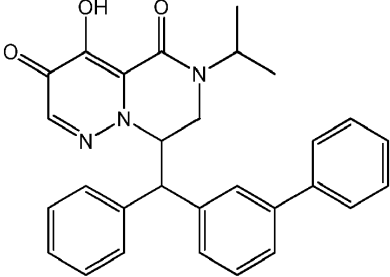
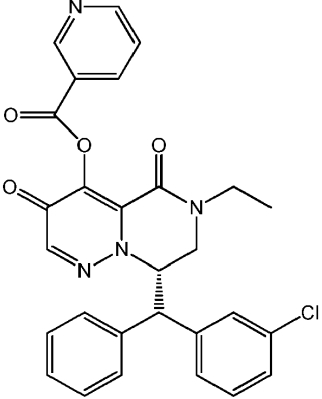
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	60	Ej. 19 y Ej. 7 (usando el Compuesto L)	M+H: 430
	61	Ej. 19 y Ej. 7 (usando el Compuesto L)	M+H: 414
	62	Ej. 19 y Ej. 7 (usando el Compuesto L)	M+H: 414
	63	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 432
	63-A	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 432

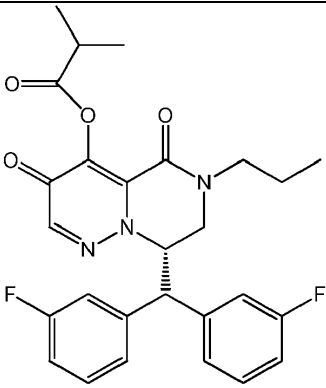
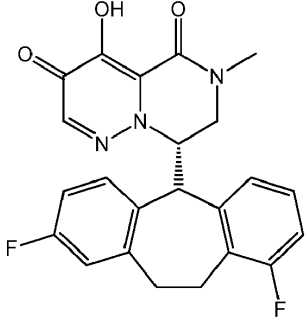
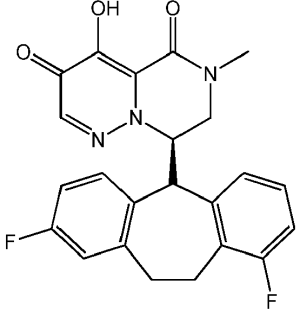
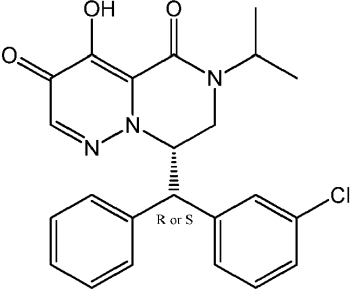
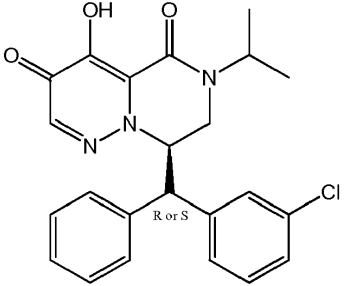
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	63-B	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 432
	64	Ej. 16, Ej. 7 y TFA	M+H: 378
	65-A	Ej. 11	M+H: 458
	66-A	Ej. 11	M+H: 432

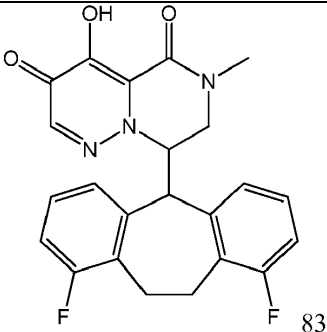
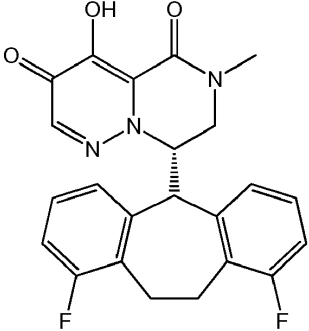
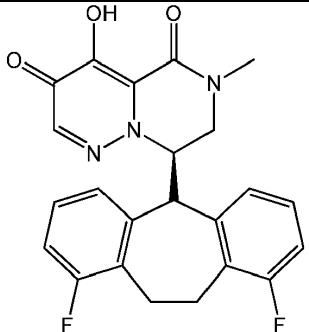
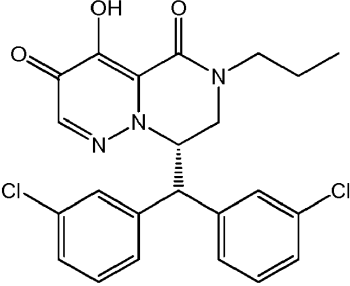
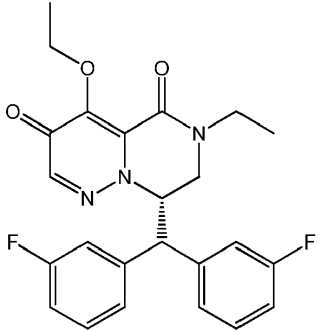
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	67-A	Ej. 11	M+H: 480
	68-A	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 458
	68-B	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 458
	69-A	Ej. 11	M+H: 460

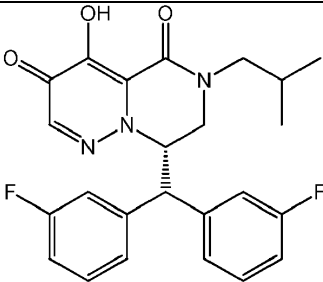
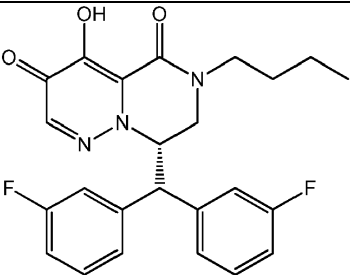
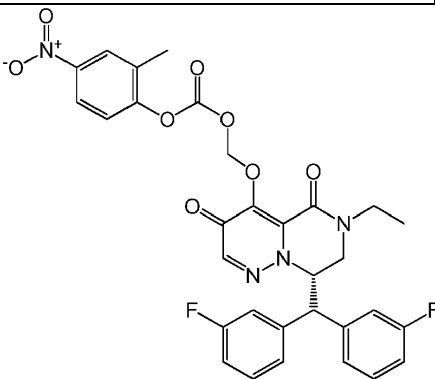
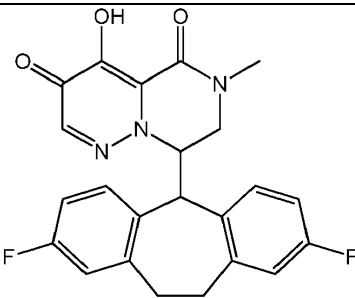
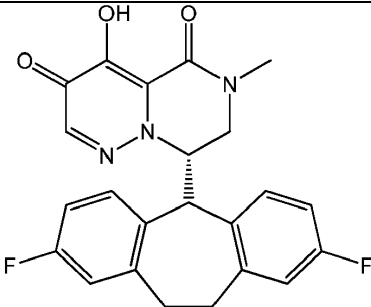
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	70-A	Ej. 11	M+H: 496
	71	Ej. 15 y Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 424
	71-A	Ej. 15 y Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 424
		Ej. 15 y Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 424

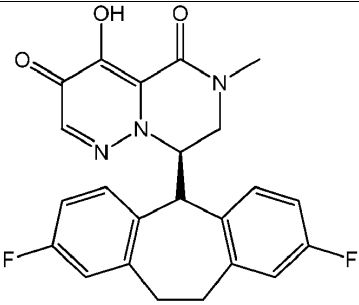
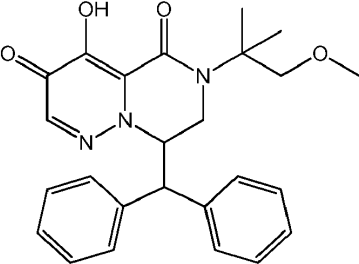
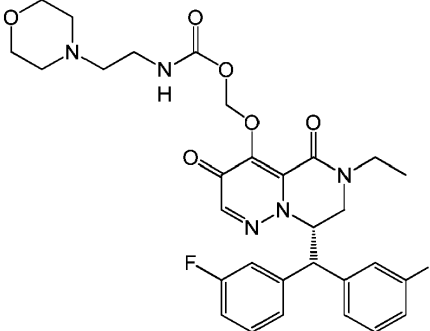
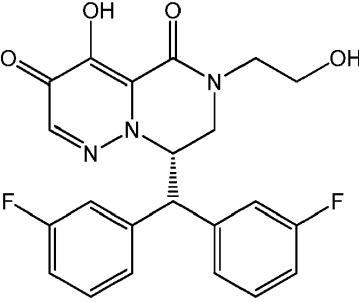
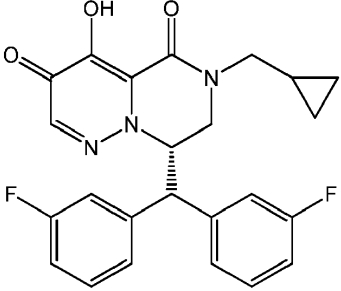
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	72-A	Ej. 11	M+H: 482
	73-A	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 424
	73-B	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 424
	74-A	Ej. 16 y Ej. 7 (usando el Compuesto L)	M+H: 426
	75-A	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 474

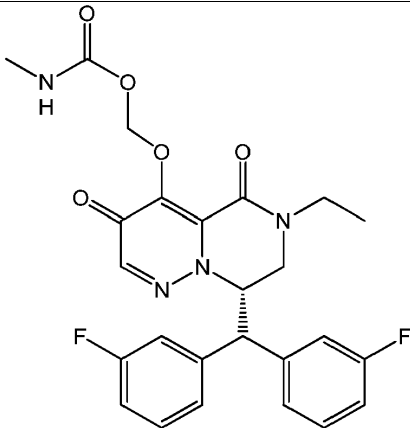
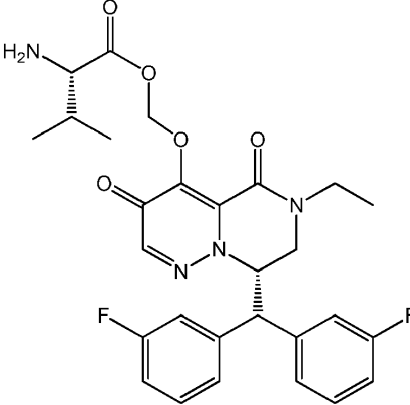
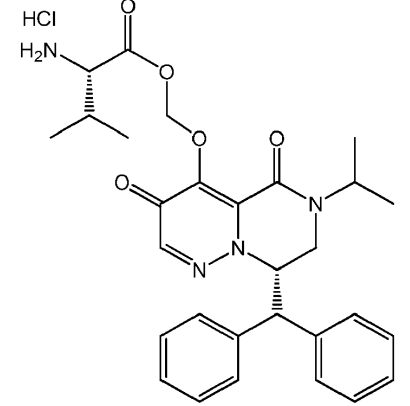
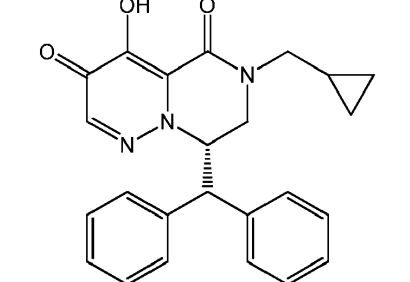
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	76-A	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 442
	77-A	Ej. 11	M+H: 528
	78	Ej. 10	M+H: 466
	79-A	Ej. 11	M+H: 515

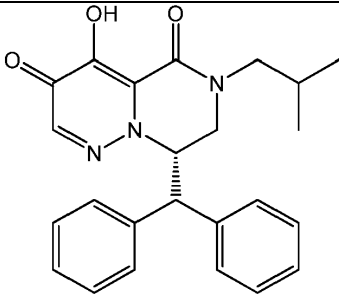
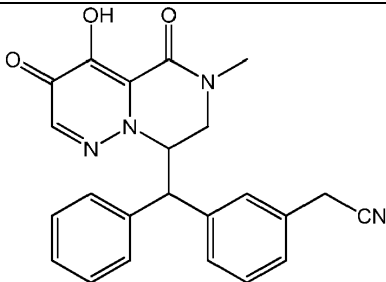
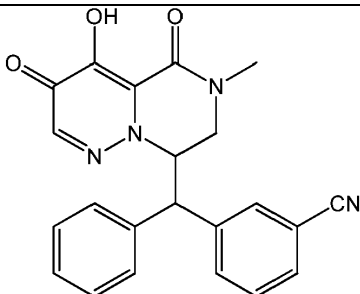
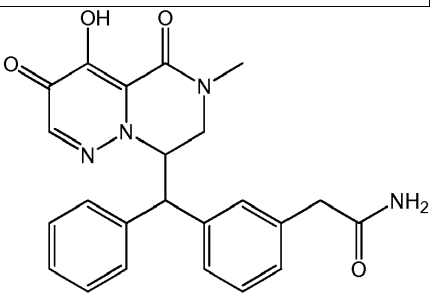
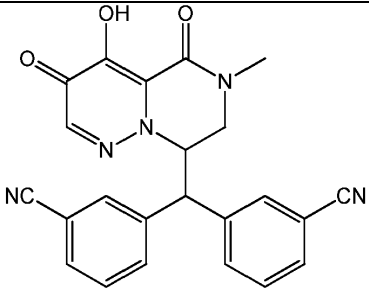
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	80-A	Ej. 11	M+H: 496
	81-A	Ej. 14; Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 424
	81-B	Ej. 14; Ej. 7 (usando Pt ₂ O en lugar de Pd/C)	M+H: 424
	82-A	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 424
	82-B	Ej. 16 & Ej. 10	M+H: 424

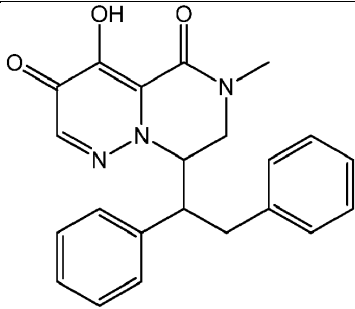
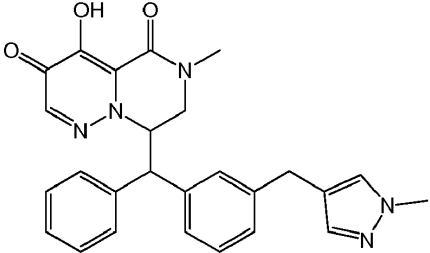
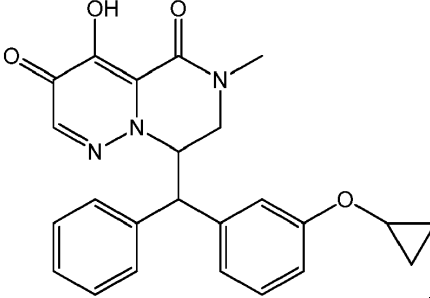
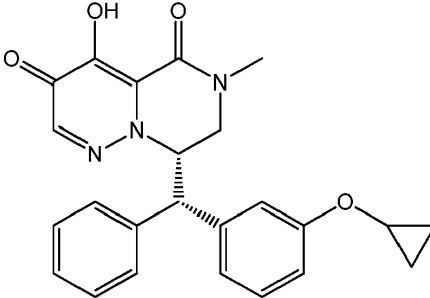
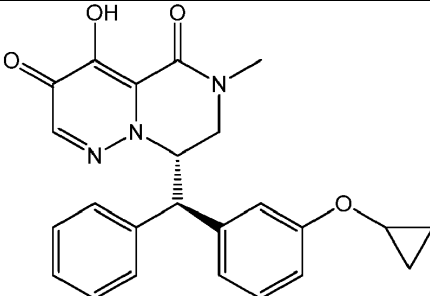
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
 83	83	Ej. 14 & Ej. 7	M+H: 424
	83-A	Ej. 14 & Ej. 7	M+H: 424
	83-B	Ej. 14 & Ej. 7	M+H: 424
	84-A	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 458
	85-A	Ej. 13	M+H: 440

