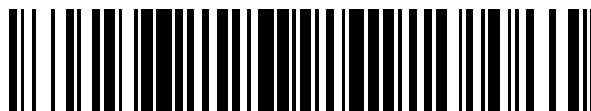


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 248**

51 Int. Cl.:

A61P 31/12 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2014 PCT/US2014/065614**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15073774**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2014 E 14862708 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3068774**

54 Título: **Derivados de azepano y métodos de tratar infecciones por hepatitis B**

30 Prioridad:

14.11.2013 US 201361904042 P

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

04.08.2020

73 Titular/es:

**NOVIRA THERAPEUTICS INC. (100.0%)
Welsh & McKean Roads, Mailstop SH 22-2-1
Spring House PA 19477, US**

72 Inventor/es:

HARTMAN, GEORGE D.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 777 248 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de azepano y métodos de tratar infecciones por hepatitis B

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional de EE.UU. Nº 61/904.042, presentada el 14 de noviembre de 2013.

ANTECEDENTES

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema sanitario global importante, que afecta a más del 5% de la población mundial (más de 350 millones de personas en todo el mundo y 1,25 millones de individuos en EE.UU.).

10 A pesar de la disponibilidad de una vacuna profiláctica contra el VHB, la carga de infección crónica por VHB continúa siendo un problema médico mundial importante, no resuelto, debido a las opciones de tratamiento insuficientes y a las tasas sostenidas de nuevas infecciones en la mayoría de las zonas del mundo en desarrollo. Los tratamientos actuales no proporcionan una curación y se limitan a solo dos clases de agentes (interferón y análogos nucleosídicos de la polimerasa viral); la resistencia a los fármacos, la baja eficacia y problemas de tolerabilidad limitan su impacto. Las bajas tasas de curación del VHB se atribuyen, al menos en parte, a la presencia y la persistencia de ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo de hepatocitos infectados. Sin embargo, la supresión persistente de ADN del VHB ralentiza el avance de la enfermedad hepática y ayuda a prevenir el carcinoma hepatocelular. Los objetivos de las terapias actuales para pacientes infectados con el VHB se dirigen a reducir el ADN del VHB sérico hasta niveles bajos o indetectables, y finalmente a reducir o prevenir el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

20 Existe una necesidad en la técnica de nuevos agentes terapéuticos que traten, mejoren o prevengan la infección por el VHB. La administración de estos agentes terapéuticos a un paciente infectado con el VHB, bien como monoterapia o en combinación con otros tratamientos contra el VHB o tratamientos auxiliares, conducirá a un pronóstico significativamente mejorado, a una progresión disminuida de la enfermedad y a tasas de seroconversión potenciadas.

25 El documento WO2001068641 describe 6-aminoalquil-dihidropirimidinas y el uso de las mismas como un medicamento contra enfermedades víricas.

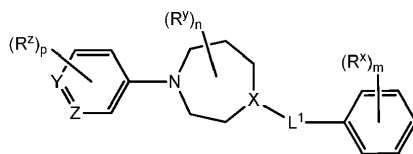
El documento WO2001068640 describe dihidropirimidinas y combinaciones de las mismas con otros agentes antivíricos, adecuadas para combatir infecciones por el VHB.

30 El documento WO 2009023059 describe el tratamiento de infecciones víricas mediante la modulación de vías metabólicas de células hospedadoras.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan en la presente compuestos útiles para el tratamiento de la infección por el VHB en un sujeto en necesidad del mismo.

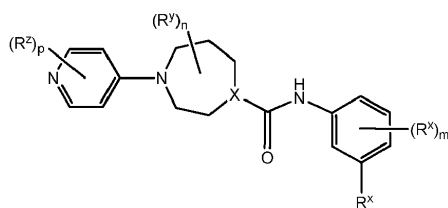
35 Por consiguiente, en un aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de Fórmula II:

**II**

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

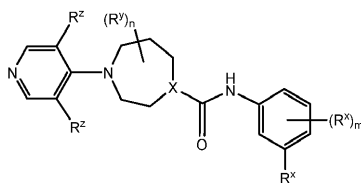
40 En una realización, compuestos de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tienen la Fórmula III:



III,

en donde m es 0, 1 o 2.

En una realización adicional, compuestos de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tienen la Fórmula IV:



IV,

5

en donde m es 0, 1 o 2.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un soporte farmacéuticamente aceptable.

10

En un aspecto, se proporcionan en la presente compuestos para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo que lo necesite.

En un aspecto, se proporcionan en la presente compuestos para uso en la erradicación de una infección por el VHB en un individuo que lo necesite.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos para el uso en la reducción de la carga viral asociada con una infección por el VHB en un individuo que lo necesite.

15

En aún otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la invención para uso en la reducción de la recaída de una infección por el VHB en un individuo que lo necesite.

En todavía otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la invención para uso en la reducción de un impacto fisiológico adverso de una infección por el VHB en un individuo que lo necesite.

20

También se proporcionan en la presente compuestos de la invención para uso en la inducción de la remisión de una lesión hepática procedente de una infección por el VHB en un individuo que lo necesite.

En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de la invención para uso en la reducción del impacto fisiológico de una terapia antiviral a largo plazo para una infección por el VHB en un individuo que lo necesite.

25

En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de la invención para uso en el tratamiento profiláctico de una infección por el VHB en un individuo que lo necesite, en donde el individuo está afectado por una infección latente por el VHB.

30

Cualquiera de los usos anteriores puede comprender, además, la administración de al menos un agente terapéutico adicional. En una realización, el agente terapéutico adicional se puede seleccionar del, pero no se limita al grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa del VHB, agentes inmunomoduladores, interferones pegilados, un inhibidor de la entrada viral, un inhibidor de la maduración viral, un modulador del ensamblaje de la cápside, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de ciclofilina/TNF, un agonista de TLR, una vacuna contra el VHB y agentes de mecanismo distinto o desconocido, y una combinación de los mismos.

- 5 Cualquiera de los usos anteriores puede comprender, además, la administración de al menos un agente terapéutico adicional. En una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa del VHB, interferón, un inhibidor de la entrada viral, un inhibidor de la maduración viral, un modulador del ensamblaje de la cápside descrito en la bibliografía, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un agonista de TLR y agentes de mecanismo distinto o desconocido, y una combinación de los mismos.
- En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la transcriptasa inversa y es al menos uno de Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, ddA, Estavudina, Lamivudina, Abacavir, Emtricitabina, Entecavir, Apricitabina, Atevirapina, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, Tenofovir, Adefovir, PMPA, cidofovir, Efavirenz, Nevirapina, Delavirdina o Etravirina.
- 10 En otra realización de la terapia de combinación, el agente terapéutico adicional es un agonista de TLR. En una realización preferida, el agonista de TLR es un agonista de TLR-7 seleccionado del grupo que consiste en SM360320 (9-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)adenina) y AZD 8848 ([3-([3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil][3-(4-morfolinil)propil]amino)metil]fenil]acetato de metilo).
- 15 En una realización adicional de la terapia de combinación, el agente terapéutico adicional es un interferón, en donde el interferón es cualquier interferón, que puede estar opcionalmente pegilado. En aún una realización adicional, el interferón es interferón alfa (IFN- α), interferón beta (IFN- β), interferón lambda (IFN- λ) o interferón gamma (IFN- γ). En una realización preferida, el interferón es interferón-alfa-2a, interferón-alfa-2b, interferón-alfa-n1, interferón-alfa-2a pegilado o interferón-alfa-2b pegilado.
- 20 En cualquiera de los compuestos para uso proporcionados en la presente, el uso puede comprender, además, la administración de al menos una vacuna contra el VHB, un inhibidor del VHB de nucleósidos o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la vacuna contra el VHB es al menos una de Recombivax HB, Engerix-B, Elovac B, GeneVac-B o Shanvac B.
- 25 En otra realización de los compuestos para uso proporcionados en la presente, la administración del compuesto de la invención permite la administración del al menos un agente terapéutico adicional a una dosis o frecuencia menor en comparación con la administración del al menos un agente terapéutico adicional solo que se requiere para lograr resultados similares en el tratamiento profiláctico de una infección por el VHB en un individuo que lo necesite.
- 30 En otra realización de los compuestos para uso proporcionados en la presente, la administración del compuesto de la invención reduce la carga viral en el individuo en un grado mayor en comparación con la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, un modulador del ensamblaje de la cápside distinto, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, y cualquier combinación de los mismos.
- 35 En otra realización de los compuestos para uso proporcionados en la presente, la administración del compuesto de la invención reduce la carga viral en el individuo en un grado mayor o a una tasa más rápida en comparación con la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, un modulador del ensamblaje de la cápside distinto, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, y cualquier combinación de los mismos.
- 40 En otra realización de los compuestos para uso proporcionados en la presente, la administración del compuesto de la invención provoca una menor incidencia de mutación viral y/o la resistencia viral que la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de la cápside distinto, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, y una combinación de los mismos.
- 45 En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo, que comprende reducir la carga viral del VHB mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención solo o en combinación con un inhibidor de la transcriptasa inversa; y, además, administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de la vacuna contra el VHB. En una realización, el inhibidor de la transcriptasa inversa es al menos uno de Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, ddA, Estavudina, Lamivudina, Abacavir, Emtricitabina, Entecavir, Apricitabina, Atevirapina, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, Tenofovir, Adefovir, PMPA, cidofovir, Efavirenz, Nevirapina, Delavirdina o Etravirina.
- 50 En otra realización de los compuestos para uso proporcionados en la presente, el uso comprende, además, monitorizar la carga viral del VHB, y en donde el método se lleva a cabo durante un período de tiempo tal que el virus HBV es indetectable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan en la presente compuestos que son útiles en el tratamiento y la prevención de la infección por el VHB en el hombre. En un aspecto no limitante, estos compuestos pueden modular y/o alterar el ensamblaje del VHB y otras funciones de la proteína del núcleo del VHB necesarias para la generación de partículas infecciosas al interactuar con la cápside del VHB para proporcionar partículas virales defectuosas con una virulencia muy reducida. Los compuestos de la invención tienen una potente actividad antiviral, exhiben perfiles metabólicos, de distribución tisular, de seguridad y farmacéuticos favorables, y son adecuados para su uso en el hombre.

La proteína de la cápside del VHB realiza funciones esenciales durante el ciclo vital viral. Las proteínas de la cápside/el núcleo del VHB forman partículas virales metaestables o envueltas proteicas que protegen al genoma viral durante el paso intercelular, y también juegan un papel fundamental en procesos de replicación, incluyendo la encapsidación del genoma, la replicación del genoma y la morfogénesis y la salida de los viriones. Las estructuras de las cápsides también responden a señales medioambientales para permitir la retirada del revestimiento después de la entrada viral. Por consiguiente, se ha encontrado que el ensamblaje apropiado de la cápside es crítico para la infectividad viral.

La función crucial de las proteínas de la cápside del VHB impone restricciones evolutivas rigurosas a la secuencia de las proteínas de las cápsides virales, conduciendo a la baja variabilidad y alta conservación de secuencia observadas. De acuerdo con esto, las mutaciones en la cápside del VHB que alteran su ensamblaje son letales, y las mutaciones que perturban la estabilidad de la cápside atenúan intensamente la replicación viral. Cuanto más conservada sea una diana farmacológica, menos mutaciones de resistencia competentes para la replicación son adquiridas por los pacientes. En efecto, las mutaciones naturales en la cápside del VHB para pacientes infectados crónicamente se acumulan en solo cuatro de 183 residuos en la proteína de longitud completa. Así, los inhibidores del ensamblaje de la cápside del VHB pueden provocar tasas de surgimiento de resistencia a fármaco inferiores con relación a antivirales para el VHB existentes. Además, una terapia farmacológica que se dirigiera a la cápside del VHB podría ser menos tendente a mutaciones de resistencia a fármaco cuando se comparara con fármacos que se dirigen a sitios activos de enzima NA tradicionales. Informes describen compuestos que se unen a las cápsides virales e inhiben la replicación del VIH, rinovirus y el VHB proporcionan una prueba de concepto farmacológica fuerte para proteínas de la cápside viral como dianas de fármacos antivirales.

En un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del VHB al alterar, acelerar, reducir, retrasar y/o inhibir el ensamblaje y/o desensamblaje normal de la cápside viral de partículas inmaduras o maduras, induciendo con ello una morfología aberrante de la cápside y conduciendo a efectos antivirales tales como alteración del ensamblaje y/o desensamblaje de viriones, la maduración de viriones y/o la salida de viriones. En una realización, un alterador del ensamblaje de la cápside interactúa con la cápside viral madura o inmadura para perturbar la estabilidad de la cápside, afectando así al ensamblaje y/o al desensamblaje. En otra realización, un alterador del ensamblaje de la cápside perturba el plegamiento proteínico y/o los puentes salinos requeridos para la estabilidad, la función y/o la morfología normal de la cápside viral, alterando y/o acelerando con ello el ensamblaje y/o el desensamblaje de la cápside. En aún otra realización, los compuestos de la invención se unen a la cápside y alteran el metabolismo de poliproteínas y precursores celulares, conduciendo a una acumulación anormal de monómeros y/u oligómeros proteínicos y/o partículas anormales, lo que provoca toxicidad celular y muerte de células infectadas. En otra realización, los compuestos de la invención provocan un fallo en la formación de una cápside de estabilidad óptima, afectando al desrevestimiento y/o desensamblaje eficaz de los virus (p. ej., durante la infectividad).

En una realización, los compuestos de la invención alteran y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside cuando la proteína de la cápside es inmadura. En otra realización, los compuestos de la invención alteran y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside cuando la proteína de la cápside es madura. En aún otra realización, los compuestos de la invención alteran y/o aceleran el ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside durante la infectividad viral. En aún otra realización, la alteración y/o aceleración del ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside atenúa la infectividad viral de VHB y/o reduce la carga viral. En aún otra realización, la alteración, la aceleración, la inhibición, el retardo y/o la reducción del ensamblaje y/o desensamblaje de la cápside erradica el virus del organismo hospedador. En aún otra realización, la erradicación del VHB de un hospedador obvia ventajosamente la necesidad de una terapia crónica a largo plazo y/o reduce la duración de la terapia a largo plazo.

En una realización, los compuestos descritos en la presente son adecuados para monoterapia y son eficaces contra cepas de VHB naturales o nativas y contra cepas de VHB resistentes a fármacos actualmente conocidos. En otra realización, los compuestos descritos en la presente son adecuados para el uso en una terapia de combinación.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en métodos para modular (p. ej., inhibir o alterar) la actividad, estabilidad, función y las propiedades de replicación viral de ADNccc del VHB. En aún otra

realización, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en métodos para disminuir o prevenir la formación de ADNccc del VHB.

5 En otra realización, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en métodos para modular (p. ej., inhibir, alterar o acelerar) la actividad de ADNccc del VHB. En aún otra realización, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en métodos para disminuir o prevenir la formación de ADNccc del VHB.

Definiciones

10 A continuación se enumeran definiciones de diversos términos y expresiones utilizados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos y las expresiones tal como se utilizan a lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se limiten de otro modo en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

15 A menos que se defina otra cosa, todos los términos y expresiones técnicos y científicos utilizados en la presente tienen generalmente el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en la técnica a la que pertenece esta invención. Generalmente, la nomenclatura utilizada en la presente y los procedimientos de laboratorio en el cultivo celular, la genética molecular, la química orgánica y la química peptídica son los muy conocidos y empleados comúnmente en la técnica.

Según se utiliza en la presente, los artículos "uno" y "una" se refieren a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento. Por otra parte, el uso de la expresión "que incluye", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido", no es limitativo.

20 Según se utiliza en la presente, el término "aproximadamente" será entendido por personas de experiencia normal en la técnica y variará en cierta medida con el contexto en el que se utilice. Según se utiliza en la presente, cuando se hace referencia a un valor medible tal como una cantidad, una duración temporal y similares, se entiende que el término "aproximadamente" abarca variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, más preferiblemente $\pm 5\%$, aún más preferiblemente $\pm 1\%$ y todavía más preferiblemente $\pm 0,1\%$ desde el valor especificado, ya que estas variaciones son apropiadas para realizar los métodos descritos.

25 Según se utiliza en la presente, la expresión "modulador del ensamblaje de la cápside" se refiere a un compuesto que altera y/o acelera y/o inhibe y/o impide y/o retarda y/o reduce y/o modifica el ensamblaje normal de la cápside (p. ej., durante la maduración) y/o el desensamblaje normal de la cápside (p. ej., durante la infectividad) y/o perturba la estabilidad de la cápside, induciendo de ese modo la morfología y la función aberrantes de la cápside. En una realización, un modulador del ensamblaje de la cápside acelera el ensamblaje y/o el desensamblaje de la cápside, induciendo de ese modo una morfología aberrante de la cápside. En otra realización, un modulador del ensamblaje de la cápside interactúa (p. ej., se une en un sitio activo, se une en un sitio alostérico, modifica y/o impide el plegamiento y similares) con la principal proteína de ensamblaje de la cápside (CA), alterando de ese modo el ensamblaje y/o el desensamblaje de la cápside. En aún otra realización, un modulador del ensamblaje de la cápside provoca una perturbación en la estructura y/o la función de CA (p. ej., la capacidad de CA para ensamblarse, desensamblarse, unirse a un sustrato, plegarse en una conformación adecuada o similares), lo que atenúa la infectividad viral y/o es letal para el virus.

Según se utiliza en la presente, la expresión "modulador del ensamblaje de la cápside descrito en la bibliografía" se refiere a un modulador del ensamblaje de la cápside que no es un compuesto de la presente invención.

40 Según se utiliza en la presente, el término "tratamiento" o "tratar" se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico, es decir, un compuesto de la invención (solo o en combinación con otro agente farmacéutico), a un paciente, o la aplicación o administración de un agente terapéutico a un tejido o una línea celular aislados procedentes de un paciente (p. ej., para diagnóstico o aplicaciones ex vivo) que tiene infección por el VHB, un síntoma de infección por el VHB o el potencial de desarrollar infección por el VHB, con el propósito de curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, perfeccionar o afectar a la infección por el VHB, los síntomas de infección por el VHB o el potencial para desarrollar infección por el VHB. Estos tratamientos se pueden adaptar o modificar específicamente, basándose en el conocimiento obtenido a partir del campo de la farmacogenómica.

50 Según se utiliza en la presente, el término "prevenir" o "prevención" significa sin desarrollo del trastorno o la enfermedad si no se ha producido alguno, o sin desarrollo adicional del trastorno o la enfermedad si ya ha habido un desarrollo del trastorno o la enfermedad. También se considera la capacidad de prevenir alguno o todos los síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad.

Según se utiliza en la presente, el término "paciente", "individuo" o "sujeto" se refiere a un mamífero humano o no humano. Mamíferos no humanos incluyen, por ejemplo, ganado y mascotas, tales como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y murinos. Preferiblemente, el paciente, sujeto o individuo es humano.

5 Según se utiliza en la presente, las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad atóxica pero suficiente de un agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, los síntomas o las causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración de un sistema biológico. Una cantidad terapéutica apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto normal en la técnica utilizando una experimentación habitual.

10 Según se utiliza en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no suprime la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente atóxico, es decir, el material se puede administrar a un individuo sin provocar efectos biológicos no deseados o interactuar de un modo perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

15 Según se utiliza en la presente, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en donde el compuesto precursor se modifica mediante la conversión de un resto de ácido o base existente o a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos de carácter básico, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos de carácter ácido, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la
20 presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto de carácter ácido o básico por métodos químicos convencionales. Generalmente, sales de este tipo pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren
25 medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetoniitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418 y en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

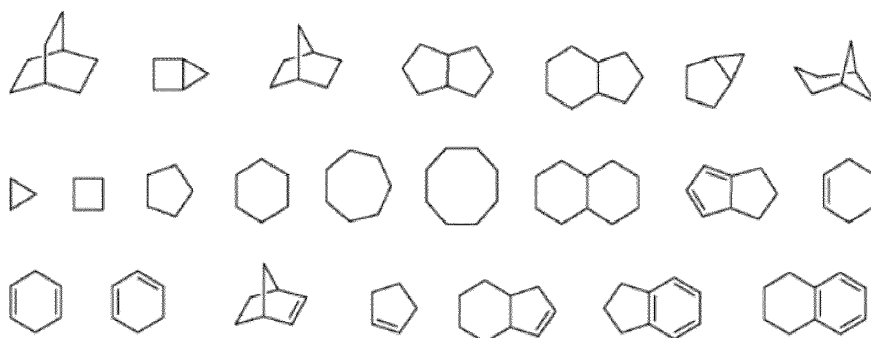
30 Según se utiliza en la presente, el término "composición" o la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de al menos un compuesto útil en la invención con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un paciente o sujeto. En la técnica existen múltiples técnicas de administrar un compuesto que incluyen, pero no se limitan a, administración intravenosa, oral, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

35 Según se utiliza en la presente, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" significa un material, una composición o un portador farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, un estabilizante, un agente de dispersión, un agente de suspensión, un diluyente, un excipiente, un agente espesante, un disolvente o un material encapsulante, líquido o sólido, implicado en el porte o el transporte de un compuesto útil dentro de la invención dentro de o al paciente de modo que pueda realizar su función pretendida. Típicamente, estas construcciones son portadas o transportadas desde un órgano, o una porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación, incluyendo el compuesto útil dentro de la invención, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, tales como aceite de cacahuete, aceite de
45 semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensoactivos; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; y otras sustancias compatibles atóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.
50 Según se utiliza en la presente, "portador farmacéuticamente aceptable" también incluye todos y cada uno de los revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos y agentes de retardo de la absorción y similares que sean compatibles con la actividad del compuesto útil dentro de la invención y sean fisiológicamente aceptables para el paciente. También se pueden incorporar en las composiciones compuestos activos complementarios. El "portador farmacéuticamente aceptable" puede incluir, además, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto útil
55 dentro de la invención. Otros ingredientes adicionales que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas utilizadas en la práctica de la invención son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA).

- Según se utiliza en la presente, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C₁₋₆ significa de uno a seis átomos de carbono) e incluye grupos sustituyentes lineales, de cadena ramificada o cíclicos. Ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo y ciclopropilmetilo. El más preferido es alquilo (C₁-C₆), particularmente etilo, metilo, isopropilo, isobutilo, n-pentilo, n-hexilo y ciclopropilmetilo.

Según se utiliza en la presente, el término "halo" o "halógeno", solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente, flúor, cloro o bromo, más preferiblemente, flúor o cloro.

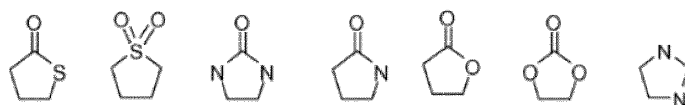
- Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un cíclico mono o policíclico no aromático radical, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. En una realización, el grupo cicloalquilo está saturado o parcialmente insaturado. En otra realización, el grupo cicloalquilo se fusiona con un anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo (cicloalquilo C₃₋₁₀), o grupos que tienen de 3 a 7 átomos en el anillo (cicloalquilo C₃₋₇). Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes restos:



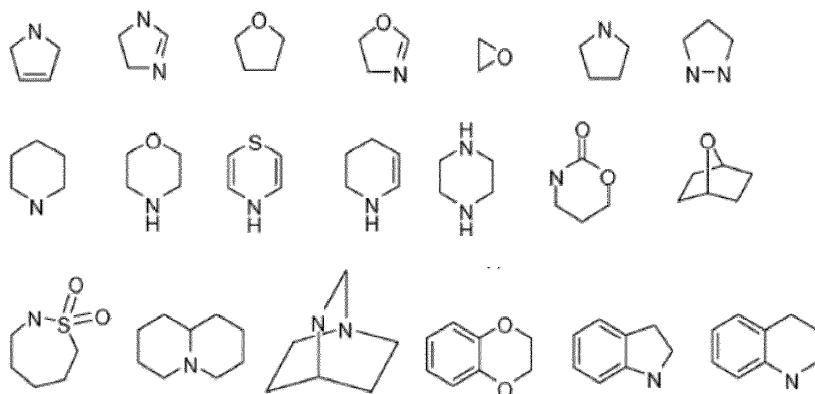
- Cicloalquilos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Cicloalquilos dicíclicos incluyen, pero no se limitan a tetrahidronaftilo, indanilo y tetrahidropentaleno. Cicloalquilos policíclicos incluyen adamantino y norbornano. El término cicloalquilo incluye grupos "carbocicilos no aromáticos insaturados" o "carbocicilos insaturados no aromáticos", ambos de los cuales se refieren a un carbociclo no aromático según se define en la presente, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un triple enlace carbono-carbono.

- Según se utiliza en la presente, el término "heterocicloalquilo" o "heterocicilo" se refiere a un grupo heteroalíclico que contiene de uno a cuatro heteroátomos del anillo seleccionados cada uno de O, S y N. En una realización, cada grupo heterocicloalquilo tiene de 4 a 10 átomos en su sistema anular, con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. En otra realización, el grupo heterocicloalquilo está condensado con un anillo aromático. En una realización, los heteroátomos nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El sistema heterocíclico puede estar ligado, a menos que se indique otra cosa, a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que proporcione una estructura estable. Un heterociclo puede ser de naturaleza aromática o no aromática. En una realización, el heterociclo es un heteroarilo

- Un ejemplo de un grupo heterocicloalquilo de 3 miembros incluye, y no se limita a aziridina. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 4 miembros incluyen, y no se limitan a azetidina y una beta-lactama. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 5 miembros incluyen, y no se limitan a pirrolidina, oxazolidina y tiazolidindiona. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo de 6 miembros incluyen, y no se limitan a piperidina, morfolina y piperacina. Otros ejemplos no limitativos de grupos heterocicloalquilo son:



40

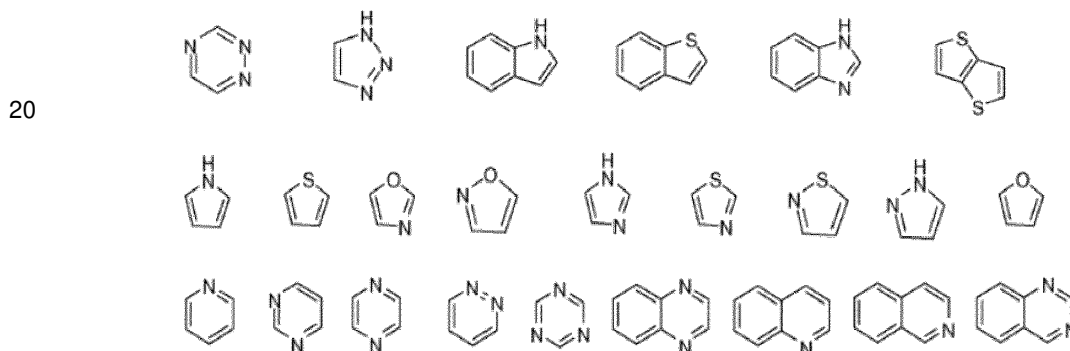


5 Ejemplos de heterociclos no aromáticos incluyen grupos monocíclicos tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, pirazolidina, imidazolina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4-dihidropiridina, piperacina, morfolina, tiomorfolina, pirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, homopiperacina, homopiperidina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina y óxido de hexametileno.

10 Según se utiliza en la presente, el término "aromático" se refiere a un carbociclo o heterociclo con uno o más anillos poliinsaturados y que tiene carácter aromático, es decir, que tiene $(4n + 2)$ electrones π (π) deslocalizados, en donde n es un número entero.

15 Según se utiliza en la presente, el término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, significa, a menos que se indique otra cosa, un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o más anillos (típicamente uno, dos o tres anillos), en donde estos anillos pueden estar ligados entre sí de un modo colgante, tales como un bifenilo, o pueden estar condensados, tales como naftaleno. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, antracilo y naftilo. Ejemplos preferidos son fenilo y naftilo, el más preferidos es fenilo.

Según se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a un heterociclo que tiene carácter aromático. Un heteroarilo policíclico puede incluir uno o más anillos que están parcialmente saturados. Ejemplos incluyen los siguientes restos:



25 Ejemplos de grupos heteroarilo también incluyen piridilo, piracinilo, pirimidinilo (particularmente 2- y 4-pirimidinilo), piridacinilo, tienilo, furilo, pirrolilo (particularmente 2-pirrolilo), imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo (particularmente 3- y 5-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

30 Ejemplos de heterociclos policíclicos y heteroarilos incluyen indolilo (particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-indolilo), indolinilo, quinolilo, tetrahydroquinolilo, isoquinolilo (particularmente 1- y 5-isoquinolilo), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolilo, cinolinilo, quinoxalinilo (particularmente 2- y 5-quinoxalinilo), quinazolinilo, ftalacinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarina, dihidrocumarina, 1,5-naftiridinilo, benzofurilo (particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzofurilo), 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotienilo (particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzotienilo), benzoxazolilo, benzotiazolilo (particularmente 2-benzotiazolilo y 5-benzotiazolilo), purinilo, bencimidazolilo

(particularmente 2-bencimidazolilo), benzotriazolilo, tioxantínulo, carbazolilo, carbolínulo, acridínulo, pirrolicidínulo y quinolicidínulo.

5 Según se utiliza en la presente, el término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos ha reemplazado al hidrógeno con el sustituyente ligado a otro grupo. El término "sustituido" se refiere, además, a cualquier nivel de sustitución, a saber mono-, di-, tri-, tetra- o penta-sustitución, cuando esta sustitución esté permitida. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. En una realización, los sustituyentes varían en número entre uno y cuatro. En otra realización, los sustituyentes varían en número entre uno y tres. En aún otra realización, los sustituyentes varían en número entre uno y dos.

10 Compuestos de la Invención

La presente invención se refiere al descubrimiento de compuestos que son útiles en el tratamiento y la prevención del VHB en el hombre. En un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del VHB al alterar, acelerar, reducir, retrasar y/o inhibir el ensamblaje y/o desensamblaje normal de la cápside viral de partículas inmaduras o maduras, induciendo con ello una morfología aberrante de la cápside y conduciendo a efectos antivirales, tales como alteración del ensamblaje y/o desensamblaje de los viriones y/o la maduración de los viriones y/o la salida del virus.