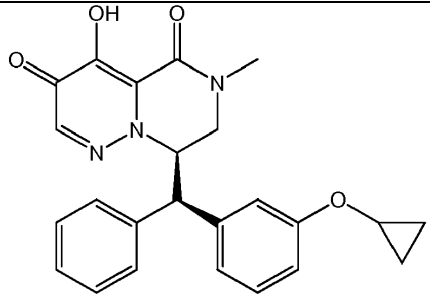
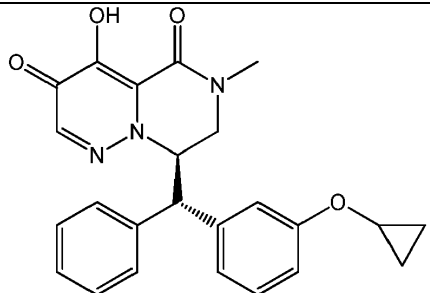
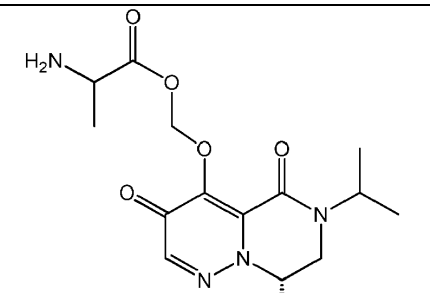
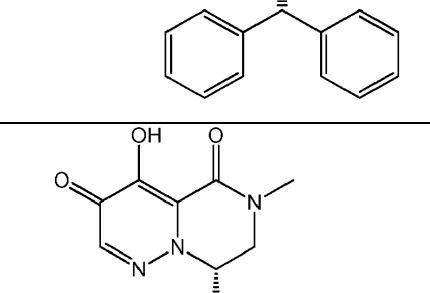
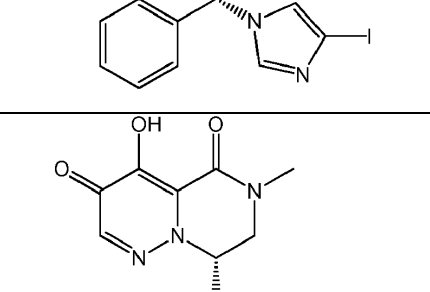
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	86-A	Ej. 16 y Ej. 7 (usando el Compuesto L)	M+H: 440
	87-A	Ej. 16 y Ej. 7 (usando el Compuesto L)	M+H: 440
	88-A	Ej. 12	M+H: 621
	89	Ej. 17 & Ej. 7	M+H: 424
	89-A	Ej. 17 & Ej. 7	M+H: 424

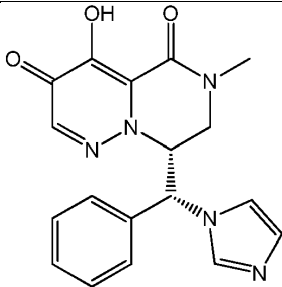
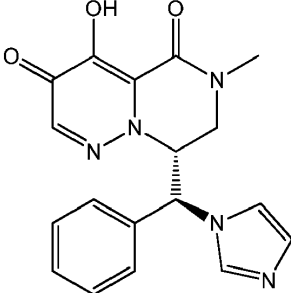
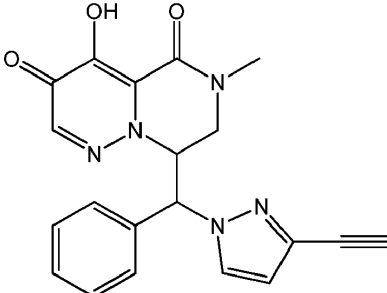
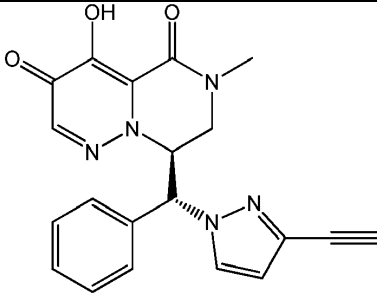
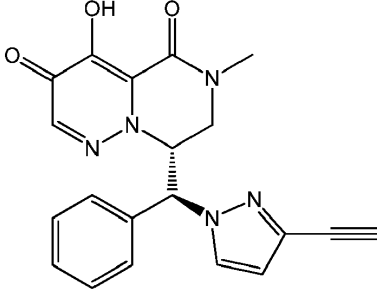
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	89-B	Ej. 17 & Ej. 7	M+H: 424
	90	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 434
	91-A	Ej. 12	M+H: 598
	92-A	Ej. 16 y Ej. 7 (usando el Compuesto L)	M+H: 428
	93-A	Ej. 7	M+H: 438

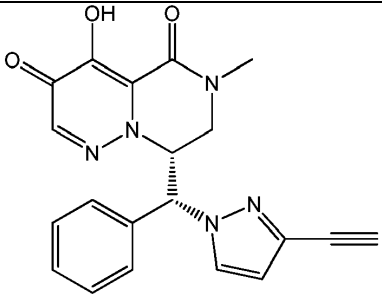
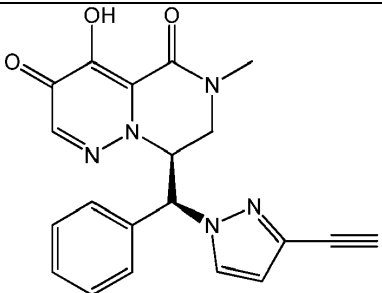
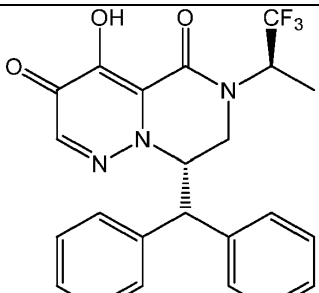
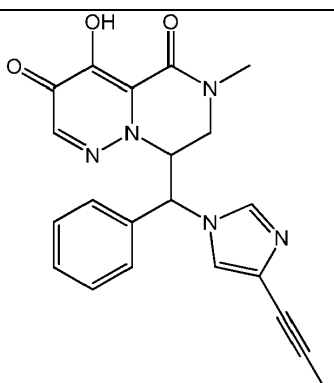
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	94-A	Ej. 12	M+H: 499
	95-A	Ej. 12	M+H: 541
	96-A	Ej. 12	M+H: 519
	97-A	Ej. 7	M+H: 402

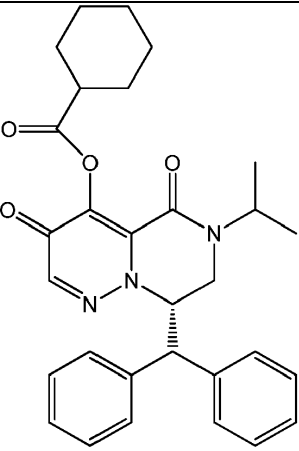
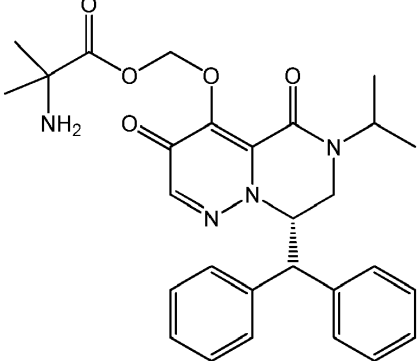
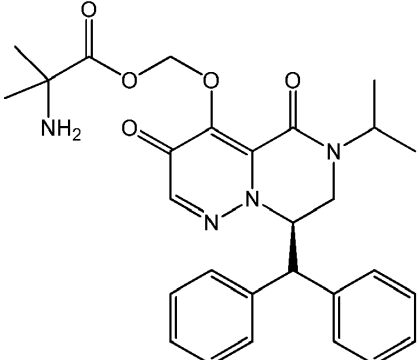
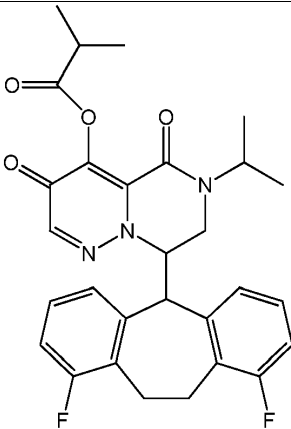
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	98-A	Ej. 7	M+H: 404
	99	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 401
	100	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 387
	101	Usando el Compuesto 99; seguido de hidrólisis con K ₂ CO ₃ / 30% de H ₂ O ₂	M+H: 419
	102	Ej. 16 & Ej. 7	M+H: 412

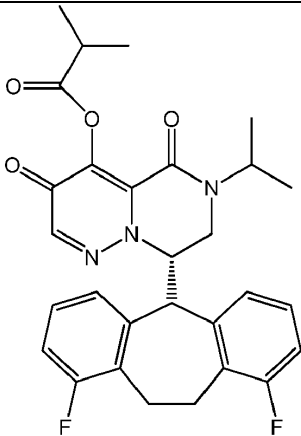
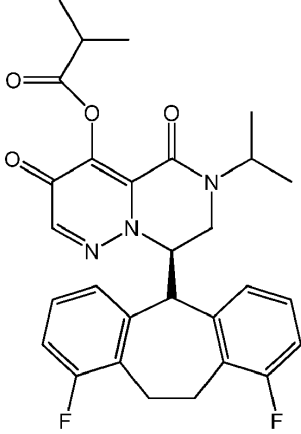
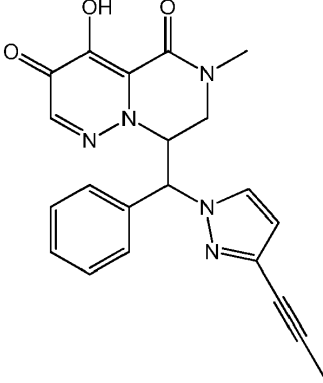
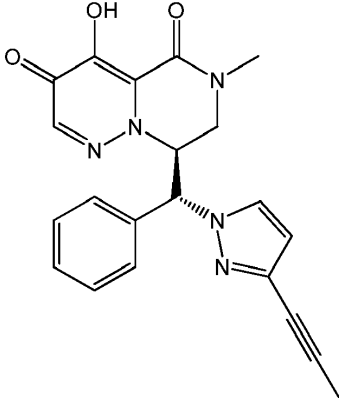
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	103	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 376
	104	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 456
	105	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 418
	105-A	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 418
	105-B	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 418

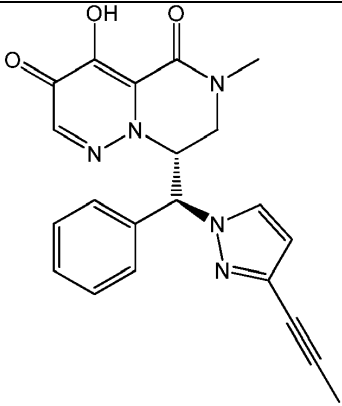
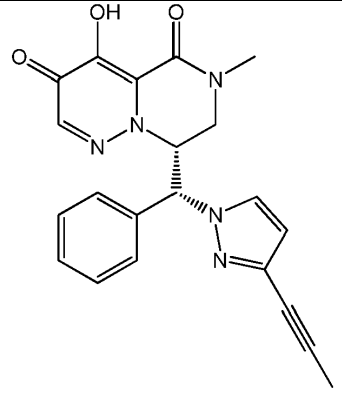
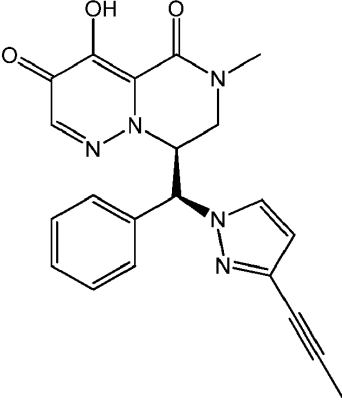
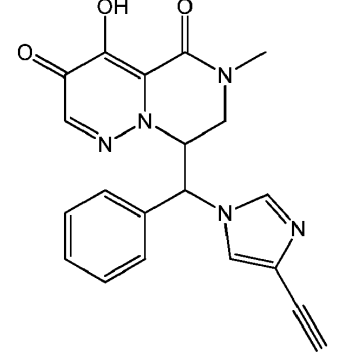
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	105-C	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 418
	105-D	Ej. 3 & Ej. 7	M+H: 418
	106-A	Ej. 12	M+H: 491
	107-A	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 478
	107-B	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 478

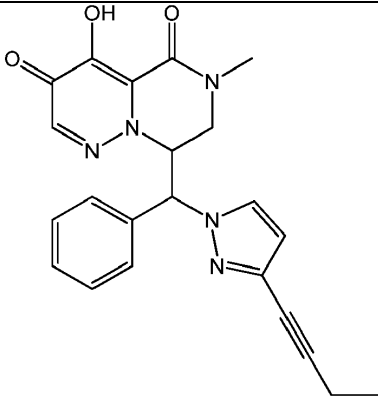
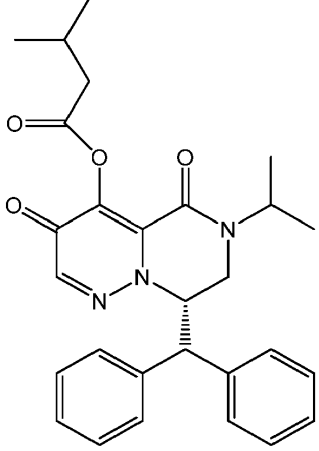
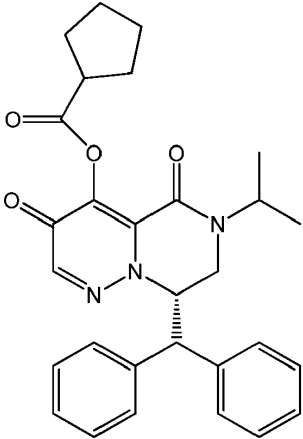
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	108-A	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 352
	108-B	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 352
	109	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 376
	109-A	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 376
	109-B	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 376

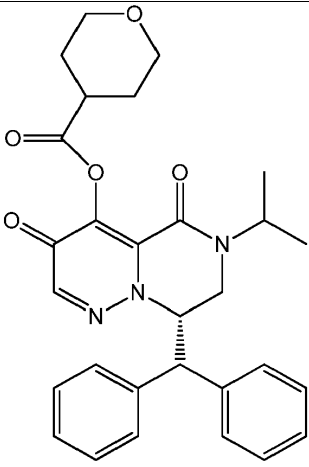
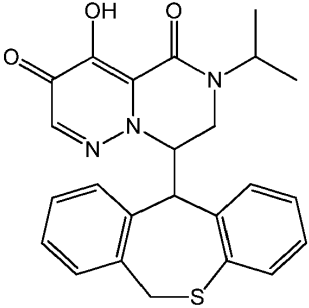
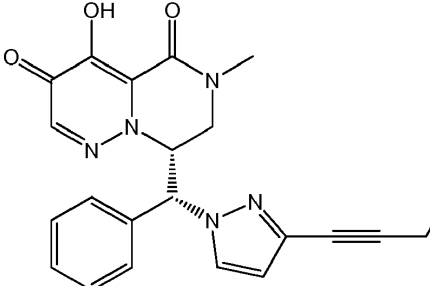
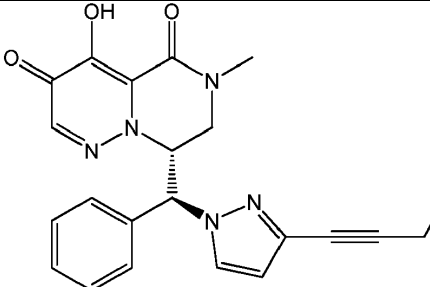
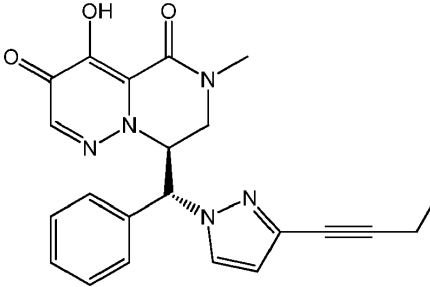
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	109-C	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 376
	109-D	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 376
	110-A	Ej. 3 & Ej. 10	M+H: 444
	111	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 390

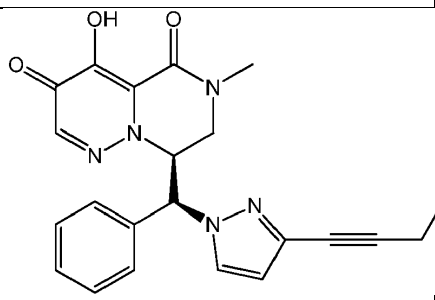
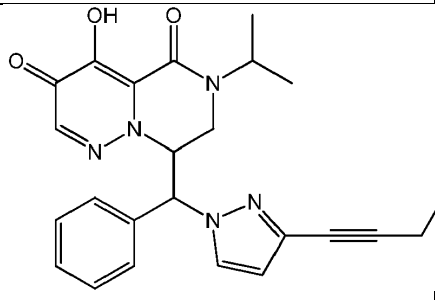
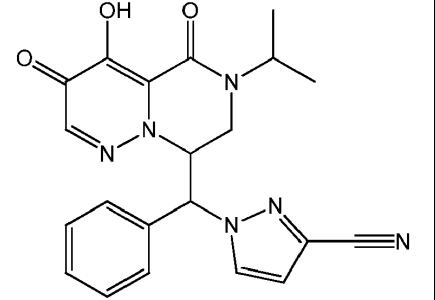
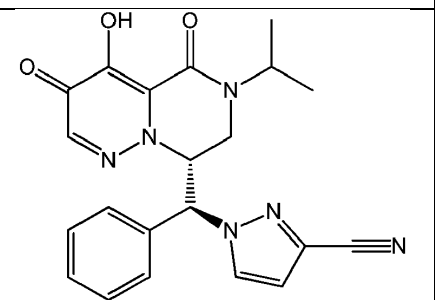
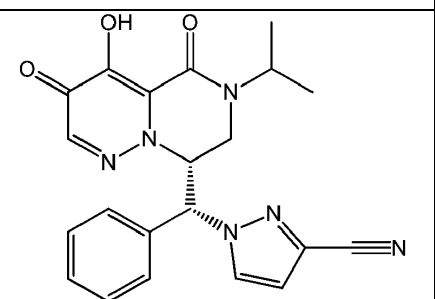
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	112	Ej. 11	M+H: 500
	113-A	Ej. 12	M+H: 505
	113-B	Ej. 12	M+H: 505
	114	Ej. 11	M+H: 522

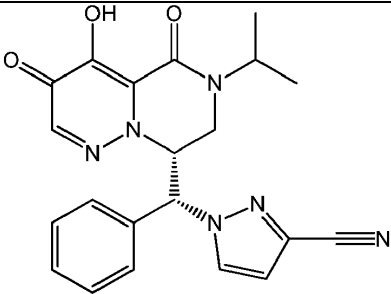
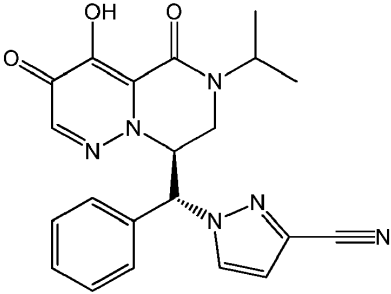
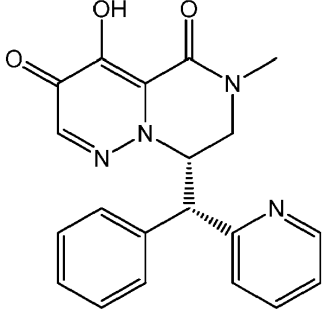
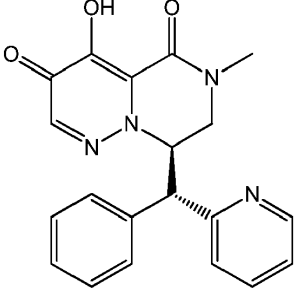
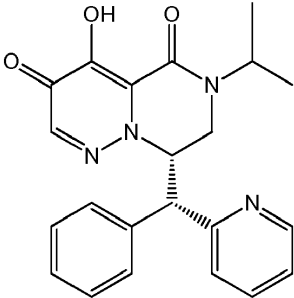
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	114-A	Ej. 11	M+H: 522
	114-B	Ej. 11	M+H: 522
	115	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 390
	115-A	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 390

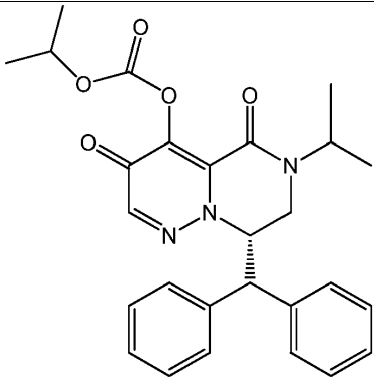
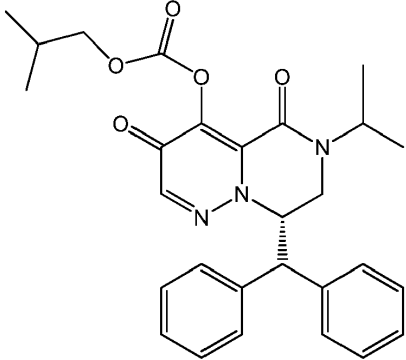
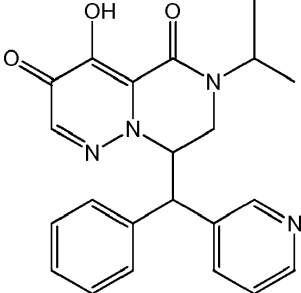
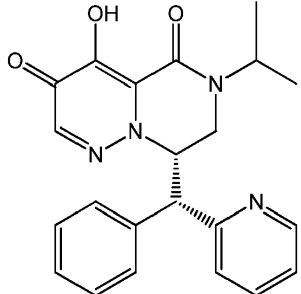
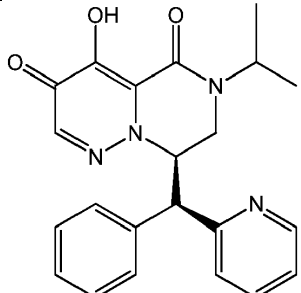
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	115-B	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 390
	115-C	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 390
	115-D	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 390
	116	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 376

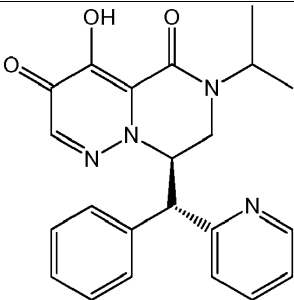
Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	117	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 404
	118	Ej. 11	M+H: 474
	119	Ej. 11	M+H: 486

Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	120	Ej. 11	M+H: 502
	121	Ej. 21	M+H: 434
	122	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 404
	123	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 404
	124	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 404

Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	125	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 7	M+H: 404
	126	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 432
	127	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 405
	127-A	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 405
	127-B	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 405

Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	127-C	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 405
	127-D	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 405
	128	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 363
	131	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 363
	132	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 391

Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	133	Ej. 11	M+H: 476
	134	Ej. 11	M+H: 490
	135	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 391
	136	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 391
	137	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 391

Estructura	Nº	Procedimiento(s) General(es)	Masa
	138	Ej. 6 (ruta 2) y Ej. 21 (etapa 4)	M+H: 391

En la que los compuestos 2, 3, 4 y 19 son compuestos de referencia.

EJEMPLO 25

Ensayo antiviral de la gripe

- 5 Las células A549 de carcinoma de pulmón humano (ATCC, Manassas, VA) se colocaron en placas a una densidad de 5×10^4 células/ml (5×10^3 células/pocillo) en medio de ensayo (medio F12 de Ham suplementado con 0,3% de FBS, 1% de penicilina/estreptomicina (todos de Mediatech, Manassas, VA) y 1% de DMSO (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)) en placas de 96 pocillos negras. Alternativamente, células epiteliales de riñón canino Madin-Darby (MDCK, ATCC) se colocaron en placas a una densidad de 1 x células/ml (1×10^4 células/pocillo) en medios de ensayo (DMEM suplementado con 0,3% de FBS, 1% de penicilina/estreptomicina, y 1% de DMSO) en placas de 96 pocillos. Después
- 10 de 24 horas, se añadieron a las células compuestos de ensayo diluidos en serie, y se incubaron durante 24 horas adicionales. Las células se infectaron con 250 UI/pocillo de cepa de gripe A549_A/WSN/33 (H1N1) (Virapur, San Diego CA), y se incubaron durante 20 horas a 37°C, 5% de CO₂. El sobrenadante del cultivo celular se separó por aspiración, y se añadieron a las células 50 µl de ácido 2'-(4-metilumbeliferil)-α-D-N-acetilneuramínico 25 µM (Sigma-Aldrich)
- 15 disuelto en MES 33 mM, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA). Después de la incubación durante 45 min a 30°C, las reacciones se detuvieron mediante la adición de 150 µl de disolución de parada (glicina 100 mM, pH 10,5, etanol al 25%, todo de Sigma-Aldrich). La fluorescencia se midió con filtros de excitación y emisión de 355 y 460 nm, respectivamente, en un lector de placas de múltiples etiquetas Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA). La citotoxicidad de los cultivos paralelos no infectados se determinó mediante la adición de 100 µl de reactivo CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI), y la incubación durante 10 min a TA. La luminiscencia se midió en un lector de placas de múltiples etiquetas Victor X3.
- 20

Los compuestos de Fórmula (I) son activos en el ensayo como se indica en la Tabla 2, en la que "A" indica una EC₅₀ < 20 µM, "B" indica una EC₅₀ de ≥ 20 µM y < 100 µM, y "C" indica una EC₅₀ ≥ 100 µM.

Tabla 2

Nº	% de inhibición
1	A
1-A	A
1-B	A
5	A
5-A	A

Nº	% de inhibición
5-B	A
6	A
6-A	A
6-B	A
7	A

Nº	% de inhibición
7-A	A
7-B	A
8	A
9	A
9-A	A

Nº	% de inhibición
9-B	A
10	A
12	A
12-A	A
12-B	A
13	A
13-A	A
13-B	A
14	A
14-A	A
16	A
17	A
17-B	A
18	A
18-A	A
18-B	A
19	A
20	A
21	A
21-A	A
21-B	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	B
31	A
32	A
33-A	A
33-B	A
34	A
35-A	A
35-B	A
36	A
36-B	A
37-A	A
38	A
39	A
39-A	A

Nº	% de inhibición
39-B	A
40	A
41	A
41-A	A
42	A
42-A	A
42-B	B
45	A
45-A	A
45-B	B
46-A	A
46-B	B
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
51-A	A
52	A
52-A	A
52-B	A
53-A	A
54	B
55	B
56	A
57	A
58-A	A
59-A	A
60	A
61	A
62	A
63	A
63-A	A
63-B	A
64	A
65-A	A
66-A	A
67-A	A
68-A	A
68-B	A
69-A	A
70-A	A
71	B

Nº	% de inhibición
71-A	A
71-B	A
72-A	A
73-A	A
73-B	A
74-A	A
75-A	A
76-A	A
78	A
79-A	A
80-A	A
81-A	A
81-B	B
82-A	A
83	A
83-A	A
83-B	B
84-A	A
85-A	B
86-A	A
87-A	A
88-A	A
89	A
89-A	A
89-B	A
90	A
91-A	B
92-A	A
93-A	A
94-A	B
95-A	A
96-A	A
97-A	A
98-A	A
99	B
100	A
101	B
102	B
103	B
104	A
105	B
105-A	A
105-B	A

Nº	% de inhibición
105-C	A
105-D	B
106-A	A
107-A	B
107-B	B
108-A	B
108-B	B
109	A
109-A	A
109-B	A
109-C	A
109-D	A
110-A	A
111	C
112	A
113-A	A
113-B	B

Nº	% de inhibición
114	A
114-A	A
114-B	A
115	A
115-A	A
115-B	A
115-C	A
115-D	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A

Nº	% de inhibición
125	A
126	A
127	A
127-A	A
127-B	A
127-C	A
127-D	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
138	A

en la que los compuestos 2, 3, 4 y 19 son compuestos de referencia.

EJEMPLO 26

Ensayo de inhibición de FRET de EN PA

- 5 El ensayo de inhibición de FRET de EN PA se realizó utilizando un sustrato de oligorribonucleótido sintético de 19 nucleótidos: 5'-FAM-AUUUUGUUUUUAAUAUUUC-BHQ-3' (Integrated DNA Technologies, Inc., Coralville, IA) (SEQ. ID. NO. 1). Tras la escisión del ARN, el grupo FAM fluorescente se libera del extintor BHQ. La secuencia de PA utilizada para producir la enzima activa deriva de una cualquiera de las múltiples cepas del virus de la gripe A (por ejemplo, A/goose/Nanchang/3-120/01 (H3N2), A/Victoria/3/1975 (H3N2), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), A/WSN/33 (H1N1), A/CA/4/2009 (H1N1), A/CA/5/2009 (H1N1), A/Shanghai/1/2013 (H7N9), A/Guizhou/1/2009 (H5N1)). La proteína recombinante de longitud completa se expresó a partir de un vector de baculovirus en células de insecto. Se usó EN PA de longitud completa en este ensayo a una concentración eficaz de 1 a 10 nM, junto con una sonda FRET de 50 nM con un volumen final de 20 µl de amortiguador de escisión (Tris 20 mM pH8, NaCl 100 mM, glicerol al 5%, P-ME 10 mM, Tween-20 al 0,01%, MnCl₂ 2 mM).
- 10 Los compuestos descritos aquí se añadieron a una placa de polipropileno negra de 384 pocillos. La fluorescencia se midió en modo continuo hasta 30 minutos con un contador de múltiples etiquetas Wallac 1420 Victor³V (PerkinElmer Life Sciences, Shelton, CT) (excitación 485 nm; emisión 535 nm). La IC₅₀ medida se define como la concentración a la cual la fluorescencia es 50% de la del control no inhibido (DMSO). La IC₅₀ se calculó ajustando los datos a la ecuación sigmoideal $Y = \% \text{ Min} + (\% \text{ Max} - \% \text{ Min}) / (1 + X / IC_{50})$, en la que Y corresponde al porcentaje de actividad enzimática relativa, Max es la actividad enzimática máxima en presencia de DMSO, Min es la actividad inhibida a la concentración saturante del compuesto, y X corresponde a la concentración del compuesto. Los valores de IC₅₀ derivaron de la media de un mínimo de dos experimentos independientes.
- 15 Los compuestos descritos aquí se añadieron a una placa de polipropileno negra de 384 pocillos. La fluorescencia se midió en modo continuo hasta 30 minutos con un contador de múltiples etiquetas Wallac 1420 Victor³V (PerkinElmer Life Sciences, Shelton, CT) (excitación 485 nm; emisión 535 nm). La IC₅₀ medida se define como la concentración a la cual la fluorescencia es 50% de la del control no inhibido (DMSO). La IC₅₀ se calculó ajustando los datos a la ecuación sigmoideal $Y = \% \text{ Min} + (\% \text{ Max} - \% \text{ Min}) / (1 + X / IC_{50})$, en la que Y corresponde al porcentaje de actividad enzimática relativa, Max es la actividad enzimática máxima en presencia de DMSO, Min es la actividad inhibida a la concentración saturante del compuesto, y X corresponde a la concentración del compuesto. Los valores de IC₅₀ derivaron de la media de un mínimo de dos experimentos independientes.
- 20 Los compuestos descritos aquí se añadieron a una placa de polipropileno negra de 384 pocillos. La fluorescencia se midió en modo continuo hasta 30 minutos con un contador de múltiples etiquetas Wallac 1420 Victor³V (PerkinElmer Life Sciences, Shelton, CT) (excitación 485 nm; emisión 535 nm). La IC₅₀ medida se define como la concentración a la cual la fluorescencia es 50% de la del control no inhibido (DMSO). La IC₅₀ se calculó ajustando los datos a la ecuación sigmoideal $Y = \% \text{ Min} + (\% \text{ Max} - \% \text{ Min}) / (1 + X / IC_{50})$, en la que Y corresponde al porcentaje de actividad enzimática relativa, Max es la actividad enzimática máxima en presencia de DMSO, Min es la actividad inhibida a la concentración saturante del compuesto, y X corresponde a la concentración del compuesto. Los valores de IC₅₀ derivaron de la media de un mínimo de dos experimentos independientes.