En otro aspecto, los compuestos de la invención se unen a la proteína del núcleo induciendo con ello al virión aberrante y conduciendo a efectos antivirales tales como la interrupción del ensamblaje, desensamblaje, maduración del virión, o salida del virus.

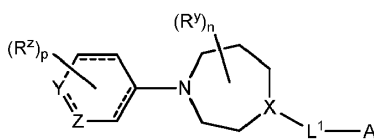
20 Los alteradores del ensamblaje de la cápside descritos en la presente se pueden utilizar como monoterapia y/o en nuevos regímenes de combinación de clase cruzada para tratar la infección por el VHB en el hombre. La terapia de combinación con fármacos que exhiben diferente mecanismo de acción (MOA) que actúan en diferentes etapas en el ciclo vital del virus puede aportar una mayor eficacia debido a efectos antivirales aditivos o sinérgicos. Regímenes de tratamiento del VIH evaluados clínicamente han mostrado que la terapia de combinación mejora la eficacia de reducción de la carga viral y reduce drásticamente el surgimiento de resistencia antiviral. La terapia de combinación para el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) también ha dado como resultado una mejora significativa en la respuesta antiviral sostenida y las tasas de erradicación. Así, es probable que el uso de los inhibidores del ensamblaje de la cápside del VHB de la presente invención en combinación con, por ejemplo, fármacos de NA, aporte un efecto antiviral más profundo y mayores tasas de erradicación de la enfermedad que los tratamientos de referencia actuales.

35 El ensamblaje de la cápside juega un papel fundamental en la replicación del genoma del VHB. La polimerasa de VHB se une a ARN pregenómico (ARN_{pg}) del VHB y la encapsidación de ARN_{pg} se debe producir antes de la síntesis de ADN del VHB. Por otra parte, está bien establecido que la acumulación nuclear del producto intermedio de replicación de ADN_{ccc}, que es la responsable del mantenimiento de la replicación crónica del VHB en presencia de terapia supresora nucleosídica, requiere que la cápside transporte ADN del VHB a los núcleos. Por lo tanto, los alteradores del ensamblaje de la cápside del VHB de la invención tienen el potencial de incrementar las tasas de erradicación del VHB a través de la supresión sinérgica o aditiva de la replicación del genoma viral y de reducir adicionalmente la acumulación de ADN_{ccc} cuando se utilizan solos o en combinación con fármacos nucleosídicos existentes. Los alteradores del ensamblaje de la cápside de la presente invención también pueden alterar la función o degradación normal de proteína del núcleo, conduciendo potencialmente a una presentación alterada de antígenos del MHC-1, lo que a su vez puede incrementar las tasas de seroconversión/erradicación a través de una actividad inmunoestimulante, depurando más eficazmente las células infectadas.

45 En un aspecto, la resistencia a fármacos plantea un reto importante a las terapias actuales para la infección crónica por el VHB, y la terapia de combinación de clase cruzada es una estrategia probada para retrasar el surgimiento de cepas resistentes a los fármacos. Los alteradores del ensamblaje de la cápside de la presente invención pueden, cuando se administran solos o en combinación con otra terapia para el VHB, ofrecer perfiles de resistencia a fármacos perfeccionado y una gestión mejorada del VHB crónico.

50 Los compuestos útiles dentro de la invención se pueden sintetizar utilizando técnicas muy conocidas en la técnica de la síntesis orgánica. Las materias primas y los productos intermedios requeridos para la síntesis se pueden obtener de fuentes comerciales o sintetizar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

En la presente se describe un compuesto de Fórmula I:

**I**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde

una línea ---- designa un enlace opcionalmente doble;

- 5 X es C o N;
uno de Y o Z es N, y el otro es C;
L¹ es -C(O)NR¹-, -SO₂NR¹-, -C(O)-, -C(O)O- o -SO₂-;
A es alquilo C₁₋₆, -(L²)_q-OR³, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁₋₄-
(cicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo), en
10 donde A está opcionalmente sustituido con una o más apariciones de R^x;
R^x es independientemente, en cada aparición, halo, -CN, -NO₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆,
-trihaloalquilo C₁₋₆, -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_qCO₂R³ o -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂;
R^y es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -CN, -NO₂, -(L²)_q-OR³, -(L²)_q-SR², -(L²)_q-
S(=O)R², -(L²)_q-S(=O)₂R², -(L²)_q-NHS(=O)₂R², -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_q-OC(=O)R², -(L²)_qCO₂R³, -(L²)_qOCO₂R³, -(L²)_q-
15 N(R³)₂, -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-OC(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-NHC(=O)NH(R³), -(L²)_q-NHC(=O)R², -(L²)_q-NHC(=O)OR², -
(L²)_q-C(OH)(R³)₂, -(L²)_q-C(NH₂)(R³)₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un
heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇), -alquileno C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -
alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo);

o:

- 20 dos grupos R^y en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado; o
dos grupos R^y en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo
bicíclico puentado; o

dos grupos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O);

- 25 R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -CN, -NO₂, -(L²)_q-OR³, -(L²)_q-SR², -(L²)_q-
S(=O)R², -(L²)_q-S(=O)₂R², -(L²)_q-NHS(=O)₂R², -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_q-OC(=O)R², -(L²)_qCO₂R³, -(L²)_qOCO₂R³, -(L²)_q-
N(R³)₂, -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-OC(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-NHC(=O)NH(R³), -(L²)_q-NHC(=O)R², -(L²)_q-NHC(=O)OR², -
(L²)_q-C(OH)(R³)₂, -(L²)_q-C(NH₂)(R³)₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un
heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇), -alquileno C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -
alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo);

- 30 L² es independientemente, en cada aparición, un radical bivalente seleccionado de -(alquileno C₁₋₃)-, -
(cicloalquileno C₃₋₇)-, -(alquileno C₁₋₃)_q-O-(alquileno C₁₋₃)_q- o -(alquileno C₁₋₃)_q-NH-(alquileno C₁₋₃)_q-;

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

- 35 R² es alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀,
heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀),
-alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo);

cada uno de los R³ es independientemente, en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -
dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁₋₄-
(cicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo);

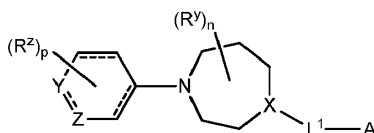
- 40 n es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2 o 3; y

q es 0 o 1.

En una realización de Fórmula I, ---- designa un doble enlace.

En la presente se describe un compuesto de Fórmula Ia:

**Ia**

- 45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde
una línea ---- designa un enlace opcionalmente doble;

X es C o N;

cada uno de Y y Z se seleccionan independientemente de N y C;

L¹ es -C(O)NR¹-, -SO₂NR¹-, -C(O)-, -C(O)O-, alquilo C₁₋₄ o -SO₂-;

5 A es alquilo C₁₋₆, -(L²)_q-OR³, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁₋₄- (cicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo), en donde A está opcionalmente sustituido con una o más apariciones de R^x;

R^x es independientemente, en cada aparición, halo, -CN, -NO₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_qCO₂R³ o -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂;

10 R^y es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -CN, -NO₂, -(L²)_q-OR³, -(L²)_q-SR², -(L²)_q-S(=O)R², -(L²)_q-S(=O)₂R², -(L²)_q-NHS(=O)₂R², -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_q-OC(=O)R², -(L²)_qCO₂R³, -(L²)_q-OCO₂R³, -(L²)_q-N(R³)₂, -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-OC(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-NHC(=O)NH(R³), -(L²)_q-NHC(=O)R², -(L²)_q-NHC(=O)OR², -(L²)_q-C(OH)(R³)₂, -(L²)_qC(NH₂)(R³)₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇), -alquileno C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo);

15 o:

dos grupos R^y en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado; o

dos grupos R^y en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo bicíclico puenteado; o

dos grupos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O);

20 R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -CN, -NO₂, -(L²)_q-OR³, -(L²)_q-SR², -(L²)_q-S(=O)R², -(L²)_q-S(=O)₂R², -(L²)_q-NHS(=O)₂R², -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_q-OC(=O)R², -(L²)_qCO₂R³, -(L²)_q-OCO₂R³, -(L²)_q-N(R³)₂, -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-OC(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-NHC(=O)NH(R³), -(L²)_q-NHC(=O)R², -(L²)_q-NHC(=O)OR², -(L²)_q-C(OH)(R³)₂, -(L²)_qC(NH₂)(R³)₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇), -alquileno C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo);

25 L² es independientemente, en cada aparición, un radical bivalente seleccionado de -(alquileno C₁₋₃)-, -(cicloalquilo C₃₋₇)-, -(alquileno C₁₋₃)_q-O-(alquileno C₁₋₃)_q- o -(alquileno C₁₋₃)_q-NH-(alquileno C₁₋₃)_q-;

R¹ es H o alquilo C₁₋₆;

30 R² es alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo);

cada uno de los R³ es independientemente, en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo);

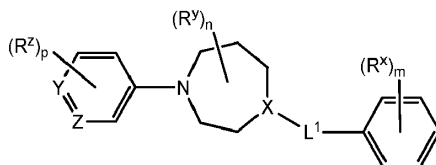
35 n es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2 o 3; y

q es 0 o 1.

En una realización de Fórmula Ia, ---- designa un doble enlace.

En otro aspecto, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula II:



II

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

X es C o N;

uno de Y o Z es N, y el otro es C;

45 L¹ es -C(O)NR¹-, -SO₂NR¹-;

R^x es independientemente, en cada aparición, halo, -CN, -NO₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_qCO₂R³ o -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂;

50 R^y es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -CN, -NO₂, -(L²)_q-OR³, -(L²)_q-SR², -(L²)_q-S(=O)R², -(L²)_q-S(=O)₂R², -(L²)_q-NHS(=O)₂R², -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_q-OC(=O)R², -(L²)_qCO₂R³, -(L²)_q-OCO₂R³, -(L²)_q-N(R³)₂, -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-OC(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-NHC(=O)NH(R³), -(L²)_q-NHC(=O)R², -(L²)_q-NHC(=O)OR², -(L²)_q-C(OH)(R³)₂, -(L²)_qC(NH₂)(R³)₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un

heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileo C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇), -alquileo C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(arilo) o -alquileo C₁₋₄-(heteroarilo);

o:

dos grupos R^y en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado; o

dos grupos R^y en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo bicíclico puenteado; o

dos grupos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O);

R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -CN, -NO₂, -(L²)_q-OR³, -(L²)_q-SR², -(L²)_q-S(=O)R², -(L²)_q-S(=O)₂R², -(L²)_q-NHS(=O)₂R², -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_q-OC(=O)R², -(L²)_q-CO₂R³, -(L²)_q-OCO₂R³, -(L²)_q-N(R³)₂, -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-OC(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-NHC(=O)NH(R³), -(L²)_q-NHC(=O)R², -(L²)_q-NHC(=O)OR², -(L²)_q-C(OH)(R³)₂, -(L²)_q-C(NH₂)(R³)₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileo C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇), -alquileo C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(arilo) o -alquileo C₁₋₄-(heteroarilo);

L² es independientemente, en cada aparición, un radical bivalente seleccionado de -(alquileo C₁₋₃)-, -(cicloalquilo C₃₋₇)-, -(alquileo C₁₋₃)_q-O-(alquileo C₁₋₃)_q- o -(alquileo C₁₋₃)_q-NH-(alquileo C₁₋₃)_q-;

R¹ es H o alquilo C₁₋₆.

R² es alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileo C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(arilo) o -alquileo C₁₋₄-(heteroarilo);

cada uno de los R³ es independientemente, en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileo C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(arilo) o -alquileo C₁₋₄-(heteroarilo);

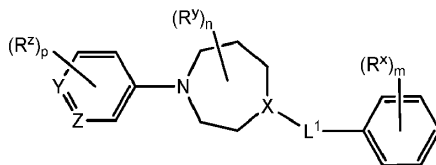
m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2 o 3; y

q es 0 o 1.

En la presente se describe un compuesto de Fórmula IIa:



IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es C o N;

uno de Y o Z es N, y el otro es C;

L¹ es -C(O)NR¹-, -SO₂NR¹-, -C(O)-, -C(O)O-, alquilo C₁₋₄ o -SO₂-;

R^x es independientemente, en cada aparición, halo, -CN, -NO₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_q-CO₂R³ o -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂;

R^y es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -CN, -NO₂, -(L²)_q-OR³, -(L²)_q-SR², -(L²)_q-S(=O)R², -(L²)_q-S(=O)₂R², -(L²)_q-NHS(=O)₂R², -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_q-OC(=O)R², -(L²)_q-CO₂R³, -(L²)_q-OCO₂R³, -(L²)_q-N(R³)₂, -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-OC(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-NHC(=O)NH(R³), -(L²)_q-NHC(=O)R², -(L²)_q-NHC(=O)OR², -(L²)_q-C(OH)(R³)₂, -(L²)_q-C(NH₂)(R³)₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileo C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇), -alquileo C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(arilo) o -alquileo C₁₋₄-(heteroarilo);

o:

dos grupos R^y en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado; o

dos grupos R^y en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo bicíclico puenteado; o

dos grupos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O);

R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -CN, -NO₂, -(L²)_q-OR³, -(L²)_q-SR², -(L²)_q-S(=O)R², -(L²)_q-S(=O)₂R², -(L²)_q-NHS(=O)₂R², -(L²)_q-C(=O)R², -(L²)_q-OC(=O)R², -(L²)_q-CO₂R³, -(L²)_q-OCO₂R³, -(L²)_q-N(R³)₂, -(L²)_q-C(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-OC(=O)N(R³)₂, -(L²)_q-NHC(=O)NH(R³), -(L²)_q-NHC(=O)R², -(L²)_q-NHC(=O)OR², -(L²)_q-C(OH)(R³)₂, -(L²)_q-C(NH₂)(R³)₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, un heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileo C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇), -alquileo C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(arilo) o -alquileo C₁₋₄-(heteroarilo);

L² es independientemente, en cada aparición, un radical bivalente seleccionado de -(alquileo C₁₋₃)-, -(cicloalquileo C₃₋₇)-, -(alquileo C₁₋₃)_q-O-(alquileo C₁₋₃)_q- o -(alquileo C₁₋₃)_q-NH-(alquileo C₁₋₃)_q-;

R¹ es H o alquilo C₁₋₆.

5 R² es alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileo C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(arilo) o -alquileo C₁₋₄-(heteroarilo);

10 cada uno de los R³ es independientemente, en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆, -trihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileo C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(heterocicloalquilo C₃₋₁₀), -alquileo C₁₋₄-(arilo) o -alquileo C₁₋₄-(heteroarilo);

m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2 o 3; y

q es 0 o 1.

15 En una realización de los compuestos de Fórmulas I, Ia, II y IIa proporcionados en la presente,

X es C o N;

uno de Y o Z es N, y el otro es C;

L¹ es -C(O)NR¹- o -SO₂NR¹-;

R^x es independientemente, en cada aparición, halo;

20 R^y es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, -(L²)_qCO₂R³, -alquileo C₁₋₄-(arilo); o

dos grupos R^y en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado; o

dos grupos R^y en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo bicíclico puenteado; o

25 dos grupos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O);

R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, cicloalquilo C₃₋₇;

L² es independientemente, en cada aparición, un radical bivalente seleccionado de -(alquileo C₁₋₃)-;

30 cada uno de los R³ es independientemente, en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -alquileo C₁₋₄-(arilo);

m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2 o 3; y

q es 0 o 1.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, X es N. En otra realización de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, X es C.

En una realización de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, Y es N y Z es C.

35 En otra realización de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, L¹ es -C(O)NR¹- o -SO₂NR¹-. En una realización preferida L¹ es -C(O)NR¹, o en una realización más preferida, es -C(O)NH-.

40 En una realización de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, R^x es independientemente, en cada aparición, halo, -CN, -NO₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆ o -trihaloalquilo C₁₋₆. En otra realización, R^x es independientemente, en cada aparición, halo. En una realización adicional, R^x es independientemente, en cada aparición, -F o -Cl.

45 En una realización de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, R^y es alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, -(L²)_qCO₂R³ o -alquileo C₁₋₄-(arilo). En otra realización de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, dos grupos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O). En aún otra realización de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, dos grupos R^y en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado, y en donde el anillo es cicloalquilo C₃₋₁₀ o fenilo. En una realización adicional de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, dos grupos R^y en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo bicíclico puenteado, y en donde el puente es una cadena de alquilo C₁₋₃.

50 En una realización de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, cicloalquilo C₃₋₇, -alquileo C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇), -alquileo C₁₋₄-(arilo) o -alquileo C₁₋₄-(heteroarilo). En aún una realización adicional, R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³ o cicloalquilo C₃₋₇. En aún otra realización adicional, R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆ o halo. En aún otra realización, R^z es independientemente, en cada aparición, -Cl, -F, -CH₃, -OCH₃ o ciclopropilo.

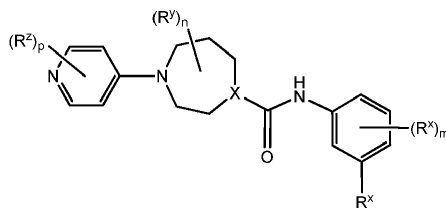
55 En otra realización de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, L² es -(alquileo C₁₋₃)-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula II proporcionados en la presente, R³ es H, alquilo C₁₋₆ -alquileno C₁₋₄-(arilo).

En aún una realización adicional, -(L²)_q-OR³ es -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂OCH₃.

- 5 En una realización de los compuestos de Fórmula II proporcionada en la presente, X es N; R^y es -alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, -(L²)_qCO₂R³ o -alquileno C₁₋₄-(arilo); R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo o cicloalquilo C₃₋₇; R^x es independientemente, en cada aparición, halo; y n es 0 o 1.

En una realización, compuestos de la Fórmula II tienen la Fórmula III:



III,

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0, 1 o 2, y en donde todas las otras variables, p. ej., X, R^x, R^y, R^z, n y p tienen las definiciones proporcionadas para la Fórmula II.

En una realización de los compuestos de Fórmula III proporcionado en el presente documento, X es N. En otra realización de los compuestos de Fórmula III proporcionados en la presente, X es C.

- 15 En una realización de los compuestos de Fórmula III proporcionados en la presente, R^x es independientemente, en cada aparición, halo, -CN, -NO₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆ o -trihaloalquilo C₁₋₆. En otra realización, R^x es independientemente, en cada aparición, halo. En una realización adicional, R^x es independientemente, en cada aparición, -F o -Cl.

- 20 En una realización de los compuestos de Fórmula III proporcionados en la presente, R^y es alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, -(L²)_qCO₂R³ o -alquileno C₁₋₄-(arilo). En otra realización de los compuestos de Fórmula III proporcionados en la presente, dos grupos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O). En aún otra realización de los compuestos de Fórmula III proporcionados en la presente, dos grupos R^y en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado, y en donde el anillo es cicloalquilo C₃₋₁₀ o fenilo. En una realización adicional de los compuestos de Fórmula III proporcionados en la presente, dos grupos R^y en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo bicíclico puenteado, y en donde el puente es una cadena de alquilo C₁₋₃.

- 25 En una realización de los compuestos de Fórmula III proporcionados en la presente, R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, cicloalquilo C₃₋₇, -alquileno C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇), -alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo). En una realización adicional, R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³ o cicloalquilo C₃₋₇. En aún una realización adicional, R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆ o halo. En aún otra realización, R^z es independientemente, en cada aparición, -Cl, -F, -CH₃, -OCH₃ o ciclopropilo.

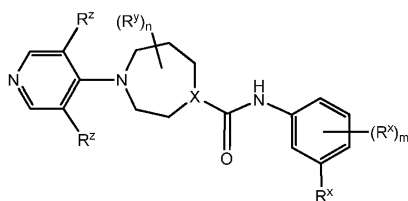
En otra realización de los compuestos de Fórmula III proporcionados en la presente, L² es -(alquileno C₁₋₃)-.

- 35 En otra realización de los compuestos de Fórmula III proporcionados en la presente, R³ es H, alquilo C₁₋₆ o -alquileno C₁₋₄-(arilo).

En aún una realización adicional, -(L²)_q-OR³ es -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂OCH₃.

En una realización de los compuestos de Fórmula III proporcionado en la presente, X es N; R^y es -alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, -(L²)_qCO₂R³ o -alquileno C₁₋₄-(arilo); R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo o cicloalquilo C₃₋₇; R^x es independientemente, en cada aparición, halo; y n es 0 o 1.

- 40 En una realización adicional, compuestos de Fórmula II tienen la Fórmula IV:



IV,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en donde m es 0, 1 o 2, y en donde todas las demás variables, p. ej., X, R^x, R^y, R^z y n tienen las definiciones proporcionadas para la Fórmula II.

- 5 En una realización de los compuestos de Fórmula IV proporcionados en la presente, X es N. En otra realización de los compuestos de Fórmula IV proporcionados en la presente, X es C.

- 10 En una realización de los compuestos de Fórmula IV, proporcionada en la presente, R^x es independientemente, en cada aparición, halo, -CN, -NO₂, -haloalquilo C₁₋₆, -dihaloalquilo C₁₋₆ o -trihaloalquilo C₁₋₆. En otra realización, R^x es independientemente, en cada aparición, halo. En una realización adicional, R^x es independientemente, en cada aparición, -F o -Cl.

- 15 En una realización de los compuestos de Fórmula IV proporcionados en la presente, R^y es H, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, -(L²)_qCO₂R³ o -alquileno C₁₋₄-(arilo). En otra realización de los compuestos de Fórmula IV proporcionados en la presente, dos grupos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O). En aún otra realización de los compuestos de Fórmula IV proporcionados en la presente, dos grupos R^y en los átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado, y en donde el anillo es cicloalquilo C₃₋₁₀ o fenilo. En una realización adicional de los compuestos de Fórmula IV proporcionados en la presente, dos grupos R^y en los átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo bicíclico puenteado, y en donde el puente es una cadena de alquilo C₁₋₃.

- 20 En una realización de los compuestos de Fórmula IV proporcionados en la presente, R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, cicloalquilo C₃₋₇, -alquileno C₁₋₄-(cicloalquilo C₃₋₇), -alquileno C₁₋₄-(arilo) o -alquileno C₁₋₄-(heteroarilo). En una realización adicional, R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³ o cicloalquilo C₃₋₇. En aún una realización adicional, R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆ o halo. En aún otra realización, R^z es independientemente, en cada aparición, -Cl, -F, -CH₃, -OCH₃ o ciclopropilo.

- 25 En otra realización de los compuestos de Fórmula IV proporcionados en la presente, L² es -(alquileno C₁₋₃)-.

En otra realización de los compuestos de Fórmula IV proporcionados en la presente, R³ es H, alquilo C₁₋₆ o -alquileno C₁₋₆-(arilo).

En aún una realización adicional, -(L²)_q-OR³ es -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂OCH₃.

- 30 En una realización preferida de los compuestos de Fórmula IV proporcionados en la presente, X es N; R^y es -alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, -(L²)_qCO₂R³ o -alquileno C₁₋₄-(arilo); R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo o cicloalquilo C₃₋₇; R^x es independientemente, en cada aparición, halo; y n es 0 o 1.

En aún otra realización de Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

X es C o N;

R^x es independientemente, en cada aparición, halo;

- 35 R^y es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, -(L²)_qCO₂R³, -alquileno C₁₋₄-(arilo); o

dos grupos R^y en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado; o

dos grupos R^y en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo bicíclico puenteado; o

- 40 dos grupos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O);

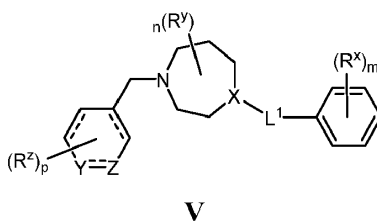
R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, cicloalquilo C₃₋₇;

L² es independientemente, en cada aparición, un radical bivalente seleccionado de -(alquileno C₁₋₃)-;

cada uno de los R³ es independientemente, en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -alquileno C₁₋₄-(arilo);

q es 0 o 1.

- 45 Se describe en la presente un compuesto de Fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde

X es C o N;

cada uno de Y y Z se seleccionan independientemente de N y C;

L¹ es -C(O)NR¹- o -SO₂NR¹-;

R^x es independientemente, en cada aparición, halo;

R^y es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, -(L²)_qCO₂R³, -alquilenos C₁₋₄-

(arilo); o

dos grupos R^y en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado; o

dos grupos R^y en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo
bicíclico puentado; o

dos grupos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O);

R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³, cicloalquilo C₃₋₇;

L² es independientemente, en cada aparición, un radical bivalente seleccionado de -(alquilenos C₁₋₃)-;

cada uno de los R³ es independientemente, en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -alquilenos C₁₋₄-(arilo);

m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 1, 2 o 3; y

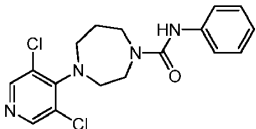
q es 0 o 1.

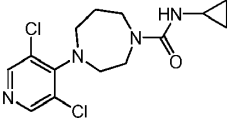
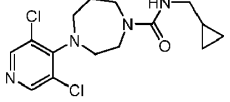
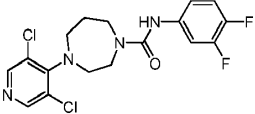
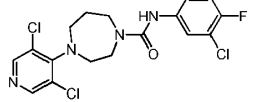
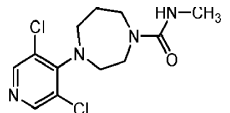
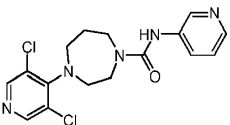
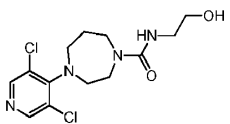
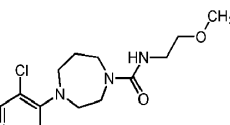
Se describe en la presente que en la Fórmula V, ---- designa un doble enlace, Y es N y Z es C.

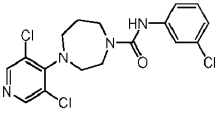
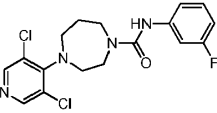
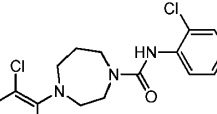
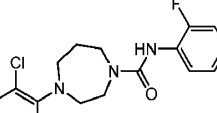
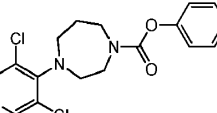
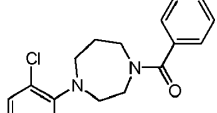
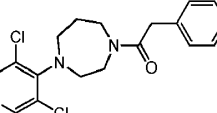
Realizaciones preferidas de las Fórmulas I-V, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se muestran a continuación en la **Tabla 1**. Todos los compuestos de Fórmulas II, IIa, III, IV, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, y los compuestos de Fórmulas II, IIa, III y IV de la **Tabla 1**, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, se consideran "compuestos de la invención". Compuestos de fórmulas I, Ia y V y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en la presente. Estos compuestos están marcados como compuestos de referencia en la Tabla 1.

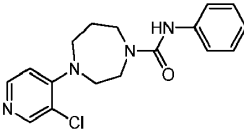
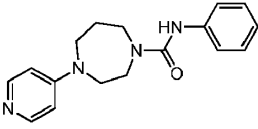
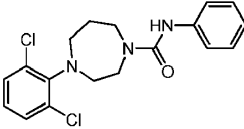
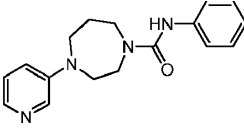
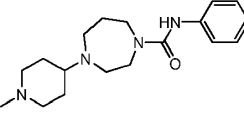
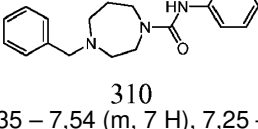
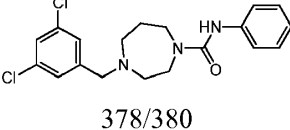
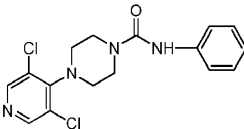
Códigos de método sintético se refieren a las metodologías de síntesis proporcionadas en la sección experimental. Por ejemplo, "A01B01C01D01" se refiere al uso del compuesto intermedio A01 para la región A, el compuesto intermedio B01 para la región B, el compuesto intermedio C01 para la región C y el compuesto intermedio D01 para la región D.

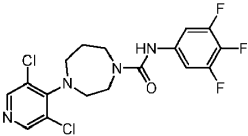
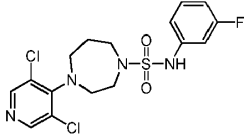
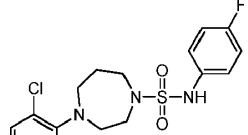
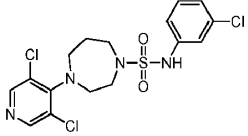
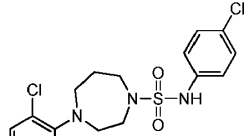
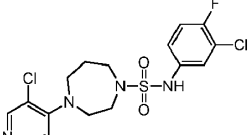
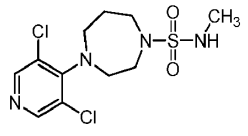
Tabla 1.

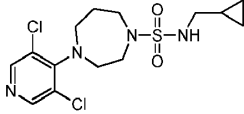
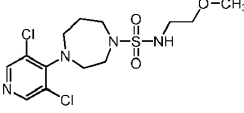
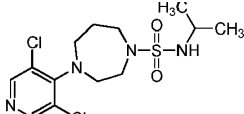
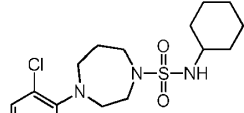
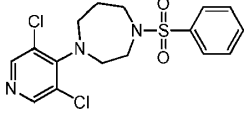
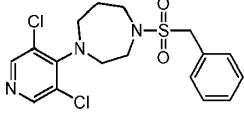
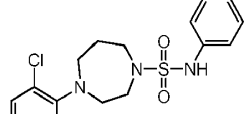
ID Comp- Método Sintético	Estructura MS (M+ H) ⁺ ¹ H RMN
001 (Referencia) Procedimiento general A A01B01C01D01	 <p style="text-align: center;">365/367</p> ¹ H RMN (400MHz, CD ₃ OD) δ 8,44 (s, 2H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,07-7,31 (m, 2H), 7,05-7,07 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 4H), 3,43-3,47 (m, 4H), 2,00-2,06 (m, 2H).