Los compuestos de Fórmula (I) son potentes en el ensayo como se indica en la Tabla 3, en la que "A" indica una IC₅₀ < 250 nM, "B" indica una IC₅₀ de ≥ 250 nM y < 1000 nM y "C" indica una IC₅₀ ≥ 1000 nM.

Tabla 3

Nº	Potencia	Nº	Potencia	Nº	Potencia	Nº	Potencia
1	A	13-B	B	33-B	A	51	A
1-A	A	14	A	34	A	51-A	A
1-B	B	14-A	A	35-A	A	52	A
2	A	14-B	A	35-B	B	52-A	A
3	A	15	C	36	A	52-B	A
4	A	16	B	36-B	C	53-A	A
5	A	17	A	37-A	A	54	A
5-A	A	17-A	A	38	A	55	A
5-B	B	17-B	A	39	A	56	A
6	A	18	A	39-A	A	57	A
6-A	A	18-A	A	39-B	B	58-A	A
6-B	B	18-B	A	40	A	59-A	A
7	A	19	A	41	A	60	A
7-A	A	20	A	41-A	A	61	A
7-B	A	21	A	41-B	B	62	A
8	A	21-A	A	42	A	63	A
9	A	21-B	A	42-A	A	63-A	A
9-A	A	22	A	42-B	B	63-B	B
9-B	A	23	A	43	A	64	A
10	A	24	A	44	A	65-A	A
11	A	25	A	45	A	66-A	A
12	A	26	A	45-A	A	67-A	A
12-A	A	27	A	45-B	A	68-A	A
12-B	A	28	A	46-A	A	68-B	B
12-C	A	29	A	46-B	A	69-A	A
12-D	B	30	A	47	A	70-A	A
12-E	A	31	A	48	A	71	B
13	A	32	A	49	A	71-A	A
13-A	A	33-A	A	50	A	71-B	A

Nº	Potencia	Nº	Potencia	Nº	Potencia	Nº	Potencia
72-A	A	89-B	A	107-B	A	118	B
73-A	A	90	A	108-A	A	119	A
73-B	B	91-A	C	108-B	A	120	A
74-A	A	92-A	A	109	A	121	A
75-A	A	93-A	A	109-A	A	122	A
76-A	A	94-A	C	109-B	A	123	A
78	A	95-A	A	109-C	A	124	B
79-A	A	96-A	A	109-D	B	125	A
80-A	A	97-A	A	110-A	A	126	A
81-A	A	98-A	A	111	B	127	A
81-B	A	99	A	112	B	127-A	A
82-A	A	100	A	113-A	A	127-B	A
82-B	B	101	A	113-B	B	127-C	B
83	A	102	A	114	A	127-D	B
83-A	A	103	A	114-A	A	128	A
83-B	B	104	A	114-B	C	129	A
84-A	A	105	A	115	A	131	A
85-A	C	105-A	A	115-A	C	132	A
86-A	A	105-B	A	115-B	A	133	C
87-A	A	105-C	B	115-C	A	134	C
88-A	B	105-D	C	115-D	C	135	A
89	A	106-A	A	116	A	138	A
89-A	A	107-A	A	117	A		

en la que los compuestos 2, 3, 4 y 19 son compuestos de referencia.

EJEMPLO 27

Ensayo de gripe B

- 5 Virus: Las cepas del virus de la gripe B/Malasia/2506/2004 y B/Victoria/504/2000 se adquirieron de Virapur (San Diego, CA). Los virus habían sido previamente titulados en células MDCK en Virapur usando el método de TCID₅₀.

- 10 Líneas celulares humanas: Se adquirieron células A549 de carcinoma de pulmón humano de la ATCC (Manassas, VA, nº de cat CCL-185), y se cultivaron en medio F12 de Ham suplementado con 10% de FBS, 1% de penicilina/estreptomicina, 1% de HEPES, 1% de aminoácidos no esenciales, y 1% de glutamina (todos de Mediatech, Manassas, VA). Las células A549 se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂.

- 15 Ensayo de neuraminidasa de gripe basada en fluorescencia: La determinación de la EC₅₀ y CC₅₀ en el ensayo de neuraminidasa de gripe basado en la fluorescencia se realizó mediante el siguiente procedimiento. 24 horas antes de la infección, las células A549 en medio de ensayo (medio F12 de Ham suplementado con 0,3% de FBS, 1% de penicilina/estreptomicina, 1% de HEPES, 1% de aminoácidos no esenciales, y 1% de glutamina) se sembraron en placas con una densidad de 1x células/ml (1 x 10⁴ células/pocillo) en placas blancas de 96 pocillos. El día de la infección, se añadieron compuestos diluidos en serie a las células. Las células se infectaron con 500 UI/pocillo de cepas de gripe B/Malasia/2506/2004 o B/Victoria/504/2000, y se incubaron durante 20 h a 37°C, 5% de CO₂. El sobrenadante del cultivo celular se eliminó por aspiración, y se añadieron a las células 50 µl de ácido 2'-(4-metilumbeliferil)-α-D-N-acetilneuramínico 25 µM (Sigma-Aldrich) disuelto en MES 33 mM, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA). Después de la incubación durante 45 min a 30°C, las reacciones se detuvieron mediante la adición de 150 µl de disolución de parada (glicina 100 mM, pH 10,5, etanol al 25%, todo de Sigma-Aldrich). La fluorescencia se midió con filtros de excitación y emisión de 355 y 460 nm, respectivamente, en un lector de placas de múltiples etiquetas Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA).

- 25 Ensayo de viabilidad celular: Se usó el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo de Promega (nº de Cat. G7572) para medir la viabilidad celular. Se colocaron placas de ensayo como se describió anteriormente, y se añadió reactivo CellTiter-Glo (100 µl) a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La luminiscencia

se registró utilizando un contador de múltiples etiquetas de Perkin Elmer Victor3V. La CC_{50} , la concentración del fármaco requerida para reducir el número de células viables en un 50% con respecto al valor de control de células no tratadas, se calculó a partir de la gráfica de porcentaje de reducciones del valor de luminiscencia frente a las concentraciones del fármaco utilizando la función de pronóstico de Microsoft Excel. Todos los compuestos ensayados tenían valores $CC_{50} > 1 \mu M$.

Los compuestos de Fórmula (I) son activos en el ensayo como se indica en la Tabla 4, en la que "A" indica una $EC_{50} < 20 \mu M$, "B" indica una EC_{50} de $\geq 20 \mu M$ y $< 100 \mu M$, y "C" indica una $EC_{50} \geq 100 \mu M$.

Tabla 4

Nº	Potencia
6-A	A
7-A	A
21-A	A

Nº	Potencia
39-A	A
41-A	A
68-A	A

Nº	Potencia
76-A	A

EJEMPLO 28

Estudios de combinación

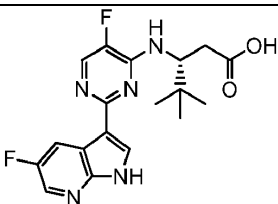
24 horas antes de la infección, se sembraron células MDCK epiteliales de riñón de perro (ATCC, Manassas, VA) en medio de mantenimiento (medio DMEM suplementado con 10% de FBS, 1% de penicilina/estreptomicina, 1% de aminoácidos no esenciales, 1% de glutamina, y 1% de HEPES (todos de Mediatech, Manassas, VA) a una densidad de 15×10^4 células/ml (15×10^3 células/pocillo) en placas blancas de 96 pocillos con fondos transparentes. El día de la infección, el medio de mantenimiento se eliminó de las células. Los compuestos se diluyeron en serie en medio de ensayo (medio MEM sin rojo fenol, suplementado con 0,3% de FBS, 1% de penicilina/estreptomicina, 1% de aminoácidos no esenciales, 1% de glutamina, y 1% de HEPES (todos de Mediatech, Manassas, VA) y $4 \mu g/ml$ de tripsina tratada con TPCK (Affymetrix, Santa Clara, CA)), y se añadieron a las células. Para determinar las interacciones fármaco-fármaco (sinergia), un compuesto se diluyó horizontalmente y el segundo compuesto verticalmente para crear una matriz de tablero de ajedrez de combinaciones de compuestos a concentraciones variables. Las células se infectaron a una MOI de 0,001 a 0,05 con la cepa de gripe A/Port Chalmers/1/73 (H3N2) (Virapur, San Diego CA), y se incubaron durante tres días a $37^\circ C$, 5% de CO_2 . Se separaron por aspiración $100 \mu l$ del sobrenadante del cultivo celular, y se añadieron a las células $100 \mu l$ de reactivo CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI). Después de la incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente, se midió la luminiscencia en un lector de placas de múltiples etiquetas Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA). La citotoxicidad de los cultivos paralelos no infectados se determinó al mismo tiempo. Las interacciones farmacológicas se calcularon utilizando la herramienta MacSynergy™ II desarrollada por M.N. Prichard y C. Shipman Jr. (Prichard, M. N. et al., Antiviral Res. (1990) 14(4-5):181-205).

Los volúmenes de sinergia (volúmenes positivos) o antagonismo (volúmenes negativos) representan la cantidad relativa de sinergia o antagonismo por cambio en las concentraciones de los dos fármacos. Los volúmenes de sinergia y antagonismo se definen en base al modelo de independencia de Bliss. En este modelo, los volúmenes de sinergia de menos de -25 indican interacciones antagónicas, los volúmenes en el intervalo de -25 - 25 indican comportamiento aditivo, los volúmenes en el intervalo de 25 - 100 indican comportamiento sinérgico, y los volúmenes > 100 indican un comportamiento sinérgico fuerte. La determinación del comportamiento in vitro aditivo, sinérgico y fuertemente sinérgico para combinaciones de compuestos puede ser útil para predecir beneficios terapéuticos para administrar las combinaciones de compuestos in vivo a pacientes infectados.

Los resultados del volumen de sinergia para las combinaciones se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5

Compuesto 1	Compuesto 2	Clase de Compuesto 2	Volumen de sinergia ($\mu M^2\%$)	Resultado observado
6-A	Oseltamivir	Inhibidor de neuraminidasa	233	fuertemente sinérgico
114-A	Oseltamivir	Inhibidor de neuraminidasa	205	fuertemente sinérgico
6-A	Zanamivir	Inhibidor de neuraminidasa	217	fuertemente sinérgico

Compuesto 1	Compuesto 2	Clase de Compuesto 2	Volumen de sinergia ($\mu\text{M}^2\%$)	Resultado observado
114-A	Zanamivir	Inhibidor de neuraminidasa	127	fuertemente sinérgico
6-A	Laninamivir	Inhibidor de neuraminidasa	276	fuertemente sinérgico
6-A	Peramivir	Inhibidor de neuraminidasa	308	fuertemente sinérgico
114-A	Peramivir	Inhibidor de neuraminidasa	100	fuertemente sinérgico
6-A	Amantadina	Inhibidor del canal de M2	22,5	aditivo
114-A	Amantadina	Inhibidor del canal de M2	86	moderadamente sinérgico
6-A	Rimantadina	Inhibidor del canal de M2	4,6	aditivo
114-A	Rimantadina	Inhibidor del canal de M2	45	sinérgico
6-A	Ribavirina	Inhibidor de polimerasa	109	fuertemente sinérgico
114-A	Ribavirina	Inhibidor de polimerasa	55	moderadamente sinérgico
6-A	Favipiravir (T-705)	Inhibidor de polimerasa	185	fuertemente sinérgico
114-A	Favipiravir (T-705)	Inhibidor de polimerasa	132	fuertemente sinérgico
6-A		Inhibidor de polimerasa	440	fuertemente sinérgico
6-A	21-A	Inhibidor de PA	4,1	additive
6-A	Consensus Interferon alpha*	Inmuno-modulador	70	moderately synergistic
*obtained from Three Rivers Pharmaceuticals, LLC.				

Además, aunque lo anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustraciones y ejemplos con fines de claridad y comprensión, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar numerosas y diversas modificaciones sin apartarse de la presente descripción. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las formas descritas aquí son solo ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente descripción, sino que también cubren todas las modificaciones y alternativas que vienen con el alcance de la invención.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Alios BioPharma, Inc.

Robert Than Hendricks

Leonid Beigelman

David Bernard Smith

Antitsa Dimitrova Stoycheva

<120> COMPUESTO DE AZA-PIRIDONA Y USOS DE LOS MISMOS

5 <130> ALIOS.078WO

<150> 61/877151

<151> 2013-09-12

<150> 62/011784

<151> 2014-06-13

10 <150> 62/031673

<151> 2014-07-31

<160> 1

<170> FastSEQ para Windows Version 4.0

<210> 1

15 <211> 19

<212> ARN

<213> Secuencia artificial

<220>

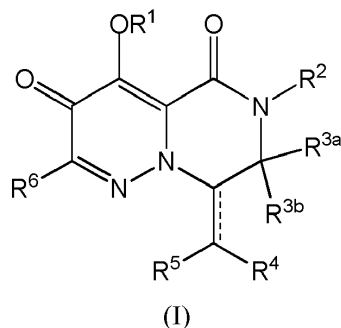
<223> oligorribonucleótido sintético

20 <400> 1

auuuuguuuu uaauuuuc 19

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



5 en la que:

----- es un enlace sencillo o doble enlace;

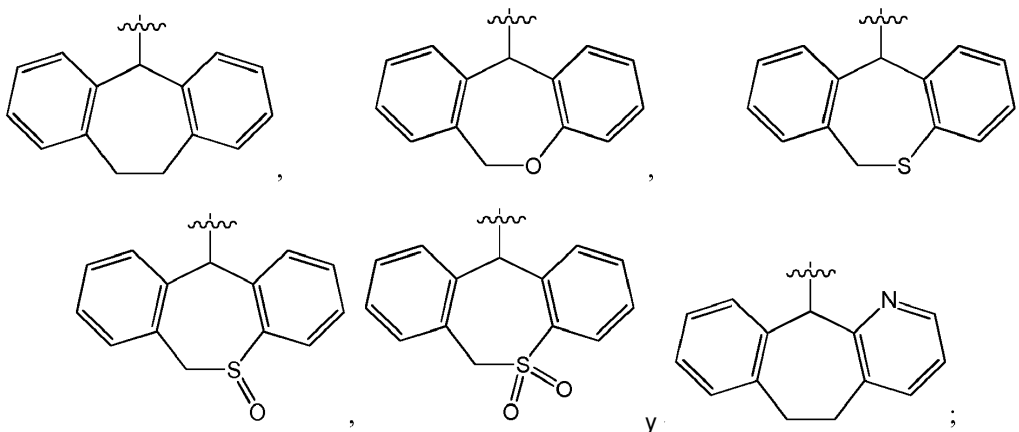
R¹ se selecciona del grupo que consiste en un alquilo de C₁₋₄ no sustituido, -C(=O)Y¹, -C(=O)-O-Y¹, -(CH₂)-O-C(=O)-Y¹, -(CH₂)-O-C(=O)-O-Y¹, -(CHCH₃)-O-C(=O)-Y¹ y -(CHCH₃)-O-C(=O)-O-Y¹;

10 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un heterocicilo opcionalmente sustituido, un cicloalquil(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido y un heterocicilil(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido;

R³ᵃ y R³ᵇ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ no sustituido;

15 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heteroaril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido; o

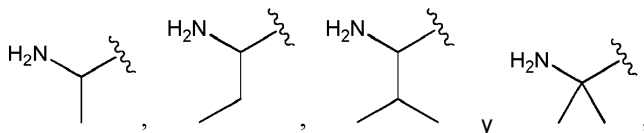
R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un resto opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



20

R⁶ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ no sustituido; e

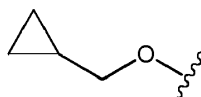
Y¹ se selecciona del grupo que consiste en un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicilo opcionalmente sustituido, un grupo amino monosustituido, un grupo amino disustituido,



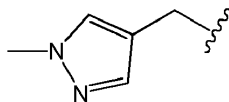
25

en la que, cuando un grupo está sustituido, el grupo indicado está sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido, en la que los grupos alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), alcoxi, acilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo y haloalcoxi están cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos individual e independientemente seleccionados de alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino sustituido y un grupo amino disustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es un fenilo no sustituido; o un fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de fluoro, cloro, yodo, alquilo de C_{1-4} , alquinilo de C_{2-4} , hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , un fenilo opcionalmente sustituido, ciano, $NC-(CH_2)-$, $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$,



opcionalmente sustituido, y

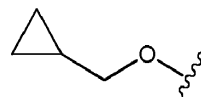


opcionalmente sustituido.

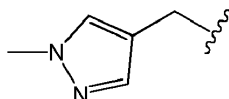
3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido; un heteroarilo opcionalmente sustituido; o un heteroaril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido; o en el que R^4 es un imidazol opcionalmente sustituido o un pirazol opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es un fenilo no sustituido; o un fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de fluoro, cloro, yodo, alquilo de C_{1-4} , alquinilo de C_{2-4} , hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , un fenilo opcionalmente sustituido, ciano, $NC-(CH_2)-$, $H_2N-C(=O)-(CH_2)-$,



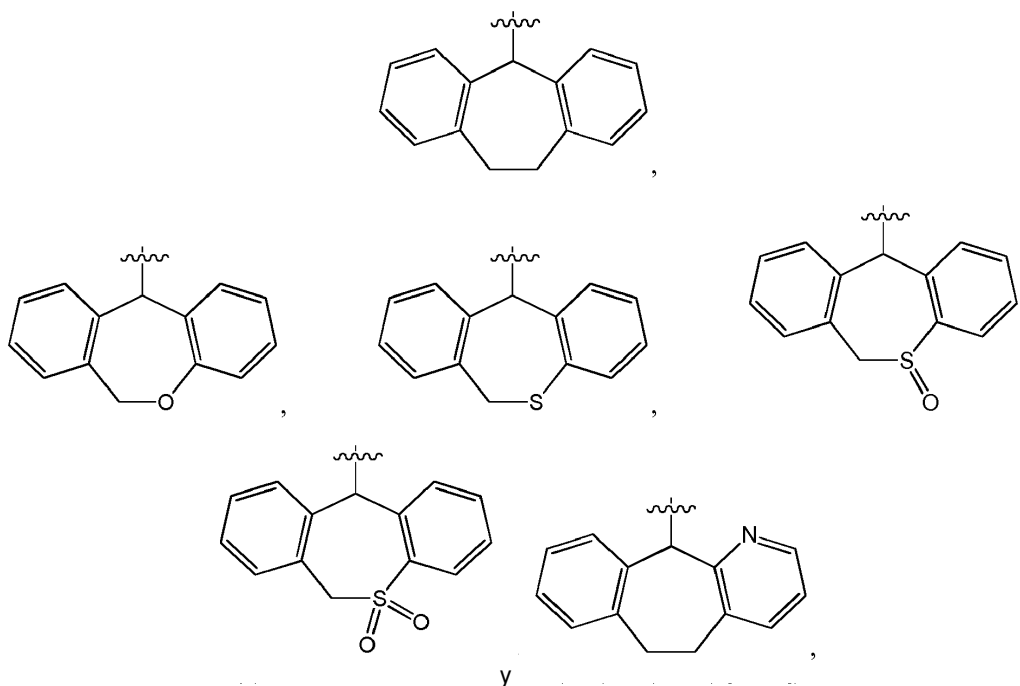
opcionalmente sustituido



y opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido; o en el que R^5 es un heteroarilo opcionalmente sustituido; o en el que R^5 es un heteroaril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un resto seleccionado del grupo que consiste en



en las que el resto está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de fluoro, cloro, yodo y alquilo C₁₋₄.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es hidrógeno; o en el que R² es un aril(alquilo de C₁₋₆) opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es un alquilo de C₁₋₆ no sustituido; o un alquilo de C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, hidroxilo y alcoxi.

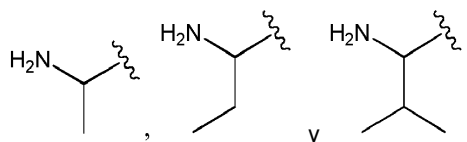
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es hidrógeno.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es C(=O)Y¹, -C(=O)-O-Y¹, -(CH₂)-O-C(=O)-Y¹, -(CH₂)-O-C(=O)-O-Y¹, -(CHCH₃)-O-C(=O)-Y¹ o -(CHCH₃)-O-C(=O)-O-Y¹.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -C(=O)Y¹.

13. El compuesto de la reivindicación 11 o 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y¹ es un alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 11 o 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y¹ es un cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido; o en el que Y¹ es un arilo opcionalmente sustituido; o en el que Y¹ es un heteroarilo opcionalmente sustituido; o en el que Y¹ es un heterociclilo opcionalmente sustituido; o en el que Y¹ es un grupo amino monosustituido; o en el que Y¹ es un grupo amino disustituido; o en el que Y¹ se selecciona del grupo que consiste en



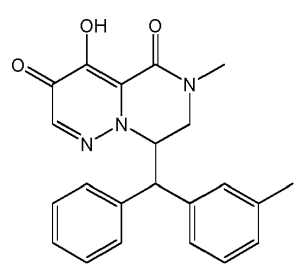
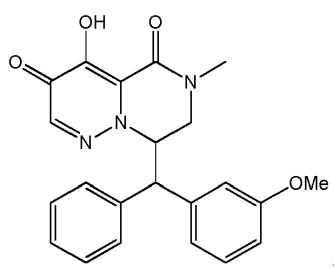
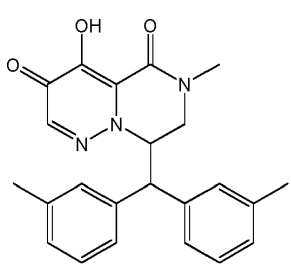
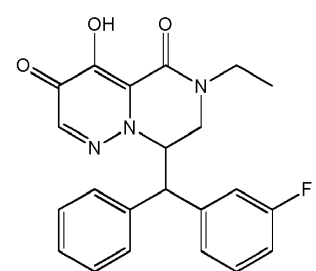
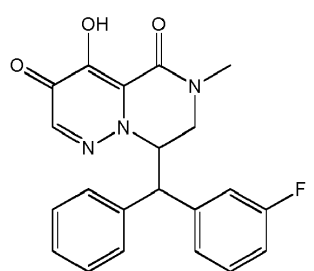
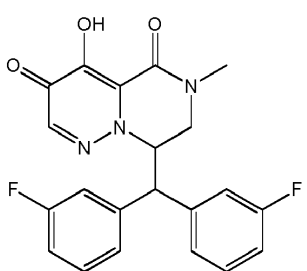
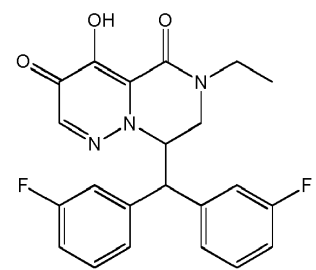
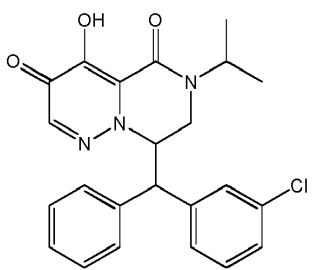
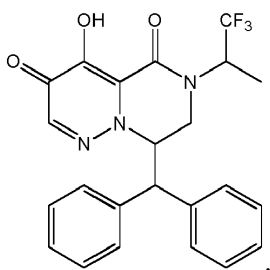
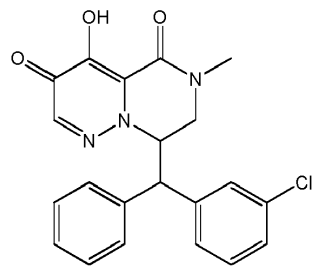
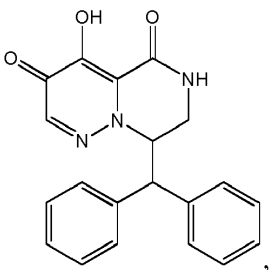
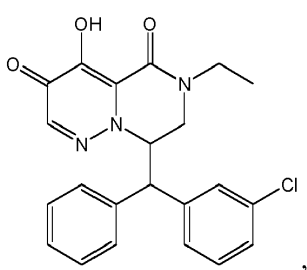
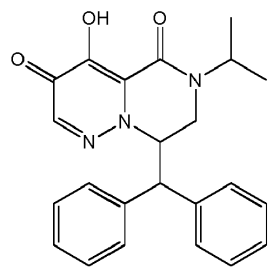
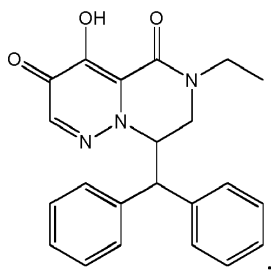
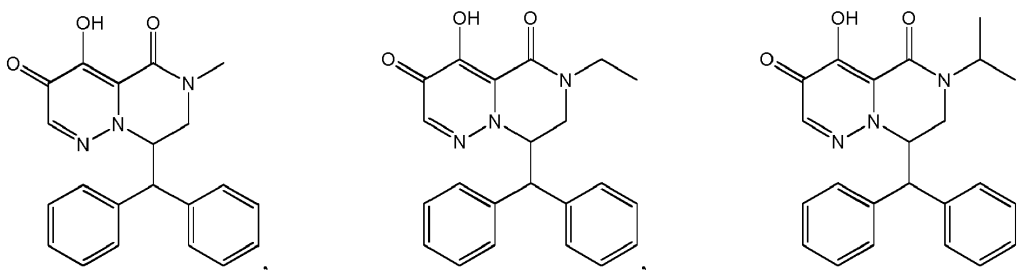
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁶ es hidrógeno.

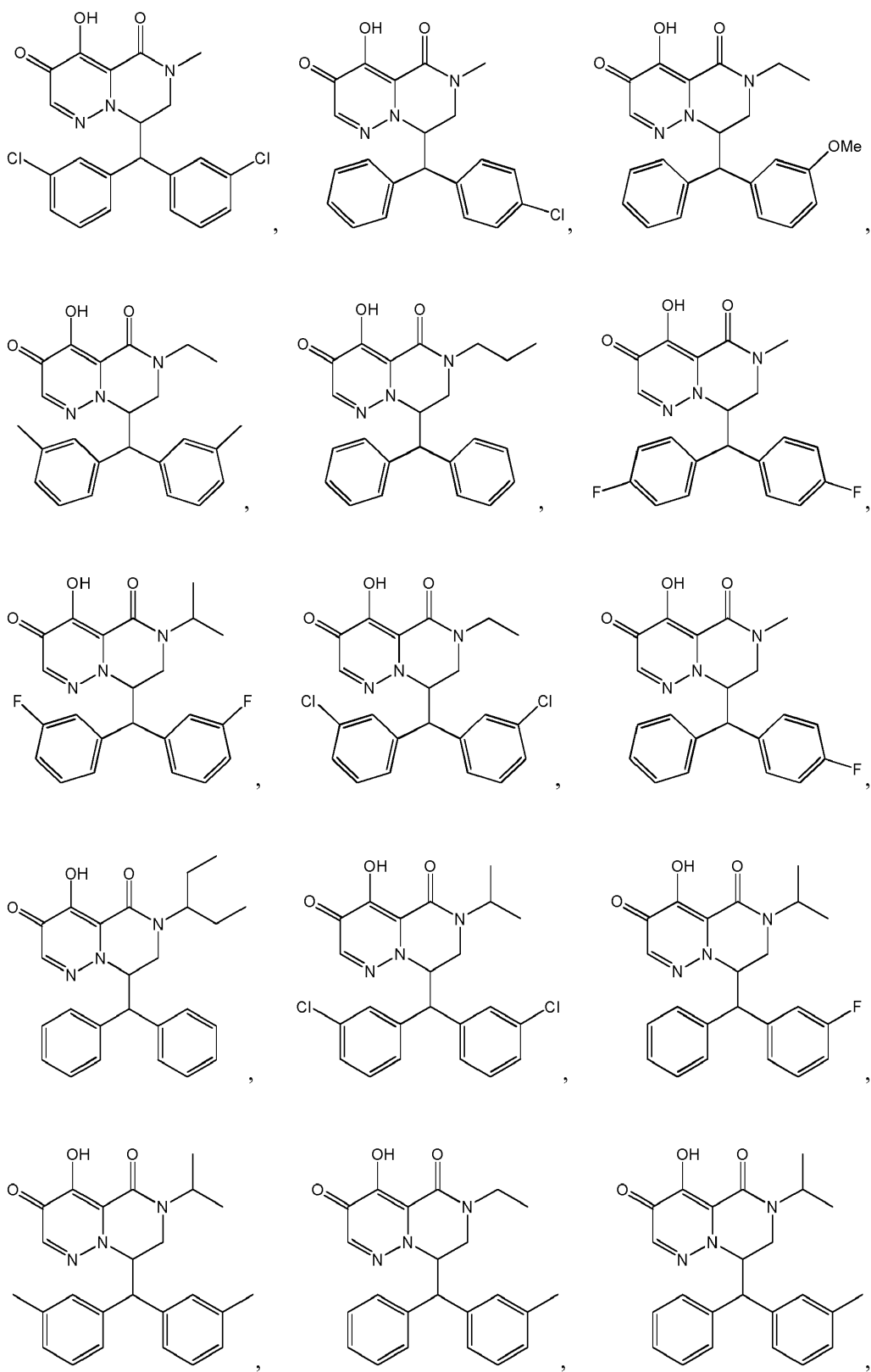
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{3a} es hidrógeno; y R^{3b} es hidrógeno.

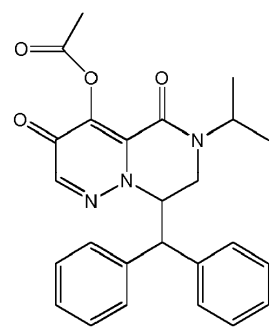
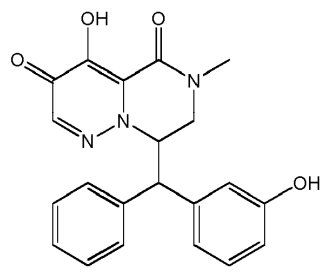
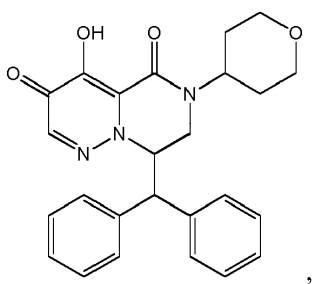
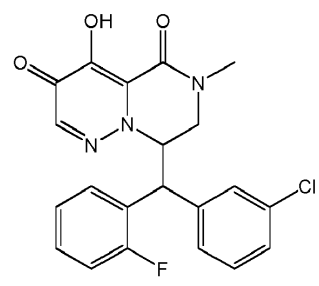
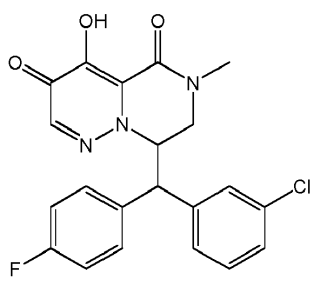
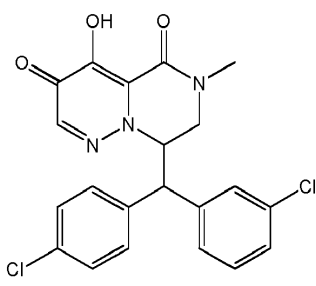
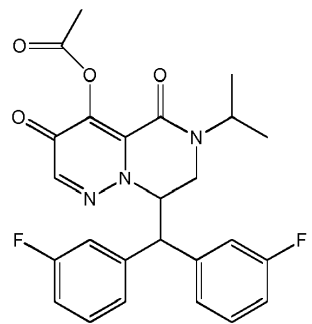
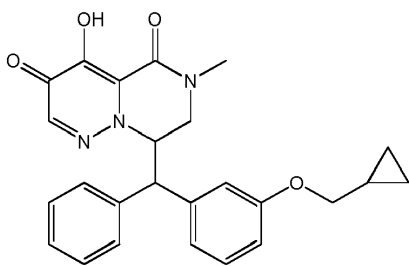
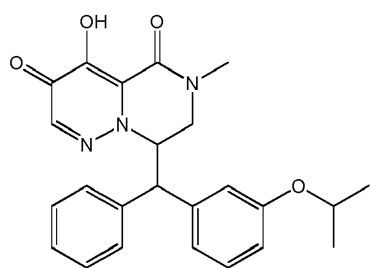
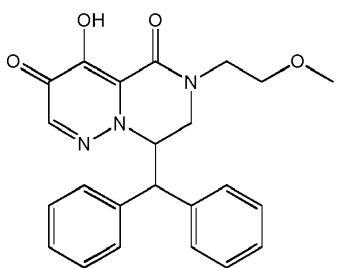
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que ----- es un enlace sencillo.