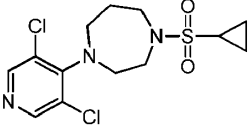
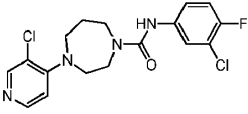
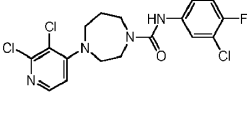
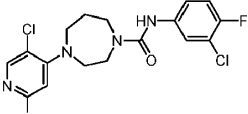
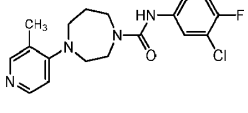
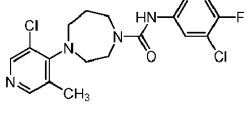
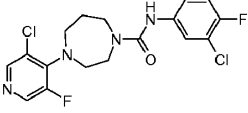
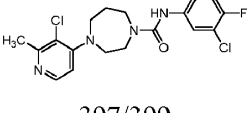
002 (Referencia) Procedimiento general A A01B01C01D02	 <p style="text-align: center;">329/331</p>
003 (Referencia) Procedimiento general A A01B01C01D03	 <p style="text-align: center;">343/345</p>
004 Procedimiento general A A01B01C01D04	 <p style="text-align: center;">401/403</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 2H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 4H), 3,42-3,46 (m, 4H), 1,99-2,05 (m, 2H).</p>
005 Procedimiento general A A01B01C01D05	 <p style="text-align: center;">417/419</p>
006 (Referencia) Procedimiento general A A01B01C01D07	 <p style="text-align: center;">303/305</p>
007 (Referencia) Procedimiento general A A01B01C01D08	 <p style="text-align: center;">366/368</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,66 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 4,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 3,78-3,84 (m, 4H), 3,45-3,48 (m, 4H), 2,00-2,06 (m, 2H).</p>
008 (Referencia) Procedimiento general A A01B01C01D09	 <p style="text-align: center;">333/335</p>
009 (Referencia) Procedimiento general A A01B01C01D10	 <p style="text-align: center;">347/349</p>

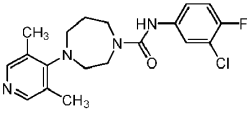
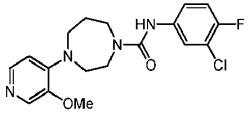
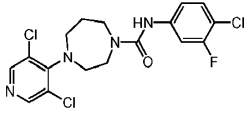
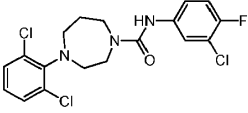
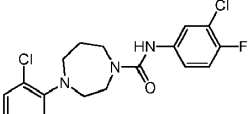
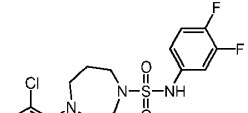
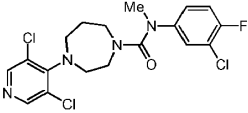
<p>010 Procedimiento general A A01B01C01D11</p>	 <p>399/401 ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 8,44 (s, 2H), 7,58 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 4H), 3,42-3,47 (m, 4H), 1,99-2,05 (m, 2H).</p>
<p>011 Procedimiento general A A01B01C01D12</p>	 <p>383/385</p>
<p>012 Procedimiento general A A01B01C01D13</p>	 <p>399/401</p>
<p>013 Procedimiento general A A01B01C01D14</p>	 <p>383/385</p>
<p>014 (Referencia) Procedimiento general B A01B01C01D15</p>	 <p>366/368</p>
<p>015 (Referencia) Procedimiento general B A01B01C01D16</p>	 <p>350/352</p>
<p>016 (Referencia) Procedimiento general B A01B01C01D17</p>	 <p>364/366</p>

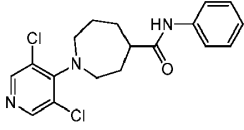
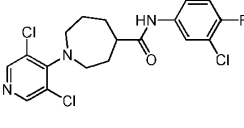
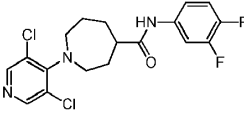
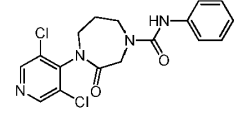
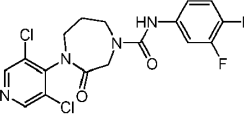
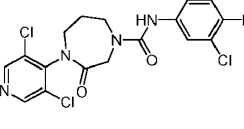
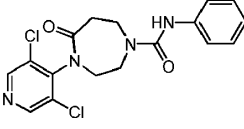
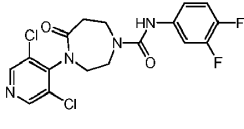
017 (Referencia) Procedimiento general A A02B01C01D01	 <p style="text-align: center;">331/333</p> ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,28 (s, 1 H), 8,13 – 8,16 (m, 2 H), 7,24 – 7,32 (m, 4 H), 7,04 – 7,11 (m, 2 H), 3,83 (s, 4 H), 3,69 – 3,74 (m, 4 H), 2,12 – 2,15 (m, 2 H).
018 (Referencia) Procedimiento general F A03B01C01D01	 <p style="text-align: center;">397</p>
019 (Referencia) Procedimiento general F A04B01C01D01	 <p style="text-align: center;">364/366</p>
020 (Referencia) Procedimiento general F A05B01C01D01	 <p style="text-align: center;">297/299</p>
021 (Referencia) Procedimiento general F A06B01C01D01	 <p style="text-align: center;">317</p>
022 (Reference) Procedimiento general F A07B01C01D01	 <p style="text-align: center;">310</p> ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,35 – 7,54 (m, 7 H), 7,25 – 7,32 (m, 2 H), 7,03 – 7,10 (m, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,73 – 3,80 (m, 2 H), 3,67 (t, J = 6,27 Hz, 2 H), 3,12 – 3,21 (m, 4 H), 2,13 – 2,16 (m, 2 H).
023 (Referencia) Procedimiento general F A08B01C01D01	 <p style="text-align: center;">378/380</p>
024 (Referencia) Procedimiento general A A01B02C01D01	 <p style="text-align: center;">351/353</p>

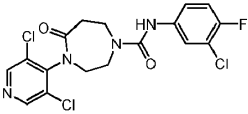
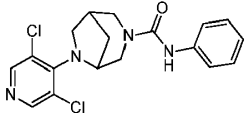
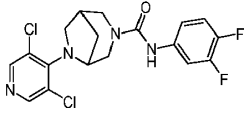
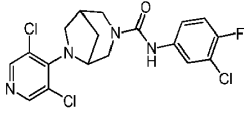
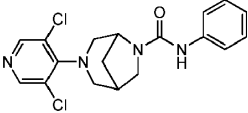
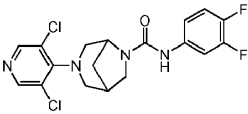
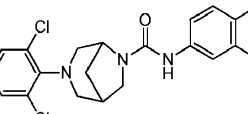
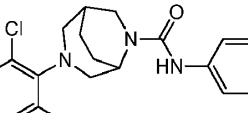
<p>025 Procedimiento general A A01B01C01D06</p>	 <p>419/421 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 2H), 7,26-7,34 (m, 2H), 3,74-3,81(m, 4H), 3,41-3,46 (m, 4H), 1,99-2,05 (m, 2H).</p>
<p>026 Procedimiento general D A01B01C02D12</p>	 <p>419/421</p>
<p>027 Procedimiento general D A01B01C02D24</p>	 <p>419/421</p>
<p>028 Procedimiento general D A01B01C02D11</p>	 <p>435/437</p>
<p>029 Procedimiento general D A01B01C02D25</p>	 <p>435/437</p>
<p>030 Procedimiento general D A01B01C02D05</p>	 <p>453/455</p>
<p>031 (Referencia) Procedimiento general D A01B01C02D07</p>	 <p>339/341 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 2H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,56-3,58 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,03-2,09 (m, 2H).</p>

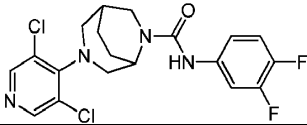
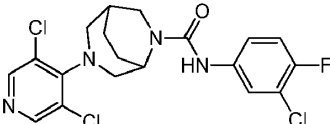
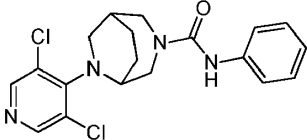
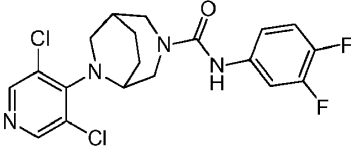
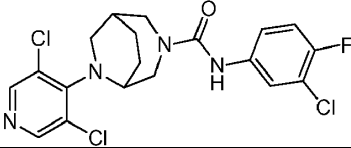
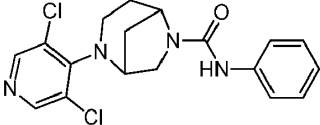
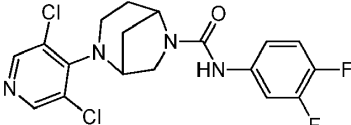
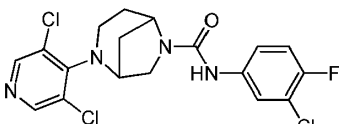
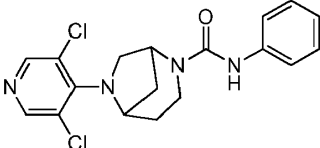
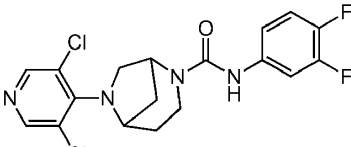
032 (Referencia) Procedimiento general D A01B01C02D03	 <p style="text-align: center;">379/381</p>
033 (Referencia) Procedimiento general D A01B01C02D10	 <p style="text-align: center;">383/385</p>
034 (Referencia) Procedimiento general D A01B01C02D21	 <p style="text-align: center;">367/369</p>
035 (Referencia) Procedimiento general D A01B01C02D22	 <p style="text-align: center;">407/409</p>
036 (Referencia) Procedimiento general C A01B01C02D16	 <p style="text-align: center;">386/388</p>
037 (Referencia) Procedimiento general C A01B01C02D17	 <p style="text-align: center;">400/402</p>
038 (Referencia) Procedimiento general D A01B01C02D01	 <p style="text-align: center;">401/403</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (s, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 1H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,32-3,55 (m, 2H), 3,27 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,93-7,99 (m, 2H).</p>

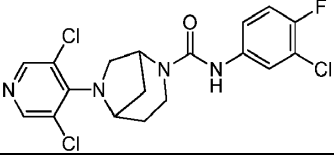
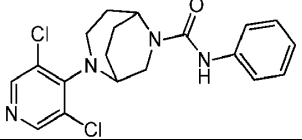
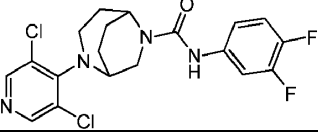
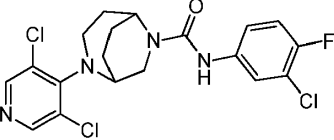
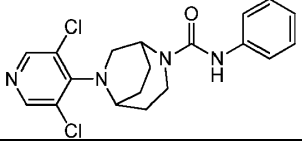
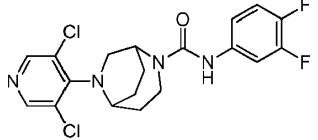
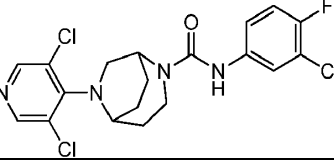
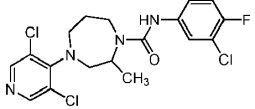
039 (Referencia) Procedimiento general C A01B01C02D23	 <p style="text-align: center;">350/352</p> ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45 (s, 2H), 3,69 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,61-3,63 (m, 2H), 3,44-3,47 (m, 4H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 2H), 1,00-1,11 (m, 4H).
040 Procedimiento general A A02B01C01D05	 <p style="text-align: center;">417/419</p> ¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,13 – 8,15 (m, 2 H), 7,51 – 7,53 (m, 1 H), 7,23 – 7,25 (m, 1 H), 7,08 – 7,15 (m, 2 H), 3,79 – 3,86 (m, 4H), 3,68 – 3,72 (m, 4 H), 2,10 – 2,16(m, 2H).
041 Procedimiento general A A09B01C01D05	 <p style="text-align: center;">417/419</p>
042 Procedimiento general A A10B01C01D05	 <p style="text-align: center;">417/419</p>
043 Procedimiento general E A11B01C01D05	 <p style="text-align: center;">363/365</p>
044 Procedimiento general G A12B01C01D05	 <p style="text-align: center;">397/399</p>
045 Procedimiento general J A13B01C01D05	 <p style="text-align: center;">401/403</p> ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,45 (s, 2 H), 7,43 – 7,52 (m, 1 H), 7,12 – 7,20 (m, 2 H), 3,79 (dt, <i>J</i> = 13,49 Hz, 5,80 Hz, 4 H), 3,44 (c, <i>J</i> = 5,94 Hz, 4 H), 2,02 (dt, <i>J</i> = 11,29 Hz, 5,90 Hz, 2 H).
046 Procedimiento general K A14B01C01D05	 <p style="text-align: center;">397/399</p>

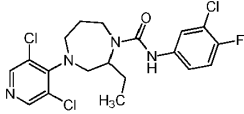
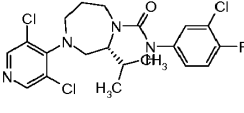
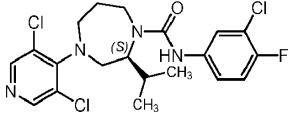
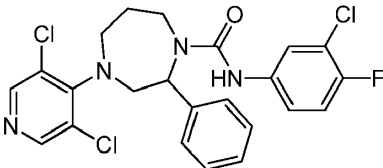
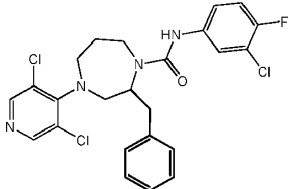
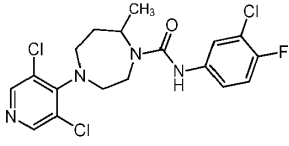
<p>047 Procedimiento general G A15B01C01D05</p>	 <p>377/379</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (s, 2H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 2,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,06 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,67-3,73 (m, 4H), 3,19-3,25 (m, 4H), 2,24 (s, 6H), 1,95-2,00 (m, 2H).</p>
<p>048 Procedimiento general A A16B01C01D05</p>	 <p>379/381</p>
<p>049 Procedimiento general A A01B01C01D018</p>	 <p>417/419</p>
<p>050 Procedimiento general A A17B01C01D05</p>	 <p>416/418</p>
<p>051 Procedimiento general A A18B01C01D05</p>	 <p>417/419</p> <p>¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,64 – 7,67 (m, 2 H), 7,19 – 7,23 (m, 1 H), 7,10 – 7,15 (m, 2 H), 3,27 – 3,33 (m, 8 H), 1,70 – 1,76 (m, 2H).</p>
<p>052 Procedimiento general D A01B01C02D04</p>	 <p>437/439</p>
<p>053 Procedimiento general A A01B01C01D19</p>	 <p>431/433</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,42 (s, 2H), 7,31-3,33 (m, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,14-7,15 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 4H), 3,30-3,32 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 1,88-1,94 (m, 2H).</p>

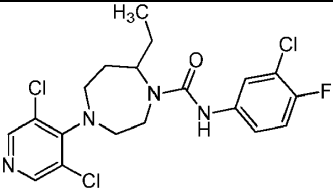
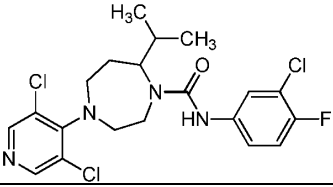
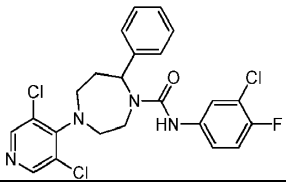
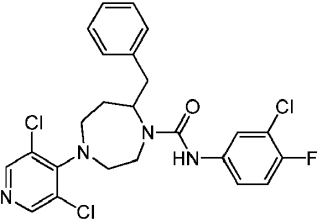
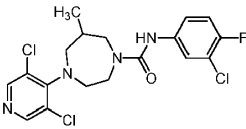
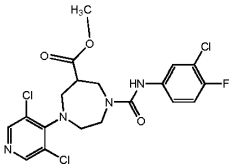
054 (Referencia) Procedimiento general H A01B23C01D01	 <p style="text-align: center;">364/366</p>
055 (Referencia) Procedimiento general H A01B23C01D05	 <p style="text-align: center;">416/418</p> $^1\text{H RMN (400 MHz, CD}_3\text{OD-d}_4\text{)} \delta$ 8,45 (s, 2H), 7,85 – 7,87 (m, 1H), 7,44 – 7,47 (m, 1H), 7,17 – 7,22 (m, 1H), 3,31 – 3,48 (m, 4H), 2,78 – 2,82 (m, 1H), 2,01 – 2,10 (m, 6H).
056 (Referencia) Procedimiento general H A01B23C01D04	 <p style="text-align: center;">400/402</p>
057 (Referencia) Procedimiento general I A01B24C01D01	 <p style="text-align: center;">379/381</p>
058 Procedimiento general I A01B24C01D04	 <p style="text-align: center;">415/417</p> $^1\text{H RMN (400 MHz, CD}_3\text{OD-d}_4\text{)} \delta$ 8,64 (s, 2H), 7,48 – 7,51 (m, 1H), 7,14 – 7,19 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,88 – 3,92 (m, 4H), 2,14 – 2,16 (m, 2H).
059 Procedimiento general I A01B24C01D05	 <p style="text-align: center;">431/433</p>
060 (Referencia) Procedimiento general I A01B25C01D01	 <p style="text-align: center;">379/381</p> $^1\text{H RMN (400MHz, CD}_3\text{OD)} \delta$ 8,68 (s, 2 H), 7,40 (d, $J = 7,78$ Hz, 2 H), 7,27 – 7,33 (m, 2 H), 7,04 – 7,09 (m, 1 H), 3,99 – 4,03 (m, 2 H), 3,88 – 3,95 (m, 4 H), 3,00 – 3,05 (m, 2 H).
061 Procedimiento general I A01B25C01D04	 <p style="text-align: center;">415/417</p>

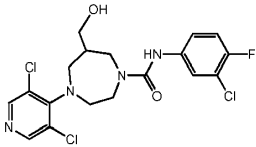
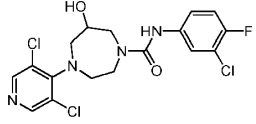
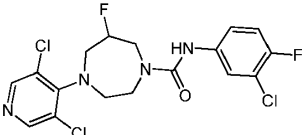
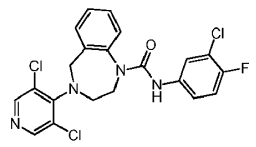
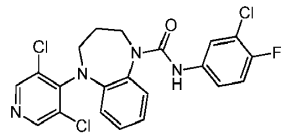
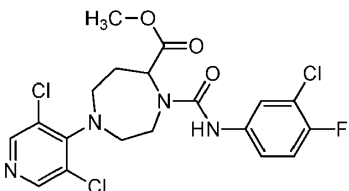
<p>062 Procedimiento general I A01B25C01D05</p>	 <p>431/433</p>
<p>063 (Referencia) Procedimiento general L A01B26C01D01</p>	 <p>377/379</p> <p>^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 2H), 7,24-7,35 (m, 4H), 7,03-7,05 (m, 1H), 4,53 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,13-3,17 (m, 1H), 3,07 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 1,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H).</p>
<p>064 Procedimiento general L A01B26C01D04</p>	 <p>413/415</p>
<p>065 Procedimiento general L A01B26C01D05</p>	 <p>429/431</p>
<p>066 (Referencia) Procedimiento general L A01B27C01D01</p>	 <p>377/379</p>
<p>067 Procedimiento general L A01B27C01D04</p>	 <p>413/415</p> <p>^1H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 4,34 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,63-3,64 (m, 1H), 3,44 (dd, J = 2,8 Hz, 11,2 Hz, 1H), 3,31-3,32 (m, 1H), 3,00 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H).</p>
<p>068 Procedimiento general L A01B27C01D05</p>	 <p>429/431</p>
<p>069 (Referencia)</p>	

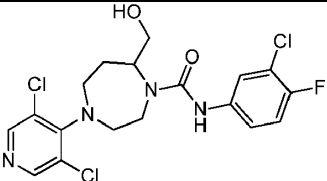
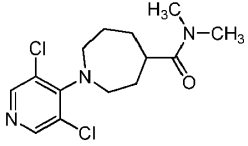
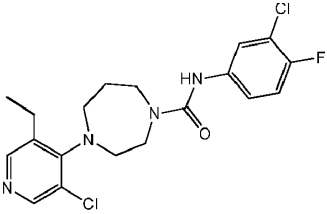
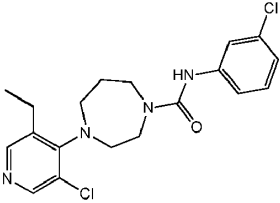
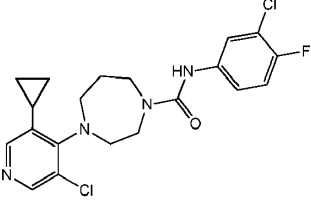
070	
071	
072 (Referencia)	
073	
074	
075 (Referencia)	
076	
077	
078 (Referencia)	
079	

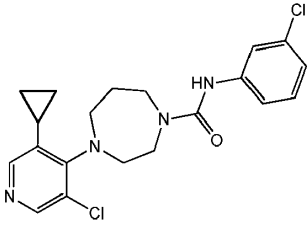
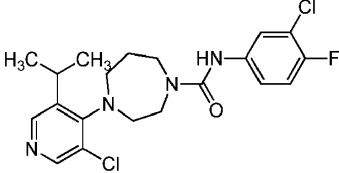
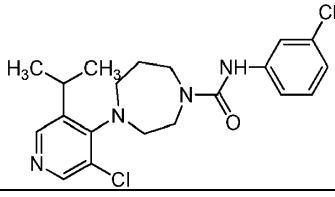
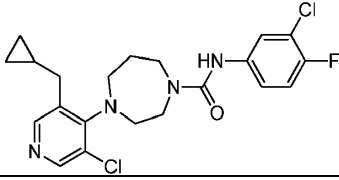
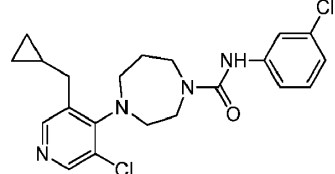
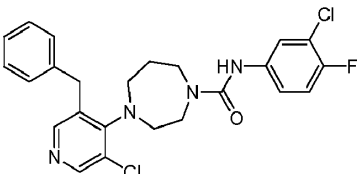
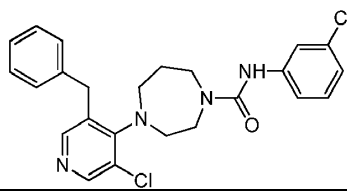
080	
081 (Referencia)	
082	
083	
084 (Referencia)	
085	
086	
087 Procedimiento general A A01B03C01D05	 <p style="text-align: center;">431/433</p> $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,45 (s, 2 H), 7,15 – 7,63 (m, 3 H), 3,67 – 4,39 (m, 3 H), 3,15 – 3,47 (m, 4 H), 1,77 – 2,35 (m, 2 H), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

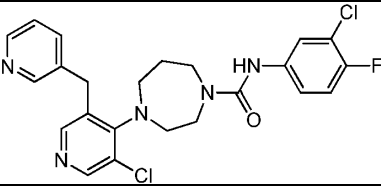
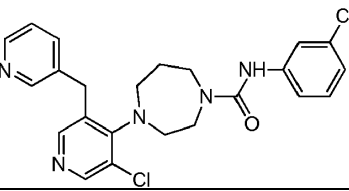
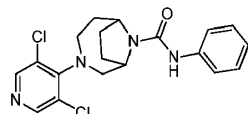
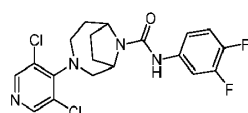
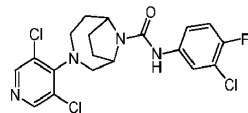
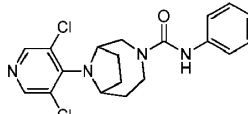
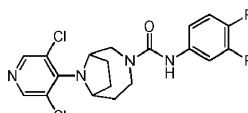
<p>088 Procedimiento general A A01B04C01D05</p>	 <p>445/447</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 2H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 2,6 Hz, 6,8 Hz, 2H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,98 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 3,36-3,38 (m, 2H), 3,21-3,24 (m, 2H), 2,28-2,33 (m, 1H), 1,76 (d, 1H), 1,53-1,61 (m, 2H), 0,92-0,95 (t, 3H).</p>
<p>089_R Procedimiento general A A01B05C01D05</p>	 <p>459/461</p>
<p>089_S Procedimiento general A A01B05C01D05</p>	 <p>459/461</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 2 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 4,77 Hz, 1 H), 7,30 (s ancho, 1 H), 7,12 – 7,20 (m, 1 H), 4,02 (s ancho, 2 H), 3,87 (dd, <i>J</i> = 14,81, 5,52 Hz, 1 H), 3,34 – 3,41 (m, 2 H), 3,21 – 3,31 (m, 2 H), 2,32 (d, <i>J</i> = 5,77 Hz, 1 H), 1,93 (dd, <i>J</i> = 14,68, 6,90 Hz, 1 H), 1,73 (s ancho, 1 H), 0,95 (d, <i>J</i> = 6,02 Hz, 6 H).</p>
<p>090</p>	
<p>091</p>	 <p>507/509</p>
<p>092 Procedimiento general A A01B08C01D05</p>	 <p>431/433</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,41 (s, 2 H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 6,78, 2,51 Hz, 1 H), 7,36 (dt, <i>J</i> = 9,03, 3,39 Hz, 1 H), 7,17 (t, <i>J</i> = 8,91 Hz, 1 H), 4,34 (s ancho, 1 H), 4,05 (d, <i>J</i> = 14,30 Hz, 1 H), 3,46 – 3,56 (m, 2 H), 3,35 - 3,41 (m, 3 H), 2,25 - 2,36 (m, 1 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H), 1,26 (d, <i>J</i> = 6,27 Hz, 3 H).</p>
<p>093</p>	

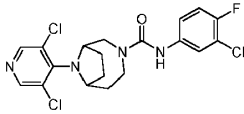
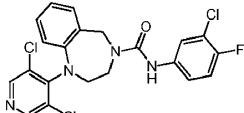
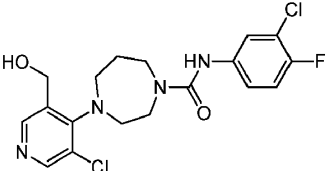
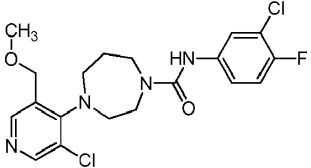
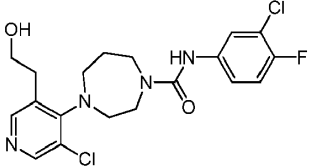
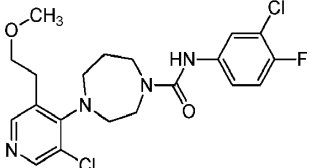
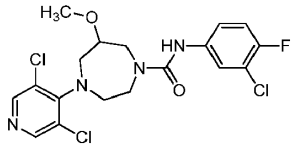
	
094	
095	
096	
097 Procedimiento general A A01B13C01D05	 <p>431/433</p> <p>$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,46 (s, 2 H), 7,11 - 7,61 (m, 3 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H), 3,05 - 3,67 (m, 8 H), 2,17 - 2,31 (m, 1 H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).</p>
098	 <p>475/477</p> <p>$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD3OD) δ 8,49 (s, 2H), 7,61-7,63 (s, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 4,05-4,30 (m, 2H), 3,89-3,94 (m, 2H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,11-3,13 (m, 1H).</p>

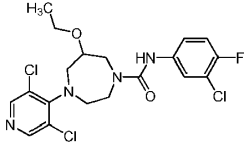
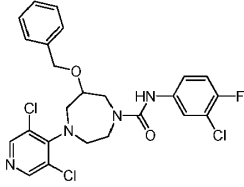
<p>099</p>	 <p>447/449</p> <p>$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (s, 2H), 7,57-7,59 (s, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 3,80-4,21 (m, 2H), 3,67-3,81 (m, 3H), 3,40-3,51 (m, 5H), 3,11-3,17 (m, 1H), 2,30-2,32 (m, 1H)</p>
<p>100 Procedimiento general A A01B16C01D05</p>	 <p>433/435</p> <p>$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,49 (s, 2 H), 7,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,12 – 7,31 (m, 2 H), 3,82 – 4,21 (m, 3 H), 3,15 – 3,61 (m, 6 H).</p>
<p>101 Procedimiento general A A01B17C01D05</p>	 <p>435/437</p> <p>$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,43 (s, 2 H), 7,12 – 7,65 (m, 3 H), 4,52 – 4,79 (m, 3 H), 3,75 – 4,16 (m, 6 H).</p>
<p>102 Procedimiento general A A01B18C01D05</p>	 <p>465/467</p> <p>$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,53 (s, 2 H), 7,08 - 7,66 (m, 7 H), 4,47 (s, 2H), 3,51 - 3,62 (m, 2 H), 3,32- 3,40 (m, 2H).</p>
<p>103 Procedimiento general A A01B20C01D05</p>	 <p>465/467</p> <p>$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 2 H), 7,05 - 7,67 (m, 7 H), 3,62 - 3,85 (m, 2 H), 3,32 (s, 2H), 2,05 - 2,17 (m, 2 H).</p>
<p>104</p>	
<p>105</p>	

	
106 (Referencia) Procedimiento general H A01B23C01D20	 <p>316/318</p> <p>$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (s, 2H), 3,30 - 3,46 (m, 3H), 3,24 (t, d, $J = 4,0$ Hz, 13,5 Hz, 1H), 3,07 - 3,16 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 1,81 - 2,07 (m, 5H), 1,68 - 1,79 (m, 1H)</p>
107	 <p>411/413</p> <p>$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,65-7,67 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,35-3,37 (m, 2H), 2,75-2,81 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 1H), 1,21-1,24 (m, 1H).</p>
108	 <p>393/395</p>
109	 <p>423/425</p> <p>$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 3,76-3,81 (m, 4H), 3,44-3,48 (m, 4H), 2,17-2,21 (m, 1H), 1,96-2,00 (m, 2H), 1,00-1,04 (m, 2H), 0,76-0,78 (m, 2H).</p>

110	 <p>405/407</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,30 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,57-7,58 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 3,76-3,83 (m, 4H), 3,45-3,48 (m, 4H), 2,17-2,22 (m, 1H), 1,98-2,02 (m, 2H), 0,99-1,02 (m, 2H), 0,75-0,78 (m, 2H).</p>
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

	
118	
119 (Referencia) Procedimiento general L A01B34C01D01	 <p>391/393</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 2H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,03-7,07 (m, 1H), 4,58-4,59 (m, 2H), 3,80 (dd, <i>J</i> = 2,7 Hz, 12,2 Hz, 1H), 3,28-3,30 (m, 2H), 2,97 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 2,19-2,32 (m, 5H), 1,92-1,94 (m, 1H).</p>
120 Procedimiento general L A01B34C01D04	 <p>427/429</p>
121 Procedimiento general L A01B34C01D05	 <p>443/445</p>
122 (Referencia) Procedimiento general L A01B35C01D01	 <p>391/393</p>
123 Procedimiento general L A01B35C01D04	 <p>427/429</p>

<p>124 Procedimiento general L A01B35C01D05</p>	 <p>443/445</p> <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 2H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 2,8 Hz, 6,8 Hz, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,35-4,40 (m, 1H), 4,22-4,24 (m, 1H), 4,15 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 1H), 3,98-4,02 (m, 1H), 3,82-3,85 (m, 1H), 3,48-3,52 (dd, 1H), 2,39-2,43 (m, 1H), 2,16-2,22 (m, 2H), 1,77-1,93 (m, 3H).</p>
<p>125 Procedimiento general A A01B19C01D05</p>	 <p>465/467</p>
<p>126</p>	
<p>127</p>	
<p>128</p>	
<p>129</p>	
<p>130 Procedimiento general M A01B36C01D05</p>	 <p>447/449</p>

<p>131 Procedimiento general M A01B37C01D05</p>	 <p>461/463 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (s, 2H), 7,32 (s, 5H), 7,17-7,27 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 1H), 6,67-6,81 (m, 1H), 4,50-4,58 (m, 2H), 3,87-4,29 (m, 4H), 3,63-3,76 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 7,53, 14,81 Hz, 3H), 3,22-3,29 (m, 1H)</p>
<p>132 Procedimiento general M A01B38C01D05</p>	 <p>523/525</p>

5 Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más estereocentros y cada estereocentro pueden existir independientemente en la configuración R o S. En una realización, los compuestos descritos en la presente están presentes en formas ópticamente activas o racémicas. Debe entenderse que los compuestos descritos en la presente abarcan formas racémicas, ópticamente activas, regioisoméricas y estereoisoméricas, o combinaciones de las mismas que poseen las propiedades terapéuticamente útiles descritas en la presente.