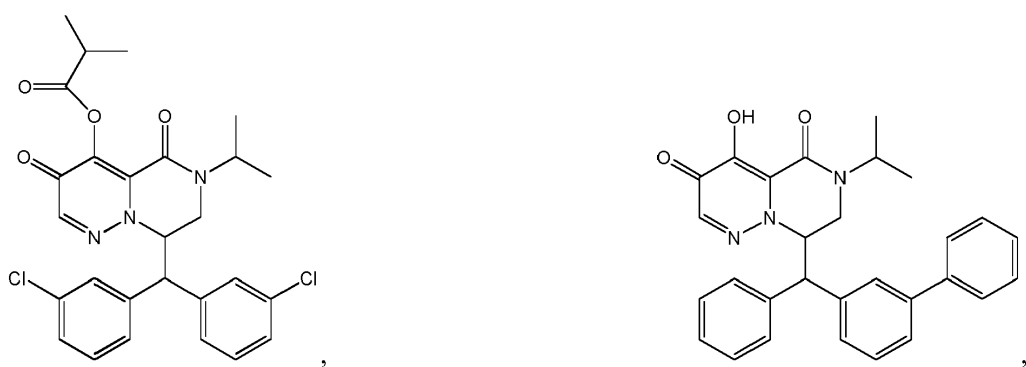
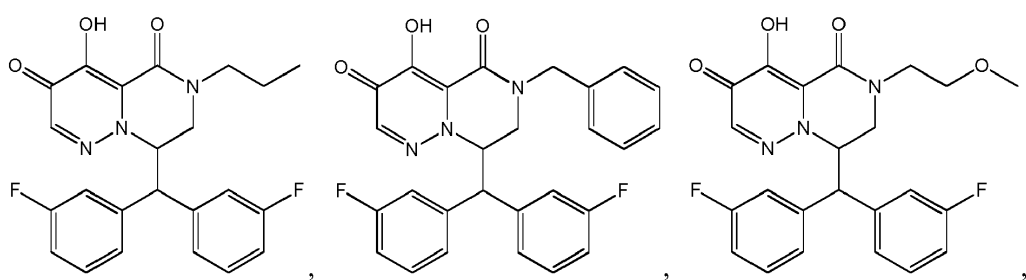
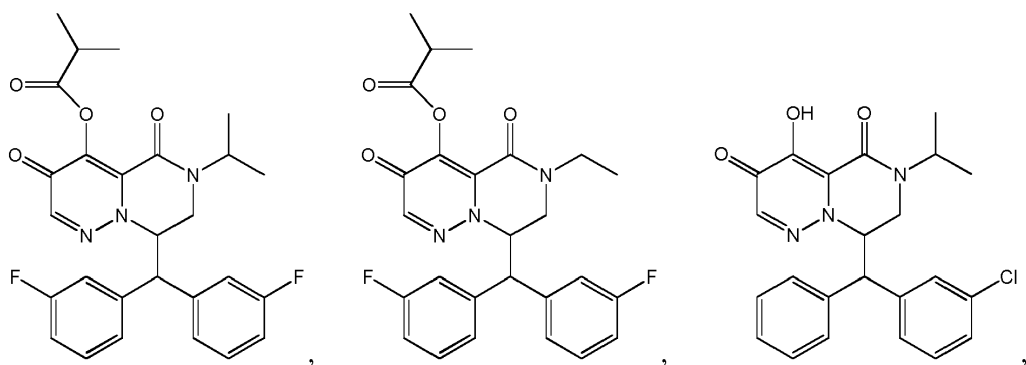
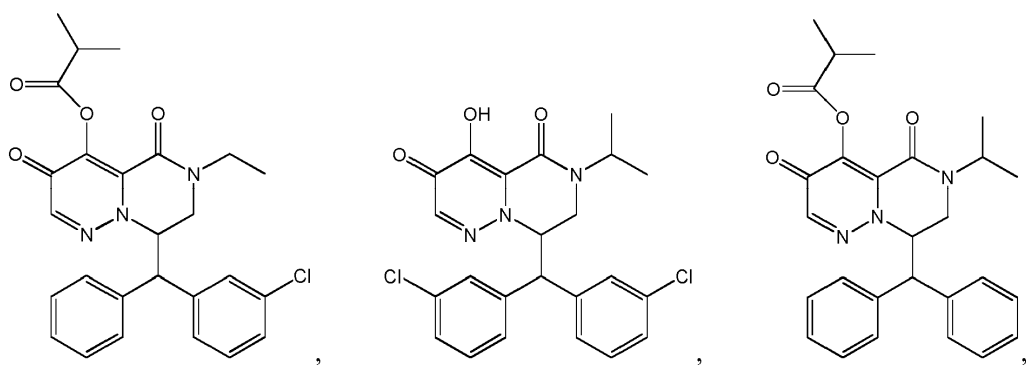
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que ----- es un doble enlace.

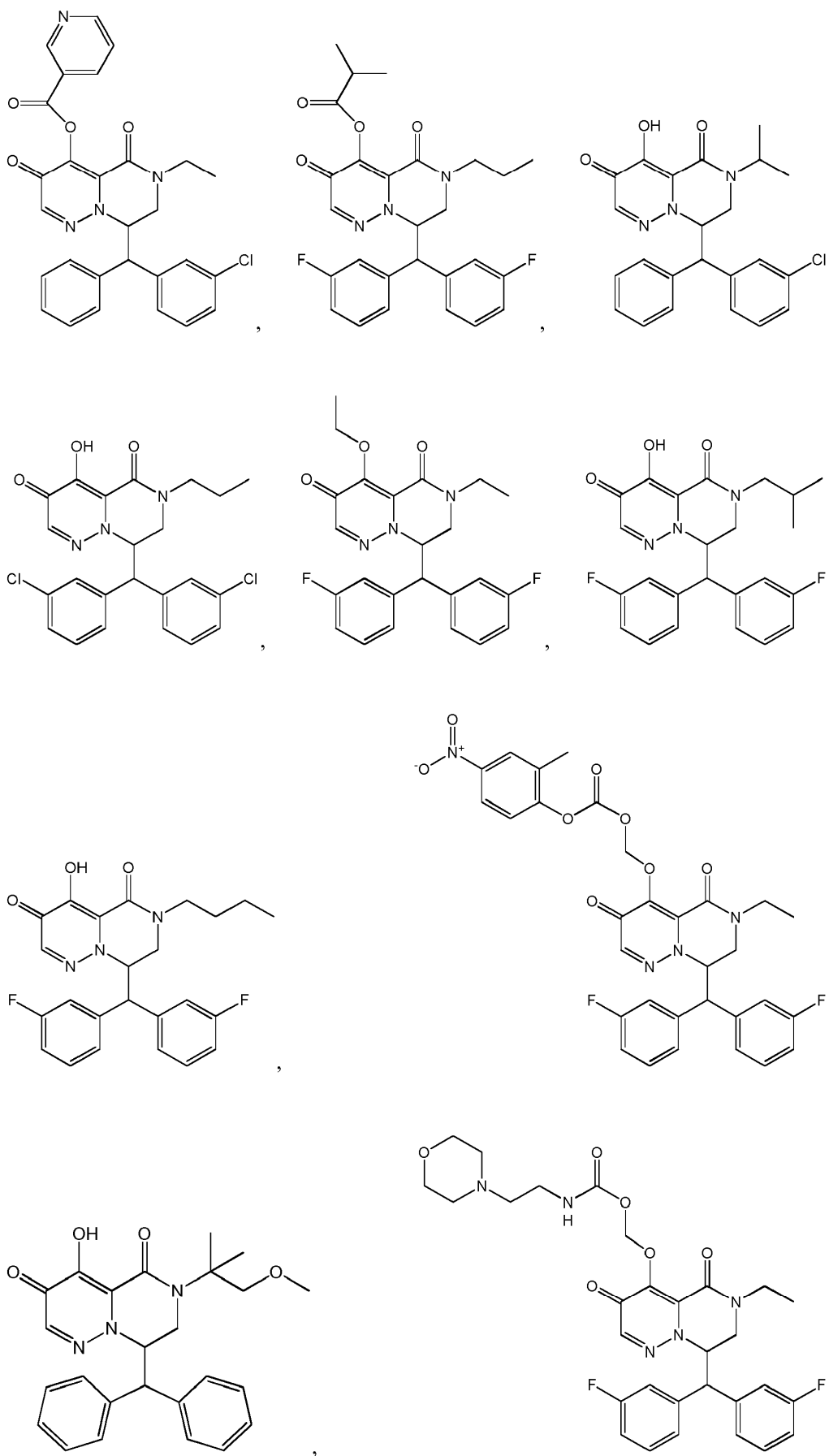
5 19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

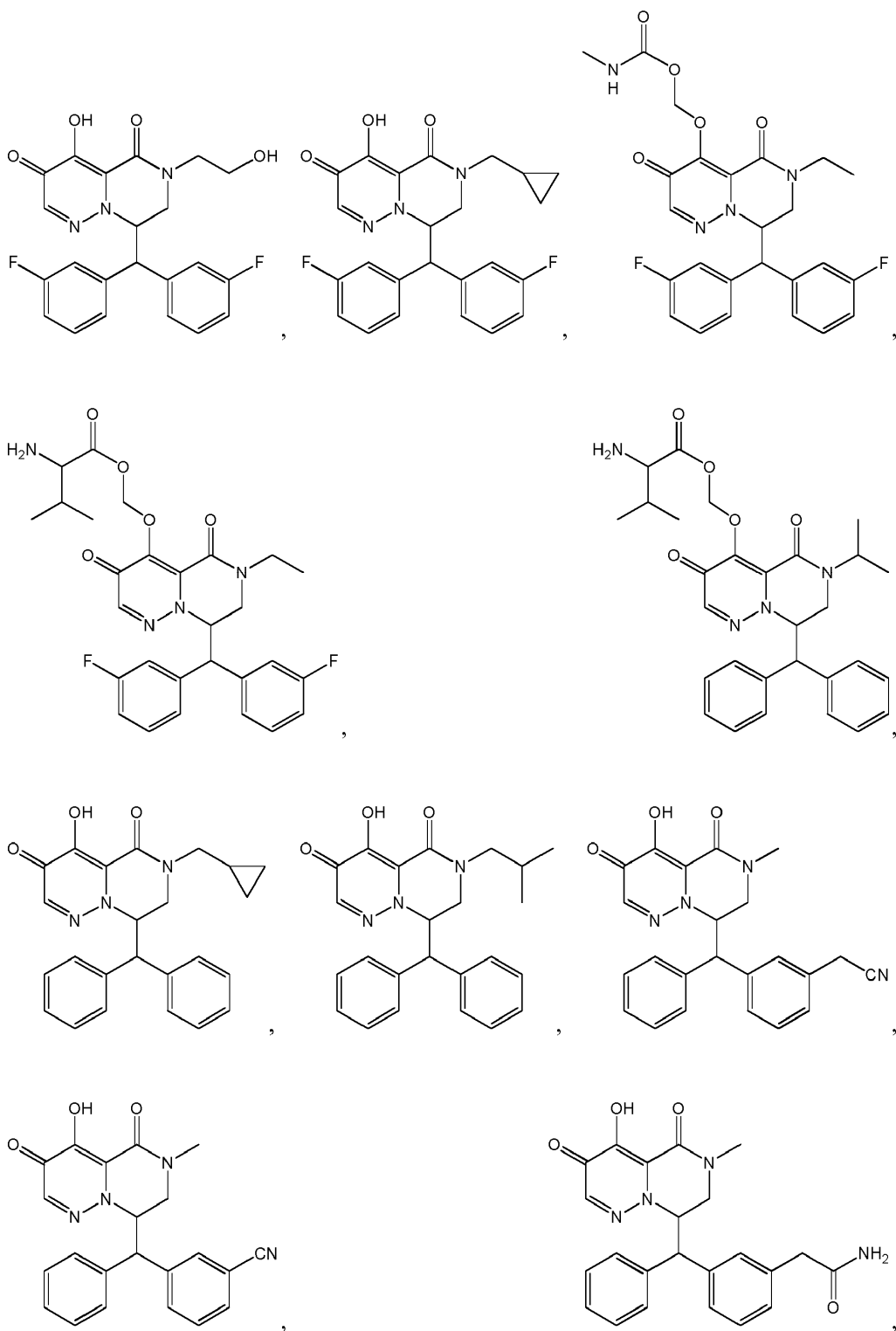


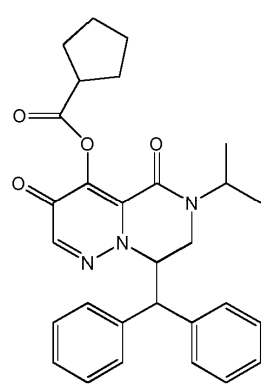
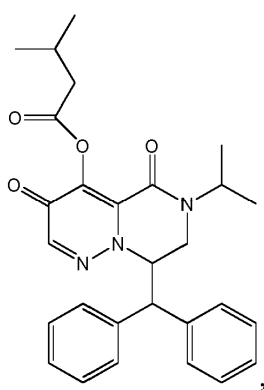
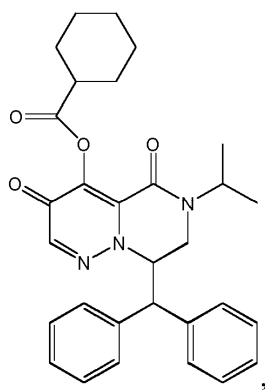
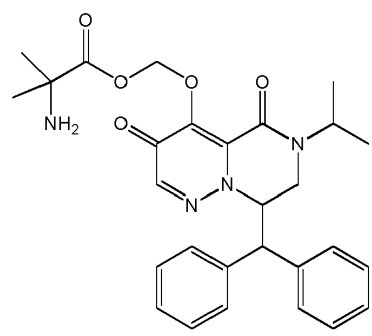
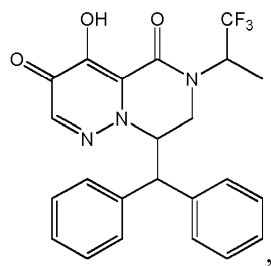
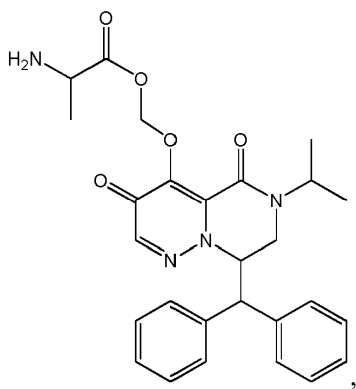
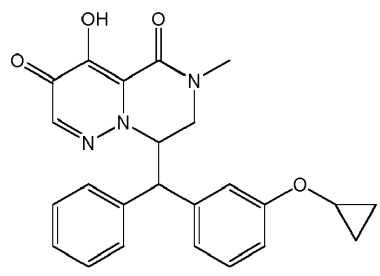
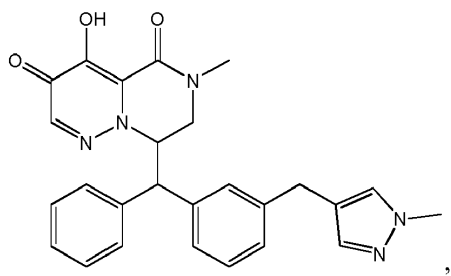
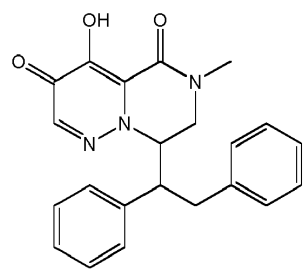
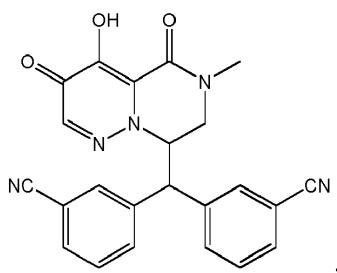