10 La preparación de formas ópticamente activas se logra de cualquier manera adecuada, incluyendo a modo de ejemplo no limitativo, por resolución de la forma racémica con técnicas de recristalización, síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, síntesis quiral o separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quiral. En una realización, se utiliza una mezcla de uno o más isómeros como el compuesto terapéutico descrito en la presente. En otra realización, los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos se preparan por cualquier medio, incluyendo síntesis estereoselectiva, síntesis enantioselectiva y/o separación de una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros. La resolución de los compuestos e isómeros de los mismos se logra por cualquier medio, incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, procesos químicos, procesos enzimáticos, cristalización fraccionada, destilación y cromatografía.

15 En una realización, los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente.

20 Compuestos descritos en la presente también incluyen compuestos marcados isotópicamente, en donde uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos descritos en la presente incluyen y no se limitan a ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ³⁶Cl, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P y ³⁵S. En una realización, los compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. En otra realización, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio proporcionan una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una semivida in vivo incrementada o requisitos de dosificación reducidos). En aún otra realización, la sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, es útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente se preparan por cualquier método adecuado o por procedimientos que utilizan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

30 En una realización, los compuestos descritos en la presente se marcan por otros medios, que incluyen, pero no se limitan al uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

35 Los compuestos descritos en la presente, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan utilizando técnicas y materiales descritos en la presente y tal como se describe, por ejemplo, en Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-

- 40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), marzo, Advanced Organic Chemistry 4^a Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4^a Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3^a Ed., (Wiley 1999). Métodos generales para la preparación del compuesto tal como se describe en la presente se modifican mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, para la introducción de los diversos restos encontrados en la fórmula tal como se proporciona en la presente.
- 5 Compuestos descritos en la presente se sintetizan utilizando procedimientos adecuados a partir de compuestos que están disponibles de fuentes comerciales, o se preparan utilizando procedimientos descritos en la presente.
- 10 En una realización, los grupos funcionales reactivos, tales como los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, están protegidos para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores se utilizan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitar que dichos grupos participen en reacciones químicas hasta que se separe el grupo protector. En otra realización, cada uno de los grupos protectores es extraíble por un medio diferente. Grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares cumplen el requisito de separación diferencial.
- 15 En una realización, los grupos protectores se separan mediante ácido, base, condiciones reductoras (tales como, por ejemplo, hidrogenolisis) y/o condiciones oxidativas. Grupos, tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles a los ácidos y se utilizan para proteger restos reactivos de carboxi e hidroxilo en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que se pueden separar por hidrogenolisis, y grupos Fmoc, que son lábiles a las bases. El ácido carboxílico y restos reactivos con hidroxilo están bloqueados con grupos lábiles a las bases, tales como, pero no limitados a metilo, etilo y acetilo, en presencia de aminas que están bloqueadas con grupos lábiles ácidos, tales como carbamato de t-butilo, o con carbamatos que son estables tanto frente a ácidos como bases pero hidrolíticamente separables.
- 20

Métodos de la Invención

- 25 La invención proporciona compuestos de la invención para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.
- La invención también proporciona compuestos de la invención para su uso en la erradicación de una infección por el VHB en un individuo en necesidad de la misma.
- La invención también proporciona compuestos de la invención para uso en la reducción de la carga viral asociada con una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.
- 30 La invención proporciona, además, compuestos de la invención para su uso en la reducción de la recurrencia de una infección por el VHB en un individuo en necesidad de la misma.
- La invención también proporciona compuestos de la invención para uso en la reducción del impacto fisiológico de una infección por el VHB en un individuo en necesidad de la misma.
- 35 La invención proporciona, además, compuestos de la invención para uso en la reducción, ralentización o inhibición de una infección por el VHB en un individuo en necesidad de la misma.
- La invención también proporciona compuestos de la invención para uso en la inducción de la remisión de la lesión hepática a partir de una infección por el VHB en un individuo en necesidad de la misma.
- La invención proporciona, además, compuestos de la invención para su uso en la reducción del impacto fisiológico de la terapia antiviral a largo plazo para la infección por el VHB en un individuo en necesidad de la misma.
- 40 La invención también proporciona compuestos de la invención para su uso en la erradicación de una infección por el VHB en un individuo en necesidad de la misma.
- La invención proporciona, además, compuestos de la invención para uso en el tratamiento profiláctico de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo, en donde el individuo está aquejado de una infección por VHB latente.
- 45 En una realización, los usos descritos en la presente comprenden, además, la administración de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en análogos de nucleótidos/nucleósidos, inhibidores de entrada, inhibidores de fusión y cualquier combinación de estos u otros mecanismos antivirales. En otra realización,

el compuesto de la invención y el al menos un agente terapéutico adicional se formulan conjuntamente. En aún otra realización, el compuesto de la invención y el al menos un agente terapéutico adicional se administran conjuntamente.

- 5 En una realización, el individuo es refractario a otras clases terapéuticas de fármacos contra el VHB (p. ej., inhibidores de la polimerasa del VHB, interferones, inhibidores de entrada viral, inhibidores de la maduración viral, moduladores de ensamblaje de la cápside descritos en la bibliografía, compuestos antivirales de mecanismo distinto o desconocido, y similares, o combinaciones de los mismos). En otra realización, los compuestos de la invención reducen la carga viral en un individuo que padece una infección por el VHB en mayor medida en comparación con el hecho de que otras clases terapéuticas de fármacos contra el VHB reducen la carga viral en el individuo.
- 10 En una realización, los compuestos de la invención reducen la carga viral en un individuo que padece una infección por el VHB, permitiendo así que se utilicen dosis más bajas o regímenes variables de terapias de combinación.
- En una realización, los compuestos de la invención provocan una menor incidencia de mutación viral y/o resistencia viral en comparación con otras clases de fármacos contra el VHB, permitiendo con ello una terapia a largo plazo y minimizando la necesidad de cambios en los regímenes de tratamiento.
- 15 En una realización, los compuestos de la invención aumentan la velocidad de seroconversión más allá de la de los regímenes de tratamiento actuales.
- En una realización, los compuestos de la invención aumentan y/o normalizan y/o restauran la salud normal, provocan una recuperación completa de la salud normal, restauran la esperanza de vida y/o resuelven la infección viral en el individuo en necesidad de la misma.
- 20 En una realización, los compuestos de la invención erradican el VHB de un individuo infectado con el VHB, obviando con ello la necesidad de un tratamiento a largo plazo y/o de por vida, o acortando la duración del tratamiento, y/o permitiendo la reducción en dosificación de otros agentes antivirales.
- Por consiguiente, se describe en la presente un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.
- 25 En la presente se describe un compuesto de fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el método de tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.
- En otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.
- 30 En otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula IIa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.
- En otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.
- 35 En otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una infección por VHB en un individuo en necesidad del mismo.
- En la presente se describe un compuesto de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.
- 40 Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 005 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.
- Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 010 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.
- 45 Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 044 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 045 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 091 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.

- 5 Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 092 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 098 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.

- 10 Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 099 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 100 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 107 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.

- 15 Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 108 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.

Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 109 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.

- 20 Por consiguiente, en una realización, se proporciona en la presente un compuesto 110 para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo.

Terapias de Combinación

Los compuestos de la presente invención están destinados a ser útiles en combinación con uno o más compuestos adicionales útiles para tratar la infección por el VHB. Estos compuestos adicionales pueden comprender compuestos de la presente invención o compuestos conocidos para tratar, prevenir o reducir los síntomas o efectos de una infección por el VHB. Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la polimerasa del VHB, interferones, inhibidores de entrada viral, inhibidores de la maduración viral, moduladores de ensamblaje de la cápside descritos en la bibliografía y otros agentes con mecanismos distintos o desconocidos que afectan el ciclo vital del VHB y/o afectan a las consecuencias de una Infección por el VHB.

- 30 En ejemplos no limitantes, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos (o una sal de los mismos) seleccionados del grupo que consiste en

Inhibidores de la transcriptasa inversa del VHB e inhibidores de la polimerasa de ADN y ARN, incluyendo, pero no limitados a: lamivudina (3TC, Zeffix, Heptovir, Epivir y Epivir-HBV), entecavir (Baraclude, Entavir), adefovir dipivoxil (Hepsara, Preveon, bis-POM PMEA), tenofovir fumarato de disoproxilo (Viread, TDF o PMPA);

- 35 *interferones*, incluyendo, pero no limitados a interferón alfa (IFN- α), interferón lambda (IFN- λ) e interferón gamma (IFN- γ);

inhibidores de entrada viral;

inhibidores de la maduración viral;

moduladores del ensamblaje de la cápside descritos en la bibliografía, tales como, pero no limitados a BAY 41-4109; *compuestos de mecanismos distintos o desconocidos*, tales como, pero no limitados a AT-61 ((E)-N-(1-cloro-3-oxo-1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)benzamida), AT-130 ((E)-N-(1-bromo-1-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)prop-1-en-2-il)-4-nitrobenzamida) y análogos similares.

- 45 En una realización, el agente terapéutico adicional es un interferón. El término "interferón" o "IFN" se refiere a cualquier miembro de la familia de proteínas específicas para especies altamente homólogas que inhiben la replicación viral y la proliferación celular, y modulan la respuesta inmune. Los interferones humanos se agrupan en tres clases; Tipo I, que incluye interferón alfa (IFN- α), interferón beta (IFN- β) e interferón omega (IFN- ω), Tipo II, que incluye interferón gamma (IFN- γ) y Tipo III, que incluye interferón-lambda (IFN- λ). Formas recombinantes de interferones que se han desarrollado y están disponibles comercialmente quedan abarcadas por el término "interferón" tal como se utiliza en la presente. Subtipos de interferones, tales como los interferones químicamente modificados o mutados, también quedan abarcados por el término "interferón" tal como se utiliza en la presente.

Interferones modificados químicamente incluyen interferones pegilados e interferones glicosilados. Ejemplos de interferones incluyen, pero no se limitan a interferón-alfa-2a, interferón-alfa-2b, interferón-alfa-n1, interferón-beta-1a, interferón-beta-1b, interferón-lambda-1, interferón-lambda-2 e interferón-lambda-3. Ejemplos de interferones pegilados incluyen interferón pegilado-alfa-2a e interferón pegilado alfa-2b.

- 5 En otra realización, el agente terapéutico adicional se selecciona de terapias inmunomoduladoras o inmunoestimuladoras, que incluye agentes biológicos que pertenecen a la clase de los interferones.

Además, el agente terapéutico adicional puede ser un agente de mecanismo distinto o desconocido que incluye agentes que interrumpen la función de otra u otras proteínas virales esenciales o proteínas hospedadoras requeridas para la replicación o persistencia del VHB.

- 10 En otra realización, el agente terapéutico adicional es un agente antiviral que bloquea la entrada o maduración viral o que fija como objetivo a la polimerasa del VHB, tal como inhibidores de nucleósidos o nucleótidos o no nucleós(t)idos de la polimerasa. En una realización adicional de la terapia de combinación, el inhibidor de la transcriptasa inversa y/o el inhibidor de la polimerasa de ADN y/o ARN es Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, ddA, Estavudina, Lamivudina, Abacavir, Emtricitabina, Entecavir, Apricitabina, Atevirapina, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, Tenofovir, Adefovir, PMPA, cidofovir, Efavirenz, Nevirapina, Delavirdina o Etravirina.

- 15 En una realización, el agente terapéutico adicional es un modulador de TLR, tal como un agonista de TLR-7 o un agonista de TLR-9. En una realización adicional de la terapia de combinación, el agonista de TLR-7 se selecciona del grupo que consiste en SM360320 (9-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)adenina) y AZD 8848 ([3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il) propil][3-(4-morfolinil)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo).

En cualquiera de los métodos proporcionados en la presente, el método puede comprender, además, administrar al individuo al menos una vacuna contra el VHB, un inhibidor de nucleósido del VHB, un interferón o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la vacuna contra el VHB es al menos una de Recombivax HB®, Engerix-B®, Elovac B®, GeneVac-B® o Shanvac B®.

- 25 En otro aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de la invención para uso en el tratamiento de una infección por el VHB en un individuo en necesidad del mismo, que comprende la reducción de la carga viral del VHB mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención solo o en combinación con un inhibidor de la transcriptasa inversa; y la administración adicional de una cantidad terapéuticamente efectiva de la vacuna contra el VHB. El inhibidor de la transcriptasa inversa puede ser uno de Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, ddA, Estavudina, Lamivudina, Abacavir, Emtricitabina, Entecavir, Apricitabina, Atevirapina, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, Tenofovir, Adefovir, PMPA, cidofovir, Efavirenz, Nevirapina, Delavirdina o Etravirina.

- 35 Para cualquier terapia de combinación descrita en la presente, el efecto sinérgico se puede calcular, por ejemplo, utilizando métodos adecuados, tales como la ecuación Sigmoide- $E_{máx}$ (Holford y Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453), la ecuación de la aditividad de Loewe (Loewe y Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326) y la ecuación de efecto mediano (Chou y Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55). Cada una de las ecuaciones arriba mencionadas se puede aplicar a datos experimentales para generar un gráfico correspondiente para ayudar a evaluar los efectos de la combinación de fármacos. Los gráficos correspondientes asociados con las ecuaciones a las que se alude arriba son la curva de concentración-efecto, la curva de isoblograma y la curva de índice de combinación, respectivamente.

Administración/Dosificación/Formulaciones

- 45 El régimen de administración puede afectar lo que constituye una cantidad efectiva. Las formulaciones terapéuticas pueden administrarse al paciente antes o después del inicio de una infección por el VHB. Además, varias dosis divididas, así como las dosis escalonadas pueden administrarse diaria o secuencialmente, o la dosis puede infundirse continuamente, o puede ser una inyección en bolo. Además, las dosificaciones de las formulaciones terapéuticas pueden aumentarse o disminuirse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica.

- 50 La administración de las composiciones de la presente invención a un paciente, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, puede llevarse a cabo utilizando procedimientos conocidos, en dosificaciones y durante períodos de tiempo efectivos para tratar la infección por el VHB en el paciente. Una cantidad efectiva del compuesto terapéutico, necesaria para lograr un efecto terapéutico, puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad o trastorno en el paciente; la edad, el sexo y el peso del paciente; y la capacidad

del compuesto terapéutico para tratar la infección por el VHB en el paciente. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, varias dosis divididas pueden administrarse diariamente o la dosis puede reducirse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Un ejemplo no limitativo de un intervalo de dosis eficaz para un compuesto terapéutico de la invención es de aproximadamente 1 y 5.000 mg/kg de peso corporal/por día. Un experto ordinario en la técnica podría estudiar los factores relevantes y determinar la cantidad efectiva del compuesto terapéutico sin una experimentación excesiva.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse con el fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxica para el paciente.

En particular, el nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular empleado, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos o materiales utilizados en combinación con el compuesto, la edad, el sexo, el peso, la condición, el estado general de salud y el historial médico previo del paciente que esté siendo tratado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un doctor médico, p. ej., médico o veterinario, que tenga una habilidad ordinaria en la técnica, puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores a los requeridos con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

En realizaciones particulares, es especialmente ventajoso formular el compuesto en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación tal como se utiliza en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los pacientes a tratar; conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de compuesto terapéutico calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las formas de unidad de dosificación de la invención están dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto terapéutico y el efecto terapéutico particular que se ha de lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la composición/formulación de un compuesto terapéutico de este tipo para el tratamiento de la infección por el VHB en un paciente.

En una realización, las composiciones de la invención se formulan utilizando uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir en la composición, agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes, tales como manitol y sorbitol. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina. En una realización, el portador farmacéuticamente aceptable no es DMSO solo.

En una realización, las composiciones de la invención se administran al paciente en dosis que varían de una a cinco veces al día o más. En otra realización, las composiciones de la invención se administran al paciente en un intervalo de dosificaciones que incluyen, pero no se limitan a una vez al día, cada dos días, cada tres días a una vez a la semana, y una vez cada dos semanas. Resultará fácilmente evidente para un experto en la técnica que la frecuencia de administración de las diversas composiciones de combinación de la invención variará de un individuo a otro dependiendo de muchos factores que incluyen, pero no se limitan a la edad, enfermedad o trastorno a tratar, género, salud general y otros factores. Por lo tanto, la invención no debe interpretarse como limitada a ningún régimen de dosificación particular y la dosificación precisa y la composición a administrar a cualquier paciente serán determinadas por el médico tratante, teniendo en cuenta todos los demás factores sobre el paciente.

Compuestos de la invención para la administración puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 μ g a aproximadamente 10.000 mg, aproximadamente 20 μ g a aproximadamente 9.500 mg, aproximadamente 40 μ g a

- aproximadamente 9.000 mg, aproximadamente 75 µg a aproximadamente 8.500 mg, aproximadamente 150 µg a aproximadamente 7.500 mg, aproximadamente 200 µg a aproximadamente 7.000 mg, aproximadamente 3050 µg a aproximadamente 6.000 mg, aproximadamente 500 µg a aproximadamente 5.000 mg, aproximadamente 750 µg a aproximadamente 4.000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3.000 mg, aproximadamente 10 mg a
- 5 aproximadamente 2.500 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 2.000 mg, aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 60 mg a aproximadamente 750 mg, aproximadamente 70 mg a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 80 mg a aproximadamente 500 mg, y cualquier incremento total o parcial entremedias.
- 10 En algunas realizaciones, la dosis de un compuesto de la invención es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2.500 mg. En algunas realizaciones, una dosis de un compuesto de la invención utilizada en las composiciones descritas en la presente es inferior a aproximadamente 10.000 mg, o inferior a aproximadamente 8.000 mg, o inferior a aproximadamente 6.000 mg, o inferior a aproximadamente 5.000 mg, o inferior a aproximadamente 3.000 mg, o inferior a aproximadamente 2.000 mg, o inferior a aproximadamente 1.000 mg, o
- 15 inferior a aproximadamente 500 mg, o inferior a aproximadamente 200 mg, o inferior a aproximadamente 50 mg. De manera similar, en algunas realizaciones, una dosis de un segundo compuesto (es decir, otro fármaco para el tratamiento del VHB) tal como se describe en la presente es inferior a aproximadamente 1.000 mg, o inferior a aproximadamente 800 mg, o inferior a aproximadamente 600 mg, o inferior a aproximadamente 500 mg, o inferior a aproximadamente 400 mg, o inferior a aproximadamente 300 mg, o inferior a aproximadamente 200 mg, o inferior a
- 20 aproximadamente 100 mg, o inferior a aproximadamente 50 mg, o inferior a aproximadamente 40 mg, o inferior a aproximadamente 30 mg, o inferior a aproximadamente 25 mg, o inferior a aproximadamente 20 mg, o inferior a aproximadamente 15 mg, o inferior a aproximadamente 10 mg, o inferior a aproximadamente 5 mg, o inferior a aproximadamente 2 mg, o inferior a aproximadamente 1 mg, o inferior a aproximadamente 0,5 mg, y cualquiera y todos los incrementos completos o parciales de los mismos.
- 25 En una realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica envasada que comprende un recipiente que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, solo o en combinación con un segundo agente farmacéutico; e instrucciones para utilizar el compuesto para tratar, prevenir o reducir uno o más síntomas de infección por el VHB en un paciente.
- 30 Formulaciones pueden emplearse en mezclas con excipientes convencionales, es decir, sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas, farmacéuticamente aceptables, adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, intravenosa, subcutánea, enteral o cualquier otro modo de administración adecuado, conocido en la técnica. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, p. ej., lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en tampones de presión osmótica, colorantes, aromatizantes y/o sustancias aromáticas, y similares. También se pueden combinar
- 35 cuando se desee con otros agentes activos, p. ej., otros agentes analgésicos.
- Rutas de administración de cualquiera de las composiciones de la invención incluyen oral, nasal, rectal, intravaginal, parenteral, bucal, sublingual o tópica. Los compuestos para uso en la invención pueden formularse para la administración por cualquier vía adecuada, tal como oral o parenteral, por ejemplo, transdérmica, transmucosal (p. ej., sublingual, lingual, (trans)bucal, (trans)uretral, vaginal (p. ej., trans- y peri-vaginalmente), (intra)nasal y
- 40 (trans)rectal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intragástrica, intratecal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intraarterial, intravenosa, intrabronquial, por inhalación y administración tópica.
- Composiciones y formas de dosificación adecuadas incluyen, por ejemplo, tabletas, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas de gel, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, jarabes, gránulos, gotas, parches transdérmicos, geles, polvos, gránulos, magmas, pastillas para chupar, cremas, pastas, emplastos,
- 45 lociones, discos, supositorios, aerosoles líquidos para administración nasal u oral, polvo seco o formulaciones en aerosol para inhalación, composiciones y formulaciones para administración intravesical y similares. Debe entenderse que las formulaciones y composiciones que serían útiles en la presente invención no están limitadas a las formulaciones y composiciones particulares que se describen en la presente.
- Para la aplicación oral, particularmente adecuados son tabletas, grageas, líquidos, gotas, supositorios o cápsulas,
- 50 comprimidos oblongos y cápsulas de gel. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica y este tipo de composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes farmacéuticamente inertes, no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de tabletas. Excipientes de este tipo incluyen, por ejemplo, un diluyente inerte tal como lactosa; agentes de granulación y desintegrantes tales como almidón de maíz; agentes aglutinantes tales como almidón; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Las tabletas pueden no estar recubiertas o
- 55 pueden estar recubiertas por técnicas conocidas por su elegancia o para retrasar la liberación de los ingredientes

activos. Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte.

5 Para la administración parenteral, los compuestos de la invención pueden formularse para inyección o infusión, por ejemplo, inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea, o para administración en una dosis en bolo y/o infusión continua. Se pueden utilizar suspensiones, soluciones o emulsiones en un vehículo oleoso o acuoso, que contiene opcionalmente otros agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

10 Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar utilizando no más que la experimentación de rutina, numerosos equivalentes a los procedimientos, realizaciones, reivindicaciones y ejemplos específicos descritos en la presente. Dichos equivalentes se consideraron dentro del alcance de esta invención y están cubiertos por las reivindicaciones adjuntas a la misma. Por ejemplo, debe entenderse que modificaciones en las condiciones de reacción, que incluyen pero no se limitan a los tiempos de reacción, el tamaño/volumen de la reacción y los reactivos experimentales, tales como disolventes, catalizadores, presiones, condiciones atmosféricas, p. ej., atmósfera de nitrógeno y agentes reductores/oxidantes, con alternativas reconocidas en la técnica y que no utilizan más que la experimentación de rutina, están dentro del alcance de la presente solicitud.

15 Debe entenderse que siempre que se proporcionen valores e intervalos en la presente, todos los valores e intervalos abarcados por estos valores e intervalos pretenden estar comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Además, todos los valores que caen dentro de estos intervalos, así como los límites superior o inferior de un intervalo de valores, también están contemplados por la presente solicitud.

20 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente aspectos de la presente invención. Sin embargo, de ninguna manera son una limitación de las enseñanzas o la divulgación de la presente invención tal como se establece en la presente.

EJEMPLOS

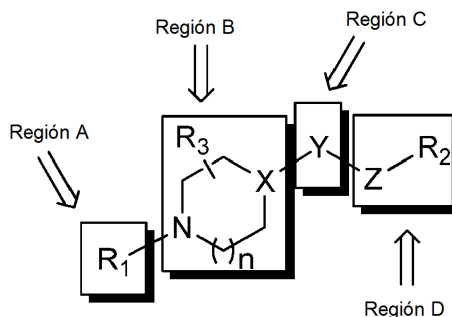
25 La invención se describe ahora con referencia a los siguientes Ejemplos. Estos Ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y la invención no se limita a estos Ejemplos, sino que abarca todas las variaciones que son evidentes como resultado de las enseñanzas proporcionadas en la presente.

Materiales:

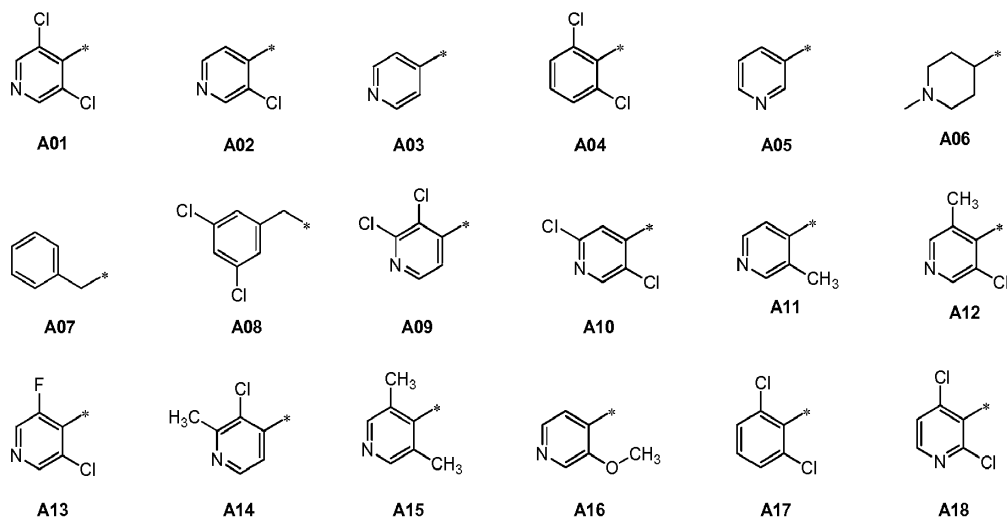
A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida y resinas se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación.

30

Diseño General de la Colección

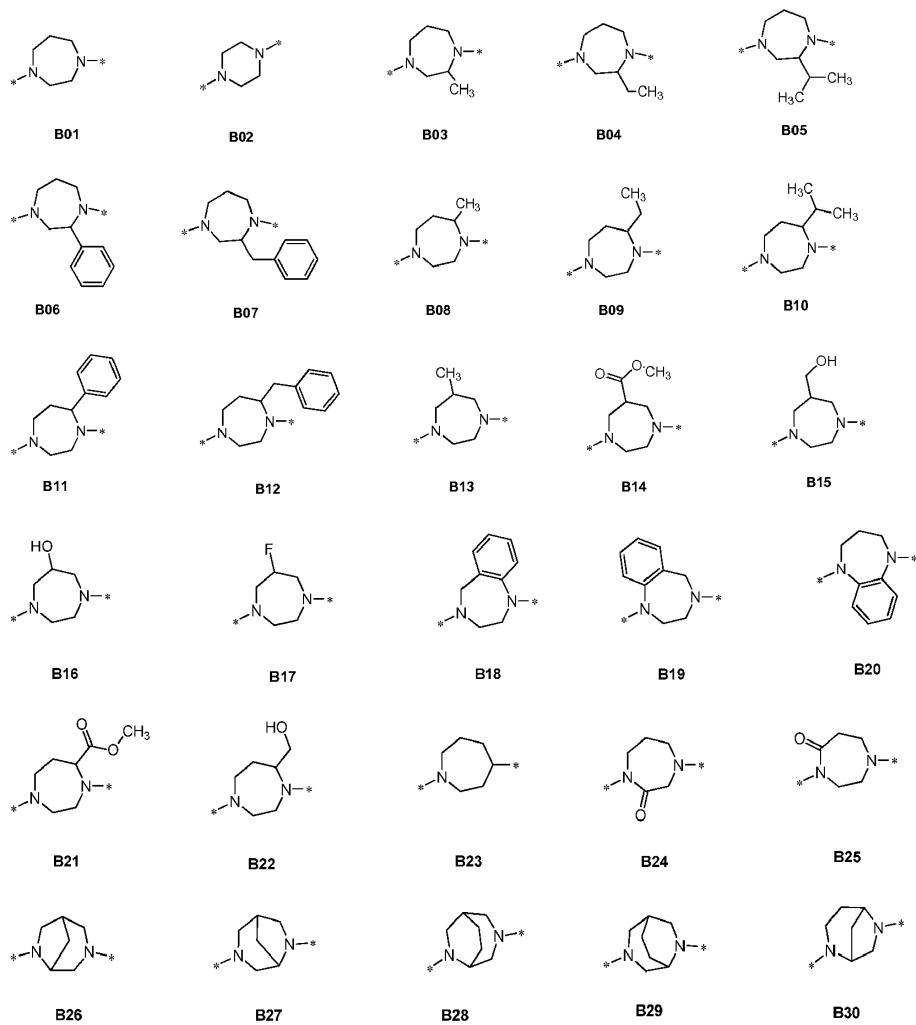


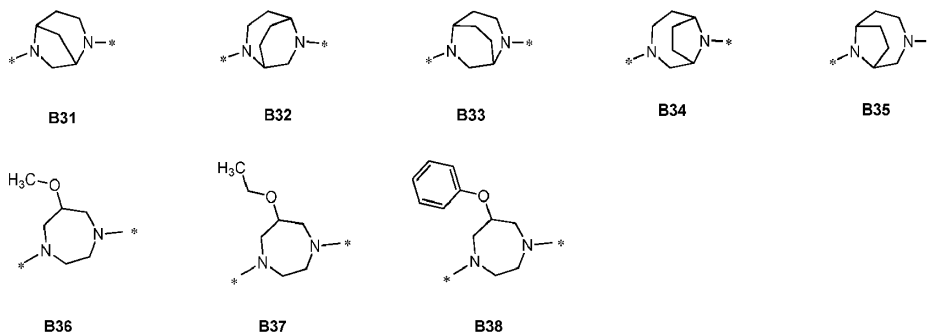
Región A:



Los compuestos A04, A06, A07, A08 y A17 de la Región A se describen por referencia.

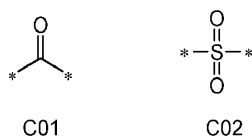
5 **Región B:**





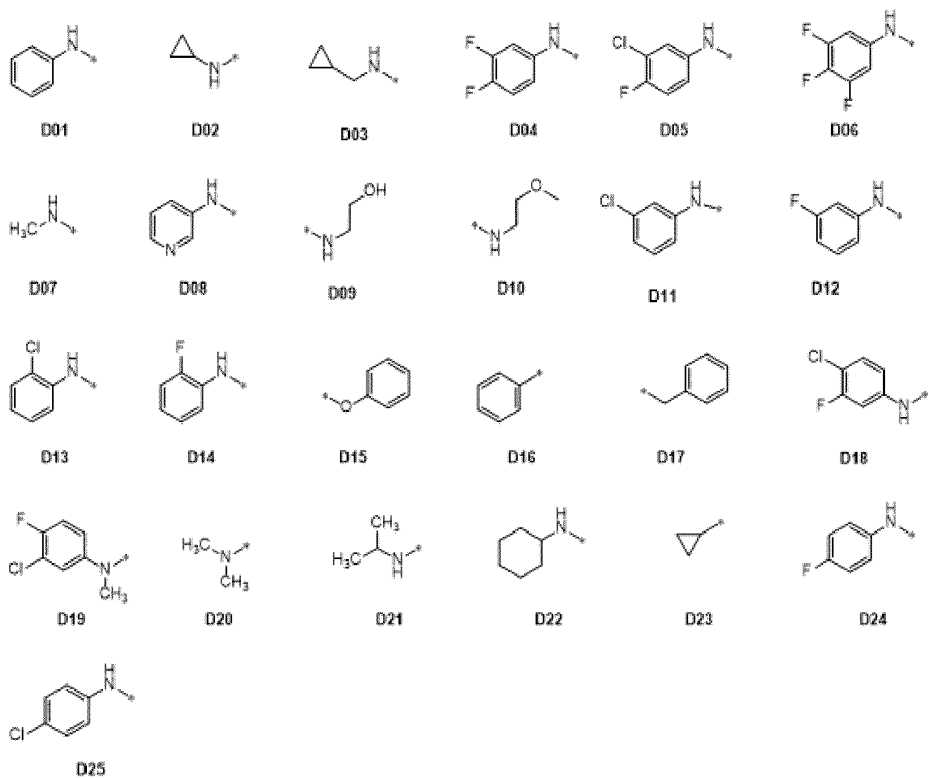
Los compuestos B02, B23, B24 y B25 de la Región B se describen como referencia.

Región C:



5

Región D:

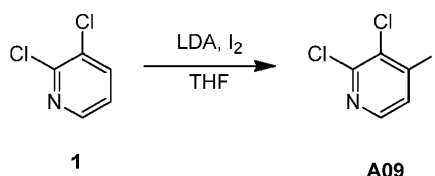


Los compuestos D01, D02, D03, D07, D08, D09, D10, D15, D16, D17, D20, D21, D22 y D23 de la Región D se describen solo como referencia.

Parte I Síntesis de Compuestos Intermedios (Regiones A y B)

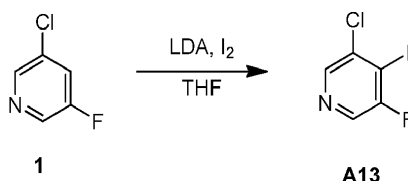
15 1 Preparación de compuestos intermedios de la Región A

1.1 Preparación de A09



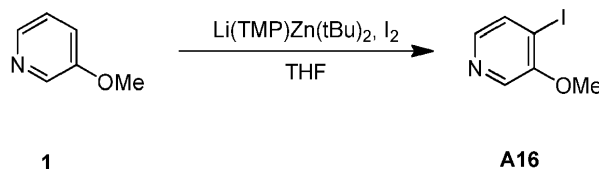
5 A una solución de LDA en THF seco (40 mmol, 50 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió gota a gota una solución de **compuesto 1** (5,0 g, 34,0 mmol) en THF (30 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Luego se añadió gota a gota una solución de I_2 (10 g, 40 mmol) en THF (10 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió NH_4Cl acuoso (50 mL) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EA (acetato de etilo) (300 mL). La capa orgánica combinada se secó y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 50:1) para dar el producto, **A09** (4,3 g, 46,5 %) en forma de un sólido blanco. LCMS: 274/276 [M + 1].

1.2 Preparación de A13



10 A una solución de LDA en THF seco (12 mmol, 20 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió gota a gota una solución de **compuesto 1** (1,3 g, 1,0 mmol) en THF (30 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Luego se añadió gota a gota una solución de I_2 (3,8 g, 1,5 mmol) en THF (10 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió NH_4Cl acuoso (50 mL) para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EA (300 mL). La capa orgánica combinada se secó y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 50:1) para dar el producto, **A13** (2,1 g, rendimiento: 84%). LCMS: 258/260 [M + 1].

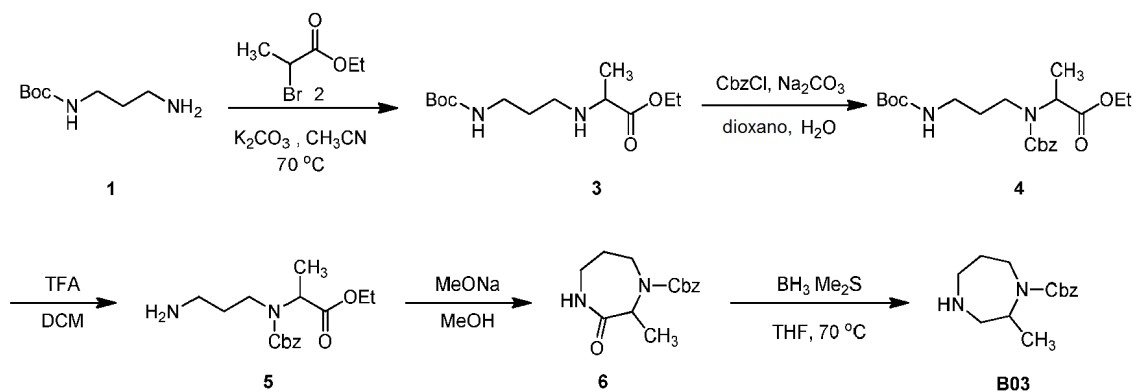
1.3 Preparación de A16



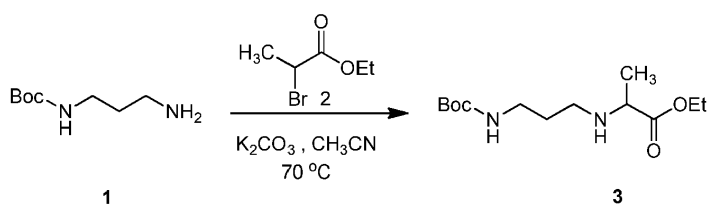
20 ZnCl_2 (540 mg, 4 mmol) se disolvió en THF (10 mL) y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bajo atmósfera de N_2 . Se añadió t-BuLi (5,6 mL, 8 mmol) gota a gota y la solución se dejó agitar a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 40 min. En un vial separado que contenía TMPH (4 mmol) y THF (10 mL) se añadió n-BuLi (4 mmol) gota a gota a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y la solución se dejó agitar durante 40 min alcanzando la t.a. Luego, la solución de LiTMP se introdujo en la solución in situ de t-Bu₂Zn a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se agitó durante 30 min y se calentó gradualmente a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió **Compuesto 1** (436 mg, 4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. Luego, la mezcla se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió I_2 (1 g, 4 mmol) en THF (10 mL) y se agitó durante 1 h. Se añadió una solución al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y la mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto en bruto, y se purificó en columna para dar el producto, **A1**. (185 mg, rendimiento: 19%). LCMS: 236 [M + 1].

2 Preparación de compuestos intermedios de la Región B

30 Preparación de B03



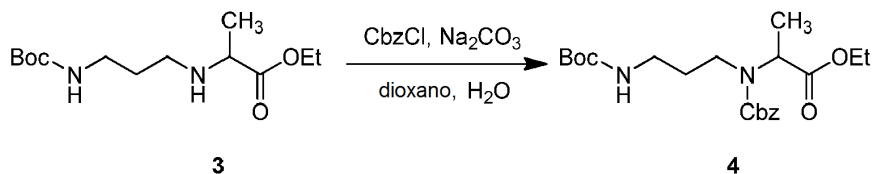
2.1 Preparación de compuesto 3



5 A una solución de **compuesto 1** y K_2CO_3 (4,2 g, 30 mmol) (3,8 g, 22 mmol) en CH_3CN (100 mL) se añadió **compuesto 2** (3,6 g, 20 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 2:1) para dar el **compuesto 3** en forma de un aceite incoloro (2,7 g, 50,2%).

LCMS: 275 [M + 1].

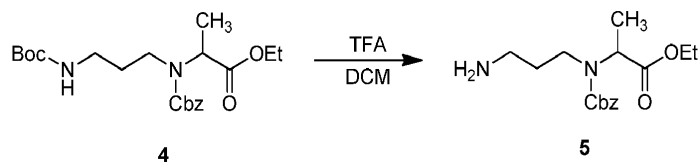
2.2 Preparación de compuesto 4



10 A una solución de **compuesto 3** (2,7 g, 10 mmol) y Na_2CO_3 (2,1 g, 20 mmol) en dioxano (30 mL) y agua (30 mL) se añadió CbzCl (1,93 g, 11 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se extrajo con EA (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 8:1) para dar el **compuesto 4** en forma de un aceite incoloro (4,1 g, 100%).

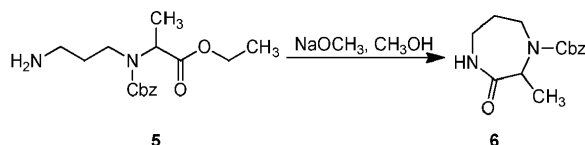
LCMS: 409 [M + 1].

2.3 Preparación de compuesto 5



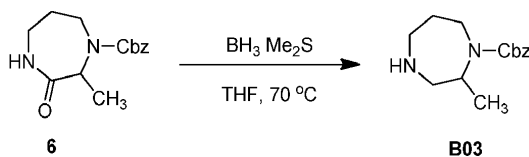
20 A una solución de **compuesto 4** (4,1 g, 10 mmol) en DCM (30 mL) se añadió CF_3CO_2H (30 mL). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se ajustó a pH 8 con $NaHCO_3$ saturado, y después se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío para dar **compuesto 5** en forma de un aceite incoloro (3,1 g, 100%) que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS: 309 [M + 1].

2.4 Preparación de compuesto 6



5 A una solución de **compuesto 5** (3,1 g, 10 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió NaOCH₃ (1,62 g, 30 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se neutralizó con HCl 1 N y se concentró en vacío. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar **compuesto 6** en forma de un aceite incoloro (2,1 g, rendimiento: 79%). LCMS: 309 [M + 1].

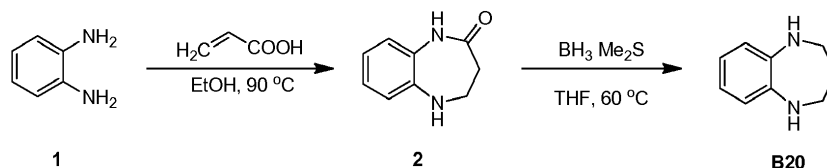
2.5 Preparación de B03



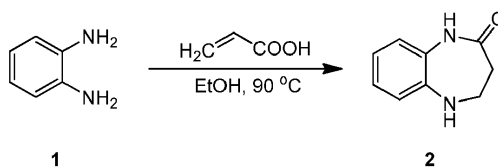
10 **Compuesto 6** (1,3 g, 5 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y después se añadió BH₃-Me₂S (1 mL, 10 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 5 h. Se añadió HCl 2 N (3 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 30 min. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para dar **compuesto B03** en forma de un sólido amarillo (750 mg, rendimiento: 60,2%). LCMS: 249 [M + 1].

15

Preparación de B20

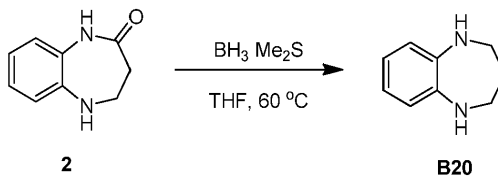


2.6 Preparación de compuesto 2



20 Una solución de **compuesto 1** (10,8 g, 100 mmol) y ácido acrílico (10,8 g, 150 mmol) en EtOH (300 mL) se calentó a 90 °C durante 24 h. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 2:1) para dar **compuesto 2** en forma de un sólido amarillo (6,9 g, rendimiento: 42,5%). LCMS: 163 [M + 1].

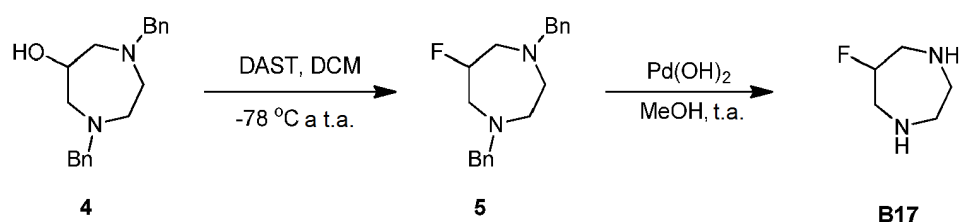
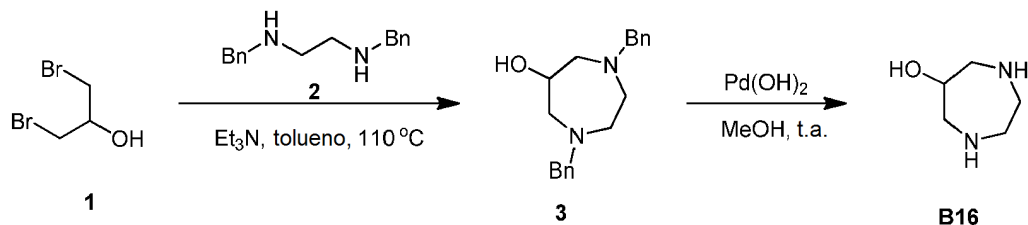
2.7 Preparación de compuesto B20



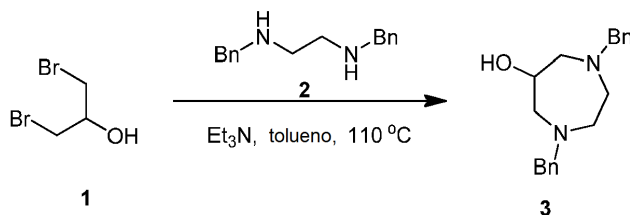
25 A una solución de **compuesto 2** (3,3 g, 20 mmol) en THF (50 mL) se añadió BH₃-Me₂S (3 mL, 30 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel

de sílice (PE:EA = 1:1) para dar **B20** en forma de un sólido amarillo (2,1 g, rendimiento: 73,9%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 6,85-6,71 (m, 4 H), 3,09 - 2,97 (m, 4 H), 1,95 - 1,86 (m, 2 H). LCMS: 149 [M + 1].

Preparación de B16 / 17

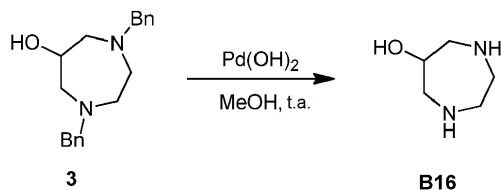


5 2.8 Preparación de compuesto 3



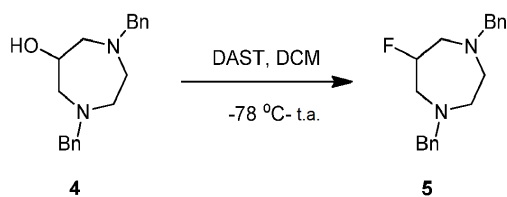
A una solución de **compuesto 1** (12,37 g, 56,5 mmol) y **compuesto 2** (13,56 g, 56,5 mmol) en tolueno (800 mL) se añadió Et_3N (17,17 g, 170 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 2:1) para dar **compuesto 3** en forma de un sólido amarillo (6,9 g, 41,2%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ ppm: 7,47-7,21 (m, 10 H), 3,87 - 3,61 (m, 5 H), 2,97 - 2,41 (m, 8 H). LCMS: 297 [M + 1].

2.9 Preparación de B16



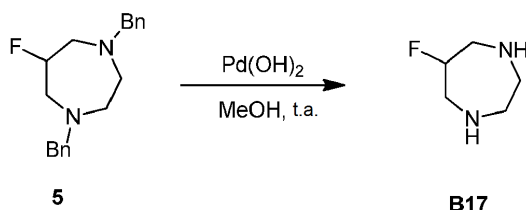
Una mezcla de **compuesto 3** (2,2 g, 7,5 mmol) y $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (500 mg) en MeOH (80 mL) se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de globo de H_2 . El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado **B16** (0,8 g, 100%) en forma de un aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOD): δ ppm: 3,89 - 3,71 (m, 1 H), 2,97 - 2,63 (m, 8 H).

20 2.10 Preparación de compuesto 5



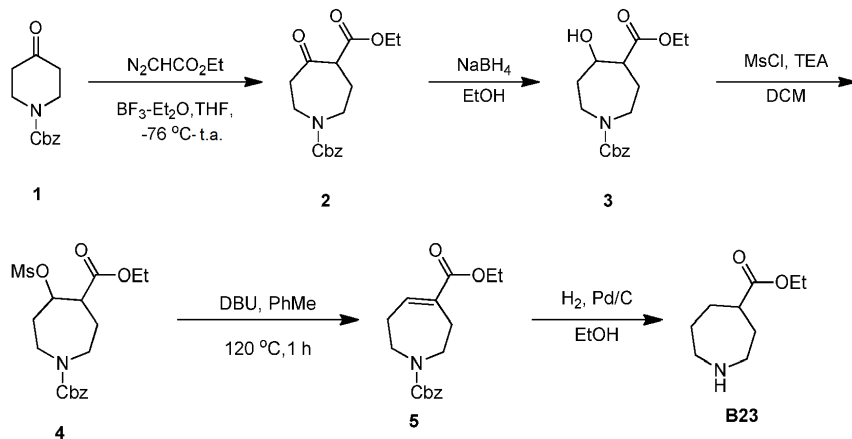
5 A una solución de **compuesto 4** (2,97 g, 10 mmol) en DCM (50 mL) se añadió DAST (1,94 g, 12 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó de nuevo a $20\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con NaHCO_3 (50 mL) y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1) para dar **compuesto 5** en forma de un sólido blanco (2,3 g, 77,2%). LCMS: 299 [M + 1].

2.11 Preparación de B17



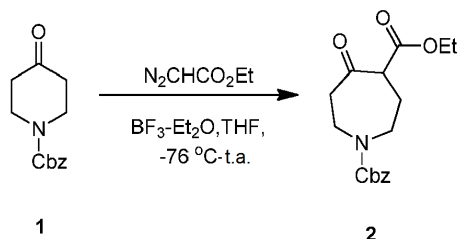
10 A una mezcla del **compuesto 5** (1,5 g, 5 mmol) en MeOH (80 mL), se añadió $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (500 mg). La mezcla se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de globo de H_2 . El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado **B17** (510 mg, 98%) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, MeOD): δ ppm: 4,51-4,11 (m, 1 H), 2,97 - 2,63 (m, 8 H).

Preparación de B23 (referencia)



15

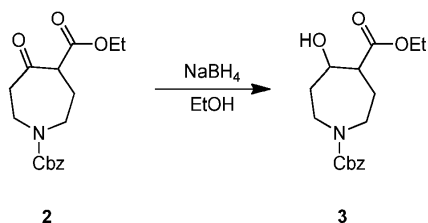
2.12 Preparación de compuesto 2



20 A una solución de **compuesto 1** (15,0 g, 64,5 mmol) en THF (130 mL) se añadió $\text{N}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$ (8,79 mL, 84,0 mmol) y seguido por $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (8,1 mL, 64,5 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h y luego se calentó nuevamente a $25\text{-}30\text{ }^\circ\text{C}$ durante otra 1 h para dar una solución amarilla clara. A la mezcla se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de K_2CO_3 hasta que no se observó desprendimiento de gas. La mezcla se

concentró para separar los disolventes. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 mL x 4). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 30:1 a PE:EA = 12:1) para dar el **compuesto 2** deseado (14,8 g, 70,4%) en forma de un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): ppm δ: 7,45-7,31 (m, 5H), 5,23-5,06 (m, 2H), 4,29-4,17 (m, 2H), 3,98 - 3,70 (m, 3H), 3,69 - 3,36 (m, 6H), 2,97 - 2,43 (m, 2H), 2,18 - 1,98 (m, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,38 - 1,23 (m, 4H). LCMS: 320 [M + 1].

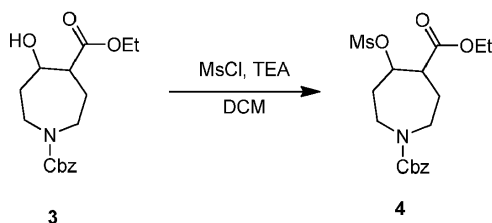
2.13 Preparación de compuesto 3



A una solución de **Compuesto 2** (5,0 g, 15,6 mmol) en EtOH (50 mL) se añadió NaBH₄ (237 mg, 6,24 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. La mezcla se neutralizó con HCl ac. 1 N. La mezcla se concentró en vacío para separar EtOH. La capa acuosa se extrajo con DCM (50 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se concentró en vacío para dar **compuesto 3** (4,9 g, 97%) en forma de un aceite amarillo.

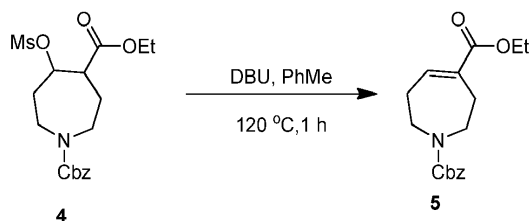
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 7,43-7,30 (m, 5H), 5,22-5,09 (m, 2H), 4,31-4,11 (m, 3H), 3,84 - 3,60 (m, 2H), 3,54 - 3,38 (m, 4H), 3,37 - 3,00 (m, 1H), 2,66 - 2,48 (m, 1H), 2,43 - 2,24 (m, 1H), 2,20 - 1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,67 (m, 3H), 1,38 - 1,23 (m, 3H). LCMS: 322 [M + 1].

2.14 Preparación de compuesto 4



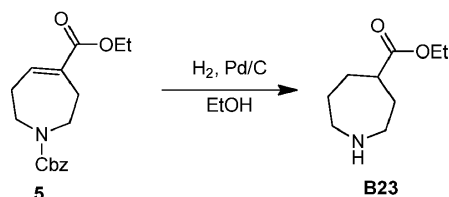
A una solución de **Compuesto 3** (5,0 g, 15,6 mmol) y TEA (6,3 g, 62,4 mmol) en DCM (50 mL) se añadió MsCl (5,34 g, 46,8 mmol) a 0 °C, y se agitó a 25 °C bajo N₂ durante 16 h. La mezcla se lavó con H₂O (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el **compuesto 4** deseado (6,5 g en bruto, aceite amarillo) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

2.15 Preparación de compuesto 5



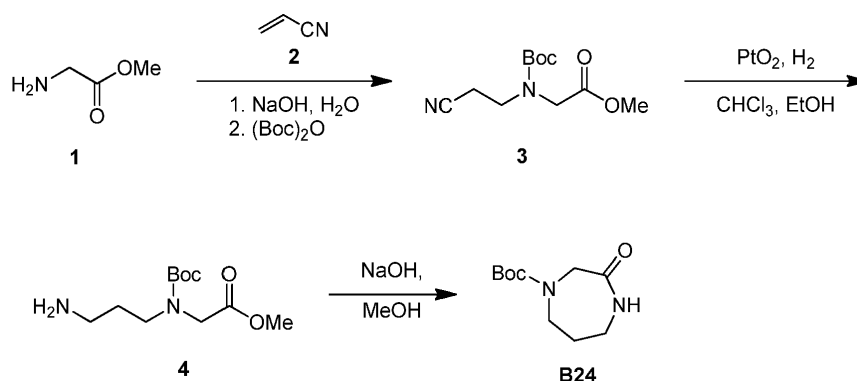
Una solución de **compuesto 4** (6,5 g, 16,3 mmol) y DBU (3,72 g, 24,5 mmol) en tolueno (50 mL) se agitó a 120 °C durante 5 h. La TLC monitoreó que la reacción era completa. La mezcla se ajustó a pH 6 con HCl ac. (1 N). Luego, la mezcla se concentró para separar disolventes. El residuo se disolvió en DCM (60 mL), y se lavó con H₂O. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (PE:EA = 50:1 a PE:EA = 20:1) para dar **compuesto 5** (2,1 g, 43%) en forma de un aceite amarillo. LCMS: 304 [M + 1].

2.16 Preparación de B23 (referencia)

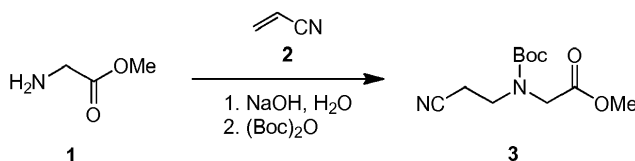


Una mezcla de **compuesto 5** (2,1 g, 6,9 mmol) y Pd/C (0,4 g) en EtOH (25 mL) se agitó a 25 °C bajo H₂ (50 psi, 3,51 kg/cm²) durante 24 h. La mezcla se filtró y los filtrados se concentraron para dar el producto **B23** deseado (1,1 g, 91%) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4,24 - 4,08 (m, 2H), 3,51 - 3,34 (m, 1H), 3,32 - 3,03 (m, 3H), 3,01 - 2,80 (m, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 2,20 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 1H), 1,27 (m, 4H)

Preparación de B24 (referencia)

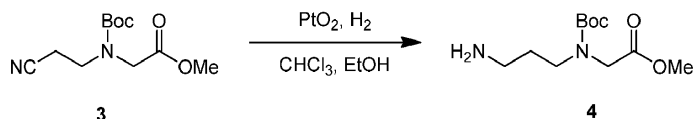


2.17 Preparación del compuesto 3



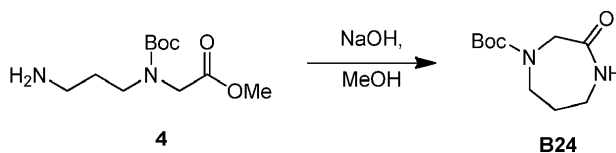
A una solución de **compuesto 1** (5,0 g, 40,0 mmol) y NaOH (1,8 g, 45,0 mmol) en H₂O (80 mL) se añadió **compuesto 2** (2,5 g, 50,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 3 h y luego se enfrió a 25 °C. Se añadió (Boc)₂O (10,5 g, 50,0 mmol) y la mezcla se continuó agitando durante 16 h. La mezcla formada se diluyó con agua y se extrajo con EA (100 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea para dar el producto deseado (5,5 g, 57%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4,03 (s, 2H), 3,78 - 3,77 (m, 3H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 1,51 - 1,45 (m, 9 H)

2.18 Preparación de compuesto 4



A una solución de **compuesto 3** (2,8 g, 11,6 mmol) en EtOH-CHCl₃ (90 mL/2 mL) se añadió PtO₂ (560 mg). La mezcla formada se hidrogenó a 25 °C durante 16 h bajo una presión de 50 psi (3,51 kg/cm²) de una atmósfera de H₂. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se utilizó en la siguiente etapa directamente (2,8 g, 98%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8,45-8,43 (m, 2H), 3,91 - 3,89 (m, 2H), 3,76 - 3,73 (m, 3H), 3,51 - 3,48 (m, 2H), 3,21 - 3,19 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 9H).

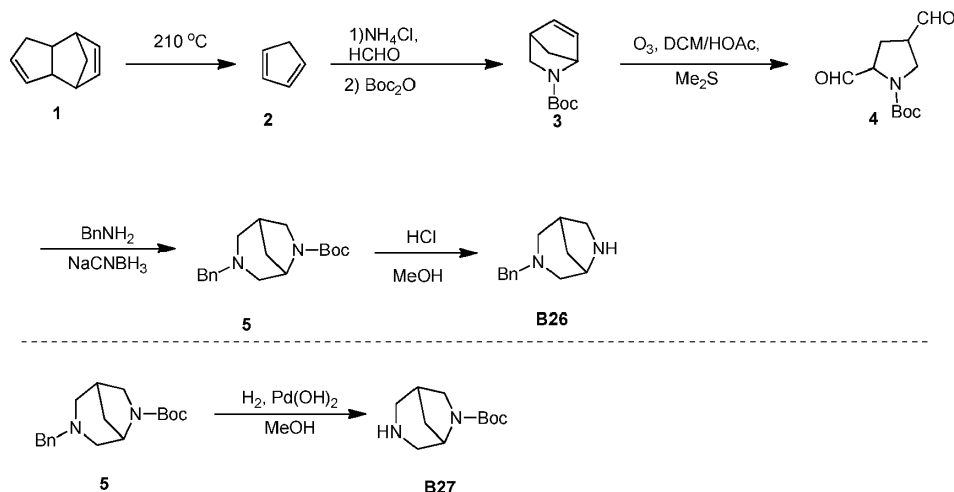
2.19 Preparación de B24 (referencia)



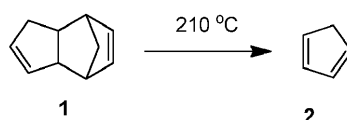
Una solución de **compuesto 4** (2,3 g, 9,3 mmol) en MeOH (20 mL) y NaOH (3 N, 4 mL) se agitó a 25 °C durante 2 h. La TLC monitoreó que la reacción era completa. La mezcla se diluyó con EA (150 mL) y se lavó con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar el producto **B24** deseado (1,25 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 4,10 - 4,05 (m, 2H), 3,60 - 3,58 (m, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 1,91 - 1,85 (m, 2H), 1,63 - 1,45 (m, 9H).

5

Preparación de B26/27

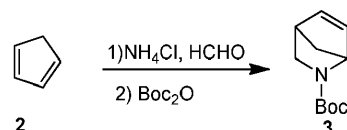


2.20 Preparación de compuesto 2



10 **Compuesto 1** (80,4 g) se despolimerizó a 210 °C y la mezcla se destiló en vacío (210 °C, 0,1 MPa) para proporcionar un producto puro (68,4 g, 84,5%) en forma de un líquido incoloro.

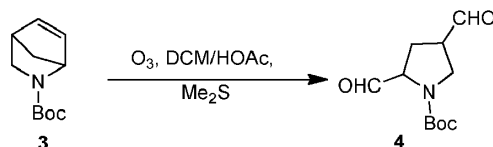
2.21 Preparación de compuesto 3



15 Una solución de NH₄Cl (167 g, 3,09 mol) en agua (500 mL) se añadió a formalina acuosa (125 mL, 1,54 mmol). Se añadió **compuesto 2** recién destilado (720 mg, 2 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 días. La mezcla se basificó mediante NaOH 1M hasta pH alrededor de 9 y se añadió Boc₂O (224 g, 1,03 mmol). Luego, la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se extrajo con (PE:EA = 5:1) y la capa orgánica se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por destilación, seguido de cromatografía para dar el producto puro, **compuesto 3** (9,1 g, 4,5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 6,26 (s, 1H), 4,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,30 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

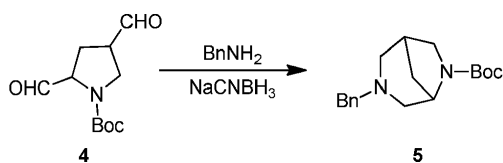
20

2.22 Preparación de compuesto 4



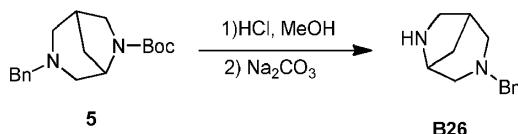
25 Una corriente de O₃ se burbujeó a través de una solución de **compuesto 3** (8,0 g, 41 mmol) en CH₃CO₂H (21 mL) y DCM (350 mL) a -50 ~ 60 °C hasta que la solución se volvió azul. El exceso de O₃ se separó con O₂ y Me₂S (7,7 mL) se añadió gota a gota a la solución. La mezcla se dejó calentar gradualmente a t.a. y se agitó durante 16 h bajo N₂. La solución se concentró y el residuo se utilizó para la siguiente etapa directamente.

2.23 Preparación de compuesto 5



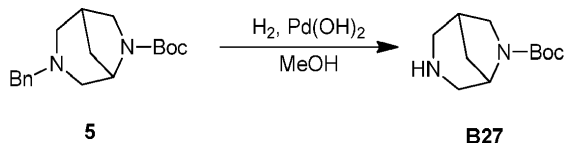
5 En un baño de hielo, a una solución de **compuesto 4** (40 g, 41 mmol) en MeOH (210 mL) se añadieron BnNH₂ (10,5 mL, 98 mmol) y NaBH₃CN. Después, la mezcla se agitó a t.a. bajo N₂ durante la noche. Una solución acuosa de NaHCO₃ se añadió a la mezcla de reacción y el componente volátil se evaporó en vacío. El residuo se extrajo con EA (400 mL x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía para dar el producto deseado (8,0 g, 65%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 7,27-7,31 (m, 4H), 7,23-7,25 (m, 1H), 3,91-4,04 (m, 1H), 3,43-3,62 (m, 3H), 3,28-3,36 (m, 1H), 3,01-3,21 (m, 1H), 2,76-2,85 (m, 1H), 2,31-2,35 (m, 1H), 2,26 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2,01 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 1,83-1,94 (m, 2H), 1,54 (s, 4H), 1,42 (s, 5H).

2.24 Preparación de B26



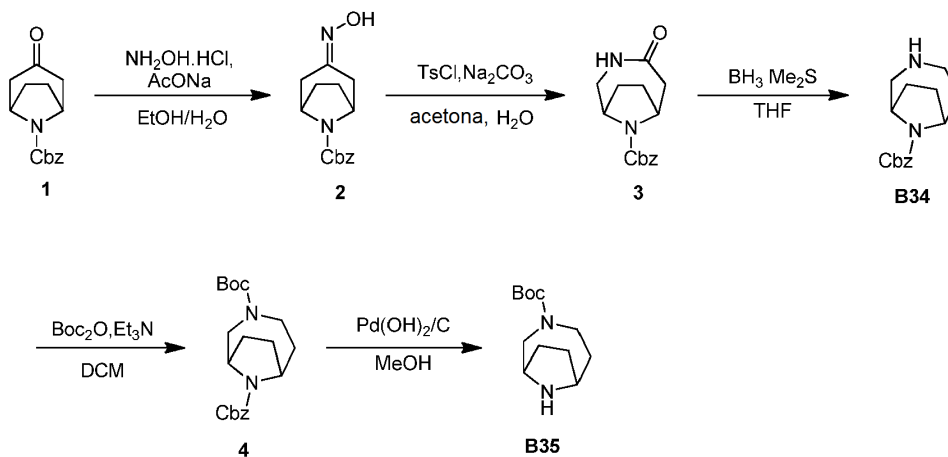
10 **Compuesto 5** (1,0 g, 3,3 mmol) se trató con HCl-MeOH 4 M (20 mL). Luego, la mezcla se agitó a t.a. durante 0,5 h y se evaporó en vacío. El residuo se utilizó para la siguiente etapa directamente.

2.25 Preparación de B27

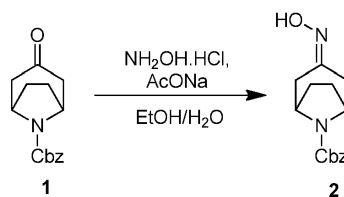


15 A una solución de **compuesto 5** (450 mg, 1,49 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (150 mg). La mezcla se agitó bajo un globo de H₂ a t.a. durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto **B27** deseado en forma de un aceite (260 g, 82,2%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 3,88-4,02 (d, *J* = 54,8 Hz, 1H), 3,33-3,47 (m, 2H), 2,80-3,01 (m, 3H), 2,63-2,67 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,22-2,25 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

20 Preparación de B34/35

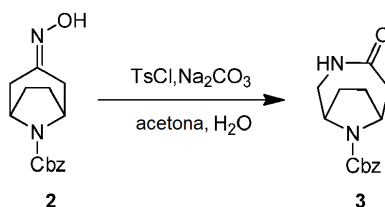


2.26 Preparación de compuesto 2



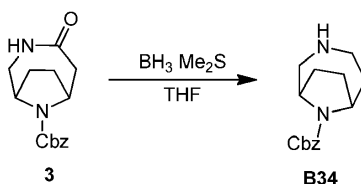
A una solución de **compuesto 1** (8,6 g, 33,2 mmol) y AcONa (8,1 g, 99,6 mmol) en EtOH (170 mL) y H₂O (9 mL) se añadió NH₂OH HCl (11,4 g, 165 mmol). Luego la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se extrajo con EA (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ y se concentró para dar el producto bruto, que se utilizó para la siguiente etapa directamente (8,9 g, 97%).

5 2.27 Preparación de compuesto 3



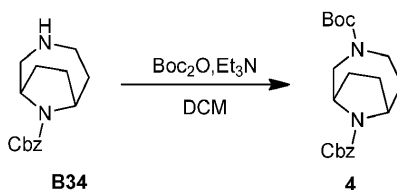
10 A una solución de **compuesto 2** (9,4 g, 34,3 mmol) en acetona (100 mL) se añadió una solución de Na₂CO₃ (10,9 g, 103 mmol) en H₂O (60 mL), seguido de una solución de TosCl (9,8 g, 51,6 mmol) en acetona (50 mL). Luego la mezcla se agitó a 75 °C durante 4 h. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se extrajo con DCM (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró en vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía para dar el producto deseado (8,4 g, 89%).

2.28 Preparación de B34



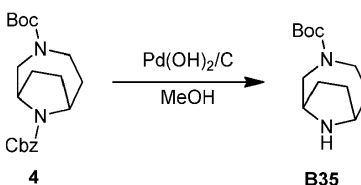
15 En un baño de hielo, a una solución de **compuesto 3** (7,4 g, 27 mmol) en THF (100 mL) se añadió gota a gota BH₃·Me₂S (12,1 mL, 121 mmol). Luego, la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se inactivó con MeOH y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en HCl 2 M (160 mL) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se basificó con Na₂CO₃ a un pH de alrededor de 9. La mezcla se extrajo con DCM y la capa orgánica se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía para dar el producto **B34** deseado (4,0 g, 56,9%). LCMS: 261,0 [M + 1].

20 2.29 Preparación de compuesto 4



A una solución de **B34** (2,0 g, 7,7 mmol) y Et₃N (1,16 g, 11,5 mmol) en DCM (20 mL) se añadió Boc₂O (2,0 g, 9,2 mmol). Luego, la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto puro en forma de aceite (2,3 g, 83%).

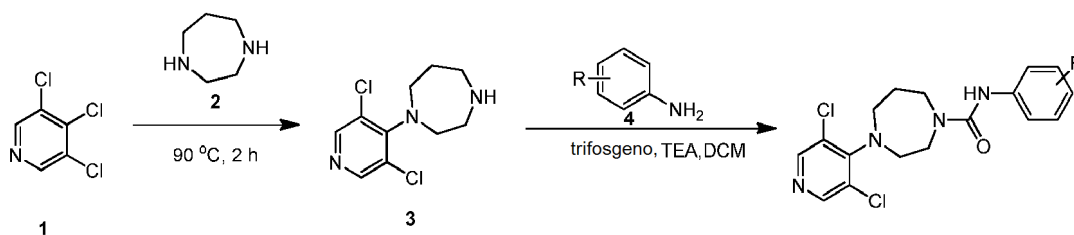
25 2.30 Preparación de B35



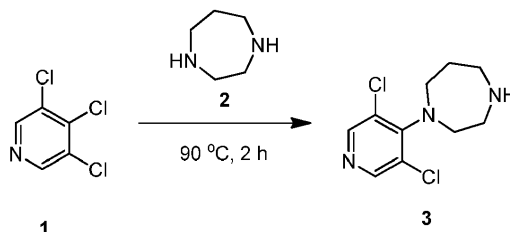
A una solución de **compuesto 4** (1,88 g, 5,2 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió Pd(OH)₂/C (210 mg). La mezcla se agitó bajo un globo de H₂ a t.a. durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar **compuesto 3** deseado en forma de un aceite (260 g, 82,2%). LCMS: 227 [M + 1].

30 Parte II Procedimiento General para los Objetivos

Procedimiento general A :

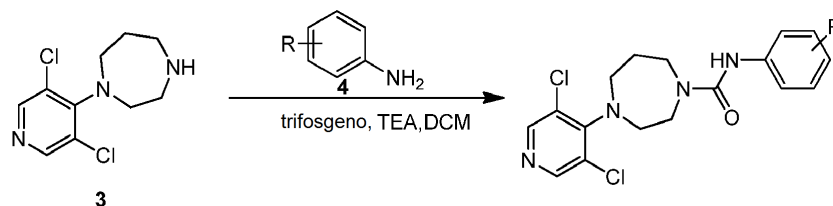


3.1 Preparación de compuesto 3

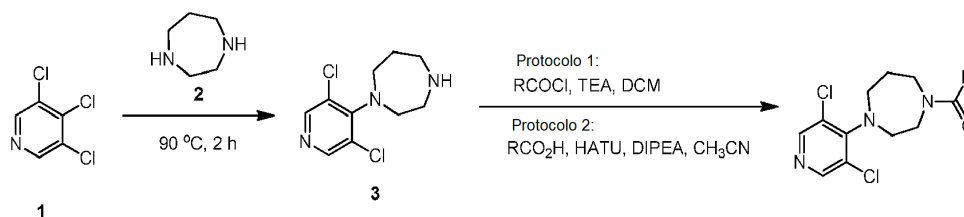


- 5 **Compuesto 1** (5,00 g, 27,50 mmol) y **compuesto 2** (13,75 g, 137,50 mmol) se combinaron sin disolvente y la mezcla se agitó a 90-100 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (250 mL) y se lavó con NH₄Cl (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante gel de cromatografía sobre sílice para dar el producto deseado (5,80 g, 72%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8,43 (s, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,09 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

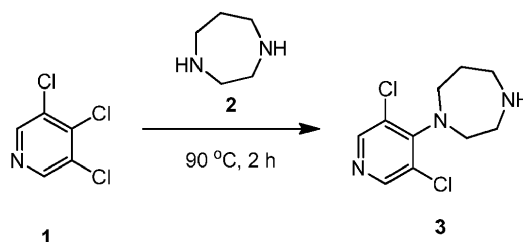
3.2 Preparación de A01B01C01D



- 10 A una solución de **compuesto 4** (0,40 mmol) y Et₃N (202 mg, 2,00 mmol) en DCM (10 mL) se añadió trifosgeno (72 mg, 0,24 mmol). Después de agitar la mezcla durante 5 minutos, se añadió **compuesto 3** (98 mg, 0,40 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 min. El disolvente se separó y el residuo se purificó por prep-HPLC (FA) para dar el producto deseado.

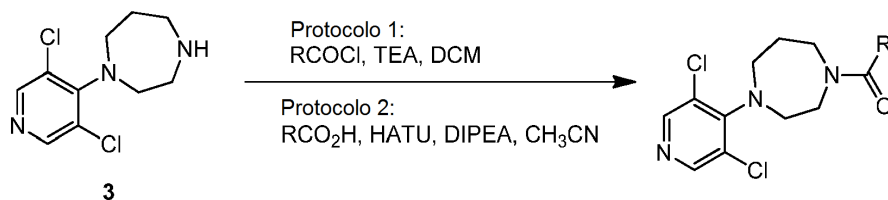
15 Procedimiento general B:

3.3 Preparación de compuesto 3



Compuesto 3 se preparó como se describe en la sección 3.1 del Procedimiento general A.

3.4 Preparación de A01B01C01R

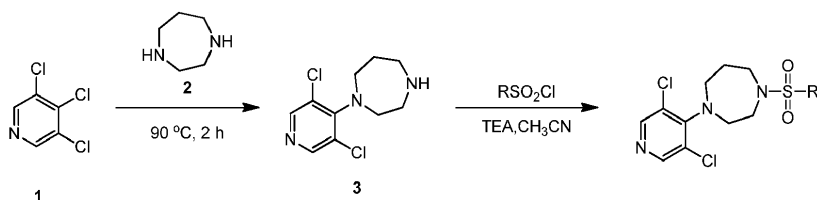


Protocolo 1:

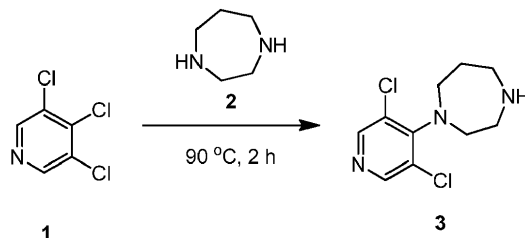
5 A una solución de **compuesto 2** (98 mg, 0,40 mmol) y Et₃N (81 mg, 0,80 mmol) en DCM (2 mL) se añadió cloruro de acilo (0,40 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 min. El disolvente se separó y el residuo se disolvió en CH₃CN, que se purificó mediante prep-HPLC (FA) para dar el producto deseado.

Protocolo 2:

10 A una solución de **compuesto 3** (55 mg, 0,40 mmol) y DIPEA (77 mg, 0,60 mmol) en CH₃CN (2 mL) se añadió HATU (198 mg, 0,52 mmol) bajo N₂. Después de agitar la mezcla a t.a. durante 30 min, se añadió ácido carboxílico (0,40 mmol) y se agitó durante otros 30 min. La mezcla se diluyó con EA (50 mL) y se lavó con agua (20 mL x 2). La capa orgánica se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (FA) para dar el producto deseado.

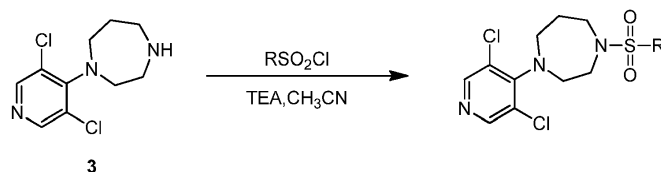
Procedimiento general C:

15 3.5 Preparación de compuesto 3

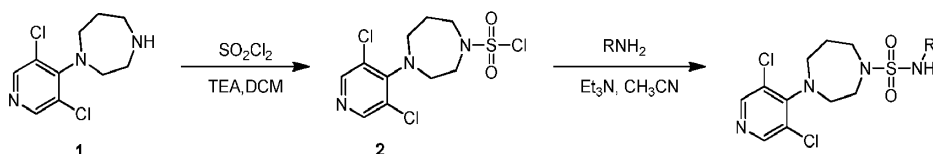


Compuesto 3 se preparó tal como se describe en 3.1 del **Procedimiento general A**.

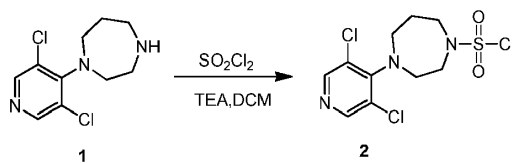
3.6 Preparación de A01B01C02R



20 A una solución de **compuesto 3** (98 mg, 0,40 mmol) y Et₃ N (81 mg, 0,80 mmol) en CH₃CN (4 mL) se añadió RSO₂Cl (0,40 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 min. Se purificó por prep-HPLC (FA) para dar el producto deseado.

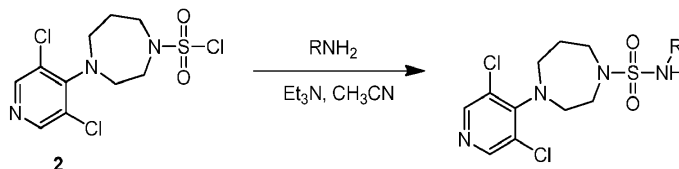
Procedimiento general D:

3.7 Preparación de compuesto 2



A $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, a una solución de **compuesto 1** (2,78 g, 11,30 mmol) y Et_3N (2,29 g, 22,70 mmol) en DCM (50 mL) se añadió SO_2Cl_2 (3,06 g, 22,7 mmol) bajo N_2 . Luego, la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (200 mL). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto (3,39 g, 96,7%).

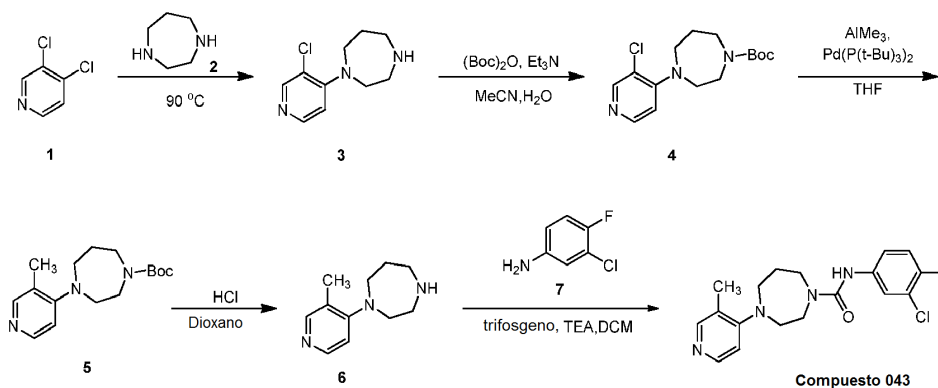
5 3.8 Preparación de compuestos 031-038 y 052 (A01B01C02R)



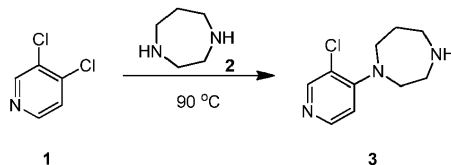
A una solución de RNH_2 (0,35 mmol) y Et_3N (58 mg, 0,58 mmol) en CH_3CN (4 mL) se añadió **compuesto 2** (100 mg, 0,29 mmol) y la reacción se agitó a t.a. La reacción se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ para las aminas y anilinas no reactivas. Se utilizó LCMS para controlar la finalización de la reacción. La mezcla se purificó por prep-HPLC (FA) para dar el producto deseado.

10

Procedimiento general E:

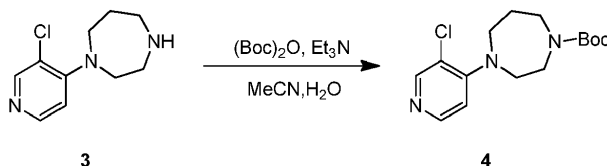


3.9 Preparación del compuesto 3



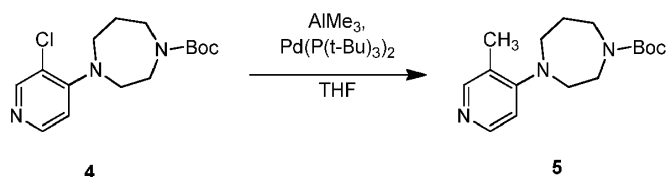
15 Una mezcla de **compuesto 1** (1,5 g, 10 mmol) y **compuesto 2** (5,0 g, 50 mmol) se calentó a $90\text{-}100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (250 mL) y se lavó con NH_4Cl (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se concentró para dar el producto en bruto, que se utilizó en la siguiente etapa directamente.

3.10 Preparación del compuesto 4



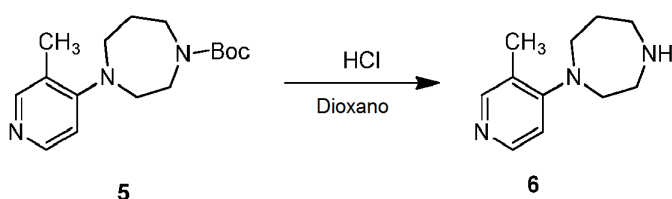
20 A una solución de **compuesto 3** (468 mg, 2,21 mmol) en $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 mL/2 mL) se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (703 mg, 3,32 mmol) seguido de Et_3N (1,02 g, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $26\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 h, la mezcla se concentró en vacío y se extrajo con EA, se secó sobre Na_2SO_4 . El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 20:1$) para dar el producto (467 mg, 74,4%) en forma de un aceite pardo. LCMS: 312/314 [M + 1].

3.11 Preparación de compuesto 5



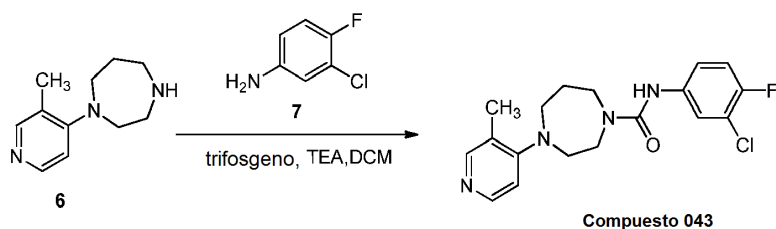
5 A una solución de **compuesto 4** (467 mg, 1,5 mmol) y Pd(P(t-Bu)₃)₂ (115 mg, 0,225 mmol) en THF (5,0 mL) se añadió AlMe₃ (2,0 M, 1,13 mL) en una porción a 26 °C bajo N₂. La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl y se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se lavó con Na₂CO₃ ac. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 40:1) para dar el producto (306 mg, 69,8%) en forma de un aceite pardo. LCMS: 292 [M + 1].

3.12 Preparación de compuesto 6



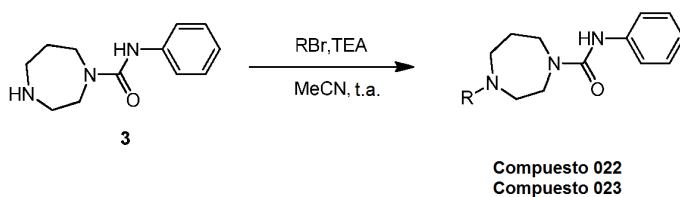
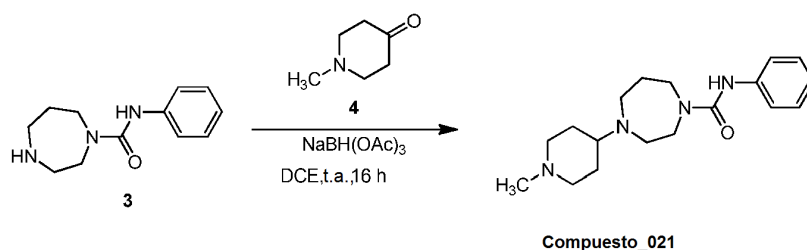
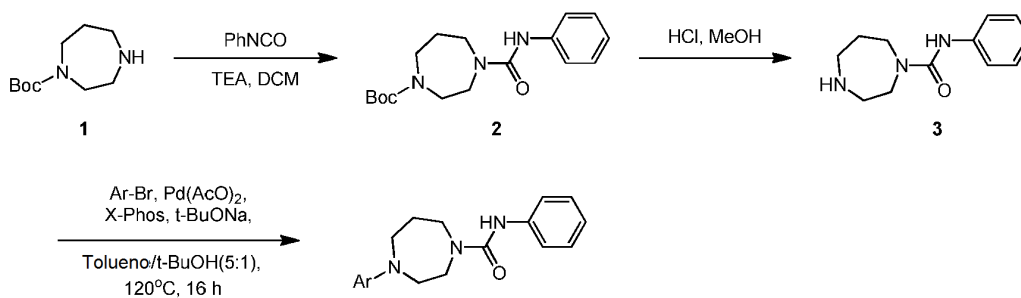
10 A una solución de **Compuesto 5** (306 mg, 1,05 mmol) en DCM (10,0 mL) se añadió HCl/dioxano (10 mL) y se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se concentró en vacío para dar el producto (199 mg, 99%) en forma de un aceite pardo. LCMS: 192 [M + 1].

3.13 Preparación de compuesto 043

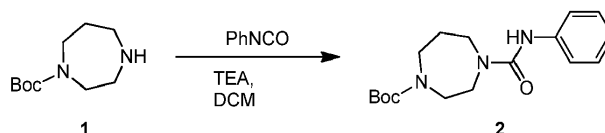


15 A una solución de **compuesto 7** (73 mg, 0,50 mmol) y Et₃N (255 mg, 2,5 mmol) en DCM (10 mL) se añadió trifosgeno (90 mg, 0,3 mmol). Después de agitar la mezcla durante 5 min, se añadió **compuesto 6** (90 mg, 0,50 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 min. El disolvente se separó y el residuo se purificó mediante prep-HPLC (FA) para dar el producto deseado (54 mg, 30%). LCMS: 363/365 [M + 1].

20 Procedimiento general F:

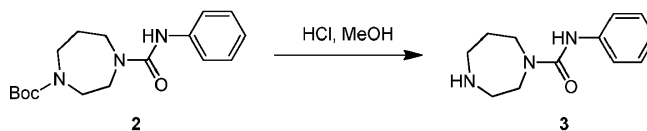


3.14 Preparación de compuesto 2



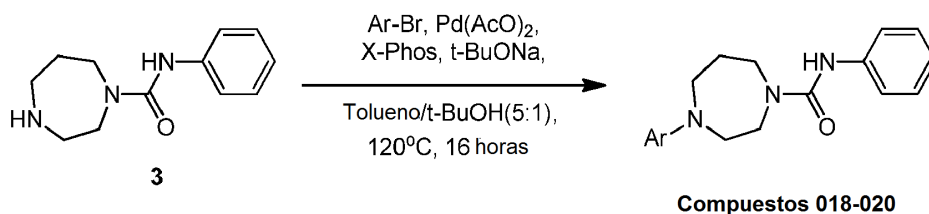
- 5 A una solución de **compuesto 1** (2 g, 10 mmol) y TEA (2 g, 20 mmol) en DCM (40 mL) se le añadió PhNCO (1,19 g, 10 mmol) a 0 °C, y la mezcla se mezcló se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró en vacío para dar **compuesto 2** en forma de un aceite incoloro. (2,5 g, rendimiento: 78%). LCMS: 320 [M + 1].

3.15 Preparación del compuesto 3



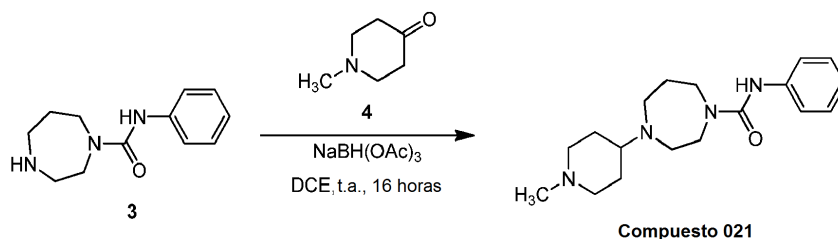
- 10 **Compuesto 2** (638 mg, 2 mmol) se trató con HCl 4 N en metanol (10 mL) y se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla se concentró en vacío para dar una sal de HCl (500 mg, 99%).

3.16 Preparación de compuestos 018-020 (referencia)



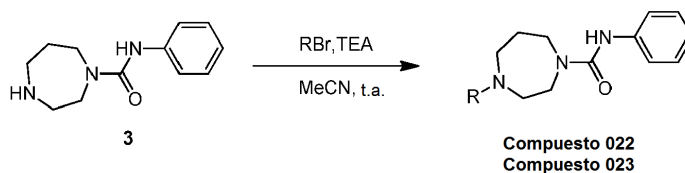
- 5 A una solución de **compuesto 3** (0,6 mmol) y ArBr (0,66 mmol) en Tolueno/t-BuOH (6 mL, 5:1) se añadió Pd(OAc)₂ (0,03 mmol), X-Phos (0,06 mmol) y t-BuONa (0,72 mmol), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró en vacío para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (FA) para dar el producto deseado.

3.17 Preparación de compuesto 021 (referencia)



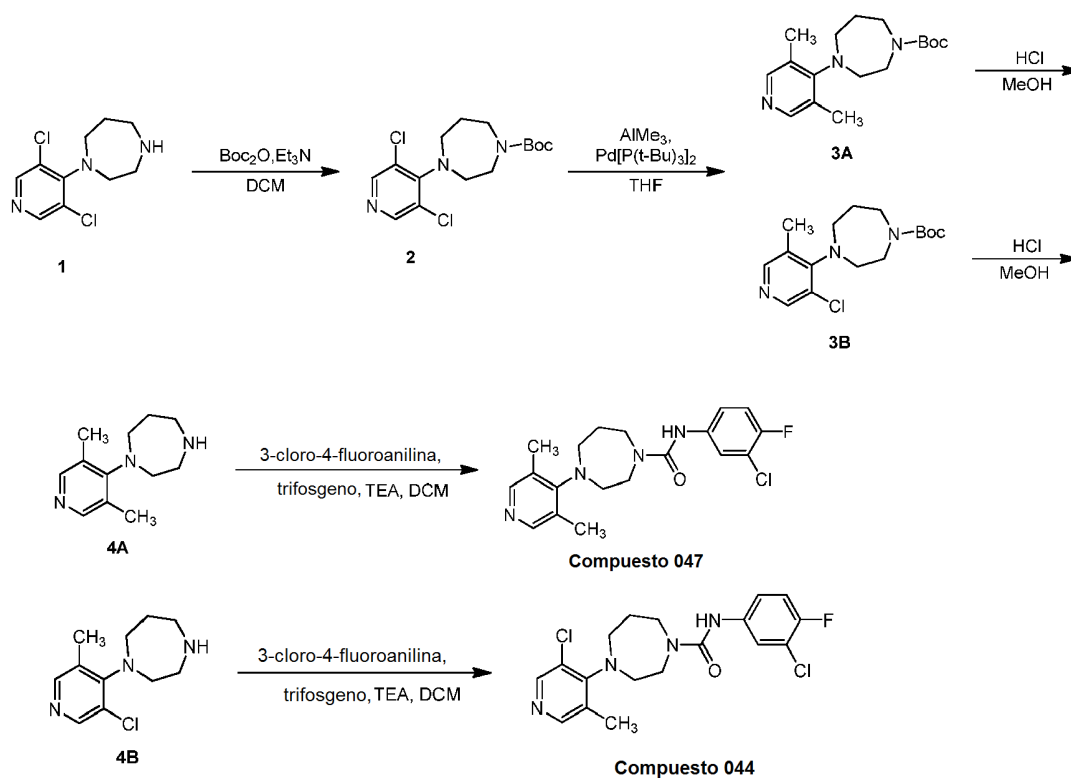
- 10 A una solución de **compuesto 3** (0,6 mmol) y **compuesto 4** (0,72 mmol) en DCE (5 mL) se añadió NaBH(OAc)₃ (1,2 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h bajo una atmósfera de N₂. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EA (50 mL x 3). La fase orgánica se concentró en vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por prep-HPLC (FA) para dar el producto **compuesto 021** deseado en forma de un sólido blanco. (22 mg, rendimiento: 11%). LCMS: 317 [M + 1].

3.18 Preparación de Compuestos 022 y 023 (referencia)

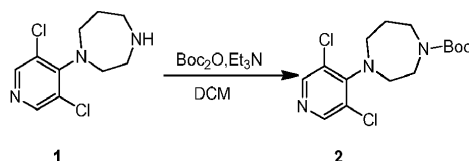


- 15 A una solución de **compuesto 3** (0,6 mmol) y TEA (1,2 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió RBr (0,66 mmol), y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL) y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró en vacío para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (FA) para dar el producto deseado.

Procedimiento general G:

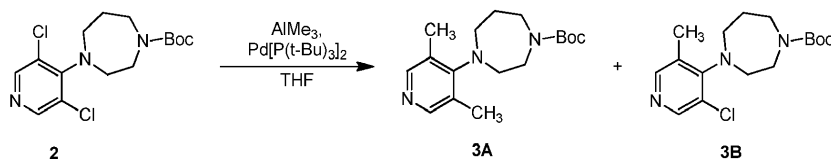


3.19 Preparación de compuesto 2



- 5 A una solución de **compuesto 1** (1,0 g, 4,0 mmol) y Et₃N (0,49 g, 4,8 mmol) en DCM (10 mL) se añadió Boc₂O (1,14 g, 5,2 mmol). Luego, la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto puro (1,38 g, 98,5%).

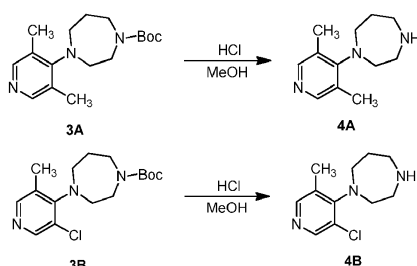
3.20 Preparación de compuesto 3A y 3B



- 10 A una solución de **compuesto 1** (345 mg, 1,0 mmol) en THF (5 mL) se añadieron AlMe₃ (0,77 mg, 1,54 mmol) y Pd[P(t-Bu)₃]₂ (79 mg, 0,15 mmol) bajo N₂. Luego, la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se vertió en Na₂CO₃ acuoso y se extrajo con EA (50 mL x 2). La capa orgánica se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar **3A** (207 mg, 68%). LCMS: 306 [M + 1].

- 15 A una solución de **compuesto 2** (345 mg, 1,0 mmol) en THF (5 mL) se añadieron AlMe₃ (0,4 mL, 0,8 mmol) y Pd[P(t-Bu)₃]₂ (79 mg, 0,15 mmol) bajo N₂. Luego, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se vertió en Na₂CO₃ acuoso y se extrajo con EA (50 mL x 2). La capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar **3B** (33 mg, 10%). LCMS: 326 [M + 1].

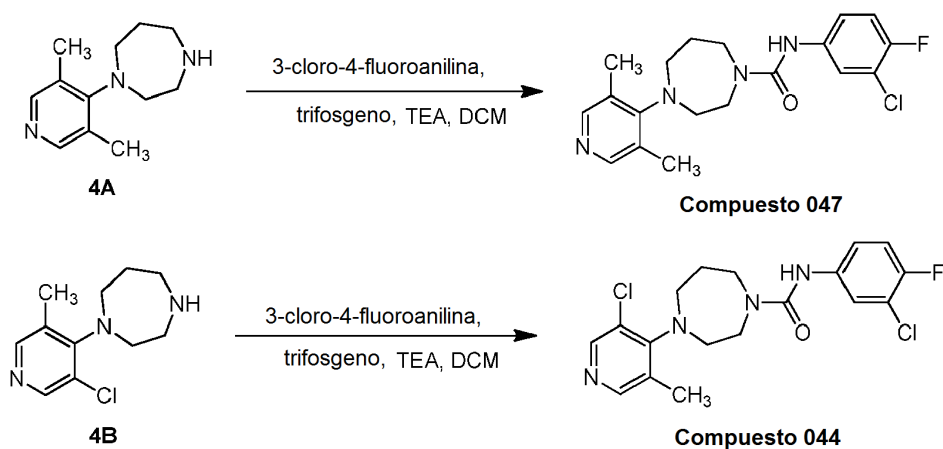
3.21 Preparación de compuesto 4A y 4B



5 Se añadió HCl-MeOH 4 M (15 mL) a **compuesto 3A** (207 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó entonces a t.a. durante 1 h. El disolvente se evaporó para dar **compuesto 4A** en forma de un residuo que se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Compuesto 4B se preparó a partir de **compuesto 3B** con un procedimiento similar al de **compuesto 4A** a partir de **compuesto 3A**, y se utilizó para la siguiente etapa directamente.

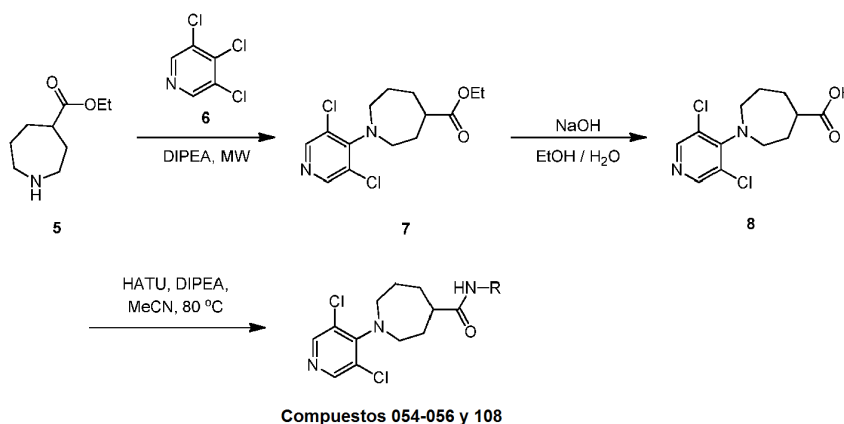
3.22 Preparación de Compuestos 047 y 044



10 A una solución de 3-cloro-4-fluoroanilina (55 mg, 0,38 mmol) y Et₃N se añadió trifosgeno (171 mg, 1,70 mmol) en DCM (10 mL) (61 mg, 0,20 mmol). Después de agitar la mezcla durante 2 min, se añadió **compuesto 4A** (82 mg, 0,34 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 min. El disolvente se separó y el residuo se disolvió en CH₃CN, que se purificó mediante prep-HPLC (FA) para dar el producto deseado, **compuesto 047** (44 mg, 34%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ ppm: 8,19 (s, 2H), 7,56 (dd, *J* = 2,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,24 (s, 6H), 1,98 (m, 2H).

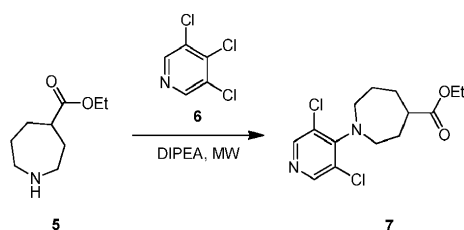
15 **Compuesto 044** se preparó a partir de **compuesto 4B** con un procedimiento similar al de preparar **compuesto 047** a partir de **compuesto 4A**. (Rendimiento: 7 mg, 18%). LCMS: 397 [M + 1].

Procedimiento general H:



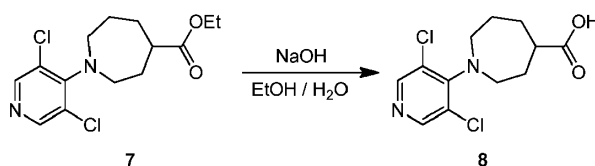
20

3.23 Preparación de compuesto 7



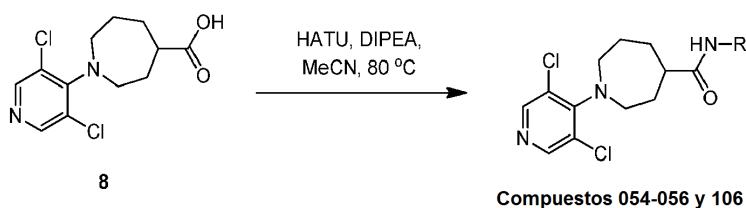
5 Una mezcla de **compuesto 5** (650 mg, 3,8 mmol), **compuesto 6** (650 mg, 3,6 mol) y DIPEA (981 mg, 7,6 mol) en NMP (10 mL) se irradió a 180 °C durante 0,5 h por microondas. La mezcla se diluyó con EA (100 mL) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea para dar el producto deseado (370 mg, 31%). LCMS: 317/319 [M + 1].

3.24 Preparación de compuesto 8



10 Una mezcla de **compuesto 7** (370 mg, 1,2 mmol) y NaOH (71 mg, 1,8 mmol) en EtOH/H₂O (5/1, mL) se agitó a 85 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl (2 N) a pH = 5 y se extrajo con EA (100 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se utilizó para la siguiente etapa directamente (320 mg, 95%). LCMS: 289/291 [M + 1].

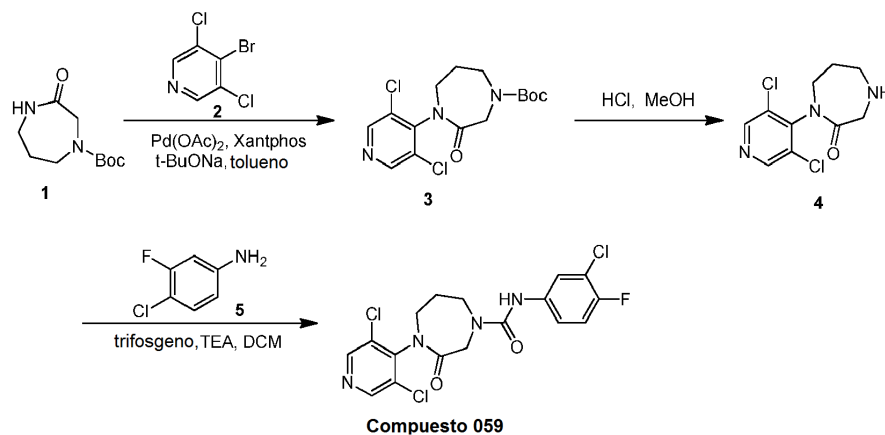
3.25 Preparación de Compuestos 054-056 y 106 (referencia)



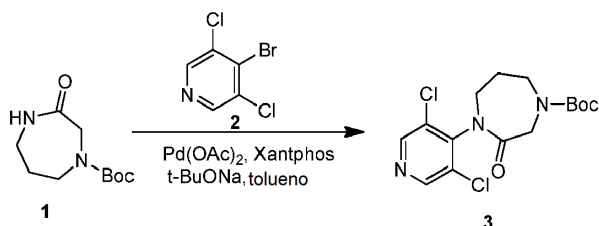
15 A una solución de **Compuesto 8** (100 mg, 0,35 mmol), HATU (158 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (67 mg, 0,52 mmol) en MeCN (4 mL) se añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (55 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por prep-HPLC para dar el producto deseado, **compuesto 055** (99 mg, 69%). LCMS: 416,0 / 418,0 [M + 1].

Compuestos 054, 056 y 106 se prepararon siguiendo el mismo procedimiento utilizado para preparar **compuesto 055**.

20 Procedimiento general I:

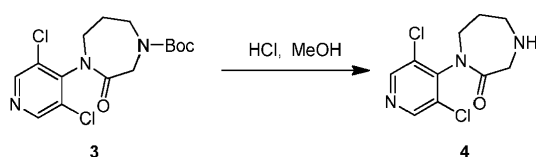


3.26 Preparación de compuesto 3



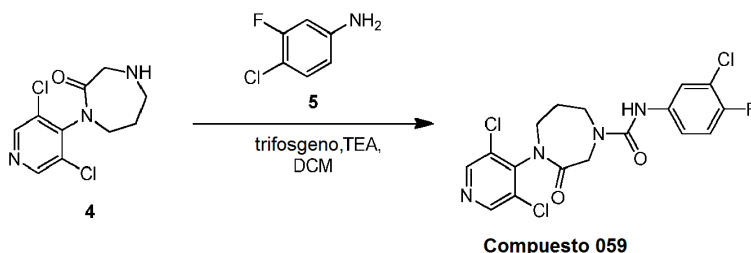
- 5 Una mezcla de **compuesto 1** (600 mg, 2.7 mmol), **compuesto 2** (600 mg, 2.8 mmol), Pd(OAc)₂ (90 mg, 0.4 mmol), Xantphos (460 mg, 0.8 mmol) y t-BuONa (510 mg, 5.3 mmol) en tolueno (50 mL) se calentó a 115 °C durante 16 h bajo N₂. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en vacío. El residuo se diluyó con EA (150 mL) y se lavó con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de resolución instantánea para dar el producto deseado, **compuesto 3** (190 mg, 20%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 8,59 (s, 2H), 4,28-4,26 (m, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 4H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

3.27 Preparación de compuesto 4



- 10 A una solución de **compuesto 3** (190 mg, 0.53 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió HCl / MeOH (4 N, 5 mL), y se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla formada se concentró para dar el producto bruto, que se utilizó en la siguiente etapa directamente (156 mg, 100%).

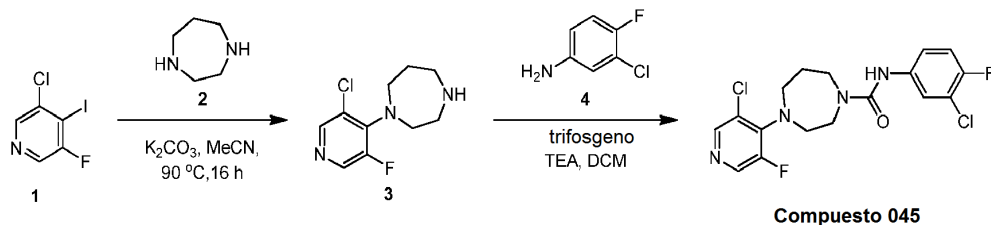
3.28 Preparación de Compuesto 059



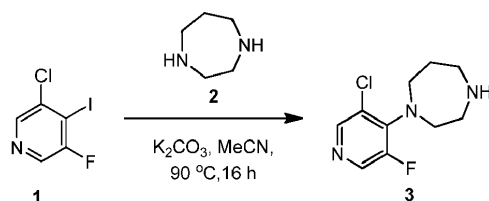
- 15 A una solución de **compuesto 4** (50 mg, 0,17 mmol) en DCM (15 mL) se añadió TEA (0,5 mL, 3,5 mmol) y trifosgeno (31 mg, 0,10 mmol) a 0 °C bajo N₂. Después de agitar durante 5 min, se añadió **compuesto 5** (25 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC para dar el producto deseado (42,11 mg, 58%). LCMS: 431/433 [M + 1].

- 20 **Compuestos 057 y 058** se prepararon siguiendo el mismo procedimiento que se utiliza para preparar **compuesto 059**.

Procedimiento general J:

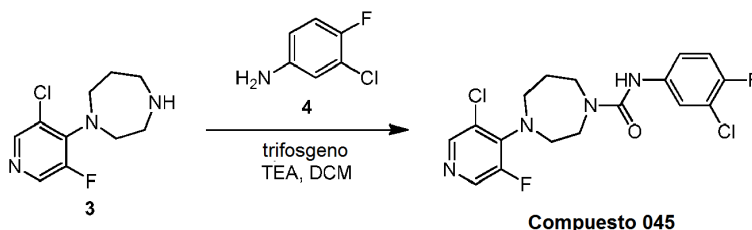


3.29 Preparación del compuesto 3



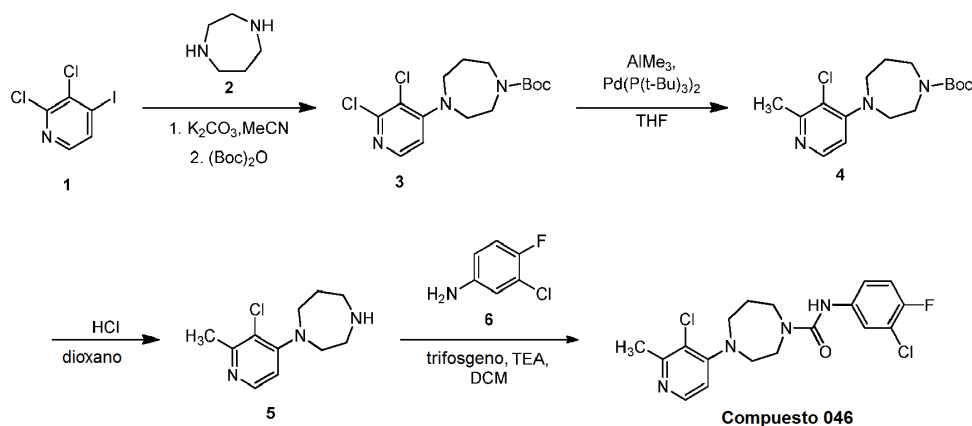
5 A una solución de **compuesto 1** (200 mg, 0,78 mmol) y K_2CO_3 (214 mg, 1,56 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió **compuesto 2** (234 mg, 2,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con EA (30 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto bruto, y se purificó en columna para dar el producto (130 mg, rendimiento: 73%). LCMS: 230/232 [M + 1].

3.30 Preparación de Compuesto 045



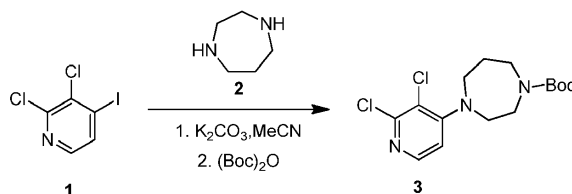
10 A una solución de **compuesto 3** (46 mg, 0,2 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (202 mg, 2 mmol) y trifosgeno (36 mg, 0,12 mmol) a 0 °C bajo N_2 . Después de agitar durante 5 min, se añadió **compuesto 4** (28 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por prep-HPLC para dar el producto deseado (40 mg, 50%). LCMS: 401/403 [M + 1].

Procedimiento general K:



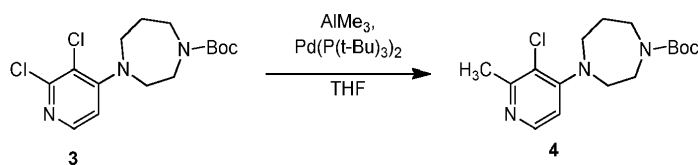
15

3.31 Preparación de compuesto 3



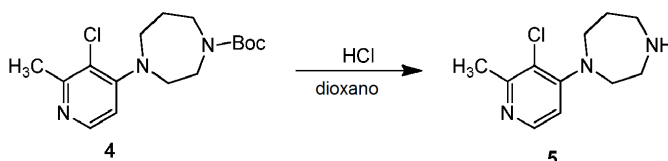
20 Una mezcla de **compuesto 1** (1,6 g, 16,0 mmol), **compuesto 2** (2,85 g, 10,4 mmol) y K_2CO_3 (2,87 g, 20,8 mmol) en MeCN (40 mL) se calentó a 70 °C durante 20 h, $(Boc)_2O$ (6,6 g, 31,2 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó a t.a. durante otras 5 h. La mezcla se extrajo con EA y agua. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 8:1) para dar el producto (400 mg, 11,8%) en forma de un aceite amarillo. LCMS: 346/348 [M + 1].

3.32 Preparación de compuesto 4



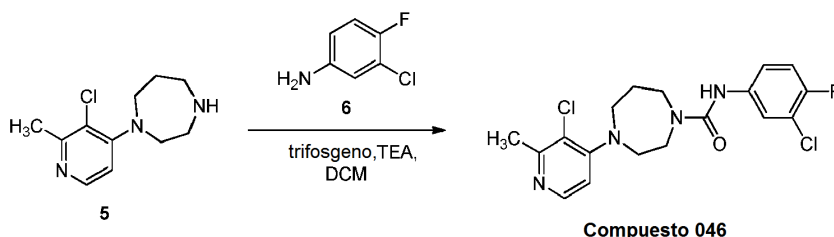
5 A una solución de **compuesto 3** (200 mg, 0,56 mmol) y $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ (42,9 mg, 0,084 mmol) en THF (5,0 mL) se añadió AlMe_3 (2,0 M, 0,56 mL) en una porción a 30 °C bajo N_2 . La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 h. Se añadió otro lote de AlMe_3 (2,0 M, 0,56 mL) y $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ (42,9 mg, 0,084 mmol). La mezcla se continuó calentando a 70 °C durante otras 2 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se lavó con agua. Na_2CO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 3:1) para dar el producto (80 mg, 43,8%) en forma de un aceite amarillo. LCMS: 326/328 [M + 1].

3.33 Preparación de compuesto 5



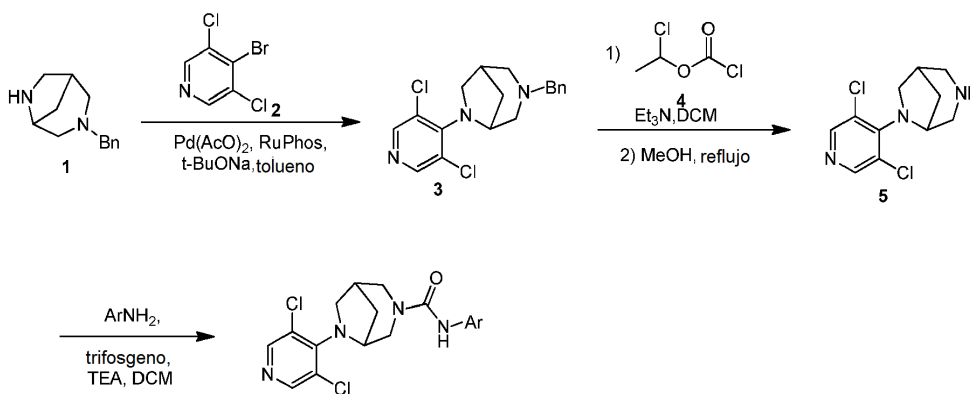
10 **Compuesto 4** (80 mg, 0,245 mmol) se trató con HCl/Dioxano (4N, 2,0 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. Luego, la mezcla se concentró en vacío para dar productos en bruto, utilizados directamente en la siguiente etapa. LCMS: 226/228 [M + 1].

3.34 Preparación de Compuesto 046



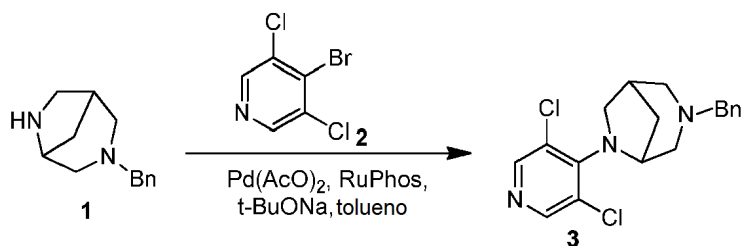
15 A una solución de **compuesto 5** (45 mg, 0,2 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (202 mg, 2 mmol) y trifosgeno (36 mg, 0,12 mmol) a 0 °C bajo N_2 . Después de agitar durante 5 min se añadió **compuesto 6** (28 mg, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por prep-HPLC para dar el producto deseado (40 mg, 50%). LCMS: 397/399 [M + 1].

Procedimiento general L:



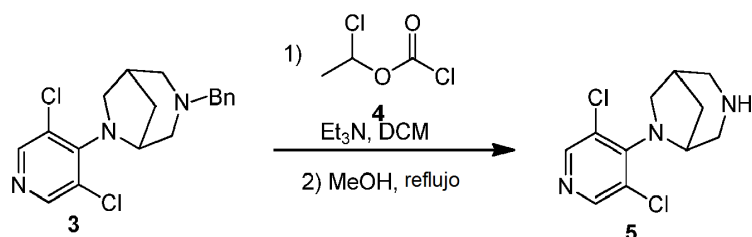
Compuestos 063-065

3.35 Preparación de compuesto 3



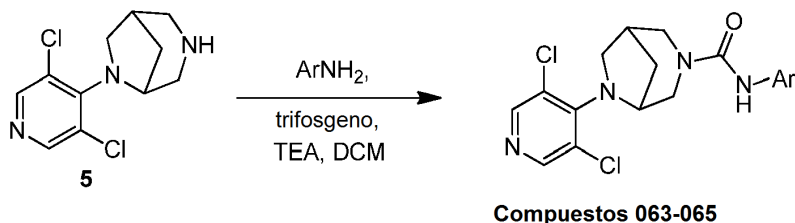
- 5 A una solución de **compuesto 1** (707 mg, 3,5 mmol), **compuesto 2** (795 mg, 3,5 mmol) y NaO(t-Bu) (672 mg, 7,0 mmol) en tolueno (20 mL) se añadieron Pd (OAc)₂ (78 mg, 0,35 mmol) y Ruphos (244 mg, 0,52 mmol) bajo N₂. Luego, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se separó y el residuo se extrajo con EA (80 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado, **compuesto 3** (480 mg, 39%). LCMS: 348/350 [M + 1].

3.36 Preparación de compuesto 5



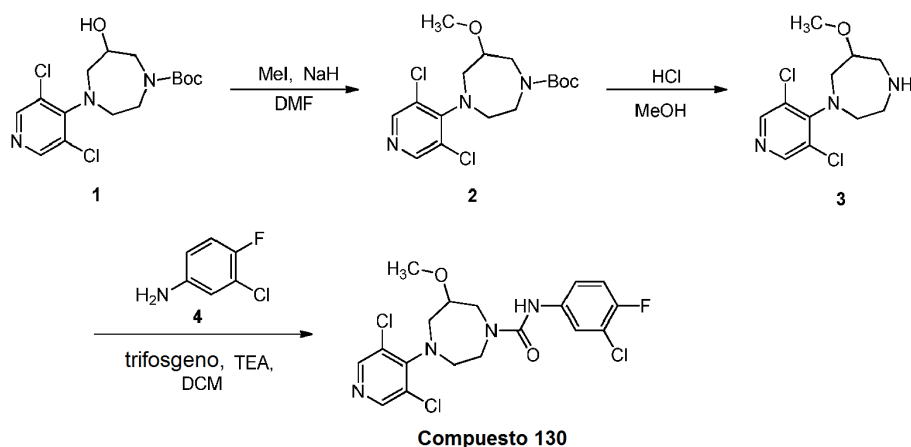
- 10 A una solución de **compuesto 3** (200 mg, 0,57 mmol) en DCM (5 mL) se añadieron **compuesto 4** (408 mg, 2,86 mmol) y Et₃N (172 mg, 1,71 mmol). Luego, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se separó y el residuo se disolvió en MeOH. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante otras 2 h. La mezcla se concentró en vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (180 mg, 81%). LCMS: 258/260 [M + 1].

15 3.37 Preparación de Compuestos 063-065

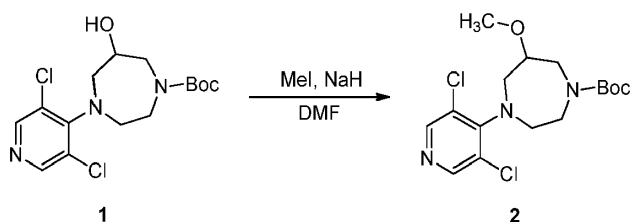


A una solución de ArNH₂ (0,15 mmol) y Et₃N (76 mg, 0,75 mmol) en DCM (10 mL) se añadió trifosgeno (25 mg, 0,08 mmol). Después de agitar la mezcla durante 2 min, se añadió **compuesto 5** (40 mg, 0,15 mmol) y se agitó a t.a. durante 30 min. El disolvente se separó y el residuo se purificó por prep-HPLC (FA) para dar el producto deseado.

20 Procedimiento general M:

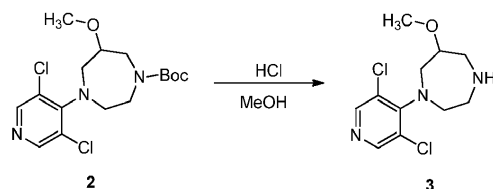


3.38 Preparación de compuesto 2



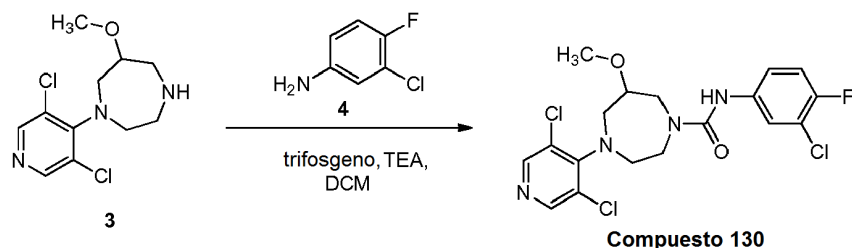
5 A una solución de **compuesto 1** (100 mg, 0,28 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (17 mg, 0,42 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 15 min. Luego se añadió MeI (78 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. Luego, el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 15:1) para dar **compuesto 2** (91 mg, 87%). LCMS: 376 (M + 1).

3.39 Preparación de compuesto 3



10 A una solución de **Compuesto 2** (91 mg, 0,24 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió HCl/MeOH (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 26 °C durante 5 h. Luego, la mezcla se concentró en vacío para dar el producto en bruto, utilizado directamente en la siguiente etapa.

3.40 Preparación de Compuesto 130



15 A una solución de **compuesto 4** (41,3 mg, 0,32 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TEA (161 mg, 1,6 mmol) y trifosgeno (57,6 mg, 0,19 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 min. Luego, se añadió **compuesto 3** (100 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 0,5 h. La mezcla se concentró en vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar **compuesto 130** (42,09 mg, 29%). LCMS: 447/449 (M + 1).

20 Ejemplo: Ensayo de Ensamblaje del VHB

La extinción de la fluorescencia en el ensayo de ensamblaje del VHB *in vitro* fue desarrollado de acuerdo con un método descrito por Zlotnick y colaboradores (Nature Biotechnology 2006, 24: 358). El ensayo se basa en la observación de que los extremos C de la proteína del núcleo del VHB se agrupan durante la formación de la cápside. Este ensayo utiliza una proteína de la cápside del VHB C150 mutante, en donde todas las cisteínas de tipo salvaje se mutan a alaninas, pero se conserva un residuo de cisteína C-terminal y se marca con colorante fluorescente BoDIPY-FL. La proteína C150Bo del VHB es altamente fluorescente, sin embargo, la fluorescencia se reduce drásticamente durante el proceso de ensamblaje de la cápside. Por lo tanto, el ensayo mide la capacidad y la potencia de los compuestos de ensayo para modular el ensamblaje de la cápside al monitorear la fluorescencia de la proteína de la cápside C150Bo marcada.

En un ensayo típico, la proteína mutante C150 del VHB (aminoácidos 1-150, C49A, C61A, C107A, 150C) se clona en un vector de expresión basado en ARN-polimerasa T7, expresado en *E. coli* y purificado hasta homogeneidad como un dímero. La proteína del núcleo purificada del VHB se desala y se marca con colorante BODIPY-FL.

En una realización no limitante, el ensayo de ensamblaje se realiza en formato de placa de 96 pocillos. Las reacciones de ensamblaje se llevan a cabo en tampón Hepes 50 mM, pH 7,5 y NaCl 150 mM. Los compuestos se incuban previamente con la proteína CA del VHB durante 15 min y las reacciones de ensamblaje se inician mediante la adición de NaCl. Se deja que la reacción continúe durante 1 hora a temperatura ambiente.

Para determinar el efecto sobre el ensamblaje de la cápside, cada uno de los compuestos de ensayo se rastrea inicialmente al menos a 4 concentraciones diferentes por duplicado. Los aciertos primarios son compuestos que muestran actividad en el ensayo de ensamblaje a 10 µM. Los aciertos primarios identificados se confirman en los estudios de seguimiento según se describe en otra parte de la presente. Moduladores conocidos del ensamblaje del HBV CA, tales como HAP-1 y BAY 41-4109, se utilizan como compuestos de control en estos experimentos y exhibieron valores de EC₅₀ consistentes con la bibliografía. Los valores de EC₅₀ para los compuestos de ensayo se determinan mediante el análisis de la curva de dosis-respuesta.

Los compuestos seleccionados de la invención se ensayaron en el ensayo de ensamblaje del VHB tal como se describió anteriormente. El ensayo de ensamblaje se realizó en formato de placa de 96 pocillos. Las reacciones de ensamblaje se llevaron a cabo en tampón Hepes 50 mM, pH 7,5 y NaCl 150 mM. Los compuestos se pre-incubaron con la proteína CA del VHB durante 15 min y las reacciones de ensamblaje se iniciaron mediante la adición de NaCl. La reacción se dejó continuar durante 1 hora a temperatura ambiente. El ensayo de ensamblaje de placas de 96 pocillos tuvo consistentemente factores Z' mayores que 0,7 y era robusto y reproducible tanto de placa a placa como de día a día.

Para determinar el efecto sobre el ensamblaje de la cápside, cada uno de los compuestos de ensayo se seleccionó inicialmente a 5 concentraciones diferentes: aproximadamente 30 µM, 10 µM, 3 µM, 1 µM y 0,3 µM por duplicado. Los resultados primarios fueron compuestos que muestran > 50% de actividad en el ensayo de ensamblaje a aproximadamente 10 µM y en la Tabla 2 se muestra un grupo representativo de estos compuestos activos.

Tabla 2.

Ensayo de ensamblaje del VHB ('+' indica > 50% de actividad a aproximadamente 10 µM)

Compuesto	Actividad
004	+
005	+
010	+
011	+
044	+
045	+
047	+
055	+
056	+
091	+
092	+
097	+
098	+

Compuesto	Actividad
099	+
100	+
107	+
108	+
109	+
110	+
120	+

Tabla 3.

Los compuestos en la siguiente tabla tienen una potencia de ensamblaje del VHB ($IC_{50} < 20 \mu M$).

Compuesto	Actividad
091	+
092	+
107	+
108	+
109	+
110	+

5 Ejemplo: ensayo de transferencia de la gota

Compuestos activos en el ensayo de ensamblaje del VHB se testan en cuanto a su actividad y toxicidad en el ensayo celular. En el primer ensayo antiviral se evalúa la capacidad de los compuestos para inhibir la replicación del VHB en una línea celular de hepatoma que produce VHB utilizando el método de transferencia de la gota.

10 En síntesis, monocapas confluentes de células HepG2-2.2.15 se incuban con medio completo que contiene diversas concentraciones de un compuesto de prueba. Tres días después, el medio de cultivo se reemplaza por medio reciente que contiene el compuesto de prueba diluido apropiadamente. Seis días después de la administración inicial del compuesto de prueba se recoge el sobrenadante del cultivo celular y se realiza la lisis celular. Las muestras se aplican sobre membranas Nylos y el ADN se inmoviliza a la membrana mediante reticulación UV. Después de la pre-hibridación, se añade la sonda de VHB y la hibridación se realiza durante la noche. Las membranas son expuestas a películas de Kodak; la actividad antiviral se calcula a partir de la reducción en los niveles de ADN del VHB (EC_{50}). La EC_{50} para la actividad antiviral se calcula a partir de las curvas de respuesta a la dosis de los compuestos activos. El comportamiento del ensayo a lo largo del tiempo se controla mediante el uso de los compuestos de control positivo estándar ETV, BAY 41-4109 y HAP-1.

20 La citotoxicidad compuesta (TC_{50}) se mide en esta misma línea celular HepG2-2.2.15 utilizando un ensayo de citotoxicidad basado en CellTiter Blue empleado según se recomendaba por el fabricante (Promega). Para confirmar y expandir estos resultados se realiza un segundo ensayo antiviral en compuestos activos utilizando la línea celular estable del VHB HepG2.2.15 y midiendo la potencia anti-VHB mediante PCR en tiempo real y la citotoxicidad por CellTiter Blue. En este ensayo, 24 horas después de la siembra celular, las células HepG2-2.2.15 se incuban con medio completo que contiene diversas concentraciones de un compuesto de prueba con BAY 41-4109 y HAP-1 utilizados como controles positivos. Después de tres días, el medio de cultivo se reemplaza por medio reciente que contiene el compuesto de prueba diluido apropiadamente. El cultivo celular se recoge seis días después de la administración inicial del compuesto de prueba, seguido de extracción de ADN del VHB utilizando el kit de sangre de ADN QIAamp 96 (Qiagen). El ADN del VHB extraído se diluye y analiza mediante PCR en tiempo real. Se genera una curva estándar trazando el valor de Ct frente a la cantidad de plásmido de VHB estándar. La citotoxicidad se determina de manera similar al método descrito anteriormente mediante la aplicación de un método de captación de colorante (kit CellTiter Blue, Promega).

35 Los compuestos seleccionados, que se demostró que eran activos en el ensayo de ensamblaje del VHB, se testaron en cuanto a su actividad y toxicidad en el ensayo celular. En el primer ensayo antivírico se evaluó la capacidad de los compuestos de inhibir la replicación del VHB en una línea celular de hepatoma que produce VHB utilizando el método de transferencia de la gota.

5 Se incubaron monocapas confluentes de células HepG2-2.2.15 con medio completo que contenía diversas concentraciones de un compuesto de prueba. Tres días más tarde, el medio de cultivo se reemplazó por medio reciente que contenía el compuesto de prueba apropiadamente diluido. Seis días después de la administración inicial del compuesto de prueba, el sobrenadante de cultivo celular se recogió y se realizó una lisis celular. Las muestras se aplicaron sobre membranas Nylos y el ADN se inmovilizó a la membrana mediante reticulación UV. Después de la prehibridación, se añadió la sonda de VHB y la hibridación se realizó durante la noche. Las membranas se expusieron a las películas Kodak; la actividad antiviral se calculó a partir de la reducción en los niveles de ADN del VHB (EC₅₀). La EC₅₀ para la actividad antiviral se calculó a partir de las curvas de respuesta a la dosis de los compuestos activos. El comportamiento del ensayo a lo largo del tiempo se controló mediante el uso de los compuestos de control positivo estándar ETV, BAY 41-4109 y HAP-1. Los resultados se ilustran en la Tabla 4.

10 La citotoxicidad (CC₅₀) se midió en esta misma línea celular HepG2-2.2.15 utilizando un ensayo de citotoxicidad basado en CellTiter Blue empleado según se recomendaba por el fabricante (Promega). Todos los compuestos de la Tabla 4 demostraban una toxicidad baja a 5 µM.

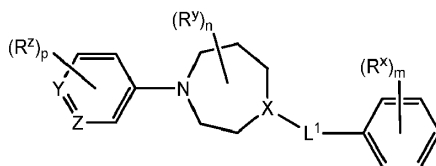
Tabla 4

15 "Actividad" representa la actividad en el ensayo de transferencia de la gota ('+' indica > 50% de actividad a 10 µM)

Compuesto	Actividad
005	+
010	+
011	+
025	+
040	+
041	+
043	+
044	+
045	+
047	+
049	+
056	+
065	+
077	+
087	+
092	+
097	+
099	+
100	+
107	+
109	+
115	+
120	+
121	+
126	+
129 129	+
130	+
131	+
135	+

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II:



II

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

X es C o N;

uno de Y o Z es N, y el otro es C;

L¹ es -C(O)NR¹-, -SO₂NR¹-;

10 Rˣ es independientemente, en cada aparición, halo, -CN, -NO₂, -haloalquilo C₁-₆, -dihaloalquilo C₁-₆, -trihaloalquilo C₁-₆, -(L²)ₐ-C(=O)R², -(L²)ₐCO₂R³ o -(L²)ₐ-C(=O)N(R³)₂;

15 Rʸ es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁-₆, halo, -CN, -NO₂, -(L²)ₐ-OR³, -(L²)ₐ-SR², -(L²)ₐ-S(=O)R², -(L²)ₐ-S(=O)₂R², -(L²)ₐ-NHS(=O)₂R², -(L²)ₐ-C(=O)R², -(L²)ₐ-OC(=O)R², -(L²)ₐCO₂R³, -(L²)ₐ-OCO₂R³, -(L²)ₐ-N(R³)₂, -(L²)ₐ-C(=O)N(R³)₂, -(L²)ₐ-OC(=O)N(R³)₂, -(L²)ₐ-NHC(=O)NH(R³), -(L²)ₐ-NHC(=O)R², -(L²)ₐ-NHC(=O)OR², -(L²)ₐ-C(OH)(R³)₂, -(L²)ₐC(NH₂)(R³)₂, -haloalquilo C₁-₆, -dihaloalquilo C₁-₆, -trihaloalquilo C₁-₆, cicloalquilo C₃-₇, un heterocicloalquilo C₃-₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁-₄-(cicloalquilo C₃-₇), -alquileno C₁-₄-(heterocicloalquilo C₃-₁₀), -alquileno C₁-₄-(arilo) o -alquileno C₁-₄-(heteroarilo);

o:

20 dos grupos Rʸ en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado; o
dos grupos Rʸ en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo
bicíclico puenteado; o

dos grupos Rʸ en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O);

25 R² es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁-₆, halo, -CN, -NO₂, -(L²)ₐ-OR³, -(L²)ₐ-SR², -(L²)ₐ-S(=O)R², -(L²)ₐ-S(=O)₂R², -(L²)ₐ-NHS(=O)₂R², -(L²)ₐ-C(=O)R², -(L²)ₐ-OC(=O)R², -(L²)ₐCO₂R³, -(L²)ₐ-OCO₂R³, -(L²)ₐ-N(R³)₂, -(L²)ₐ-C(=O)N(R³)₂, -(L²)ₐ-OC(=O)N(R³)₂, -(L²)ₐ-NHC(=O)NH(R³), -(L²)ₐ-NHC(=O)R², -(L²)ₐ-NHC(=O)OR², -(L²)ₐ-C(OH)(R³)₂, -(L²)ₐC(NH₂)(R³)₂, -haloalquilo C₁-₆, -dihaloalquilo C₁-₆, -trihaloalquilo C₁-₆, cicloalquilo C₃-₇, un heterocicloalquilo C₃-₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁-₄-(cicloalquilo C₃-₇), -alquileno C₁-₄-(heterocicloalquilo C₃-₁₀), -alquileno C₁-₄-(arilo) o -alquileno C₁-₄-(heteroarilo);

30 L² es independientemente, en cada aparición, un radical bivalente seleccionado de -(alquileno C₁-₃)-, -(cicloalquilo C₃-₇)-, -(alquileno C₁-₃)ₐ-O-(alquileno C₁-₃)ₐ- o -(alquileno C₁-₃)ₐ-NH-(alquileno C₁-₃)ₐ-;

R¹ es H o alquilo C₁-₆.

35 R² es alquilo C₁-₆, -haloalquilo C₁-₆, -dihaloalquilo C₁-₆, -trihaloalquilo C₁-₆, cicloalquilo C₃-₇, heterocicloalquilo C₃-₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁-₄-(cicloalquilo C₃-₇), -alquileno C₁-₄-(heterocicloalquilo C₃-₇), -alquileno C₁-₄-(arilo) o -alquileno C₁-₄-(heteroarilo);

40 cada uno de los R³ es independientemente, en cada aparición, H, alquilo C₁-₆, -haloalquilo C₁-₆, -dihaloalquilo C₁-₆, -trihaloalquilo C₁-₆, cicloalquilo C₃-₇, heterocicloalquilo C₃-₁₀, arilo, heteroarilo, -alquileno C₁-₄-(cicloalquilo C₃-₇), -alquileno C₁-₄-(heterocicloalquilo C₃-₁₀), -alquileno C₁-₄-(arilo) o -alquileno C₁-₄-(heteroarilo);

m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

40 p es 1, 2 o 3; y

q es 0 o 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es N y Z es C.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L¹ es -C(O)NH-.

45 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Rˣ es independientemente, en cada aparición, halo.

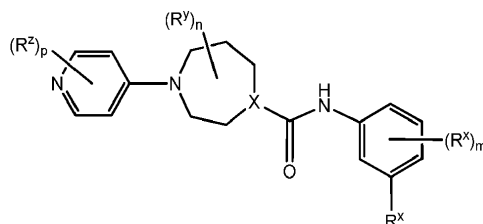
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Rʸ es H, alquilo C₁-₆, halo, -(L²)ₐ-OR³, -(L²)ₐCO₂R³ o -alquileno C₁-₄-(arilo).

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- (i) dos grupos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con ese átomo de carbono, forman C(O);
- (ii) dos grupos R^y en átomos de carbono adyacentes se toman juntos para formar un anillo condensado, y en donde el anillo es cicloalquilo C₃₋₁₀ o fenilo; o
- (iii) dos grupos R^y en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos para formar un puente de un grupo bicíclico puenteado, y en donde el puente es una cadena de alquilo C₁₋₃.

5
10 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^z es independientemente, en cada aparición, alquilo C₁₋₆, halo, -(L²)_q-OR³ o cicloalquilo C₃₋₇, más preferiblemente halo o alquilo C₁₋₆

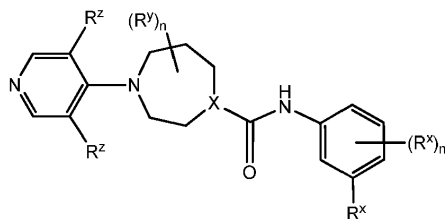
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula III:



III,

en donde m es 0, 1 o 2.

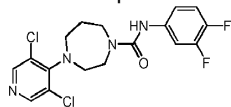
15 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IV:



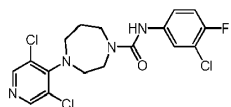
IV,

en donde m es 0, 1 o 2.

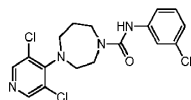
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 seleccionado de:



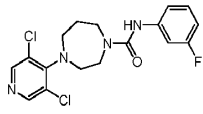
004,



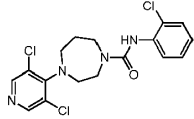
005,



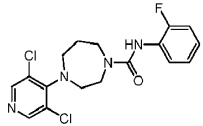
010,



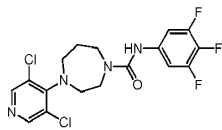
011,



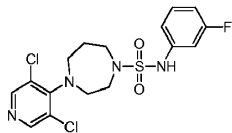
012,



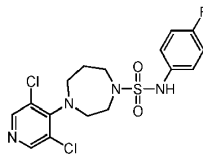
013,



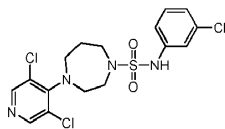
025,



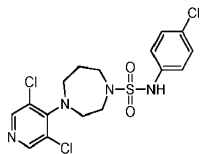
026,



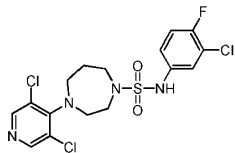
027,



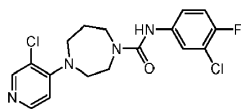
028,



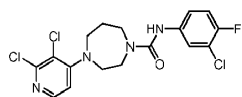
029,



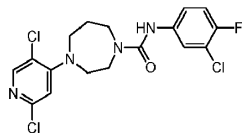
030,



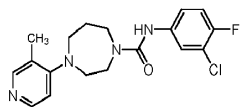
040,



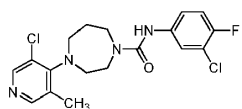
041,



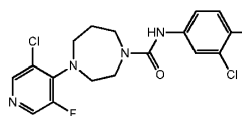
042,



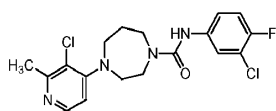
043,



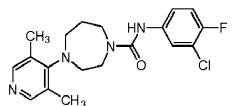
044,



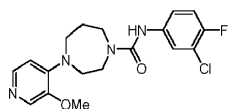
045,



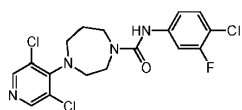
046,



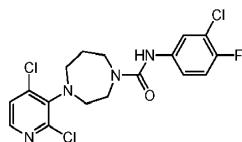
047,



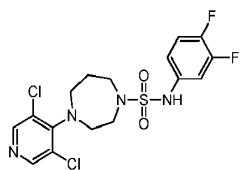
048,



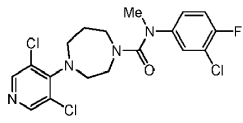
049,



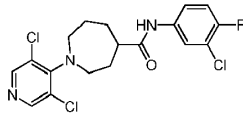
051,



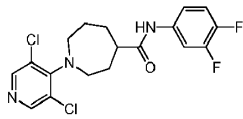
052,



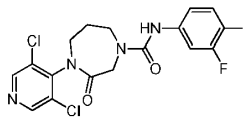
053,



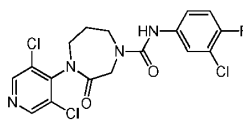
055,



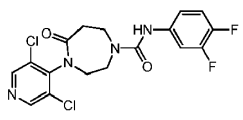
056,



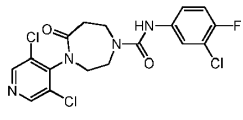
058,



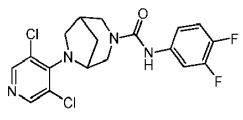
059,



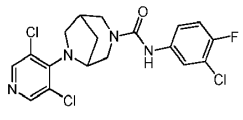
061,



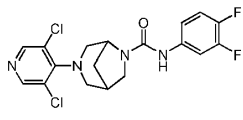
062,



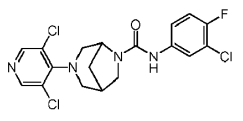
064,



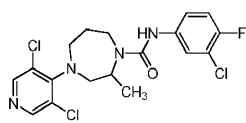
065,



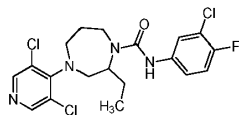
067,



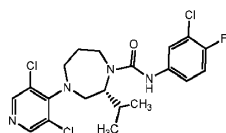
068,



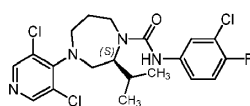
087,



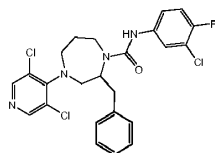
088,



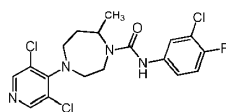
089R,



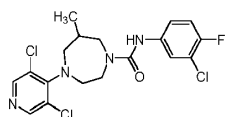
089S,



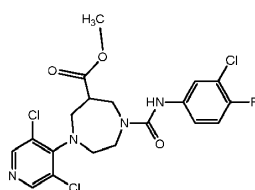
091,



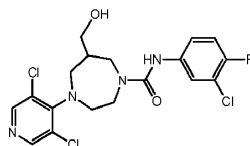
092,



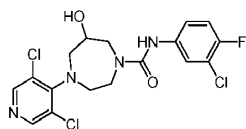
097,



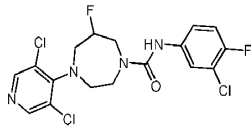
098,



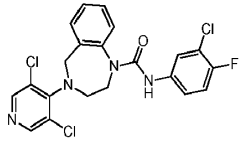
099,



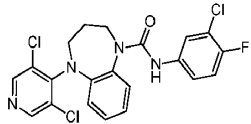
100,



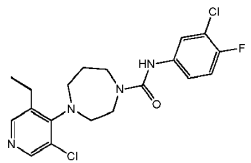
101,



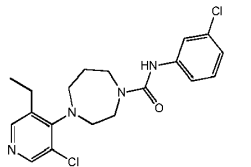
102,



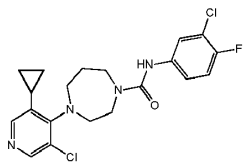
103,



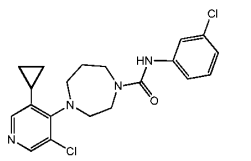
107,



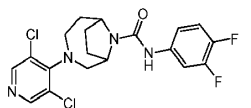
108,



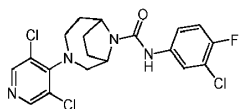
109,



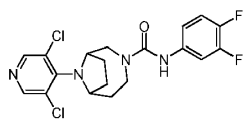
110,



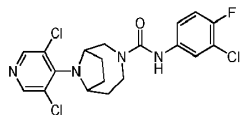
120,



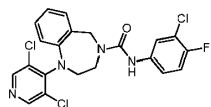
121,



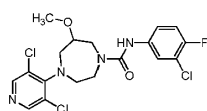
123,



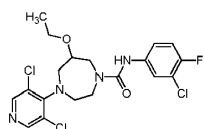
124,



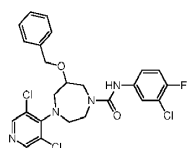
125,



130,



131,



132,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en uno o más de los siguientes:

- 20 (i) tratar y erradicar la infección por el VHB en un individuo;
 (ii) reducir la carga viral asociada con una infección por el VHB en un individuo;
 (iii) reducir la recurrencia de una infección por el VHB en un individuo;
 (iv) reducir un impacto fisiológico adverso de una infección por el VHB en un individuo;
 (v) inducir la remisión de la lesión hepática por una infección por el VHB en un individuo;
 (vi) reducir el impacto fisiológico de la terapia antiviral a largo plazo para la infección por el VHB en un individuo;
 y
 25 (vii) tratar profilácticamente una infección por el VHB en un individuo, en donde el individuo está afectado por una infección por el VHB latente.

30 13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho compuesto es para uso en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de polimerasa del VHB, interferón, inhibidor de la entrada viral, inhibidor de la maduración viral, modulador del ensamblaje de la cápside descrito en la bibliografía, inhibidor de la transcriptasa inversa, un agonista de TLR, y una combinación de los mismos.

14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde:

- 35 (i) el agente terapéutico es un inhibidor de la transcriptasa inversa, y es al menos uno de Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, ddA, Estavudina, Lamivudina, Abacavir, Emtricitabina, Entecavir, Apricitabina,

Atevirapina, ribavirina, aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, Tenofovir, Adefovir, PMPA, cidofovir, Efavirenz, Nevirapina, Delavirdina o Etravirina.

5 (ii) el agente terapéutico es un agonista de TLR, y en donde el agonista de TLR es un agonista de TLR-7 seleccionado del grupo que consiste en SM360320 (9-bencil-8-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)adenina) y AZD 8848 ([3-({[3-(6-amino-2-butoxi-8-oxo-7,8-dihidro-9H-purin-9-il)propil][3-(4-morfolinil)propil]amino}metil)fenil]acetato de metilo); o

10 (iii) el agente terapéutico es un interferón que puede estar opcionalmente pegilado y se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en interferón alfa (IFN- α), interferón beta (IFN- β), interferón lambda (IFN- λ) o interferón gamma (IFN- γ), interferón-alfa-2a, interferón-alfa-2b, interferón-alfa-n1, interferón-alfa-2a pegilado e interferón-alfa-2b pegilado.

15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde dicho compuesto es para uso en combinación con al menos una vacuna contra el VHB, un inhibidor de nucleósido del VHB, un interferón o cualquier combinación de los mismos.