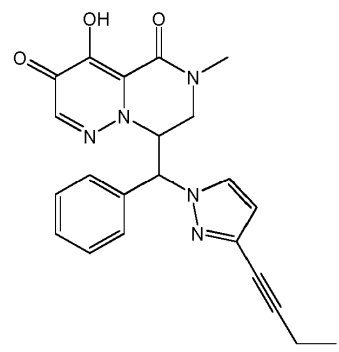
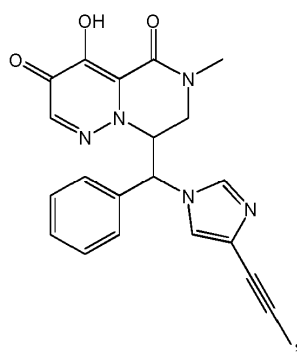
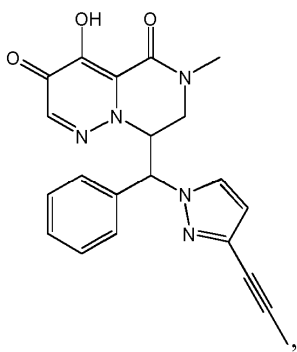
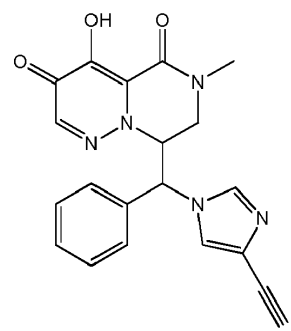
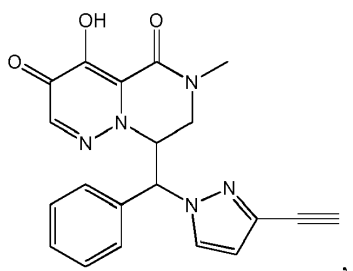
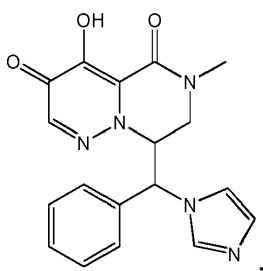
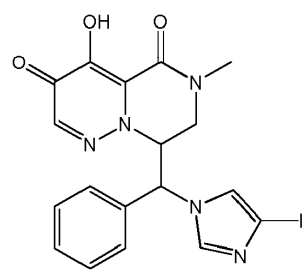
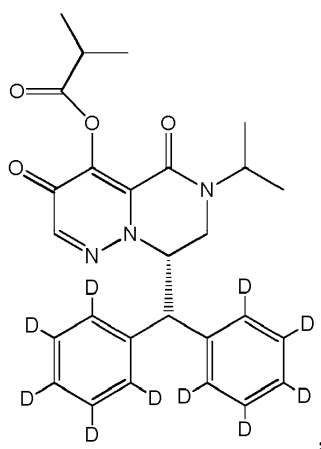
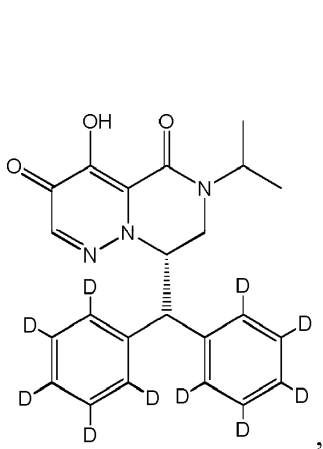
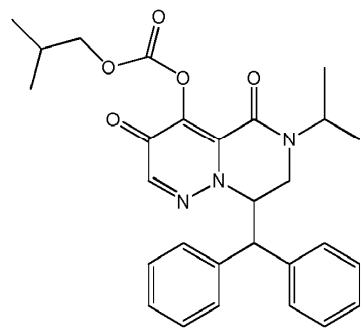
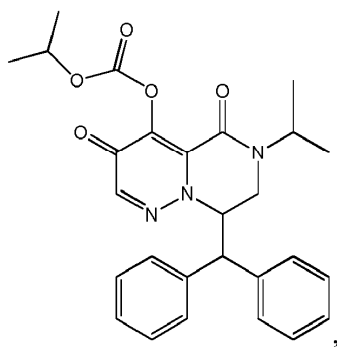
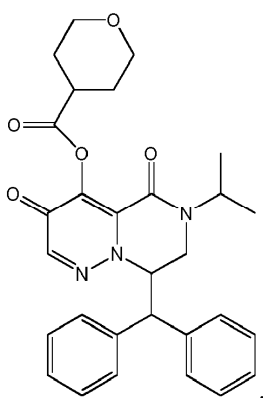


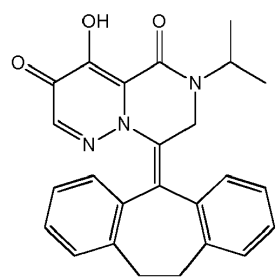
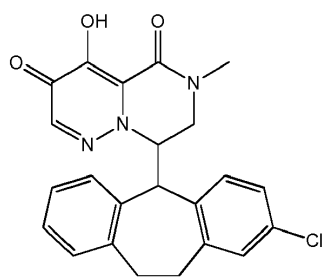
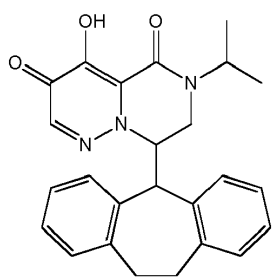
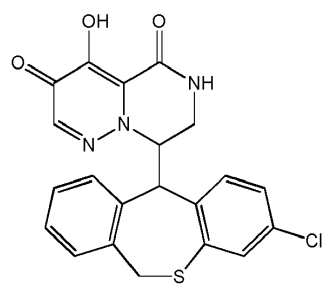
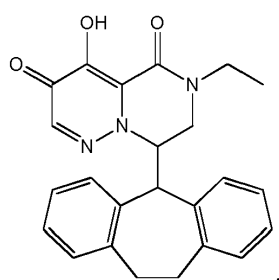
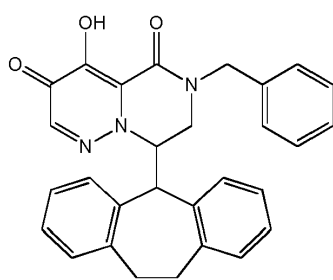
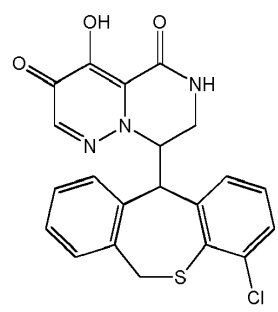
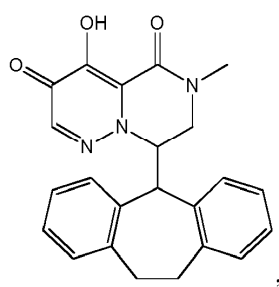
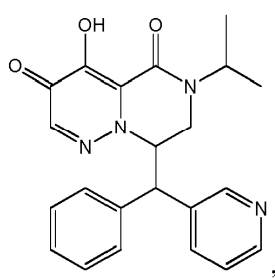
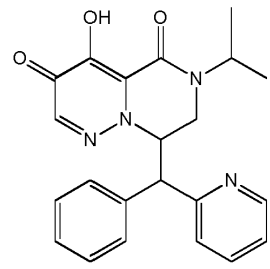
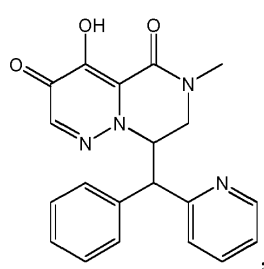
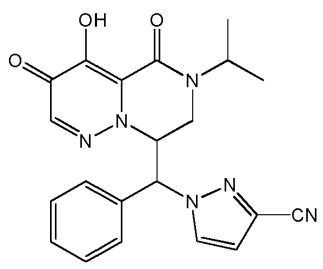
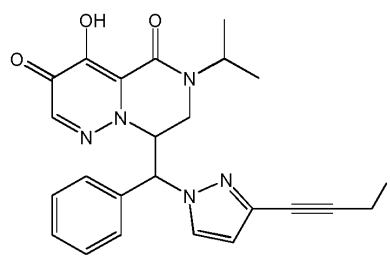
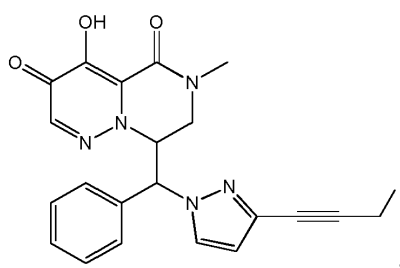


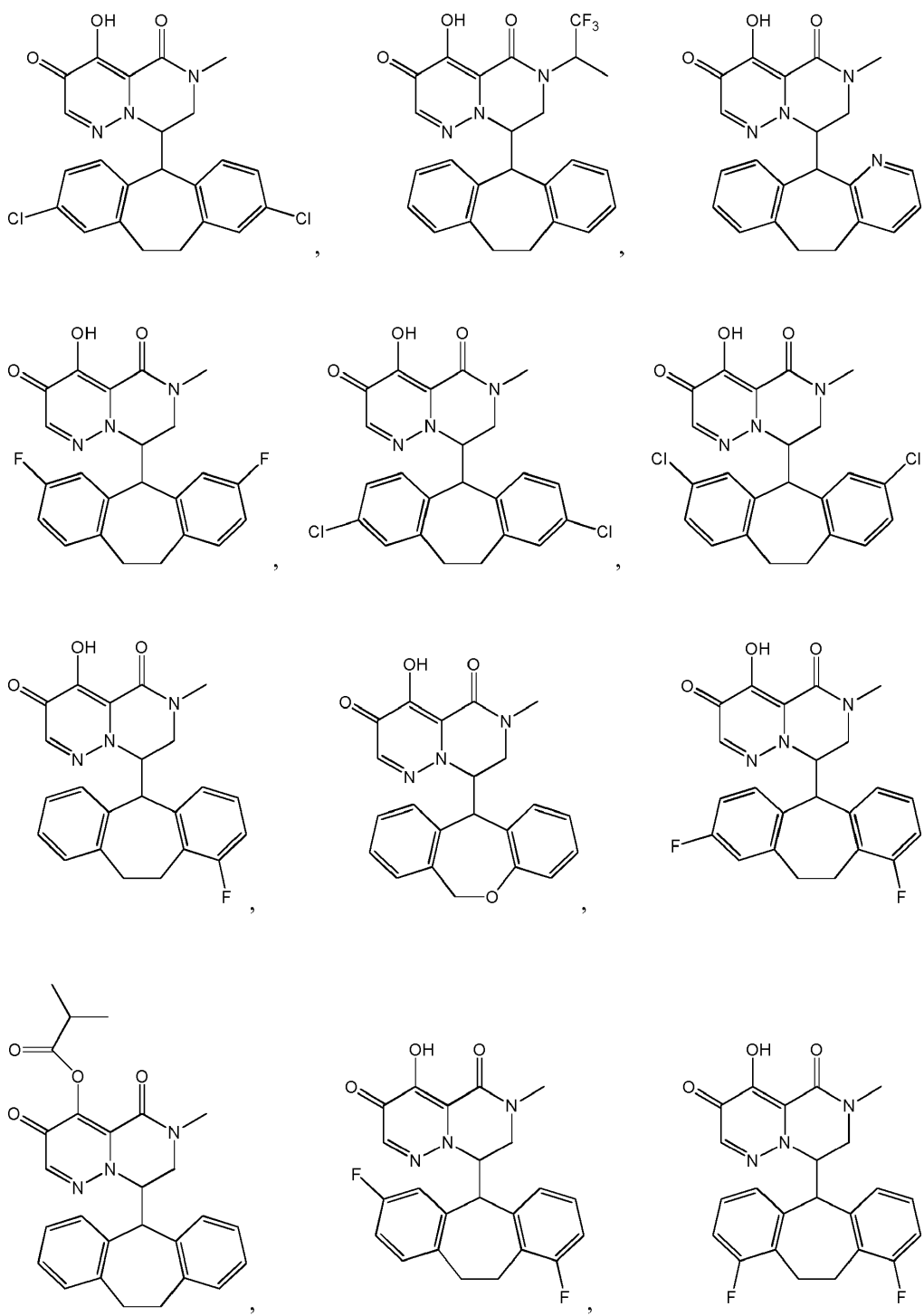


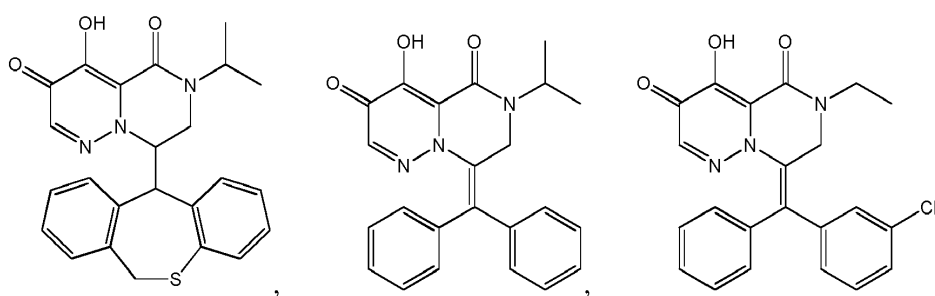
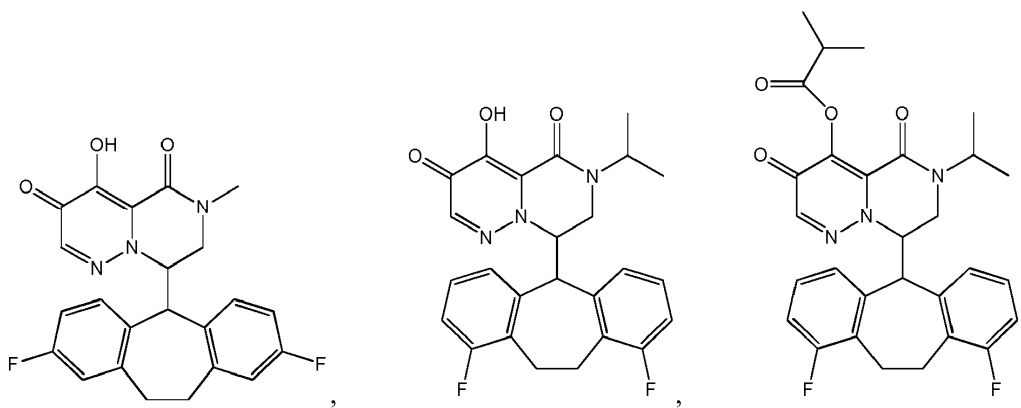




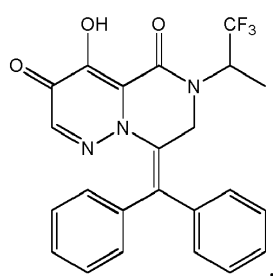






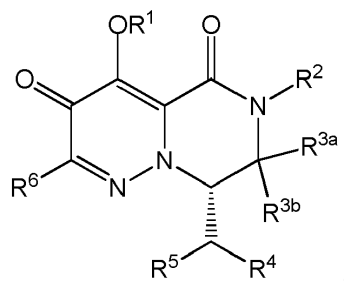


y



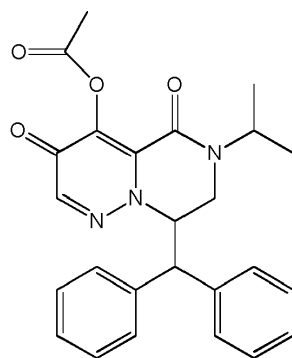
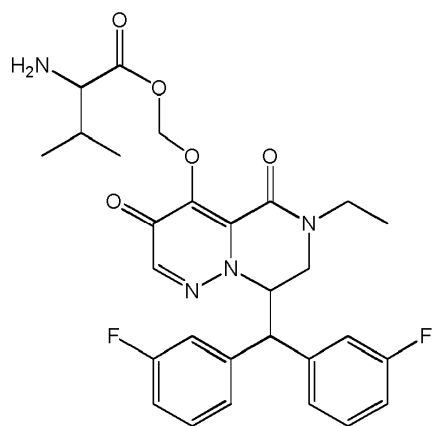
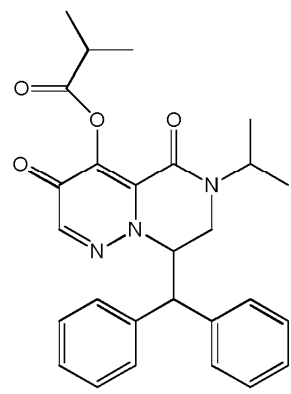
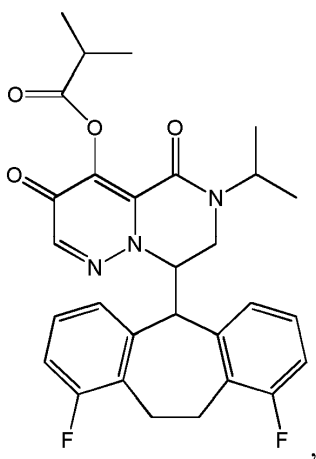
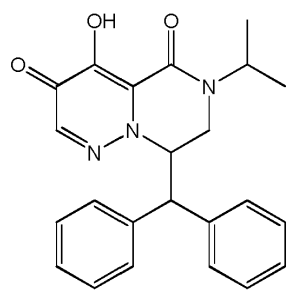
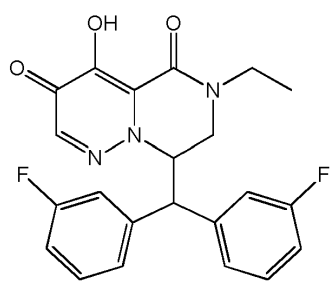
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es

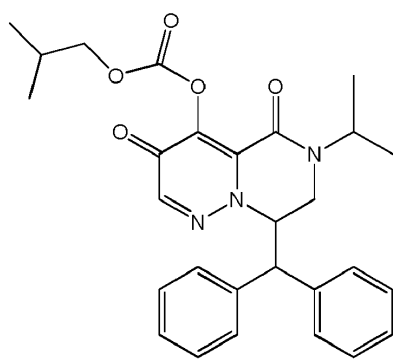


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

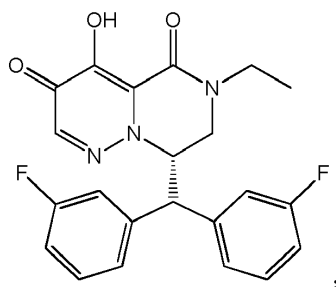


y



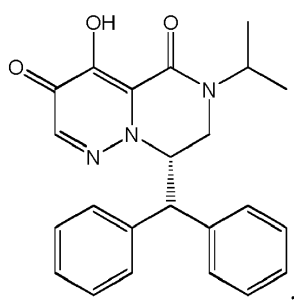
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

22. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



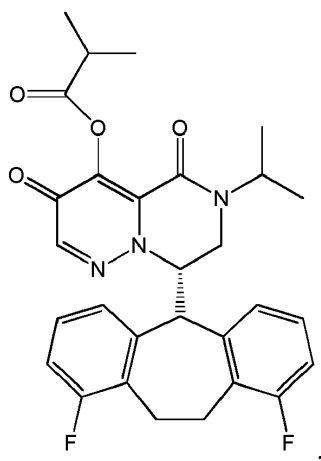
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



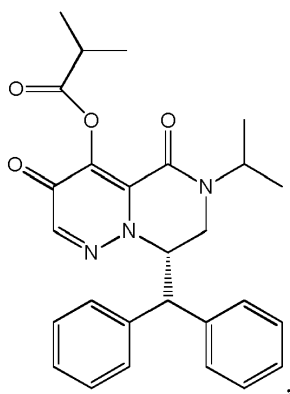
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



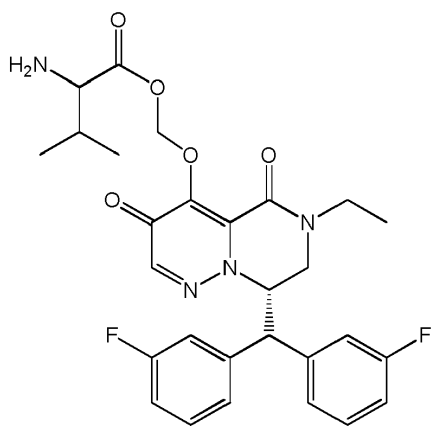
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



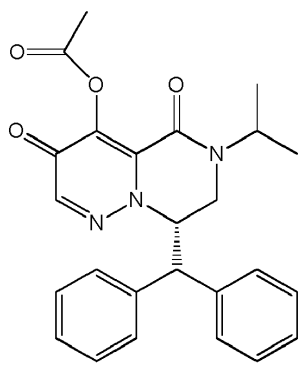
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



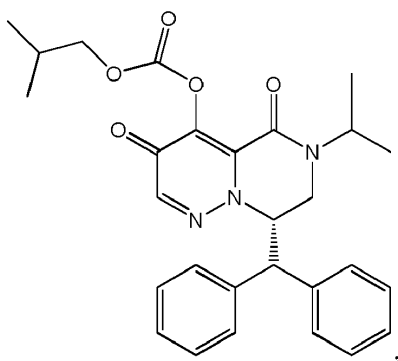
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



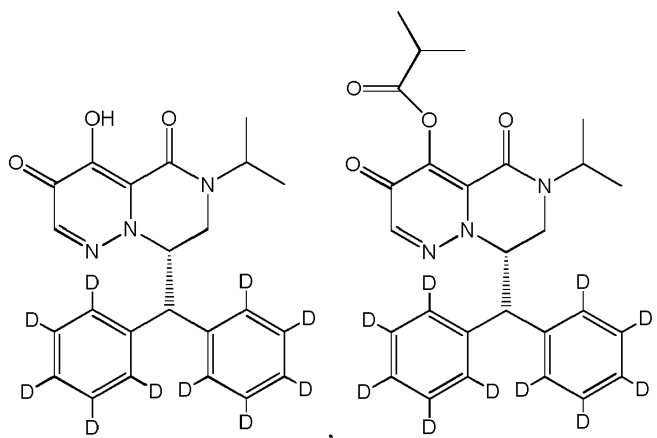
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



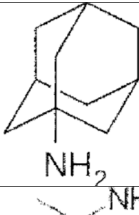
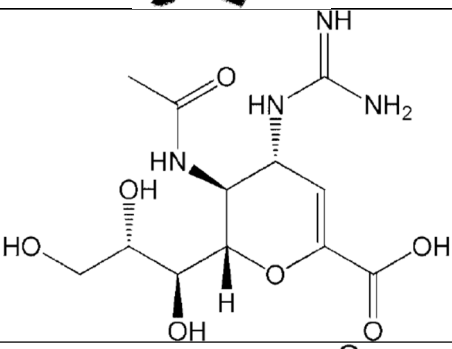
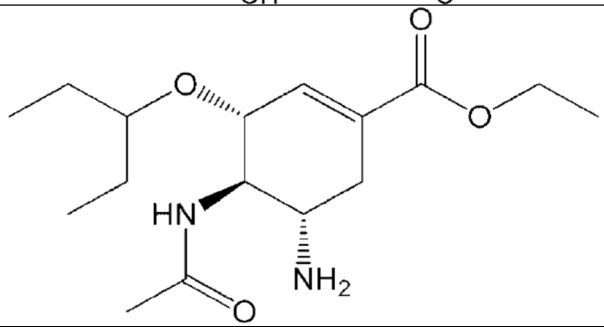
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

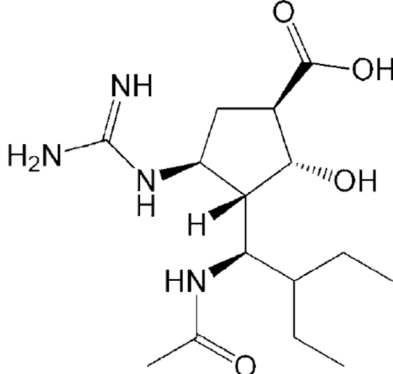
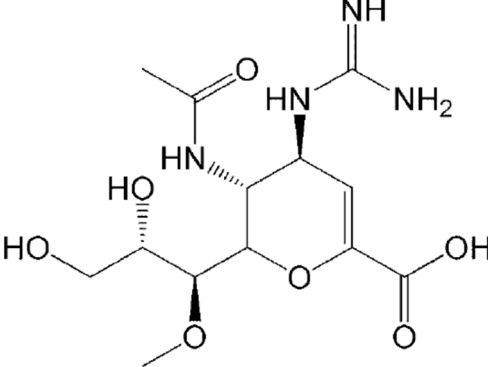
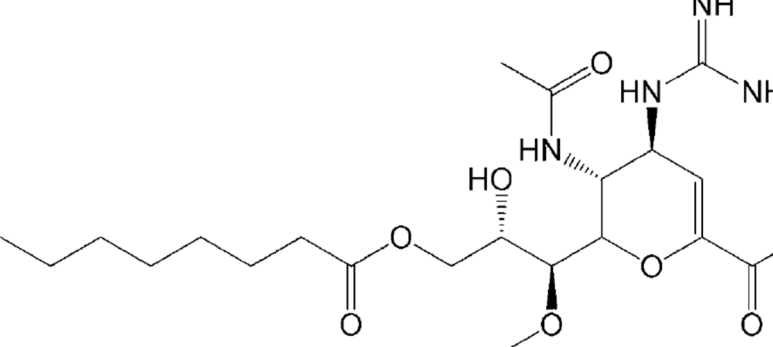
30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, excipiente, o combinación farmacéuticamente aceptable de los mismos.

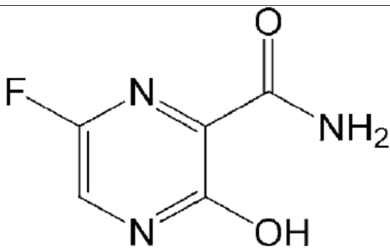
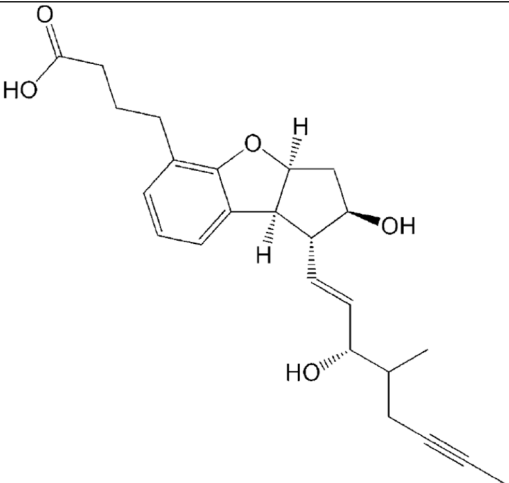
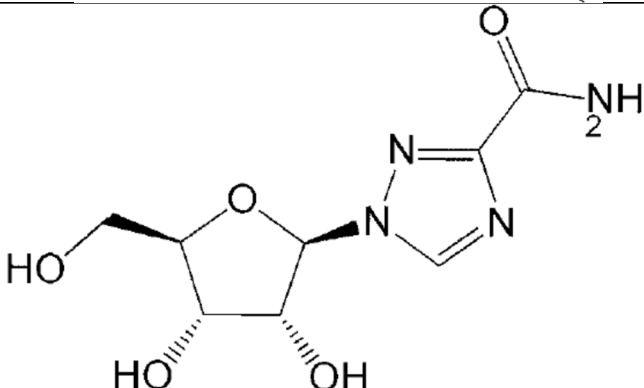
10 31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, para uso en la mejora o el tratamiento de una infección viral por ortomixovirus; preferiblemente una infección viral del virus de la gripe; opcionalmente gripe A y/o gripe B; opcionalmente H1N1, H3N2, H5N1 o H7N9.

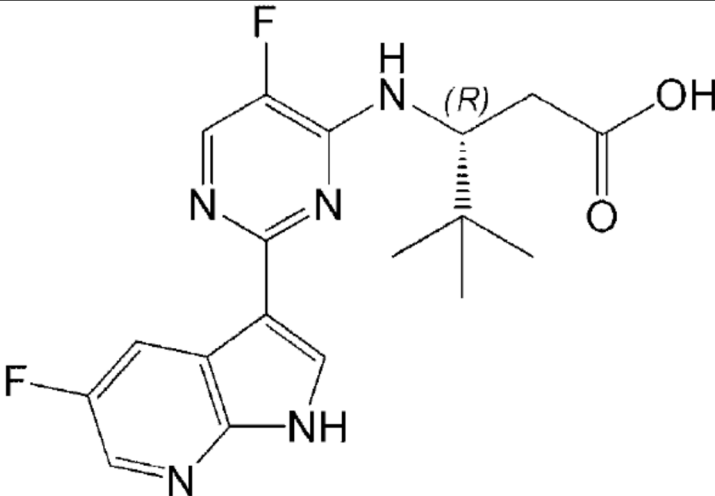
15 32. El compuesto para uso según la reivindicación 31, en combinación con uno o más agentes adicionales; opcionalmente en el que el uno o más agentes adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: un inhibidor de neuraminidasa; un inhibidor de la proteína M2; un inhibidor de polimerasa; un inhibidor de PB2; amantadina; rimantadina; zanamivir; oseltamivir; peramivir; laninamivir; octanoato de laninamivir; favipiravir; fludasa; ADS-8902; un inmunomodulador; beraprost; ribavirina; CAS Reg. No. 1422050-75-6; y CAS Reg. No. 1259366-34-1 (VX-787); opcionalmente en el que el uno o más agentes adicionales es oseltamivir.

Figura 1

Nombre o CAS No.	Nombre IUPAC	Estructura
amantadina	adamantan-1-amina	
rimantadina	(RS)-1-(1-adamantil)etanamina	
zanamivir	ácido (2R,3R,4S)-4-guanidino-3-(prop-1-en-2-ilamino)-2-((1R,2R)-1,2,3-trihidroxipropil)-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxílico	
oseltamivir	(3R,4R,5S)-5-amino-4-acetamido-3-(pentan-3-iloxi)-ciclohex-1-en-1-carboxylato de etilo	

Nombre o CAS No.	Nombre IUPAC	Estructura
peramivir	ácido (1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-acetamido-2-etilbutil]-4-diaminometilidenamino)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxílico	
laninamivir	ácido (4S,5R,6R)-5-acetamido-4-carbamimidamido-6-[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metoxipropil]-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico	
octanoato de laninamivir	ácido (3R,4S)-3-acetamido-4-guanidino-2-((1S,2S)-2-hidroxi-1-metoxi-3-(octanoiloxi)propil)-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxílico	

Nombre o CAS No.	Nombre IUPAC	Estructura
favipiravir	6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazincarboxamida	
beraprost	ácido 4-[2-hidroxi-1-[(E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-inil]-2,3,3a,8b-tetrahydro-1H-ciclopenta[b][1]benzofuran-5-il]butanoico	
ribavirina	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)oxolan-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	

Nombre o CAS No.	Nombre IUPAC	Estructura
1422050-75-6	ácido (R)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)-4,4-dimetilpentanoico	
VX-787	ácido (2S,3S)-3-((5-fluoro-2-(5-fluoro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico	