



No. 12-067317- -00000-0000

Fecha: 2012-04-24 15:54:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE PURINA O DEAZAPURINA
UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE
(ENTRE OTROS) INFECCIONES VIRALES"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 473/16**

71. SOLICITANTE **GILEAD SCIENCES, INC**

DOMICILIO FOSTER CITY, ESTADO DE
CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **2.4 ABR 2012**



No. 12-067317- -00000-0000

Fecha: 2012-04-24 15:54:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

ación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2010/052802	Fecha 15/10/10
Publicación Internacional No.		WO 2011/049825 A1	Fecha 28/04/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN: "DERIVADOS DE PURINA O DEAZAPURINA UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE (ENTRE OTROS) INFECCIONES VIRALES"		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 473/16			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
4	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
GILEAD SCIENCES, INC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Foster City	E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		California	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	Estado de Delaware, Estados Unidos de América
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HALCOMB		Randall ,L.	Estados Unidos de América.
2. ROETHLE		Paul, A.	Estados Unidos De América
3.			
4.			
5.			
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: jllcco@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA			Foster City 892 Gull Avenue, Foster City CA 94404
2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA			San Francisco 675 Guerrero Street, San Francisco, CA 94110
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/254,103	09-10-22
2. Estados Unidos de América		US	61/366,790	10-07-22
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0014440	Fecha 14-02-12	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C 39.690.713 T.P 53215 Apoderada				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 114		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 21		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

DERIVADOS DE PURINA O DEAZAPURINA UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE (ENTRE OTROS) INFECCIONES VIRALES

CAMPO DE LA INVENCION

Esta solicitud se relaciona, en general, con derivados de la biaril purina y la 3-
5 deazapurina y composiciones farmacéuticas que modulan en forma selectiva los
receptores de tipo toll (como el TLR-7), y métodos de fabricar y usar dichos compuestos.

ORIGEN DE LA INVENCION

El sistema inmunitario innato proporciona al cuerpo una defensa de primera línea
contra los patógenos invasores. En una respuesta inmunitaria innata, un patógeno
10 invasor es reconocido por un receptor codificado en la línea germinal, cuya activación
inicia una cascada de señalización que provoca la inducción de la expresión de citocinas.
Los receptores del sistema inmunitario innato tienen especificidad amplia y reconocen
estructuras moleculares que están altamente conservadas en diferentes patógenos. Una
familia de estos receptores se conoce como receptores de tipo toll (Toll-like receptors,
15 TLR), debido a su homología con receptores que se identificaron y nombraron por
primera vez en la *Drosophila*, y se encuentran presentes en células como los
macrófagos, las células dendríticas y las células epiteliales.

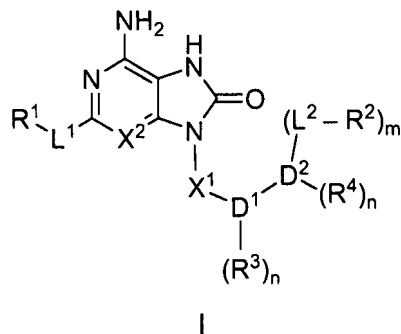
Existen, al menos, diez TLR diferentes en los mamíferos. Se han identificado los
ligandos y las cascadas de señalización correspondientes para algunos de estos
20 receptores. Por ejemplo, el TLR-2 es activado por la lipoproteína de las bacterias (*p. ej.*,
E. coli.), el TLR-3 es activado por el ARN de doble cadena, el TLR-4 es activado por el
lipopolisacárido (es decir, LPS o endotoxina) de las bacterias Gram negativas (*p. ej.*,
Salmonella y *E. coli* O157:H7), el TLR-5 es activado por la flagelina de las bacterias
móviles (*p. ej.*, *Listeria*), el TLR-7 reconoce y responde al imiquimod (y al ARN de cadena
25 simple (ARNcs)) y el TLR-9 es activado por secuencias de CpG no metilado de ADN
patógeno. La estimulación de cada uno de estos receptores provoca la activación del
factor de transcripción NF- κ B y de otras moléculas de señalización que están
involucradas en la regulación de la expresión de genes de citocinas, incluidos los que
codifican el factor-alfa de necrosis tumoral (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α), la
30 interleucina-1 (IL-1) y determinadas quimiocinas. Los agonistas del TLR-7 son
inmunoestimulantes e inducen la producción de interferón- α endógeno *in vivo*.

Existen una cantidad de enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con
los TLR, de modo que se consideran prometedoras las terapias que usan un agonista de
los TLR, entre los que se incluyen, a modo de ejemplo, melanoma, carcinoma pulmonar
35 de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales,
carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar

obstructiva crónica (EPOC), colitis ulcerosa, fibrosis hepática e infecciones virales como el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus del papiloma humano (Human papillomavirus, HPV), el virus sincicial respiratorio (Respiratory Syncytial Virus, RSV), el síndrome respiratorio agudo severo (Severe acute respiratory syndrome, SARS), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la influenza.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con lo anteriormente mencionado, en un aspecto la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula I:



o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de esta, donde:

L^1 es $-NR^8$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-N(R^8)C(O)$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)$ -, o un enlace covalente;

R^1 es H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbociclilalquilo, carbociclilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbociclilalquenilo, carbociclilalquenilo sustituido, carbociclilalquinilo, carbociclilalquinilo sustituido, heterociclilalquenilo, heterociclilalquenilo sustituido, heterociclilalquinilo, heterocicloalquinilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arilalquinilo, arilalquinilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarilalquinilo, heteroarilalquinilo sustituido, carbocicliheteroalquilo, carbocicliheteroalquilo sustituido, heterocicliheteroalquilo, heterocicliheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido;

X^2 es N o $C-R^5$;

R^5 es H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalcoxi, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo,

- alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbociclilalquilo, carbociclilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicliheteroalquilo, carbocicliheteroalquilo sustituido, heterocicliheteroalquilo, heterocicliheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido, ciano, azido,
 $-C(O)H$, $-C(O)R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$ o $-C(O)NR^9R^{10}$;
- 10 cada R^5 no hidrógeno puede opcionalmente conectarse con X^1 para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico adicional de 5 a 8 miembros;
 cada R^5 no hidrógeno puede opcionalmente conectarse con D^1 para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico adicional de 5 a 8 miembros;
 X^1 es alquilenos, alquilenos sustituidos, heteroalquilenos, heteroalquilenos sustituidos,
- 15 alquenilenos, alquenilenos sustituidos, alquinilenos, alquinilenos sustituidos, carbociclílenos, carbociclílenos sustituidos, heterociclílenos, heterociclílenos sustituidos, $-NR^8-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o un enlace covalente;
 D^1 es arilo o heteroarilo;
 D^2 es arilo o heteroarilo;
- 20 cada L^2 es independientemente alquilenos, alquilenos sustituidos, heteroalquilenos, heteroalquilenos sustituidos o un enlace covalente;
 cada R^2 es independientemente $-NR^6R^7$;
 m es 1 ó 2;
 cada R^3 y R^4 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alqueno,
- 25 alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, $=O$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-NR^9R^{10}$, $=NR^8$, $=NOR^8$, $=NNR^8R^9$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NR^8C(=O)R^9$, $-NR^8C(=O)OR^9$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-OC(=O)OR^8$, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-OS(=O)_2OR^8$, $-S(=O)_2NR^9R^{10}$, $-S(=O)R^8$, $-NR^8S(=O)_2R^9$, $-NR^8S(=O)_2NR^9R^{10}$, $-NR^8S(=O)_2OR^9$, $-OS(O)_2NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, $-P(=O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^8)(R^9)$, $-P(O)R^9R^{10}$, $-OP(=O)R^9R^{10}$, $-C(=S)R^8$, $-C(=S)OR^8$, $-C(=O)SR^8$, $-C(=S)SR^8$, $-C(=S)NR^9R^{10}$, $-C(=NR^8)NR^9R^{10}$ o $-NR^8C(=NR^8)NR^9R^{10}$;
- 30 cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, según el tamaño de los D^1 y D^2 anulares representados, de modo que suficientes puntos de unión estén presentes para
 35 cada R^3 y R^4 ;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilalqueno, carbocicilalqueno sustituido, carbocicilalquino, carbocicilalquino sustituido, heterocicilalqueno, heterocicilalqueno sustituido, heterocicilalquino, heteroalquino sustituido, arilalqueno, arilalqueno sustituido, arilalquino, arilalquino sustituido, heteroarilalqueno, heteroarilalqueno sustituido, heteroarilalquino, heteroarilalquino sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido, -C(O)H, -C(O) R^8 , -S(O) R^8 , -S(O) $_2R^8$, -C(O)OR ^{8} o -C(O)NR $^9R^{10}$, S(O) $_2NR^9R^{10}$; o

R^6 y R^7 , tomados juntos con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P; o

R^7 tomado junto con L^2 , y el N al que ambos están unidos, forma un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P; o

R^7 tomado junto con D^2 , L^2 y el N al que tanto R^7 como L^2 están unidos forma un heterociclo o un heteroarilo de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P;

R^8 es H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilalqueno, carbocicilalqueno sustituido, carbocicilalquino, carbocicilalquino sustituido, heterocicilalqueno, heterocicilalqueno sustituido, heterocicilalquino, heteroalquino sustituido, arilalqueno, arilalqueno sustituido, arilalquino, arilalquino sustituido, heteroarilalqueno, heteroarilalqueno sustituido, heteroarilalquino, heteroarilalquino sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido; y

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbocicilo, carbocicilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterocicilo, heterocicilo sustituido, heterocicilalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilalquenilo, carbocicilalquenilo sustituido, carbocicilalquinilo, carbocicilalquinilo sustituido, heterocicilalquenilo, heterocicilalquenilo sustituido, heterocicilalquinilo, heterocicilalquinilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arilalquinilo, arilalquinilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarilalquinilo, heteroarilalquinilo sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido; o

R^9 y R^{10} , tomados junto con el átomo al cual ambos están unidos, forman un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención y uno o más vehículos o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En otra aplicación, la composición comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención en un método para tratar una infección viral. En una aplicación, el tratamiento provoca uno o más de los siguientes efectos: reducción de la carga viral o depuración del ARN viral.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección viral.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para el uso en el tratamiento de una infección viral.

En una aplicación, dicho uso o compuesto para tratamiento provoca uno o más de los siguientes efectos: reducción de la carga viral o depuración del ARN viral.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención en un método para tratar o prevenir melanoma, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de

células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática, VHB, VHC, HPV, RSV, SARS, VIH o influenza.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la
5 prevención de melanoma, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática, VHB, VHC, HPV, RSV, SARS, VIH o influenza.

Aunque no desean restringirse por la teoría, los inventores actualmente
10 consideran que los compuestos de la Fórmula I son agonistas del TLR-7 y que también pueden ser agonistas de otros TLR. Por ende, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades para las que los moduladores de los TLR y, en particular del TLR-7, ejercen un efecto terapéutico. Por ejemplo, dichas enfermedades incluyen melanoma, carcinoma pulmonar de células no pequeñas,
15 carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática, VHB, VHC, HPV, RSV, SARS, VIH e influenza.

Como se dijo, un aspecto de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más
20 vehículos o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. La composición farmacéutica de la presente invención puede, además, comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales pueden ser, a modo de ejemplo, seleccionados de: interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores,
25 inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, inhibidores de la NS4A del VHC, inhibidores de la NS4B del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de los sitios de entrada ribosomales internos (Internal Ribosomal Entry Site, IRES) del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos
30 para tratar el VHC o mezclas de dicho(s) agente(s).

Como se dijo, un aspecto de la presente invención incluye un método para tratar una infección viral que comprende la administración de un compuesto de la presente invención. El compuesto se administra a un sujeto humano que lo necesite, como un ser humano que está infectado con un virus de la familia Flaviviridae, como el virus de la
35 hepatitis C. En una aplicación, la infección viral es infección aguda o crónica por VHC. En una aplicación, el tratamiento provoca uno o más de los siguientes efectos: reducción

de la carga viral o depuración del ARN viral. Como se dijo anteriormente, existe una cantidad de enfermedades, trastornos y afecciones relacionados con los TLR de modo que se consideran prometedoras las terapias que usan un agonista de los TLR, entre los que se incluyen, a modo de ejemplo, melanoma, carcinoma pulmonar de células no
5 pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática, e infecciones virales como VHB, VHC, HPV, RSV, SARS, VIH o influenza.

Como se dijo, un aspecto de la presente invención incluye el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento
10 para el tratamiento de una infección viral. Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de acuerdo con la presente invención para el uso en el tratamiento de una infección viral. En una aplicación, la infección viral es infección aguda o crónica por VHC. En una aplicación, el tratamiento provoca uno o más de los siguientes efectos: reducción de la carga viral o depuración del ARN viral. En una aplicación, la infección
15 viral es infección aguda o crónica por VHB. En una aplicación, el tratamiento provoca uno o más de los siguientes efectos: reducción de la carga viral o depuración del ARN viral.

La presente invención incluye combinaciones de aspectos y aplicaciones, así como preferencias, según se describen en esta solicitud en toda la presente
20 especificación.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

A continuación se hará referencia en detalle a determinadas reivindicaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y las fórmulas que
25 acompañan. Aunque la invención se describirá junto con las reivindicaciones enumeradas, se entiende que el objetivo no es restringir la invención a dichas reivindicaciones. Por el contrario, el objetivo de la invención es cubrir todas las alternativas, las modificaciones y los equivalentes que puedan estar incluidos dentro del alcance de la presente invención, según se define en las reivindicaciones.

30 Todos y cada uno de los documentos a los que se hace referencia en esta solicitud se incorporan, por referencia, en su totalidad, para todos los fines.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, la intención es que los siguientes términos y las siguientes frases, según se utilizan en esta solicitud, tengan los siguientes
35 significados. El hecho de que un término o una frase en particular no estén específicamente definidos no debe correlacionarse con que sea indefinido o no tenga

claridad; antes bien, los términos incluidos en esta solicitud se utilizan con su significado habitual. Cuando en esta solicitud se utilizan marcas, la intención de los solicitantes es incluir, independientemente, el producto de marca y el (los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto de marca.

5 El término “tratar” y sus equivalentes gramaticales, cuando se los utiliza en el contexto de tratar una enfermedad, significan enlentecer o detener la progresión de una enfermedad, o mejorar, al menos, un síntoma de una enfermedad, más preferentemente mejorar más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de una
10 infección por el virus de la hepatitis C puede incluir reducir la carga viral en un ser humano infectado con VHC y/o reducir la intensidad de la ictericia presente en un ser humano infectado con VHC.

Según se utiliza en esta solicitud, “un compuesto de la invención” o “un compuesto de la fórmula I” significa un compuesto de la fórmula I, incluidas las formas alternativas de esta, como formas solvatadas, formas hidratadas, formas esterificadas o
15 derivados de ella funcionales desde el punto de vista fisiológico. Los compuestos de la invención también incluyen las formas tautoméricas de ellos, p. ej., “enoles” tautoméricos según se describen en esta solicitud. De manera similar, con respecto a los productos intermedios aislables, la frase “un compuesto de fórmula (número)” significa un compuesto de esa fórmula y las formas alternativas de el.

20 “Alquilo” es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, C₁-C₂₀ alquilo), de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, C₁-C₁₀ alquilo) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, C₁-C₆ alquilo). Entre los ejemplos de grupos alquilo adecuados se incluyen, sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃),
25 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂),
30 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo
35 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃) y octilo (-CH₂)₇CH₃).

“Alcoxi” significa un grupo que tiene la fórmula –O-alquilo, en donde un grupo alquilo, según se define anteriormente, está unido a la molécula original por medio de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, C₁-C₂₀ alcoxi), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, C₁-C₁₂ alcoxi) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, C₁-C₆ alcoxi). Entre los ejemplos de grupos alcoxi adecuados se incluyen, sin limitación, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

“Haloalquilo” es un grupo alquilo, según se define anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan con un átomo de halógeno.

La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, C₁-C₂₀ haloalquilo), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, C₁-C₁₂ haloalquilo) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, C₁-C₆ alquilo). Entre los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados se incluyen, sin limitación, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ y similares.

“Alquenilo” es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con, al menos, un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble sp² carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C₂-C₂₀ alquenilo), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, C₂-C₁₂ alquenilo) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂-C₆ alquenilo). Entre los ejemplos de grupos alquenilo adecuados se incluyen, sin limitación, vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

“Alquinilo” es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con, al menos, un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple sp carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C₂-C₂₀ alquinilo), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, C₂-C₁₂ alquino) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂-C₆ alquinilo). Entre los ejemplos de grupos alquinilo adecuados se incluyen, sin limitación, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y similares.

“Alquileno” se refiere a un radical saturado de cadena ramificada o lineal o a un radical hidrocarburo cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano original. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Entre los radicales alquileno típicos se incluyen, a modo de ejemplo, metileno (-CH₂-), 1,1-etileno (-CH(CH₃)-), 1,2-etileno (-CH₂CH₂-), 1,1-propileno (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propileno (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares.

“Alquenileno” se refiere a un radical no saturado de cadena ramificada o lineal o a un radical hidrocarburo cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alqueno original. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Entre los radicales alquenileno típicos se incluye, a modo de ejemplo, 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

“Alquinileno” se refiere a un radical no saturado de cadena ramificada o lineal o a un radical hidrocarburo cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alquino original. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Entre los radicales alquinileno típicos se incluyen, a modo de ejemplo, acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) y 4-pentinilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

“Aminoalquilo” se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical amino.

“Amidoalquilo” se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un grupo $-\text{NR}^a\text{COR}^b$, donde R^a es hidrógeno o alquilo y R^b es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, según se define en esta solicitud; p. ej., $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ y similares.

“Arilo” significa un radical hidrocarburo aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono. Entre los grupos arilo típicos se incluyen, a modo de ejemplo, radicales derivados del benceno (p. ej., fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

“Arileno” se refiere a un arilo según se define anteriormente que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un arilo original. Entre los radicales arileno típicos se incluye, a modo de ejemplo, fenileno.

“Arilalquilo” se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical arilo. Entre los grupos arilalquilo típicos se incluyen, a modo de ejemplo, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 6 a 20

átomos de carbono, p. ej., la parte alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y la parte arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

“Arilalquenilo” se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo divulgados en esta solicitud, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo divulgados en esta solicitud. El grupo arilalquenilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, p. ej., la parte alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y la parte arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

“Arilalquinilo” se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo divulgados en esta solicitud, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo divulgados en esta solicitud. El grupo arilalquinilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, p. ej., la parte alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y la parte arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

“Halógeno” se refiere a F, Cl, Br o I.

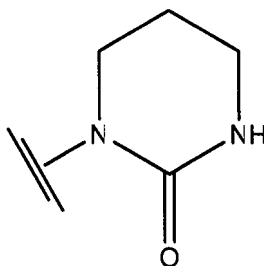
Según se utiliza en esta solicitud, el término “haloalcoxi” se refiere a un grupo $-OR^a$, donde R^a es un grupo haloalquilo, según se define en esta solicitud. A modo de ejemplo no limitante, los grupos haloalcoxi incluyen $-O(CH_2)F$, $-O(CH)F_2$ y $-OCF_3$.

“Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo donde se han reemplazado uno o más átomos de carbono con un heteroátomo, como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula original se reemplaza con un heteroátomo (p. ej., O, N, P o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (p. ej., $-OCH_3$, etc.), una amina (p. ej., $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ y similares) o un grupo tioalquilo (p. ej., $-SCH_3$). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula original se reemplaza con un heteroátomo (p. ej., O, N, P o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un éter de alquilo (p. ej., $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), una amina de alquilo (p. ej., $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ y similares) o un éter de tioalquilo (p. ej., $-CH_2-S-CH_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se reemplaza con un heteroátomo (p. ej., O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (p. ej., $-CH_2CH_2-OH$), un grupo aminoalquilo (p. ej., $-CH_2NH_2$) o un grupo alquilo tiol (p. ej., $-CH_2CH_2-SH$). Un grupo heteroalquilo puede

tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo C₁-C₆ heteroalquilo significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

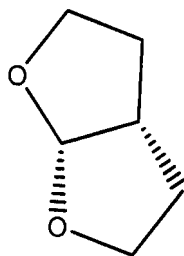
- “Heterociclo” o “heterociclilo” se refiere a un grupo se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, S, P u O e incluye sistemas de anillo único y anillos múltiples, incluidos sistemas de anillos fusionados, con puente y espiro. “Heterociclo” o “heterociclilo”, según se utilizan en esta solicitud, incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), en particular los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una aplicación, el (los) átomo(s) de carbono, nitrógeno, fósforo o azufre del grupo heterocíclico pueden oxidarse para proporcionar partes C(=O), N-óxido, óxido de fosfina, sulfinilo o sulfonilo.

En un ejemplo, los heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes divulgados en esta solicitud, incluidos los grupos oxo. A modo de ejemplo no limitante, un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



20

- Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, azetidinilo, 2-pirrolidonilo, tetrahidrofuranilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, piranilo, morfolinilo y bis-tetrahidrofuranilo:



“Heterociclileno” se refiere a un heterociclilo, según se define en esta solicitud, derivado reemplazando un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono o un heteroátomo de un heterociclilo, con una valencia abierta. En forma similar,

5 “heteroarileno” se refiere a un heterociclileno aromático.

“Heterociclilalquilo” se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, una parte heterociclil-alquileo). Entre los grupos heterociclil alquilo se incluyen, a modo de ejemplo heterociclil- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo y similares, donde la porción

10 “heterociclilo” incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluidos los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en el campo también comprenderá que el grupo heterociclilo se puede unir a la porción alquilo del heterociclil alquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El

15 grupo heterociclilalquilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono y 1-6 heteroátomo; p. ej., la porción alquilo del grupo heterociclilalquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono y la parte heterociclilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono. Entre los ejemplos de heterociclilalquilos se incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, azufre, oxígeno, fósforo

20 y/o nitrógeno de 5 miembros que contienen heterociclos, como pirrolidilmetilo, 2-tetrahidrofuranililetan-1-ilo y similares, azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 6 miembros que contienen heterociclos como piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperidiniletilo, tetrahidropiraniletilo y similares.

“Heterociclilalqueno” se refiere a un radical alqueno acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, una parte heterociclil-alqueno). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alqueno incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en esta solicitud, incluidos los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la

porción alquenilo del grupo heterociclil alquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo divulgados en esta solicitud. Un experto en el campo también comprenderá que el grupo heterociclilo se puede unir a la porción alquenilo del heterociclil alquenilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquenilo comprende de 2 a 20 átomos de carbono; p. ej., la porción alquenilo del grupo heterociclil alquenilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono y la parte heterociclilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono.

“Heterociclilalquinilo” se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, una parte heterociclil-alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en esta solicitud, incluidos los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinilo del grupo heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo divulgados en esta solicitud. Un experto en el campo también comprenderá que el grupo heterociclilo se puede unir a la porción alquinilo del heterociclil alquinilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquinilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono; p. ej., la porción alquinilo del grupo heterociclil alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono y la parte heterociclilo comprende de 1 a 14 átomos de carbono.

“Heteroarilo” se refiere a un heterociclilo aromático monovalente que tiene, al menos, un heteroátomo en el anillo. Por ende, “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo. Para sistemas múltiples de anillos, a modo de ejemplo, el término “heteroarilo” incluye sistemas de anillos fusionados, con puente y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos. En una aplicación, el (los) átomo(s) de carbono, nitrógeno, azufre o fósforo del grupo heteroarilo pueden oxidarse para proporcionar partes $C(=O)$, N-óxido, sulfinilo o sulfonilo.

Entre los ejemplos de heteroarilos se incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, piridilo, tiazolilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianftalenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-

indazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, 5 quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo e isatinoilo.

“Carbociclo” o “carbociclilo” se refiere a un anillo saturado, parcialmente no saturado o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo y hasta alrededor de 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 6 átomos anulares, aún más 10 comúnmente, tienen 5 ó 6 átomos anulares. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos anulares, p. ej., dispuestos como un sistema biciclo (4,5), (5,5), (5,6) o (6,6), o tienen 9 ó 10 átomos anulares dispuestos como un sistema biciclo (5,6) o (6,6). Los carbociclos incluyen anillos no aromáticos mono, bi y policíclicos, ya sea que estén 15 fusionados, con puente o espiro. Entre los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y similares.

“Carbociclileno” se refiere a un carbociclilo o carbociclo según se define 20 anteriormente que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un carbociclilo original. Entre los radicales carbociclileno típicos se incluye, a modo de ejemplo, fenileno.

“Arilheteroalquilo” se refiere a un heteroalquilo según se define en esta solicitud, 25 en el que un átomo de hidrógeno, que puede estar unido a un átomo de carbono o a un heteroátomo, se ha reemplazado con un grupo arilo según se define en esta solicitud. Los grupos arilo pueden estar enlazados a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre que el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione una parte químicamente estable. Por ejemplo, un grupo 30 arilheteroalquilo puede tener las fórmulas generales -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo y similares. Además, cualquiera de las partes alquilen en las fórmulas generales anteriores puede sustituirse aún más con cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados en esta solicitud.

35 “Heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo, según se define en esta solicitud, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo heteroarilo según se

define en esta solicitud. Entre los ejemplos no limitantes de heteroaril alquilo se incluye -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo y similares.

El término "opcionalmente sustituido" usado en referencia a una parte en particular del compuesto de las Fórmulas de la invención, por ejemplo un grupo arilo opcionalmente sustituido, se refiere a una parte que tiene 0, 1 o más sustituyentes.

El término "sustituido" usado en referencia a grupos alquilo, arilo, arilalquilo, carbociclilo, heterociclilo y otros grupos usados en esta solicitud, por ejemplo "alquilo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido", significa un grupo, alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno son cada uno independientemente reemplazados con un sustituyente no hidrógeno. Entre los sustituyentes típicos se incluyen, a modo de ejemplo, -X, -R, -O-, =O, -OR, -SR, -S-, -NR₂, -N(+)R₃, =NR, =NOR, =NNR₂, -CX₃, -CRX₂, -CR₂X, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NRC(=O)R, -NRC(=O)OR, -NRC(=O)NRR, -C(=O)NRR, -C(=O)OR, -OC(=O)NRR, -OC(=O)OR, -C(=O)R, -S(=O)₂OR, -S(=O)₂R, -OS(=O)₂OR, -S(=O)₂NRR, -S(=O)R, -NRS(=O)₂R, -NRS(=O)₂NRR, -NRS(=O)₂OR, -OP(=O)(OR)₂, -P(=O)(OR)₂, -P(O)(OR)(R), -OP(=O)R₂, -P(=O)R₂, -C(=S)R, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=S)NRR, -C(=NR)NRR, -NRC(=NR)NRR, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo o un grupo protector o una parte profármaco. Los grupos divalentes también pueden sustituirse en forma similar.

Los expertos en el campo reconocerán que cuando partes como "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. se sustituyen con uno o más sustituyentes, es posible referirse a ellas alternativamente como partes "alquileno", "arileno", "heterociclileno", etc. (es decir, indicar que, al menos uno de los átomos de hidrógeno de las partes originales de "alquilo", "arilo", "heterociclilo" se ha reemplazado con el (los) sustituyente(s) indicado(s)). En esta solicitud, cuando se hace referencia a las partes "alquilo", "arilo", "heterociclilo", etc. como

“sustituidas” o se muestra gráficamente que están sustituidas (u opcionalmente sustituidas, p. ej., cuando la cantidad de sustituyentes varía entre cero y un entero positivo), entonces se entiende que los términos “alquilo”, “arilo”, “heterociclilo”, etc. son intercambiables con “alquilenos”, “arilenos”, “heterociclilenos”, etc.

5 Además, los expertos en el campo reconocerán que cuando los términos definidos en esta solicitud se usan en combinación, el término combinado resultante se usa de acuerdo con la definición. Por ejemplo, si bien un término como “carbocicliheteroalquilo” puede no tener una definición específica en esta solicitud, no debe considerarse una falta de claridad. Más bien, dicho término se usa con el significado aceptado dentro del campo para describir a un grupo carbociclilo unido mediante un grupo heteroalquilo. Otros
10 términos similares se usan de manera coherente con este enfoque.

 Como será apreciado por los expertos en el campo, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada o hidratada. El alcance de la presente invención incluye dichas formas. Análogamente, como será apreciado por los
15 expertos en el campo, los compuestos pueden esterificarse. El alcance de la presente invención incluye ésteres y otros derivados funcionales desde el punto de vista fisiológico. El alcance de la presente invención también incluye formas tautoméricas, a saber, “enoles” tautoméricos según se describen en esta solicitud. Además, el alcance de la presente invención incluye formas profármaco del compuesto que se describe en
20 esta solicitud.

 El término “profármaco”, según se utiliza en esta solicitud, hace referencia a cualquier compuesto que, al administrarse a un sistema biológico, genera la sustancia farmacéutica, es decir, el ingrediente activo, como resultado de reacción (reacciones) química(s) espontánea(s), reacción (reacciones) química(s) catalizada(s) por enzimas,
25 fotólisis y/o reacción (reacciones) química(s) metabólica(s). Por ende, un profármaco es un análogo modificado de manera covalente o una forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

 Un experto en el campo reconocerá que los sustituyentes y las otras partes de los compuestos de la Fórmula I se deben seleccionar, a fin de proporcionar un compuesto que
30 sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto útil desde el punto de vista farmacéutico, que se pueda formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que los compuestos de la Fórmula I que tienen dicha estabilidad se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

 Como será apreciado por los expertos en el campo, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales. El alcance de la
35 presente invención incluye dichas formas. Análogamente, como será apreciado por los

expertos en el campo, el compuesto puede esterificarse o hidrolizarse. El alcance de la presente invención incluye ésteres y otros derivados funcionales desde el punto de vista fisiológico. El alcance de la presente invención también incluye formas tautoméricas, a saber, “enoles” tautoméricos según se describen en esta solicitud. Además, el alcance de la presente invención incluye formas profármaco del compuesto que se describe en esta solicitud.

Los compuestos de la presente invención pueden cristalizarse en más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo, y dichas formas polimórficas (“polimorfos”) están dentro del alcance de la presente invención. En general, el polimorfismo puede ocurrir como una respuesta a los cambios en la temperatura, la presión o ambas. El polimorfismo también se puede producir por variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos se pueden distinguir por varias características físicas conocidas en el campo, como patrones de difracción de rayos x, solubilidad y punto de fusión.

Determinados compuestos descritos en esta solicitud contienen uno o más centros quirales o, de otro modo, pueden existir como estereoisómeros múltiples. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas en forma enantiomérica/diastereomérica. Dentro del alcance de la invención también se incluyen los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como cualquier mezcla equilibrada en forma total o parcial de dichos isómeros. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de ellos, donde uno o más centros quirales están invertidos.

El término “quiral” se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de que no se superponen con su imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a las moléculas superponibles con su imagen especular.

El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero que se diferencian respecto del arreglo de los átomos o de los grupos en el espacio.

“Diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas, p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades de los espectros y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución, como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a los estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

En general, las definiciones y las convenciones estereoquímicas utilizadas en esta solicitud siguen a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York y Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en un plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S se utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l, o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en un plano por el compuesto; (-) o l significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con los prefijos (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares entre sí. También se puede hacer referencia a un estereoisómero específico como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se llama mezcla enantiomérica. Se hace referencia a una mezcla 50:50 de enantiómeros como a una mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químicos. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, que carece de actividad óptica.

La presente invención incluye una sal o un solvato de los compuestos que se describen en esta solicitud, incluidas las combinaciones de dichos compuestos como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas, y la presente invención abarca todas esas formas.

Típicamente, pero no en forma absoluta, las sales de la presente invención son sales aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Las sales abarcadas en el término "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" son las sales no tóxicas de los compuestos de esta invención.

Entre los ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuadas se incluyen sales con adición de ácidos inorgánicos como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales con adición de ácidos orgánicos, como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y ascorbato; sales con aminoácidos acídicos como aspartato y glutamato; sales de metales alcali, como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, como sal de magnesio y sal de calcio; sal de

amonio; sales básicas orgánicas, como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina y sal de N,N'-dibenciletilendiamina y sales con aminoácidos básicos, como sal de lisina y sal de arginina. Las sales pueden ser, en algunos casos, hidratos o solvatos de etanol.

5 Grupos protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen las partes profármaco y los grupos protectores químicos.

Los grupos protectores se encuentran disponibles, se conocen y utilizan comúnmente, y se utilizan opcionalmente para evitar las reacciones secundarias con el grupo protegido durante los procedimientos sintéticos, es decir, vías o métodos para preparar los compuestos de la invención. Mayormente, la decisión de qué grupos proteger, cuándo protegerlos y la naturaleza del grupo protector (protecting group, "PG") químico dependerá de la química de la reacción contra la que se debe proteger (p. ej., ácida, básica, oxidativa, reductiva u otras condiciones) y la dirección pretendida de la síntesis. Los PG no necesitan ser los mismos, y en general no lo son, si el compuesto se sustituye con múltiples PG. En general, los PG se usarán para proteger grupos funcionales, como carboxilo, hidroxilo, tio o amino y, por ende, evitar las reacciones secundarias o, de otra manera, para facilitar la eficiencia sintética. El orden de la desprotección para producir grupos libres, desprotegidos depende de la dirección pretendida de la síntesis y las condiciones de reacción que se encontrarán, y puede ocurrir en cualquier orden, según lo determine el experto.

Se pueden proteger varios grupos funcionales de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (ya sean hidroxilo, ácido carboxílico, ácido fosfónico u otras funciones) incluyen "grupos formadores de éteres o ésteres". Los grupos formadores de éteres o ésteres pueden funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas sintéticos que se presentan en esta solicitud. Sin embargo, algunos grupos protectores hidroxilo y tio no son grupos formadores de éteres ni ésteres, según comprenderán los expertos en el campo, y se incluyen con las amidas, que se analizan a continuación.

Se describe una cantidad muy grande de grupos protectores hidroxilo y grupos formadores de amida, y las reacciones de descomposición químicas correspondientes en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). También consulte Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), que se incorpora por referencia, en su totalidad, en esta solicitud. En

particular Capítulo 1, Protecting Groups: An Overview, páginas 1-20; Capítulo 2, Hydroxyl Protecting Groups, páginas 21-94; Capítulo 3, Diol Protecting Groups, páginas 95-117; Capítulo 4, Carboxyl Protecting Groups, páginas 118-154; Capítulo 5, Carbonyl Protecting Groups; páginas 155-184. Para obtener información sobre los grupos

5 protectores ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores ácidos, consulte Greene según se presenta a continuación. Dichos grupos incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, ésteres, amidas, hidrazidas y similares.

Grupos protectores formadores de éteres y ésteres

10 Los grupos formadores de ésteres incluyen: (1) grupos formadores de ésteres de fosfonato, como ésteres de fosfonamidato, ésteres de fosforotioato, ésteres de fosfonato y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos formadores de ésteres de carboxilo y (3) grupos sulfónicos formadores de ésteres, como sulfonato, sulfato y sulfinato.

15 Metabolitos de los compuestos de la invención

Los productos metabólicos in vivo de los compuestos descritos en esta solicitud también se encuentran dentro del alcance de esta invención. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, a partir de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos

20 enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye los compuestos producidos por un proceso que comprende contactar un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período suficiente para producir un producto metabólico de dicho compuesto. Típicamente, dichos productos se identifican preparando un compuesto radioetiquetado (p. ej., C^{14} o H^3) de la invención, administrándolo en forma parenteral en una dosis

25 detectable (p. ej., mayor de alrededor de 0,5 mg/kg) a un animal, como una rata, un ratón, un conejillo de Indias, un mono o un hombre, dando suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo (típicamente alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan con facilidad, dado que están etiquetados (otros se aíslan por medio

30 del uso de anticuerpos capaces de unirse a los epítomos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan en forma convencional, p. ej., por medio de análisis de espectrometría de masas (mass spectrometry, MS) o resonancia magnética nuclear (nuclear magnetic resonance, NMR). En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos

35 convencionales conocidos por los expertos en el campo. Los productos de conversión, mientras no se encuentren de otro modo in vivo, son útiles en ensayos de diagnóstico

para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no poseen actividad antiinfecciosa por sí mismos.

Compuestos de la Fórmula I

5 En esta solicitud, se describen e ilustran las definiciones y los sustituyentes para varios géneros y subgéneros de los presentes compuestos. Un experto en el campo debe comprender que cualquier combinación de las definiciones y los sustituyentes descritos anteriormente no debe producir una especie o un compuesto inoperables. “Especies o compuestos inoperables” significa estructuras de compuestos que violan los
10 principios científicos relevantes (como, por ejemplo, un átomo de carbono que se conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el aislamiento y la formulación en formas de dosificación aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

15 Formulaciones farmacéuticas

 Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica común. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando su objetivo no es la
20 administración por vía oral, en general, serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes, como los que se presentan en Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986), que se incorporan en esta solicitud por referencia, en su totalidad. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como ácido etilendiaminetetraacético (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA),
25 hidratos de carbono como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de alrededor de 2 a alrededor de 11, pero comúnmente, es de alrededor de 7 a 10.

 Aunque es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferente presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la
30 invención, tanto para el uso veterinario como humano, comprenden, al menos, un ingrediente activo, junto con uno o más vehículos aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El (los) vehículo(s) debe(n) ser “aceptable(s)” en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación e inocuo(s) desde el punto de vista fisiológico para el receptor de dichos ingredientes.

35 Las formulaciones incluyen los ingredientes adecuados para las vías de administración precedentes. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente

en forma de dosis unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en el campo farmacéutico. En general, las técnicas y formulaciones se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.; Easton, Pa.), incorporado en esta solicitud por referencia, en su totalidad. Dichos métodos incluyen el paso de

5 asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, luego, si es necesario, dándole forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral

10 pueden presentarse en forma de unidades discretas, como cápsulas, obleas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite. El ingrediente activo también puede administrarse como bolo, electuario o

15 pasta.

Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeado, opcionalmente, con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos fabricados por compresión pueden prepararse mediante la compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en forma de flujo libre como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante,

20 un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un agente surfactante o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse mediante el moldeado en una máquina adecuada de una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden ser, opcionalmente, recubiertos o ranurados y, opcionalmente, están formulados para proporcionar liberación lenta o controlada del

25 ingrediente activo.

Para la administración al ojo o a otros tejidos externos, p. ej. la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como pomada o crema tópica que contienen el (los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% p/p (incluido(s) el (los) ingrediente(s) activo(s) en un rango entre 0,1% y 20% en incrementos

30 de 0,1% p/p como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferentemente 0,2 a 15% p/p y aún más preferentemente 0,5 a 10% p/p. Cuando se formula en pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos, 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más

35

grupos hidroxilo como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluido polietilenglicol (PEG) 400) y mezclas de ellos. Las formulaciones tópicas pueden, idealmente, incluir un compuesto que mejora la absorción o la penetración del ingrediente activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Entre los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica se incluyen el dimetil sulfóxido y los análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender únicamente un emulsionante (también conocido como un emulgente), idealmente comprende una mezcla de, al menos, un emulsionante con una grasa o un aceite o ambos. Preferentemente, un emulsionante hidrofílico se incluye junto con un emulsionante lipofílico que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) forma(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de pomada emulsionante que forma, a su vez, la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y los estabilizadores de emulsiones adecuados para el uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y sulfato laurílico de sodio.

La elección de los aceites o las grasas adecuados para la formulación se basa en alcanzar las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe, preferentemente, ser un producto lavable, no graso y que no manche, con la consistencia adecuada para evitar derrames de tubos u otros envases. Se pueden utilizar ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, monobásicos o dibásicos, como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, 2-etilhexil palmitato o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP; los últimos tres son los ésteres preferidos. Estos pueden utilizarse solos o en combinación, según las propiedades requeridas. Como alternativa, se utilizan lípidos con punto de fusión alto, como parafina blanda de color blanco y/o parafina líquida, u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención, junto con uno o más vehículos o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración

pretendido. Por ejemplo, cuando se las utiliza para uso oral, pueden prepararse comprimidos, tabletas, pastillas, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el campo de la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluidos agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato de calcio o sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes granulantes y desintegrantes, como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o estar recubiertos mediante técnicas conocidas, entre las que se incluyen microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal, para proporcionar así una acción sostenida en un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un retardante temporal, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Las formulaciones para el uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes, como una fosfátida que se encuentra en la naturaleza (p. ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileño con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación del óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación del óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más

conservantes, como etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del
5 ingrediente activo en un aceite vegetal, como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden agregarse agentes endulzantes, como los
10 indicados en esta solicitud, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante como ácido ascórbico.

Los polvos y los gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el
15 ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Entre los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se encuentran los divulgados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes endulzantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la
20 forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, como parafina líquida, o una mezcla de estos. Entre los agentes emulsionantes adecuados se incluyen gomas que se encuentran en la naturaleza, como goma acacia y goma tragacanto; fosfátidas que se encuentran en la naturaleza, como lecitina de soja; ésteres o ésteres parciales
25 derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes endulzantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes endulzantes, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden
30 contener un agente demulcente, conservante, saborizante o colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con las técnicas conocidas
35 utilizando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en esta solicitud. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o un

solvente no tóxico, aceptable en forma parenteral, como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y los solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además los aceites fijados estériles se pueden emplear

5 convencionalmente como un medio solvente o de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijado insípido, incluidos los monoglicéridos o los diglicéridos sintéticos. Además, de igual manera, se pueden utilizar ácidos grasos, como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material vehículo para producir una forma de dosis unitaria variará según el huésped tratado y el modo de administración en particular. Por ejemplo, una formulación de liberación por tiempo pretendida para la administración oral a seres humanos puede contener, aproximadamente, de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo, que puede variar de alrededor del 5 a 15 alrededor del 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades medibles con facilidad para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa pretendida para infusión intravenosa puede contener de alrededor de 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución, a fin de que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una 20 velocidad de 30 ml/h.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración al ojo se incluyen colirios, donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. Preferentemente, el ingrediente activo está presente en dichas formulaciones en una concentración del 0,5 al 25 20%, en mejor medida del 0,5 al 10%, particularmente alrededor del 1,5% p/p.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, por lo general, sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales 30 que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado;.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen 35 un tamaño de partículas, por ejemplo, en el rango de 0,1 a 500 µm (incluidos tamaños de partículas en un rango entre 0,1 y 500 µm en incrementos como 0,5 µm, 1 µm, 30 µm, 35

µm, etc.), que se administra mediante la inhalación rápida a través de las fosas nasales o mediante la inhalación a través de la boca, a fin de llegar a los sacos alveolares. Entre las formulaciones adecuadas se incluyen soluciones acuosas o oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco
5 pueden prepararse de acuerdo con los métodos convencionales y pueden administrarse junto con otros agentes terapéuticos, como compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o la profilaxis de infecciones, según se describe en esta solicitud.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como formulaciones de óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o
10 pulverizadores que, además del ingrediente activo, contienen los vehículos que se conocen en el campo que son apropiados.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación
15 isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se presentan en envases de dosis única y dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada), que solo requiere la adición de un vehículo líquido estéril, por
20 ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y las suspensiones extemporáneas para inyección se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de los tipos previamente descritos. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, como las mencionadas anteriormente en esta solicitud, o una fracción apropiada de ellas,
25 del ingrediente activo.

Se debe comprender que, además de los ingredientes particularmente mencionados con anterioridad, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en el campo, que tienen relación con el tipo de formulación en
30 cuestión; por ejemplo, los agentes adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

Los compuestos de la invención también pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar los perfiles de farmacocinética o toxicidad del ingrediente
35 activo. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.

La dosis efectiva de un ingrediente activo depende, al menos, de la naturaleza de la afección que se trata, de la toxicidad, de si el compuesto se está utilizando de manera profiláctica (dosis más bajas) o contra una infección o afección activa, del método de administración y de la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico clínico usando estudios convencionales de aumento gradual de la dosis. Se puede esperar que la dosis efectiva sea de alrededor de 0,0001 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la posible dosis diaria para un ser humano adulto de, aproximadamente, 70 kg de peso corporal variará de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 100 mg, o entre alrededor de 0,1 mg y alrededor de 25 mg o entre alrededor de 0,4 mg y alrededor de 4 mg y puede presentarse en la forma de dosis única o dosis múltiples.

En otra aplicación, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y un vehículo o un excipiente aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (en esta solicitud, mencionados como los ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección que se tratará. Entre las vías adecuadas se incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluidas bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intralumbar y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son biodisponibles por vía oral y pueden administrarse en dosis por vía oral.

Terapia combinada

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

En una aplicación, las combinaciones de los compuestos de la Fórmula I y agentes activos adicionales pueden seleccionarse para tratar pacientes con una infección viral, por ejemplo, infección por VHB, VHC o VIH.

Entre los agentes terapéuticos activos útiles para el VHB se incluyen los inhibidores de la transcriptasa inversa, como lamivudina (Epivir®), adefovir (Hepsera®), tenofovir (Viread®), telbivudina (Tyzeka®), entecavir (Baraclude®) y Clevudine®. Otros agentes terapéuticos activos útiles incluyen inmunomoduladores, como interferón alfa-2b

(Intron A®), interferón alfa-2a pegilado (Pegasys®), interferón alfa 2a (Roferon®), interferón alfa N1, prednisona, prednisolona, Thymalfasin®, agonistas del receptor del ácido retinoico, 4-metilumbeliferona, Alamifovir®, Metacavir®, Albuferon®, agonistas de los TLR (p. ej., agonistas del TLR-7) y citocinas.

- 5 Con respecto al tratamiento para el VHC, entre los ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas se incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no
10 nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores de los IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC.

De manera más específica, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

- 15 1) interferones, *p. ej.*, interferón recombinado (recombinant interferon, rIFN)-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalina), interferón alfacón-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed
20 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), interferón (IFN) alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda pegilado (PEGylated IL-29) y belerofón;
- 2) ribavirina y sus análogos, *p. ej.*, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidine);
- 25 3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, *p. ej.*, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 e ITMN-191 (R-7227);
- 4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, *p. ej.*, celgosivir (MX-3253) Miglitol y UT-
30 231B,
- 5) hepatoprotectores, *p. ej.*, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilina y MitoQ;
- 6) inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, *p. ej.*, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283)
35 y MK-0608;

7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, *p. ej.*, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190;

5 8) inhibidores de la NS5A del VHC, *p. ej.*, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) y BMS-790052;

9) agonistas del TLR-7, *p. ej.*, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320;

10 10) inhibidores de la ciclofilina, *p. ej.*, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811;

11) inhibidores de los IRES del VHC, *p. ej.*, MCI-067;

12) potenciadores farmacocinéticos, *p. ej.*, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina;

13) otros fármacos para tratar el VHC, *p. ej.*, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, FK-788 y VX-497 (merimepodib).

Además, los compuestos de la invención pueden emplearse en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o la profilaxis del VIH o SIDA y/o una o más enfermedades presentes en un sujeto humano que tiene VIH o SIDA (*p. ej.*, infecciones bacterianas y/o fúngicas, otras infecciones virales como hepatitis B o hepatitis C, o tipos de cáncer como el sarcoma de Kaposi). El (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) puede(n) estar coformulado(s) con una o más sales de la invención (*p. ej.*, coformulado(s) en un comprimido).

En una aplicación, entre los ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas se incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la glicoproteína (gp) 41, inhibidores del CXCR4, inhibidores de entrada, inhibidores de la gp120, inhibidores de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y de la nicotinamida adeninana dinucleótido más hidrógeno (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen, NADH) oxidasa, inhibidores de la CCR5, inhibidores de la CCR8, inhibidores de la ribonucleasa H (RNasa H), inhibidores de la maduración, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH.

De manera más específica, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

- 1) inhibidores de la proteasa del VIH, *p. ej.*, amprenavir (Agenerase), atazanavir (Reyataz), fosamprenavir (Lexiva), indinavir (Crixivan), lopinavir, ritonavir (norvir),
5 nelfinavir (Viracept), saquinavir (Invirase), tipranavir (Aptivus), brecanavir, darunavir (Prezista), TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, DG17, GS-8374, MK-8122 (PPL-100), DG35, y AG 1859, SPI-256, TMC 52390, PL-337, SM-322377, SM-309515, GRL-02031, CRS-074, CRS-075, KB-98 y A-790742;
- 10 2) inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, *p. ej.*, capravirina, emivirina, delaviridina (Rescriptor), efavirenz (Sustiva), nevirapina (Viramune), (+)-calanolida A, calanolida B, etravirina (Intelence), GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, MIV-160, MIV-170, dapivirina (TMC-120), rilpivirina (TMC-278), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061 y RDEA806, RDEA 427, RDEA 640, IDX
15 899, ANX-201 (Thiovir), R-1206, LOC-dd, IQP-0410 (SJ-3366), YM-215389, YM-228855, CMX-052 y CMX-182;
- 3) inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, *p. ej.*, zidovudina (Retrovir), emtricitabina (Emtriva), didanosina (Videx), estavudina (Zerit), zalcitabina (Hivid), lamivudina (Epivir), abacavir (Ziagen), amdoxovir, elvucitabina (ACH 126443),
20 alovudina (MIV-310), MIV-210, racivir (FTC racémico, PSI-5004), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxil, apricitibina (AVX754, SPD-754), GS-7340, KP-1461, AVX756, OBP-601, dioxolana timina, TMC-254072, INK-20, PPI-801, PPI-802, MIV-410, 4'-Ed4T, B-108 y fosalvudina tidoxil (HDP 99,0003);
- 4) inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, *p. ej.*, tenofovir
25 disoproxil fumarato (Viread) y adefovir dipivoxil;
- 5) inhibidores de la integrasa del VIH, *p. ej.*, curcumina, derivados de la curcumina, ácido cicórico, derivados del ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido cafeico, derivados del fenetil éster del ácido
30 cafeico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, raltegravir (Isentress, MK-0518), elvitegravir (GS-9137), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, GSK-349572 (S-349572), GSK-265744 (S-265744), GSK-247303 (S-247303), S-1360 (GW810871), 1,5-DCQA, INH-001, INT-349, V-165, RIN-25, BFX-1001, BFX-1002, BFX-
35 1003, RSC-1838, BCH-33040 y BA 011;

6) inhibidores de la gp41, *p. ej.*, enfuvirtida (Fuzeon), sifuvirtida, MPI-451936, FB006M, A-329029 y TRI-1144;

7) inhibidores de la CXCR4, *p. ej.*, AMD-070, KRH-3955 (CS-3955), AMD-9370, AMD-3451, RPI-MN, MSX-122 y POL-2438;

5 8) inhibidores de entrada, *p. ej.*, SP01A, PA-161, SPC3, TNX-355, DES6, SP-10, SP-03, CT-319 y CT-326;

9) inhibidores de la gp120, *p. ej.*, BMS-488043 y sus profármacos, BlockAide/CR, KPC-2 y MNLP62;

10) inhibidores de la G6PD y de la NADH-oxidasa, *p. ej.*, immunitin;

10 11) inhibidores de la CCR5, *p. ej.*, aplaviroc, nifeviroc, vicriviroc (SCH-417690), maraviroc (Selzentry), PRO-140, PRO-542, INCB15050, INCB9471, PF-232798, SCH-532706, GSK-706769, TAK-652, TAK-220, ESN-196, RO-1752, ZM-688523, AMD-887, YM-370749, NIBR-1282, SCH-350634, ZM-688523 y CCR5mAb004;

12) inhibidores de la CCR8, *p. ej.*, ZK-756326;

15 13) inhibidores de la RNasa H, *p. ej.*, ODN-93, y ODN-112;

14) inhibidores de la maduración, *p. ej.*, bevirimat (PA-457), PA-040, MPC-9055 (vicecon, MPI-49839), ACH-100703 y ACH-100706;

15) potenciadores farmacocinéticos, *p. ej.*, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina;

20 16) otros fármacos para tratar el VIH, *p. ej.*, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, VGX-820, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, HPH-116, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, BIT-225, UBT-8147, ITI-367, AFX-400, BL-1050, GRN-139951, GRN-140665, AX-38679, RGB-340638, PPI-367 y ALG 889.

25 Cuando el trastorno es cáncer, se prevé la combinación con, al menos, una terapia contra el cáncer. En particular, en la terapia contra el cáncer, se prevé la combinación con otro agente antineoplásico (incluidos agentes quimioterapéuticos, hormonales o con anticuerpos) así como la combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención, por ende,
30 comprenden la administración de, al menos, un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato de él, y el uso de, al menos, otro método de tratamiento contra el cáncer. Preferentemente, las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de, al menos, un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato de él, y de, al menos, otro agente activo desde el punto de vista farmacéutico,
35 preferentemente un agente antineoplásico. El (los) compuesto(s) de la fórmula (I) y el (los) otro(s) agente(s) activo(s) desde el punto de vista farmacéutico pueden

administrarse juntos o en forma separada y, cuando se administren en forma separada, esto puede ocurrir en forma simultánea o secuencial en cualquier orden (incluida la administración en días diferentes, según el régimen de la terapia) y por cualquier vía conveniente. Las cantidades del (de los) compuesto(s) de la fórmula (I) y del (de los) otro(s) agente(s) activo(s) desde el punto de vista farmacéutico y los tiempos relativos de la administración se seleccionarán, a fin de alcanzar el efecto terapéutico combinado deseado.

En una aplicación, la terapia adicional contra el cáncer es, al menos, un agente antineoplásico adicional. Se puede utilizar en la combinación cualquier agente antineoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible. Entre los agentes antineoplásicos típicos útiles se incluyen, a modo de ejemplo, agentes antimicrotubulares como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II como epipodofilotoxinas; antimetabolitos como análogos de la purina y la pirimidina, y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de las vías de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de la tirosina cinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Los agentes antimicrotubulares o antimitóticos son agentes específicos para la fase activa contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o la fase de mitosis del ciclo celular. Entre los ejemplos de agentes antimicrotubulares se incluyen, sin limitación, los diterpenoides y los alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que son derivados de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer específicos para la fase, que operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, al unirse a esta proteína. Entonces, el desensamblaje de la proteína parece ser inhibido, se detiene la mitosis y se produce la muerte celular. Entre los ejemplos de diterpenoides se incluyen, sin limitación, el paclitaxel y su análogo el docetaxel.

El paclitaxel, 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-1 1-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) y se encuentra disponible en el mercado en forma de solución inyectable, TAXOL®. Es un integrante de la familia taxanos de los terpenos. El paclitaxel ha sido aprobado para el uso clínico en el tratamiento del cáncer ovárico refractario en los Estados Unidos (Markman et ál., Yale

Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et ál., Ann. Intern. Med., 11 1 :273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes et ál., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.) Es un candidato potencial para el tratamiento de las neoplasias en la piel (Einzig et ál., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y de los carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et ál., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la nefropatía poliquística (Woo et ál., Nature, 368:750. 1994), el cáncer de pulmón y la malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel provoca supresión de la médula ósea (multiple cell lineages, Ignoff, RJ. et ál, Cancer Chemotherapy Pocket Guide_A 1998) relacionada con la duración de la dosificación superior a una concentración umbral (50 nM) (Kearns, CM. et ál., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

El docetaxel, (2R,3S)- N-carboxi-3-fenilisoserina,N-te/f-butil éster, 13-éster con 5β- 20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-1 1-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato; se encuentra disponible en el mercado en forma de solución inyectable, TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel (véase (quod vide, q.v.)), preparado usando un precursor natural, 10- deacetil-baccatina III, extraído de la aguja del tejo Europeo.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos para la fase derivados de la pervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular, uniéndose específicamente a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina unida no puede polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase, y se produce la muerte celular. Entre los ejemplos de alcaloides de la vinca se incluyen, sin limitación, la vinblastina, la vincristina y la vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, se encuentra disponible en el mercado como VELBAN®, en forma de solución inyectable. Aunque tiene indicación posible como terapia de segunda línea para varios tumores sólidos, está principalmente indicada en el tratamiento del cáncer testicular y de varios linfomas, incluida la enfermedad de Hodgkin y de linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina. La vincristina, vincaleucoblastina, 22-oxo-, sulfato, se encuentra disponible en el mercado como ONCOVIN®, en forma de solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de las leucemias agudas y también se le ha encontrado uso en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. Los efectos secundarios más comunes de la vincristina son alopecia y efectos neurológicos, y en menor medida, ocurren efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-didehidro -4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina [R-(R',R')-2,3-dihidroxibutanodioato (1 :2)(sal)], disponible en el mercado en forma de solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como agente único o en combinación con
 5 otros agentes quimioterapéuticos, como cisplatino, en el tratamiento de varios tumores sólidos, en particular, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata refractario a las hormonas. El efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina es la mielosupresión.

Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer no
 10 específicos para la fase, que son interactivos con el ADN. Los complejos de platino ingresan en las células tumorales, sufren la acuación y forman entrecruzamientos intra e intercatenarios con el ADN que causan efectos biológicos adversos al tumor. Entre los ejemplos de complejos de coordinación de platino se incluyen, sin limitación, el oxaliplatino, el cisplatino y el carboplatino. EL cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, se
 15 encuentra disponible en el mercado como PLATINOL®, en forma de solución inyectable. El cisplatino está principalmente indicado en el tratamiento del cáncer ovárico y testicular metastásico y el cáncer de vejiga avanzado. El carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], se encuentra disponible en el mercado como PARAPLATIN®, en forma de solución inyectable. El carboplatino está principalmente
 20 indicado en el tratamiento de primera o segunda línea del carcinoma ovárico avanzado.

Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer no específicos para la fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman uniones covalentes, mediante alquilación, con el ADN a través de las partes nucleofílicas de la molécula de ADN como los grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Esa
 25 alquilación deteriora la función del ácido nucleico, lo que provoca muerte celular. Entre los ejemplos de agentes alquilantes se incluyen, sin limitación, las mostazas de nitrógeno como la ciclofosfamida, el melfalán y el clorambucilo; los sulfonatos de alquilo como el busulfán; las nitrosoureas como la carmustina; y los triazenos como la dacarbazina. La ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2- oxazafosforina 2-óxido
 30 monohidrato, se encuentra disponible en el mercado en forma de solución inyectable o de comprimidos, como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, se encuentra disponible en el mercado en forma de solución inyectable o
 35 comprimidos, como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y del carcinoma epitelial no resecable de ovario. El efecto

secundario limitante de la dosis más común del melfalán es la supresión de la médula ósea. Clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, se encuentra disponible en el mercado, como LEUKERAN® comprimidos. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y linfomas malignos como linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. El busulfán, 1,4-butanodiol dimetanosulfonato, se encuentra disponible en el mercado como MYLERAN® COMPRIMIDOS. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, se encuentra disponible en el mercado en forma de viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente único o en combinación con otros agentes de tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, se encuentra disponible en el mercado en forma de viales individuales de material, como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y, en combinación con otros agentes, para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin.

Los antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos para la fase, que se unen o intercalan con el ADN. Típicamente, esa acción tiene como resultado la formación de complejos de ADN estables o rotura de la cadena, lo que deteriora la función común de los ácidos nucleicos y provoca la muerte celular. Entre los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos se incluyen, sin limitación, las actinomicinas como la dactinomicina, las antraciclinas como la daunorrubicina y la doxorubicina y las bleomicinas. La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, se encuentra disponible en el mercado en forma inyectable, como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilms y del rabdomiosarcoma. La daunorrubicina, (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9, 10-tetrahidro-6,8, 11-trihidroxi-1-metoxi-5, 12 naftacenodiona clorhidrato, se encuentra disponible en el mercado en forma de inyectable liposomal, como DAUNOXOME®, o en forma inyectable, como CERUBIDINE®. La daunorrubicina está indicada para la inducción a la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado con el VIH avanzado. La doxorubicina, (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolol, 7,8,9, 10-tetrahidro-6, 8, 11-trihidroxi-1-metoxi-5, 12 naftacenodiona clorhidrato, se encuentra disponible en el mercado en forma inyectable, como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está principalmente indicada para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil

en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, se encuentra disponible en el mercado como BLENOXAN E®. La bleomicina está indicada para el tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, de linfomas y del carcinoma testicular.

Entre los inhibidores de la topoisomerasa II se incluyen, a modo de ejemplo, las epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos para la fase derivados de la mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN, lo que causa que las cadenas de ADN se rompan. Las roturas de las cadenas se acumulan y se produce la muerte celular. Entre los ejemplos de epipodofilotoxinas se incluyen, sin limitación, la etoposida y la teniposida. La etoposida, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etilideno-β-D-glucopiranosida], se encuentra disponible en el mercado en forma de solución inyectable o cápsulas, como VePESID®, y se conoce comúnmente como VP-16. La etoposida está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento del cáncer testicular y del cáncer de pulmón de células no pequeñas. La teniposida, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranosida], se encuentra disponible en el mercado en forma de solución inyectable, como VUMON®, y se conoce comúnmente como VM-26. La teniposida está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda en niños.

Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos para la fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular mediante la inhibición de la síntesis de ADN o mediante la inhibición de la síntesis de base de las purinas o pirimidinas y, por consiguiente, limitando la síntesis de ADN. En consecuencia, la fase S no continúa y se produce la muerte celular. Entre los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos se incluyen, sin limitación, el fluorouracilo, el metotrexato, la citarabina, la mecaptopurina, la tioguanina y la gemcitabina. La 5-fluorouracil, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinediona se encuentra disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo provoca la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora en el ARN y el ADN. Típicamente, el resultado es muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento del carcinoma de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Entre los análogos de la fluoropirimidina se incluyen la 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y la 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.

- La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (I H)-pirimidinona, se encuentra disponible en el mercado como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina exhibe especificidad para la fase celular en la fase S mediante inhibición de la elongación de la cadena de ADN por incorporación terminal de la
- 5 citarabina a la cadena de ADN creciente. La citarabina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. Entre los análogos de la citidina se incluyen la 5- azacitidina y la 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, se encuentra disponible en el mercado como PURINETHOL®. La
- 10 mercaptopurina exhibe especificidad para la fase celular en la fase S mediante la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. Un análogo de la mercaptopurina útil es la azatioprina. La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, se encuentra
- 15 disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina exhibe especificidad para la fase celular en la fase S mediante la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. La tioguanina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de la leucemia aguda. Entre los análogos de la purina se incluyen la pentostatina, la eritrohidroxinoniladenina, el fosfato de fludarabina y la cladribina. La gemcitabina, 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina monoclóhidrato (isómero β), se encuentra disponible en el mercado como GEMZAR®.
- 20 La gemcitabina exhibe especificidad para la fase celular en la fase S y mediante el bloqueo de la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado y sola en el tratamiento del cáncer pancreático
- 25 localmente avanzado. El metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridinil) metil]metilamino] benzoil]-L- glutámico, se encuentra disponible en el mercado como metotrexato sódico. El metotrexato exhibe efectos en la fase celular específicamente en la fase S mediante la inhibición de la síntesis, la reparación y/o la replicación del ADN a
- 30 través de la inhibición de la reductasa del ácido dihidrofólico que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, el linfoma no Hodgkin y el carcinoma de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga.
- 35 Las camptotecinas, incluidos la camptotecina y los derivados de la camptotecina, se encuentran disponibles o en desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. Se

cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Entre los ejemplos de camptotecinas se incluyen, sin limitación, irinotecán, topotecán y las varias formas ópticas de la 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20- camptotecina descrita a continuación. El irinotecán HCl, (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonilo]oxi- 1 H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona clorhidrato, se encuentra disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®. El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad ocurre como resultado de las roturas irreparables de la doble cadena causadas por la interacción del complejo ternario topoisomerasa I: ADN: irinotecán o SN-38 con las enzimas de la replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. El topotecán HCl, (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1 H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona monoclóridato, se encuentra disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTI N®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I - ADN y evita la religación de las roturas de las cadenas simples causadas por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovario y del cáncer de pulmón de células pequeñas.

Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para tratar tipos de cáncer en los que hay una relación entre la(s) hormona(s) y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Entre los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer se incluyen, sin limitación, corticoesteroides como la prednisona y la prednisolona que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y la leucemia aguda en niños; la aminoglútetimida y otros inhibidores de la aromatasa como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano, útiles en el tratamiento del carcinoma corticosuprarrenal y del carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógeno; las progestinas, como el acetato de megestrol, útiles en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y del carcinoma endometrial; los estrógenos, andrógenos y antiandrógenos, como la flutamida, la nilutamida, la bicalutamida, el acetato de ciproterona, y las 5 α -reductasas como la finasterida y la dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y la hipertrofia prostática benigna; los antiestrógenos, como el tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (selective estrogen receptor modulators, SERMS), como los descritos en las Patentes de

EE. UU. N.º 5.681.835; 5.877.219 y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros tipos de cáncer susceptibles; y la hormona liberadora de gonadotropina (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) y análogos de ella que estimulan la liberación de la hormona luteinizante (luteinizing hormone, LH) y/o de la hormona folículoestimulante (follicle stimulating hormone, FSH) para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de la LHRH, como el acetato de goserelina y la luprolida.

Los inhibidores de las vías de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que evoca un cambio intracelular. Según se utiliza en esta solicitud este cambio es la proliferación o la diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen los inhibidores de tirosina cinasas receptoras, las tirosina cinasas no receptoras, los bloqueadores del dominio SH2/SH3, las serina/treonina cinasas, las fosfatidilinositol-3 cinasas, la señalización del mioinositol y los oncogenes Ras.

Varias proteínas tirosina cinasas catalizan la fosforilación de residuos de tirosilo específicos en varias proteínas involucradas en la regulación del crecimiento celular. Esas proteínas tirosina cinasas pueden clasificarse a grandes rasgos como cinasas receptoras o no receptoras.

Las tirosina cinasas receptoras son proteínas transmembranarias que tienen un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembranario y un dominio de tirosina cinasa. Las tirosina cinasas receptoras están involucradas en la regulación del crecimiento celular y, en general, se denominan receptores de factores de crecimiento. Se ha demostrado que la activación inapropiada o descontrolada de muchas de estas cinasas, es decir, la actividad anómala de los receptores del factor de crecimiento cinasa, por ejemplo por sobreexpresión o mutación, provoca crecimiento celular descontrolado. Por lo tanto, se ha vinculado la actividad anómala de dichas cinasas con el crecimiento de tejidos malignos. En consecuencia, los inhibidores de dichas cinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento del cáncer. Entre los receptores de factores de crecimiento se incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor receptor, EGFr), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (platelet derived growth factor receptor, PDGFr), el erbB2, el erbB4, el ret, el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFr), la tirosina cinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y de homología con el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), el receptor del factor de crecimiento insulínico -I (insulin growth factor -I, IGFI), el factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), la tirosina cinasa de Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK), el ckit,

el cmet, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (fibroblast growth factor, FGF), los receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), los receptores de la efrina (ephrin, eph) y el protooncogén RET. Se están desarrollando varios inhibidores de los receptores de crecimiento que incluyen ligandos antagonistas, anticuerpos, inhibidores de la tirosina

5 cinasa y oligonucleótidos antisentido. Los receptores de factores de crecimiento y los agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et ál DDT Vol 2, No. 2 February 1997 y Lofts, F. J. et ál, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David,

10 CRC press 1994, London.

Las tirosina cinasas, que no son cinasas receptoras del factor de crecimiento se denominan tirosina cinasas no receptoras. Las tirosina cinasas no receptoras útiles en la presente invención, que son objetivos u objetivos potenciales de fármacos contra el cáncer, incluyen las cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, la cinasa de adhesión focal (Focal

15 adhesion kinase, FAK), la tirosina cinasa de Bruton y la Bcr-Abl. Dichas cinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de la tirosina cinasa no receptora se describen en Sinh, S. and Corey, S. J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80 y Bolen, J. B., Brugge, J. S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404. Los bloqueadores del dominio SH2/SH3 son agentes que

20 deterioran la unión del dominio de SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras, incluidas la subunidad p85 de la fosfatidilinositol-3-cinasa (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3-K), las cinasas de la familia Src, las moléculas adaptadoras (She, Crk, Nek, Grb2) y la Ras-Proteína activadora de la GTPasa (GTPase Activating Protein, GAP). Los dominios SH2/SH3 como objetivos para fármacos contra el

25 cáncer se analizan en Smithgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de las serina/treonina cinasas incluyen los bloqueadores de cascadas de proteína cinasa activada por mitógeno (mitogen-activated protein, MAP), lo que incluye bloqueadores de Raf cinasas (rafk), la cinasa regulada por mitógeno o por

30 señal extracelular (mitogen or extracellular regulated kinase, MEK) y las cinasas reguladas por señal extracelular (extracellular regulated kinase, ERK), y los bloqueadores integrantes de la familia de la proteína cinasa C (protein kinase C, PKC), lo que incluye bloqueadores de las PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta), la familia Ikb cinasa (IKKa, IKKb), las cinasas de la familia de la proteína cinasa B

35 (protein kinase B, PKB), los integrantes de la familia de la akt cinasa y las cinasas receptoras del factor de crecimiento transformante beta (transforming growth factor,

TGF). Dichas serina/treonina cinasas y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1 101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et ál *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Patente de EE. UU. N.º 6.268.391 y Martinez- lacaci, L., et ál, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de los integrantes de la familia de la fosfatidilinositol-3 cinasa, incluidos los bloqueadores de la PI3-cinasa, la ataxia telangiectasia mutada (ataxia telangiectasia mutated, ATM), la proteína cinasa dependiente del ADN (ADN-PK) y la Ku, también son útiles en la presente invención. Dichas cinasas se analizan en Abraham, RT. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S. P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8 y Zhong, H. et ál, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

También son útiles en la presente invención los inhibidores de la señalización del mioinositol como los bloqueadores de la fosfolipasa C y los análogos del mioinositol. Dichos inhibidores de señales se describen en Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Otro grupo de inhibidores de las vías de transducción de señales son los inhibidores del oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesiltransferasa, la geranil-geranil transferasa y las proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación del ras en células que contienen ras mutante de tipo natural y, por consiguiente, actúan como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se analiza en Scharovsky, O. G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 - 102 y *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

Según se mencionó anteriormente, los anticuerpos antagonistas a la unión del ligando de la cinasa receptora también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de las vías de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio extracelular de unión al ligando de las tirosina cinasas receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico contra el EGFR Imclone C225 (consulte Green, M. C. et ál, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286), el anticuerpo antiherbB2

Herceptin® (consulte Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer *erbB* Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183) y el anticuerpo específico contra el 2CB VEGFR2 (consulte Brekken, R.A. et ál, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, *Cancer Res.* (2000) 60, 51 17-5124).

Los agentes antiangiogénicos, incluidos los inhibidores de la angiogénesis del tipo cinasas no receptoras, también pueden ser útiles. Los agentes antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo antifactor de crecimiento celular endotelial bevacizumab [Avastin™], y los compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta 3$, endostatina y angiostatina).

Los agentes que se usan en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la Fórmula (I). Entre los enfoques de inmunoterapia se incluyen, por ejemplo, enfoques ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como transfección con citocinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; enfoques para disminuir la anergia de células T; enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citocina; enfoques que usan líneas tumorales celulares transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

Los agentes usados en los regímenes proapoptóticos (p. ej., oligonucleótidos antisentido bcl-2) también pueden usarse en la combinación de la presente invención.

Los inhibidores de señalización del ciclo celular inhiben las moléculas involucradas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína cinasas denominadas cinasas dependientes de la ciclina (cyclin dependent kinases, CDK) y su interacción con la familia de proteínas denominadas ciclinas controla la progresión mediante el ciclo celular eucariótico. La activación y la inactivación coordinadas de diferentes complejos de ciclina/CDK son necesarias para la progresión normal mediante el ciclo celular. Se están desarrollando varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, ejemplos de cinasas dependientes de la ciclina, incluidas las CDK2, CDK4 y CDK6, y de los inhibidores de dichas cinasas se describen en Rosania et ál, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230.

Para el tratamiento o la profilaxis de trastornos pulmonares, entre los anticolinérgicos de uso potencial en el tratamiento del asma, la EPOC, la bronquitis y similares y, por ende, útiles como agentes terapéuticos adicionales se incluyen antagonistas de los receptores muscarínicos (particularmente del subtipo M3) que han

mostrado eficacia terapéutica en el hombre para el control del tono colinérgico en la EPOC (Witek, 1999); ácido 1-{4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluoro-fenil)-propionil]-pirrolidin-2-carbonil}-pirrolidin-2-carboxílico (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida; 3-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano (ipratropio-N,N-dietilglicinato); éster del ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo (solifenacina); éster del ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfinil-2-fenil-butírico 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo (revatropate); 2-{1-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il}-2,2-difenil-acetamida (darifenacina); 4-Azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (buzepida); 7-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano (oxitropio-N,N-dietilglicinato); 7-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano (tiotropio-N,N-dietilglicinato); éster del ácido dimetilamino-ácido acético 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-metil-fenilo (tolterodina-N,N-dimetilglicinato); 3-[4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio; 1-[1-(3-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona; 1-ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (aclidinium-N,N-dietilglicinato) o éster del ácido (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-ilo; os agonistas beta-2 usados para tratar broncoconstricción en el asma, la EPOC y la bronquitis incluyen salmeterol y albuterol y los moduladores de transducción de señal antiinflamatorios para el asma.

Con respecto a la afección pulmonar del asma, los expertos en el campo consideran que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que se produce por la infiltración de células proinflamatorias, principalmente eosinófilos y linfocitos T activados en la mucosa y la submucosa bronquiales. La secreción de mediadores químicos potentes, incluidas las citocinas, por estas células proinflamatorias altera la permeabilidad de la mucosa y la producción de mucosidad, y causa la contracción del músculo liso. Todos esos factores provocan un aumento de la reactividad de las vías respiratorias a una amplia variedad de estímulos irritantes (Kaliner, 1988). Apuntan a las vías de transducción de señales es un enfoque atractivo para tratar las enfermedades inflamatorias, ya que las mismas vías, en general, participan en varios tipos celulares y regulan varios procesos inflamatorios coordinados y, por ende, los moduladores tienen la perspectiva de un amplio espectro de efectos beneficiosos. Múltiples señales inflamatorias activan una variedad de receptores de la superficie celular que, a su vez, activan una cantidad limitada de vías de transducción de señales, de las cuales la mayoría involucra cascadas de cinasas. Estas cinasas, a su

vez, pueden activar los factores de transcripción que regulan múltiples genes inflamatorios. Usar “moduladores de la transducción de señales antiinflamatorias” (mencionados en este texto como AISTM (anti-inflammatory signal transduction modulators)), como los inhibidores de las fosfodiesterasas (p. ej. específicos para PDE-4, PDE-5 o PDE-7), los inhibidores del factor de transcripción (p. ej. bloquear NFκB mediante la inhibición de IKK) o los inhibidores de las cinasas (p. ej., bloquear P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un enfoque lógico para detener la inflamación, ya que estas moléculas pequeñas tienen como objetivo a una cantidad limitada de vías intracelulares comunes: las vías de transducción de señales que son puntos críticos para la intervención terapéutica antiinflamatoria (consulte la revisión de P.J. Barnes, 2006).

Los agentes terapéuticos adicionales incluyen: ácido 5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida (inhibidor de la P38 Map cinasa ARRY-797); 3-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (phosphodiesterase 4, PDE-4) roflumilast); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor de la PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino]-1-dibenzofurancarboxamida (inhibidor de la PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida (inhibidor de la PDE-4 AWD 12-281); ácido 8-metoxi-2-trifluorometil-quinolina-5-carboxílico (3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-amida (inhibidor de la PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-fluorofenil)-2-(4-metanosulfenil)-fenil]-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor de la P38 SB-203850); 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-ol (inhibidor de la P38 RWJ-67657); éster del ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico 2-dietilamino-etilo (2-dietil-etil éster profármaco de cilomilast, inhibidor de la PDE-4); (3-cloro-4-fluorofenil)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (Gefitinib, inhibidor del EGFR) y 4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, inhibidor del EGFR).

Además, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias producida por la infiltración de células proinflamatorias, principalmente eosinófilos y linfocitos T activados (Poston, Am. Rev. Respir. Dis., 145 (4 Pt 1), 918-921, 1992; Walker, J. Allergy Clin. Immunol., 88 (6), 935-42, 1991) en la mucosa y la submucosa bronquiales. La secreción de mediadores químicos potentes, incluidas las citocinas, por estas células proinflamatorias altera la permeabilidad de la mucosa y la producción de mucosidad, y causa la contracción del músculo liso. Todos esos factores provocan un aumento de la reactividad de las vías respiratorias a una amplia variedad de estímulos

irritantes (Kalinier, "Bronchial asthma, Immunologic diseases" E. M. Samter, Boston, Little, Brown and Company: 117-118. 1988).

Los glucocorticoides, que se introdujeron por primera vez como una terapia contra el asma en 1950 (Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), siguen siendo la
5 terapia más potente y sistemáticamente efectiva para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción aún no se entiende por completo (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias con glucocorticoides orales están asociadas con efectos secundarios indeseables profundos como obesidad central, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de
10 cataratas, pérdida mineral ósea y efectos psicológicos, todos los cuales limitan su uso como agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman and Gilman, 10th edition, 2001). Una solución a los efectos secundarios sistémicos es administrar los fármacos corticoesteroides directamente al sitio de inflamación. Se han desarrollado corticoesteroides inhalados (Inhaled corticosteroids, ICS) para mitigar los efectos
15 adversos graves de los corticoesteroides orales. Aunque los ICS son muy eficaces para el control de la inflamación en el asma, tampoco se administran precisamente al sitio óptimo de acción en los pulmones, y producen efectos secundarios indeseados en la boca y la faringe (candidiasis, faringoamigdalitis, disfonía). Las combinaciones de broncodilatadores agonistas del corticorreceptor β_2 , como el formoterol o el salmeterol, con los ICS también se usan para tratar tanto la broncoconstricción como la inflamación
20 asociada con el asma y la EPOC (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Sin embargo, estas combinaciones tienen los efectos secundarios de los ICS y del agonista del corticorreceptor β_2 debido a la absorción sistémica (taquicardia, disritmias ventriculares, hipocalemia), principalmente debido a que ninguno de los agentes se administra al sitio óptimo de acción en los pulmones. Tomando en cuenta todos los problemas y las desventajas relacionadas con el perfil de efectos secundarios adversos de los ICS y de los agonistas β_2 , sería altamente ventajoso proporcionar un profármaco mutuo de corticoesteroides-agonistas β_2 , a fin de ocultar las propiedades farmacológicas de tanto los corticoesteroides como los agonistas β_2 , hasta que dicho profármaco
25 alcance los pulmones y, por ende, mitiguen los efectos secundarios orofaríngeos de los ICS y los efectos secundarios cardiovasculares de los agonistas β_2 . En un aspecto, dicho profármaco mutuo de corticoesteroides- agonistas β_2 se administraría de manera efectiva al espacio endobronquial y sería convertido en fármacos activos por la acción de las enzimas pulmonares y, por ende, administraría al sitio de inflamación y
30 broncoconstricción una cantidad terapéutica de ambos fármacos. Un agente

antiinflamatorio para la terapia combinada incluye los siguientes: dexametasona, fosfato de sodio de dexametasona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisonas, triamcinolona, acetonida de triamcinolona, betametasona, dipropionato de beclometasona,

5 metilprednisolona, fluocinolona, acetonida de fluocinolona, flunisolida, fluocortin-21-butilato, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de ellos.

En otra aplicación, la presente solicitud divulga composiciones farmacéuticas que

10 comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de dicho compuesto, en combinación con, al menos, un agente activo adicional y un vehículo o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En otra aplicación, la presente solicitud proporciona un agente

15 farmacéutico combinado con dos o más agentes terapéuticos en una forma de dosis unitaria. Por ende, también es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más agentes activos diferentes en una forma de dosis unitaria.

La terapia combinada puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra en forma secuencial, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

20 La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más agentes activos diferentes, en general, se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y a uno o más agentes activos diferentes, de modo que cantidades terapéuticamente efectivas tanto del compuesto de la invención como de uno o más agentes activos diferentes estén presentes en el cuerpo del paciente.

25 La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes activos diferentes, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en el término de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes activos diferentes. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la

30 invención puede administrarse primero, seguida en el término de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes activos diferentes. Como alternativa, una dosis unitaria de uno o más agentes activos diferentes puede administrarse primero, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención, en el término de segundos o minutos. En algunos casos, es

35 posible que sea deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguida, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), por la

administración de una dosis unitaria de uno o más agentes activos diferentes. En otros casos, es posible que sea deseable administrar una dosis unitaria de uno o más agentes activos diferentes primero, seguida, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

5 La terapia combinada puede proporcionar “sinergia” y “efecto sinérgico”, es decir, el efecto alcanzado cuando los ingredientes activos usados juntos es mayor que el de la suma de los efectos que se produce por el uso de los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede obtenerse cuando los ingredientes activos: (1) se coformulan y administran de manera simultánea en una formulación combinada; (2) se administran en
10 forma alternada o en paralelo como formulaciones separadas o (3) se administran mediante otro régimen. Cuando se administran mediante terapia alternada, se puede obtener un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran de manera secuencial, p. ej., en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternada,
15 se administra una dosis efectiva de cada ingrediente activo de manera secuencial, es decir, en forma de serie, mientras que en la terapia combinada, las dosis efectivas de dos o más ingredientes activos se administran de manera conjunta.

Métodos de Tratamiento

20 Según se utiliza en esta solicitud, un “agonista” es una sustancia que estimula a su compañero de unión, que típicamente es un receptor. La estimulación se define en el contexto del ensayo en particular o puede ser evidente en la literatura a partir de un análisis en esta solicitud que hace una comparación con un factor o una sustancia aceptados como un “agonista” o un “antagonista” del compañero de unión específico, en
25 circunstancias bastante similares, según lo apreciado por los expertos en el campo. La estimulación se puede definir con respecto a un aumento en una función o un efecto en particular inducido por la interacción del agonista o agonista parcial con un compañero de unión y puede incluir efectos alostéricos.

 Según se utiliza en esta solicitud, un “antagonista” es una sustancia que inhibe a
30 su compañero de unión, que típicamente es un receptor. La inhibición se define en el contexto del ensayo en particular o puede ser evidente en la literatura a partir de un análisis en esta solicitud que hace una comparación con un factor o una sustancia aceptados como un “agonista” o un “antagonista” del compañero de unión específico, en circunstancias bastante similares, según lo apreciado por los expertos en el campo. La
35 inhibición se puede definir con respecto a un descenso en una función o un efecto en particular, inducido por la interacción del antagonista con un compañero de unión y

puede incluir efectos alostéricos.

Según se utiliza en esta solicitud, un "agonista parcial" o un "antagonista parcial" son sustancias que proporcionan un nivel de estimulación o inhibición, respectivamente, a su compañero de unión que no es total ni completamente agonista o antagonista, respectivamente. Se reconocerá que la estimulación y, por ende, la inhibición se definen intrínsecamente para cualquier sustancia o categoría de sustancias que se definirán como agonistas, antagonistas o agonistas parciales.

Según se utiliza en esta solicitud, la "actividad intrínseca" o la "eficacia" se relacionan con alguna medida de efectividad biológica del complejo del compañero de unión. Con respecto a la farmacología de los receptores, el contexto en el que se deben definir la actividad intrínseca o la eficacia dependerá del contexto del complejo del compañero de unión (*p. ej.*, receptor/ligando) y de la consideración de una actividad pertinente a un resultado biológico en particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, es posible que la actividad intrínseca varíe en función del sistema de segundo mensajeros en particular involucrado. Para una persona con conocimientos básicos en el campo, será evidente en qué casos son pertinentes dichas evaluaciones contextualmente específicas y cómo podrían ser pertinentes en el contexto de la presente invención.

Según se utiliza en esta solicitud, la modulación de un receptor incluye agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo parcial o agonismo inverso de un receptor.

Según será apreciado por los expertos en el campo, al tratar una infección viral, como VHC, VHB o VIH, dicho tratamiento puede ser caracterizado de varias maneras y medido por varios criterios de valoración. Se pretende que el alcance de la presente de invención abarque todas estas caracterizaciones.

En una aplicación, el método se puede utilizar para inducir una respuesta inmunitaria contra los múltiples epítomos de una infección viral en un ser humano. Esta respuesta inmunitaria contra una infección viral se puede evaluar utilizando cualquier técnica conocida por los expertos en el campo para determinar si se ha producido una respuesta inmunitaria. Entre los métodos adecuados para detectar una respuesta inmunitaria para la presente invención se incluyen, entre otros, detectar un descenso de la carga viral o antígeno en el suero sanguíneo de un sujeto, detección de células T específicas de péptidos secretoras de IFN-gamma y detección de niveles elevados de una o más enzimas hepáticas, como la alanina transferasa (ALT) y la aspartato transferasa (AST). En una aplicación, la detección de células T específicas de péptidos secretoras de IFN-gamma se logra utilizando un ensayo ELISPOT. Otra aplicación incluye reducir la carga viral asociada con una infección por el VHB, incluida una

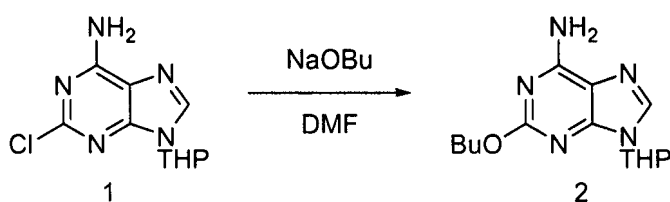
reducción según la medición realizada por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction, PCR).

Además, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de cáncer o tumores (incluidas displasias, como displasia uterina). Estos incluyen neoplasias

5 hematológicas malignas, carcinomas orales (por ejemplo, del labio, la lengua o la faringe), órganos del sistema digestivo (por ejemplo, esófago, estómago, intestino delgado, colon, intestino grueso o recto), hígado y conductos biliares, páncreas, sistema respiratorio, como laringe o pulmón (células pequeñas o células no pequeñas), hueso, tejido conectivo, piel (p. ej., melanoma), mamas, órganos reproductores (útero, cuello
10 uterino, testículos, ovario o próstata), tracto urinario (p. ej., vejiga o riñón), cerebro y glándulas endocrinas, como la tiroides. En resumen, los compuestos de esta invención se utilizan para tratar cualquier neoplasia, incluidas no solo neoplasias hematológicas malignas sino también tumores sólidos de todo tipo.

Las neoplasias hematológicas malignas se definen, de manera general, como
15 trastornos proliferativos de las células sanguíneas y/o sus progenitores, en los que estas células proliferan de manera descontrolada. Anatómicamente, las neoplasias hematológicas malignas se dividen en dos grupos principales: linfomas: masas malignas de células linfáticas, principal pero no exclusivamente presentes en los ganglios linfáticos, y leucemias: neoplasias derivadas típicamente de células linfoides o mieloides,
20 que principalmente afectan la médula ósea y la sangre periférica. Los linfomas se pueden subdividir en enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (Non-Hodgkin's lymphoma, NHL). Este último grupo comprende varias entidades distintas, que se pueden distinguir desde el punto de vista clínico (p. ej. linfoma agresivo, linfoma de escasa malignidad), histológico (p. ej. linfoma folicular, linfoma de células del manto) o en
25 función del origen de la célula maligna (p. ej. linfocito B, linfocito T). Las leucemias y las neoplasias malignas relacionadas incluyen leucemia mielógena aguda (acute myelogenous leukemia, AML), leucemia mielógena crónica (chronic myelogenous leukemia, CML), leucemia linfoblástica aguda (acute lymphoblastic leukemia, ALL) y leucemia linfocítica crónica (chronic lymphocytic leukemia, CLL). Otras neoplasias
30 hematológicas malignas incluyen las discrasias de células plasmáticas, incluidos el mieloma múltiple y los síndromes mielodisplásicos.

Ejemplos sintéticos



A una solución de la cloropurina **1** (2,54 g; 10,0 mmol) en DMF (20 ml) se agregó una solución de butóxido de sodio (1 M en *n*BuOH; 20 ml; 20 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de la reacción se vertió en una

5

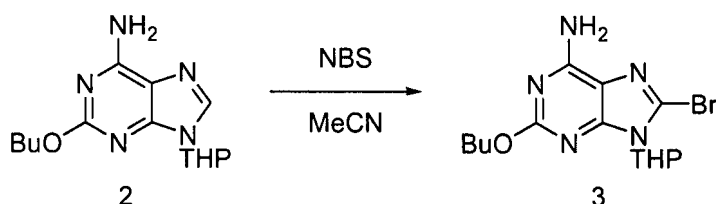
solución saturada de NH₄Cl (100 ml) y EtOAc (80 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

10

agua salada (75 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se llevó al siguiente paso sin otra purificación.

2: NMR de ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,87 (s, 1H); 5,58-5,68 (m, 3H); 4,33 (t, 2H, *J* = 7 Hz); 4,15 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 1,5-2,1 (m, 10H); 0,97 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₄H₂₂N₅O₂: 292,4 (M+H⁺); Resultado: 292,2 (M+H).



A una solución de la alcoxi purina **2** (~2,9 g; 10,0 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se agregó, en porciones, *N*-bromosuccinimida (2,6 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente (room temperature, rt) durante 2 h y, luego, se vertió en una solución al 20% de

15

sulfato de sodio (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (25 ml) y, luego, se secó, se filtró y se

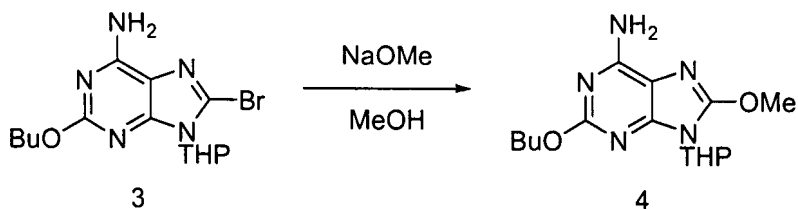
20

concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante una cromatografía en columna rápida (EtOAc/hexanos).

3: NMR de ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 5,60 (m, 3H); 4,31 (m, 2H); 4,17 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,08 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 1,47-1,80 (m, 8H); 0,98 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₄H₂₁BrN₅O₂: 371,2 (M+H⁺); Resultado: 370,0 [372,0] (M+H) – isótopos de bromo.

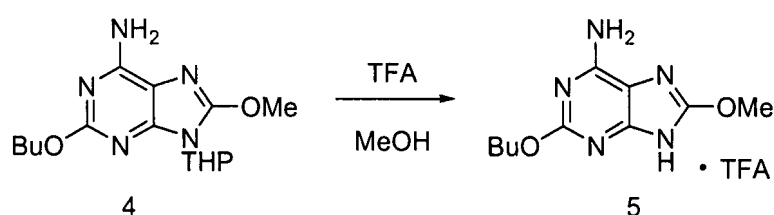
25



A una solución del bromuro **3** (1,85 g; 5,00 mmol) en MeOH (25 ml) se agregó una solución de metóxido de sodio (1 M en MeOH; 10 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 60 °C durante 6 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y, luego, se agregó agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (25 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante una cromatografía en columna rápida (EtOAc/hexanos).

4: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 5,51 (m, 1H); 5,29 (br s, 2H); 4,29 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,12 (m, 4H); 3,71 (m, 1H); 2,79 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,47-1,80 (m, 8H); 0,98 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

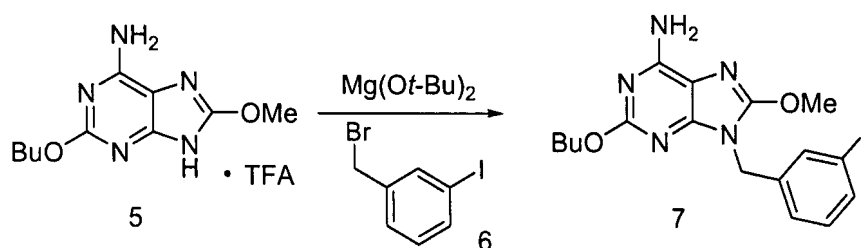
10 LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_{32}$: 322,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 322,2 ($\text{M}+\text{H}$).



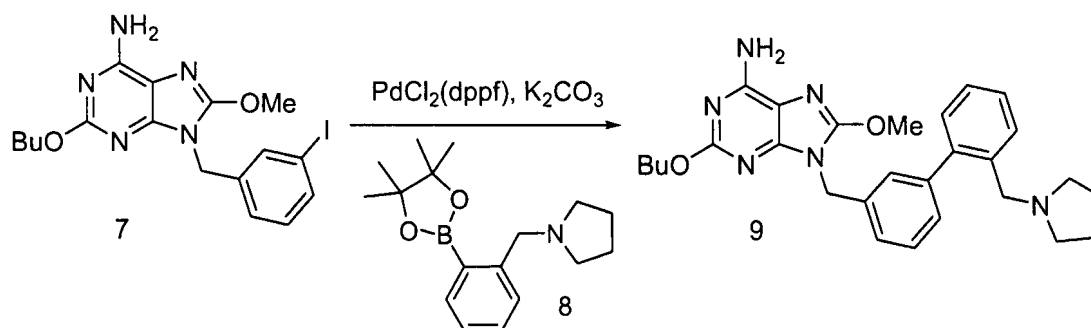
A una solución del imidato de metilo **4** (1,2 g) en MeOH (15 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1,5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a rt durante 4 días y se concentró *in vacuo*. El sólido se filtró y se lavó con MeOH/EtOAc.

5: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 4,48 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,14 (s, 3H); 1,79 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 0,98 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

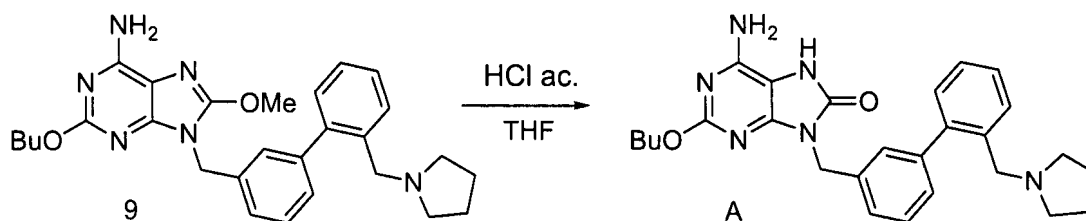
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2$: 238,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 238,1 ($\text{M}+\text{H}$).



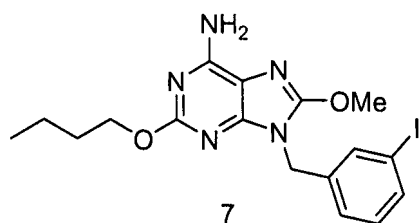
A una solución de la sal de purina **5** (1,76 g; 5,00 mmol) en DMF (25 ml) se agregaron $\text{Mg}(\text{O}t\text{-Bu})_2$ (2,13 g; 12,5 mmol) y bromuro de 3-yodobencilo (**6**) (1,63 g; 5,50 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de la reacción se vertió en una solución saturada de NH_4Cl (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua salada (25 ml). La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante una cromatografía en columna rápida (CH_2Cl_2 y EtOAc que contenían MeOH al 2%).



5 A una solución del haluro de arilo **7** (40 mg; 0,098 mmol) y 1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina (**8**) (31 mg; 0,11 mmol) en tolueno (750 ml), etanol (375 ml) y agua (375 ml) se agregaron carbonato de potasio (K_2CO_3) (41 mg; 0,29 mmol) y [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (2,1 mg; 0,0029 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de la reacción se diluyó con agua (1 ml) y EtOAc (1 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante una cromatografía en columna rápida ($CH_2Cl_2/MeOH$).



15 A una solución del imidato de metilo **9** (28 mg; 0,057 mmol) en THF (1 ml) se agregó una solución de 1 M HCl (120 ml). La reacción se agitó a 55 °C durante 3 h. El THF se eliminó *in vacuo*. El aceite restante se diluyó con agua (~2 ml), se congeló y se dejó en un liofilizador durante la noche.

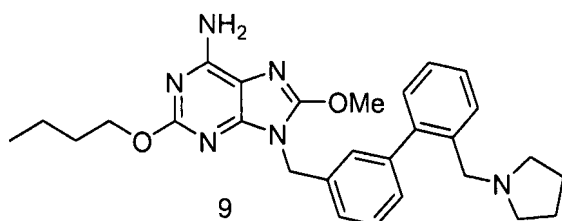


20

7: NMR de ^1H : 300 MHz, ($CDCl_3$) δ : 7,25-7,60 (m, 4H); 5,34 (br s, 2H); 5,03 (s, 2H); 4,31 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,07 (s, 3H); 1,78 (m, 2H); 1,50 (m, 2 H); 0,98 (t, $J = 7$ Hz).

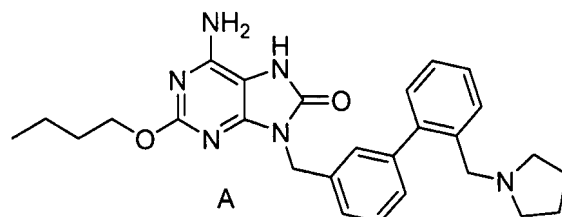
LCMS-ESI $^+$: calculado para $C_{17}H_{21}IN_5O_2$: 454,3 ($M+H^+$); Resultado: 454,0 ($M+H$).

25



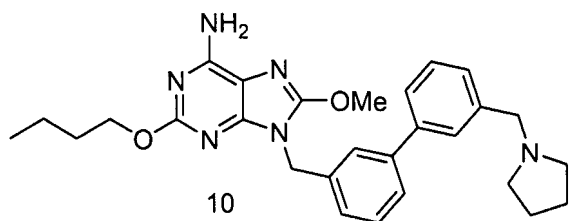
9: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,59 (d, 1H, $J = 7$ Hz); 7,26-7,35 (m, 6H); 7,20 (d, 1H, $J = 7$ Hz); 5,30 (br s, 2H); 5,14 (s, 2H); 4,27 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,09 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 2,39 (br s, 4H); 1,69-1,77 (m, 6H); 1,45 (m, 2H); 0,94 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 487,1 ($\text{M}+\text{H}$).



10 A: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,77 (br m, 1H); 7,33-7,55 (m, 7H); 5,14 (s, 2H); 4,55 (m, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,38 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 1,90 (m, 4H); 1,81 (m, 2H); 1,49 (m, 2H); 0,98 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 473,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 473,2 ($\text{M}+\text{H}$).

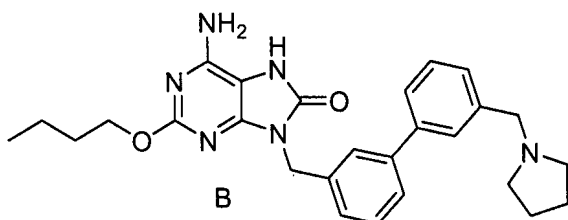


15

Sintetizado a partir del compuesto 7 de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 9, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)pirrolidina.

10: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,27-7,61 (m, 8H); 5,31 (br s, 2H); 5,16 (s, 2H); 4,31 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,10 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 2,55 (br s, 4H); 1,71-1,81 (m, 6H); 1,44 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

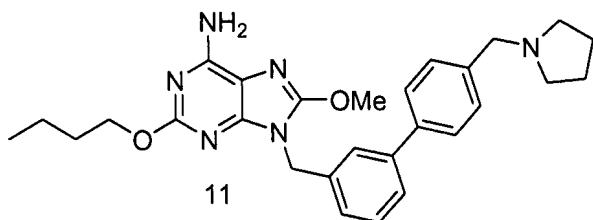
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 487,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **10** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

B: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,89 (s, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,42-7,67 (m, 6H); 5,11 (s, 2H); 4,50 (m, 4H); 3,52 (br m, 2H); 3,22 (br m, 2H); 2,19 (br m, 2H); 2,04 (br m, 2H); 1,76 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 0,94 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

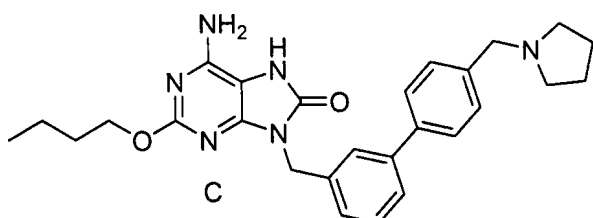
LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₇H₃₃N₆O₂: 473,6 (M+H⁺); Resultado: 473,2 (M+H).



10 Sintetizado a partir del compuesto **7** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

11: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,60 (s, 1H); 7,27-7,51 (m, 7H); 5,30 (br s, 2H); 5,16 (s, 2H); 4,31 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,10 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 2,55 (br s, 4H); 1,72-1,81 (m, 6H); 1,48 (m, 2H); 0,95 (t, 3 H, $J = 7$ Hz).

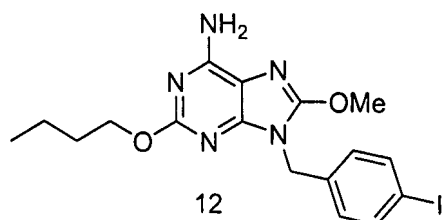
15 LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₃₅N₆O₂: 487,6 (M+H⁺); Resultado: 487,1 (M+H).



Sintetizado a partir del compuesto **11** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

20 C: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,44-7,74 (m, 8H); 5,11 (br s, 2H); 4,52 (br s, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,54 (br s, 2H); 3,24 (br s, 2H); 2,21 (br m, 2H); 2,04 (br m, 2H); 1,77 (br m, 2H); 1,45 (br m, 2H); 0,95 (br m, 3H).

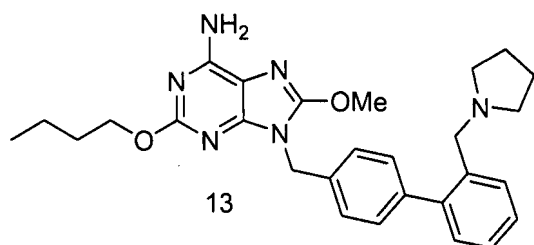
LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₇H₃₃N₆O₂: 473,6 (M+H⁺); Resultado: 473,2 (M+H).



Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando bromuro de 4-yodobencilo.

12: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,64 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,07 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,34 (br s, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,31 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,09 (s, 3H); 1,78 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 0,97 (t, $J = 7$ Hz).

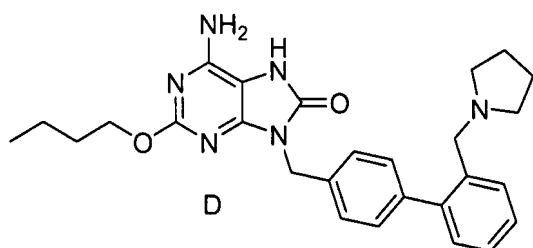
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{IN}_5\text{O}_2$: 454,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 454,0 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **12** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

13: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,56 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,19-7,36 (m, 7H); 5,27 (br s, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,33 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,13 (s, 3H); 3,53 (s, 2H); 2,43 (m, 4H); 1,72-1,81 (m, 6H); 1,49 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

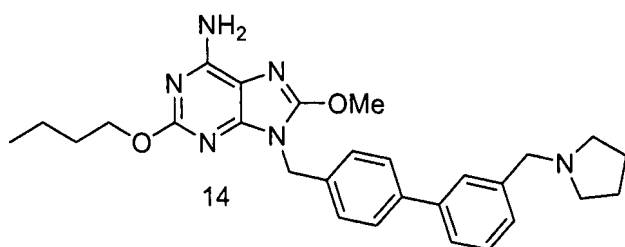
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 487,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **13** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

D: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,77 (m, 1H); 7,50-7,59 (m, 4H); 7,32-7,49 (m, 3H); 5,14 (s, 2H); 4,59 (m, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,39 (br m, 2H); 2,85 (br m, 2H); 1,81-1,91 (m, 6H); 1,51 (m, 2H); 1,00 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

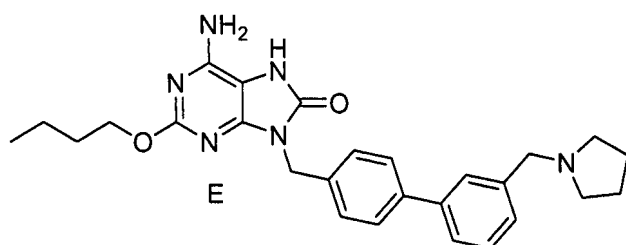
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 473,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 473,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **12** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

14: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,26-7,56 (m, 8H); 5,28 (br s, 2H); 5,14 (s, 2H); 4,32 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,11 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 2,54 (br s, 4H); 1,74-1,83 (m, 6H); 1,51 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

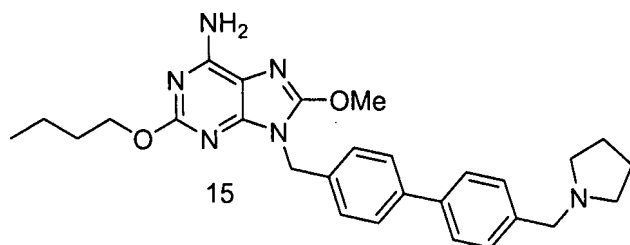
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 487,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **14** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

E: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,88 (br s, 1H); 7,70 (br m, 3H); 7,53 (br m, 4H); 5,09 (s, 2H); 4,55 (br m, 2H); 4,46 (s, 2H); 3,53 (br m, 2H); 3,23 (br m, 2H); 2,19 (br m, 2H); 2,04 (br m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 0,99 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

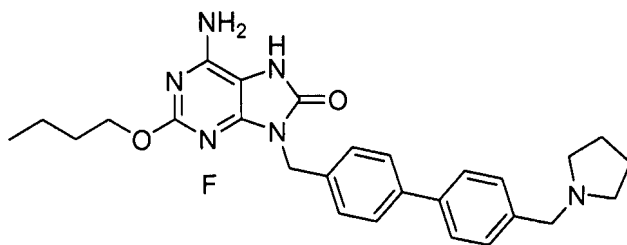
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 473,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 473,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **12** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

15: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,51 (m, 4H); 7,38 (m, 4H); 5,42 (br s, 2H); 5,13 (s, 2H); 4,32 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,10 (s, 3H); 3,65 (s, 2H); 2,54 (br s, 4H); 1,78 (m, 6H); 1,50 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

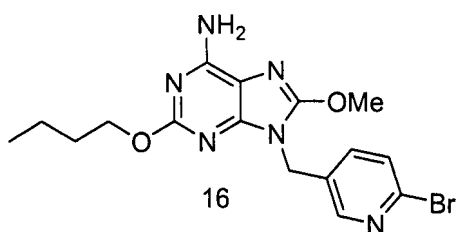
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$: 487,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 487,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **15** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

- 5 F:** NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,44-7,80 (m, 8H); 5,10 (br s, 2H); 4,55 (br m, 2H); 4,42 (br s, 2H); 3,52 (br m, 2H); 3,23 (br m, 2H); 2,20 (br m, 2H); 2,04 (br m, 2H); 1,81 (br m, 2H); 1,50 (br m, 2H); 0,98 (br m, 3H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 473,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 473,2 ($\text{M}+\text{H}$).



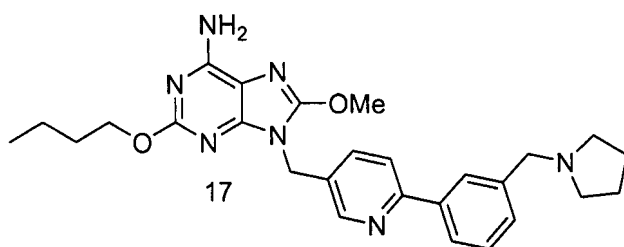
10

Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 2-bromo-5-(bromometil)piridina.

- 16:** NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,44 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 7,58 (dd, 1H, $J = 8; 2$ Hz); 7,43 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 5,26 (br s, 2H); 5,07 (s, 2H); 4,30 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,11 (s, 3H); 1,78 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 0,98 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

15

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}_6\text{O}_2$: 408,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 407,0 [409.0] ($\text{M}+\text{H}$) – isótopos de bromo.



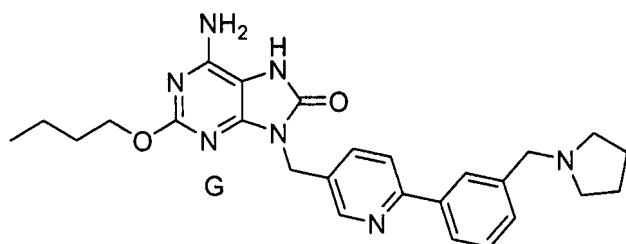
20

Sintetizado a partir del compuesto **16** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

17: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,72 (s, 1H); 7,65-7,92 (m, 4H); 7,40 (m, 2H); 5,31 (br s, 2H); 5,14 (s, 2H); 4,32 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,11 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 2,55 (br s, 4H); 1,78 (m, 6H); 1,51 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$: 488,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 488,2 ($\text{M}+\text{H}$).

5

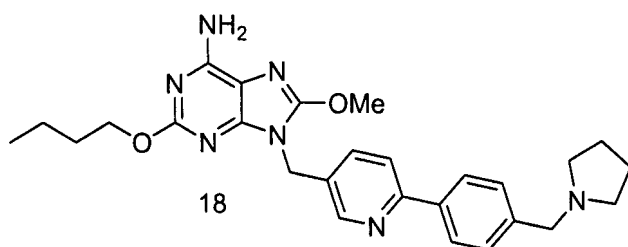


Sintetizado a partir del compuesto **17** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

G: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9,03 (br s, 1H); 8,74 (br s, 1H); 8,53 (br s, 1H); 8,36 (br s, 1H); 8,10 (br s, 1H); 7,92 (br m, 1H); 7,79 (br m, 1H); 5,37 (br s, 2H); 4,59 (br m, 4H); 3,57 (br m, 2H); 3,20 (br m, 2H); 2,22 (br m, 2H); 2,05 (br m, 2H); 1,84 (br m, 2H); 1,53 (br m, 2H); 1,00 (br m, 3H).

10

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$: 474,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 474,2 ($\text{M}+\text{H}$).



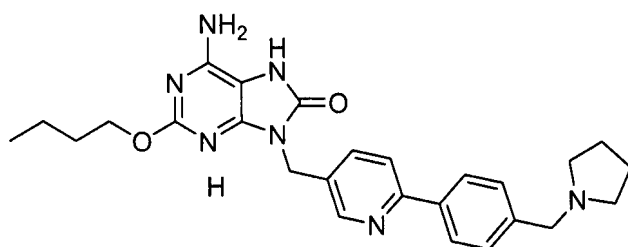
15

Sintetizado a partir del compuesto **16** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

18: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,71 (s, 1H); 7,89 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,74 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,65 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,42 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 5,41 (br s, 2H); 5,13 (s, 2H); 4,31 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,10 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 2,55 (br s, 4H); 1,77 (m, 6H); 1,50 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

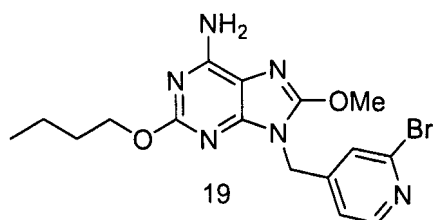
20

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$: 488,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 488,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **18** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

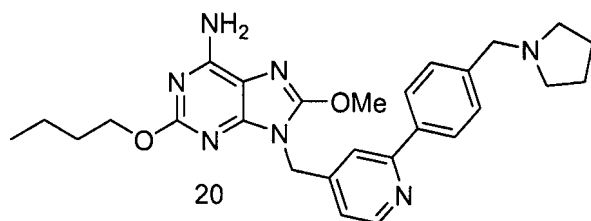
H: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,98 (br s, 1H); 8,61 (br s, 1H); 8,36 (br s, 1H); 8,11 (br s, 2H); 7,88 (br s, 2H); 5,33 (br s, 2H); 4,55 (br m, 4H); 3,56 (br m, 2H); 3,27 (br m, 2H); 2,22 (br m, 2H); 2,05 (br m, 2H); 1,83 (br m, 2H); 1,52 (br m, 2H); 1,00 (br m, 3H).
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$: 474,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 474,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 2-bromo-4-(bromometil)piridina.

19: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,31 (d, 1H, $J = 5$ Hz); 7,38 (s, 1H); 7,13 (d, 1H, $J = 5$ Hz); 5,39 (br s, 2H); 5,07 (s, 2H); 4,29 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,11 (s, 3H); 1,77 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 0,96 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

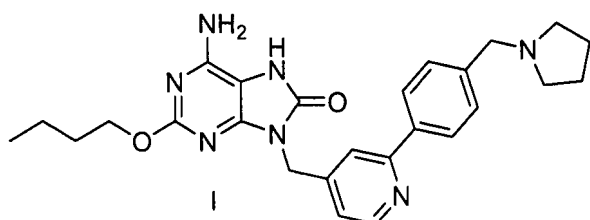
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}_6\text{O}_2$: 408,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 407,0 [409.0] ($\text{M}+\text{H}$) – isótopos de bromo.



Sintetizado a partir del compuesto **19** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

20: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,60 (d, 1H, $J = 5$ Hz); 7,88 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,62 (s, 1H); 7,43 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,09 (d, 1H, $J = 5$ Hz); 5,36 (br s, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,28 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,09 (t, 3H); 3,69 (s, 2H); 2,56 (br s, 4H); 1,74 (m, 6H); 1,49 (m, 2H); 0,94 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

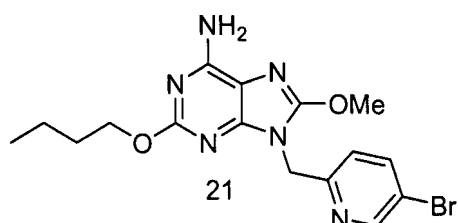
LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₇H₃₄N₇O₂: 488,6 (M+H⁺); Resultado: 488,2 (M+H).



Sintetizado a partir del compuesto **20** de acuerdo con el procedimiento para el
5 compuesto **A**.

I: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,84 (br s, 1H); 8,40 (br s, 1H); 8,09 (br s, 2H); 7,90 (br m, 3H); 5,43 (br s, 2H); 4,56 (br s, 2H); 4,47 (br m, 2H); 3,56 (br m, 2H); 3,27 (br m, 2H); 2,22 (br m, 2H); 2,05 (br m, 2H); 1,76 (br m, 2H); 1,46 (br m, 2H); 0,95 (br m, 3H).

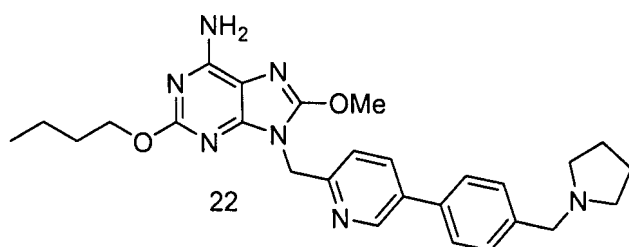
LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₆H₃₂N₇O₂: 474,6 (M+H⁺); Resultado: 474,2 (M+H).



Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 5-bromo-2-(bromometil)piridina.

21: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,61 (s, 1H); 7,73 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 6,99 (d, 1H, $J =$
15 8 Hz); 5,32 (br s, 2H); 5,21 (s, 2H); 4,25 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,08 (s, 3H); 1,71 (m, 2H); 1,46
(m, 2H); 0,94 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₆H₂₀BrN₆O₂: 408,3 (M+H⁺); Resultado: 407,0 [409.0] (M+H)
– isótopos de bromo.

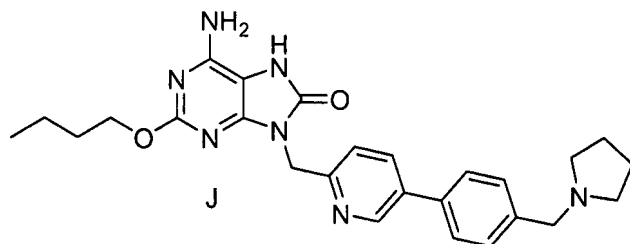


Sintetizado a partir del compuesto **21** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

22: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,77 (s, 1H); 7,79 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,48 (m, 4H); 7,12 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 4,26 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,10 (s, 3H); 3,74 (s, 2H); 2,63 (m, 4H); 1,84 (m, 4H); 1,74 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 0,94 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$: 488,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 488,2 ($\text{M}+\text{H}$).

5

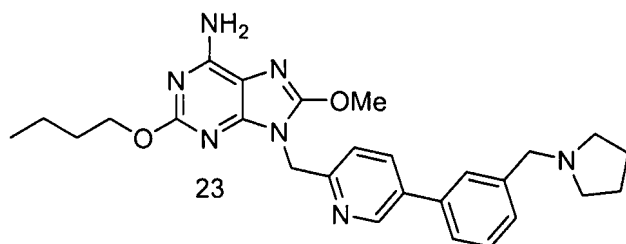


Sintetizado a partir del compuesto **22** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

J: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9,19 (s, 1H); 8,87 (br s, 1H); 8,12 (br s, 1H); 7,95 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,80 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,52 (s, 2H); 4,50 (m, 4H); 3,55 (br m, 2H); 3,26 (br m, 2H); 2,21 (br m, 2H); 2,06 (br m, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 0,95 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

10

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$: 474,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 474,2 ($\text{M}+\text{H}$).



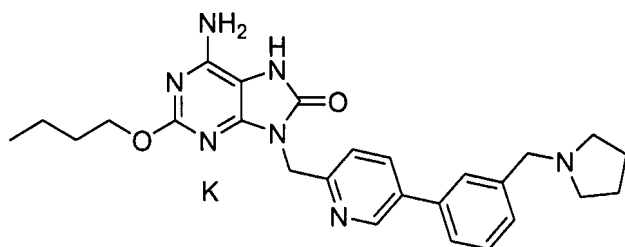
15

Sintetizado a partir del compuesto **21** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

23: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,78 (s, 1H); 7,80 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,53 (s, 1H); 7,41 (m, 3H); 7,12 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 5,37 (br s, 2H); 5,31 (s, 2H); 4,26 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,09 (s, 3H); 3,69 (s, 2H); 2,56 (br m, 4H); 1,74 (m, 6H); 1,47 (m, 2H); 0,93 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

20

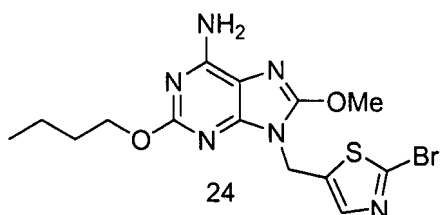
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$: 488,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 488,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **23** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

K: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9,31 (s, 1H); 9,02 (m, 1H); 8,20 (m, 2H); 7,97 (m, 2H); 7,73 (m, 2H); 5,55 (s, 2H); 4,52 (m, 4H); 3,56 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 2,06 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,47 (m, 2H); 0,96 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$: 474,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 474,2 ($\text{M}+\text{H}$).

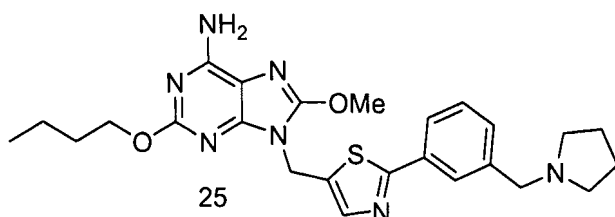


Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 2-bromo-5-(bromometil)tiazol.

24: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,58 (s, 1H); 5,26 (s, 2H); 4,33 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,14 (s, 3H); 1,80 (m, 2H); 1,53 (m, 2H); 0,99 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}$: 414,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 413,0 [415,0]

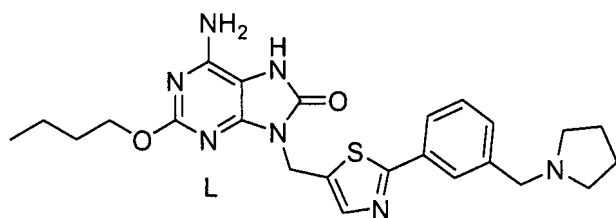
($\text{M}+\text{H}$) – isótopos de bromo.



Sintetizado a partir del compuesto **24** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

25: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,74-7,82 (m, 3H); 7,33-7,44 (m, 2H); 5,30 (s, 2H); 5,26 (s, 2H); 4,34 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,15 (s, 3H); 3,67 (s, 2H); 2,54 (m, 4H); 1,79 (m, 6H); 1,54 (m, 2H); 0,99 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

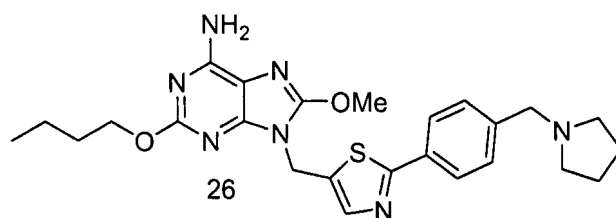
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: 494,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 494,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **25** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

L: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,22 (br s, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,77 (m, 1H); 7,65 (m, 1H); 5,38 (s, 2H); 4,65 (br m, 2H); 4,51 (s, 2H); 3,54 (br m, 2H); 3,25 (br m, 2H); 2,20 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 1,54 (m, 2H); 1,01 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

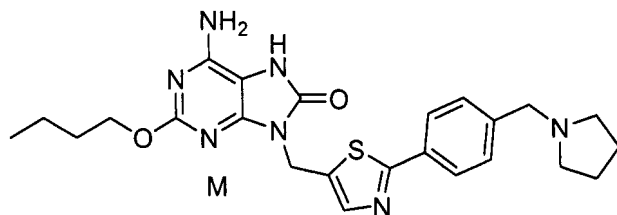
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: 480,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 480,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **24** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

26: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,80 (m, 3H); 7,38 (m, 2H); 5,42 (br s, 2H); 5,28 (s, 2H); 4,34 (m, 2H); 4,13 (s, 3H); 3,64 (s, 2H); 2,52 (m, 4H); 1,79 (m, 6H); 1,51 (m, 2H); 0,97 (m, 3H).

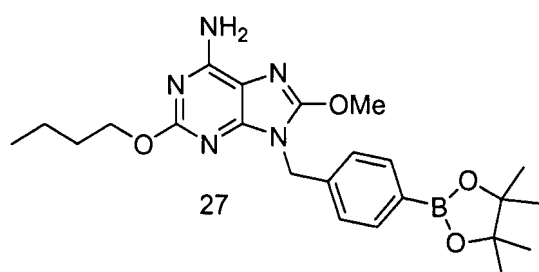
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: 494,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 494,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **26** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

M: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,10 (br s, 1H); 8,03 (br m, 2H); 7,75 (br m, 2H); 5,37 (s, 2H); 4,64 (br m, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,54 (br m, 2H); 3,23 (br m, 2H); 2,20 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 1,54 (m, 2H); 1,02 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

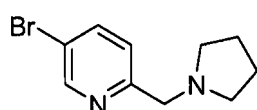
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: 480,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 480,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **5** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

27: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3): δ : 7,74 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,30 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,28 (br s, 2H); 5,11 (s, 2H); 4,30 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,08 (s, 3H); 1,77 (m, 2H); 1,51 (m, 2H); 1,33 (s, 12H); 1,00 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BN}_5\text{O}_4$: 454,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 454,1 ($\text{M}+\text{H}$).

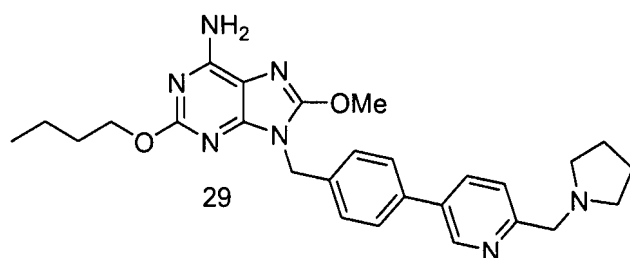


10

A una solución de 5-bromopicolinaldehído (558 mg; 3,00 mmol) en MeOH (8 ml) se agregó ácido acético (400 μl), pirrolidina (273 μl ; 3,30 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (634 mg; 3,00 mmol). Después de 1,5 h, la mezcla de la reacción se vertió en una solución saturada de NH_4Cl (15 ml) y EtOAc (15 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua salada (20 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar 510 mg de **28**.

28: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3): δ : 8,61 (s, 1H); 7,77 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,32 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 3,74 (s, 2H); 2,57 (m, 4H); 1,81 (m, 4H).

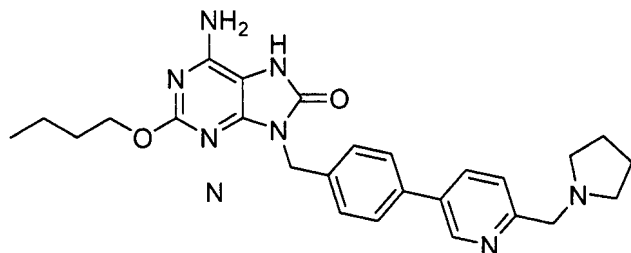
28: LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}_2$: 242,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 241,1 [243.1] ($\text{M}+\text{H}$) – isótopos de bromo.



Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando **28**.

29: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3): δ : 8,75 (s, 1H); 7,81 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,42-7,53 (m, 5H); 5,20 (br s, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,32 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,11 (s, 3H); 3,87 (s, 2H); 2,68 (m, 4H); 1,75-1,85 (m, 6H); 1,51 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

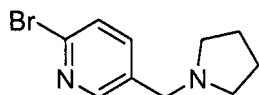
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$: 488,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 488,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **29** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

N: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9,14 (s, 1H); 8,59 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 8,08 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,81 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,62 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,15 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 4,56 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 3,73 (br m, 2H); 3,22 (br m, 2H); 2,18 (br m, 4H); 1,82 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 0,98 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$: 474,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 474,2 ($\text{M}+\text{H}$).

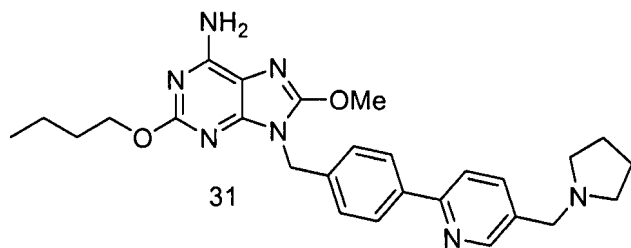


30

Sintetizado a partir de 6-bromonicotinaldehído de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **28**.

30: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3): δ : 8,30 (s, 1H); 7,58 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,44 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 3,59 (s, 2H); 2,51 (m, 4H); 1,80 (m, 4H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}_2$: 242,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 241,1 [243.1] ($\text{M}+\text{H}$) – isótopos de bromo.

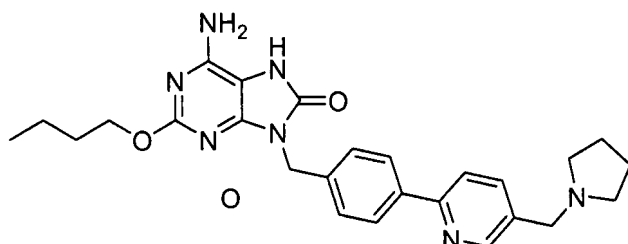


31

Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando **30**.

31: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3): δ : 8,60 (s, 1H); 7,92 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,81 (br d, 1H $J = 8$ Hz); 7,66 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,42 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,15 (br s, 4H); 4,32 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,09 (s, 3H); 3,71 (s, 2H); 2,61 (m, 4H); 1,73-1,84 (m, 6H); 1,50 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

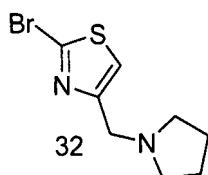
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$: 488,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 488,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **31** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

O: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9,20 (s, 1H); 8,94 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 8,50 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 8,04 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,74 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,21 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 4,55 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 3,68 (br m, 2H); 3,31 (br m, 2H); 2,25 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,49 (m, 2H); 0,99 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

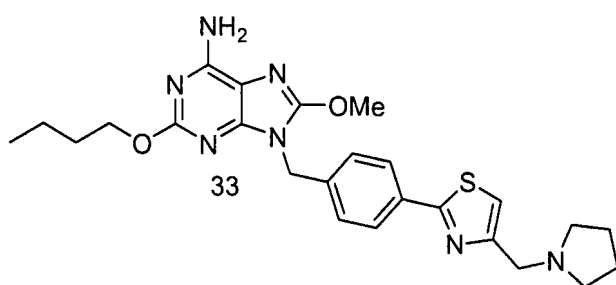
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$: 474,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 474,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir de 2-bromotiazol-4-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **28**.

32: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3): δ : 7,11 (s, 1H); 3,76 (s, 2H); 2,60 (m, 4H); 1,80 (m, 4H).

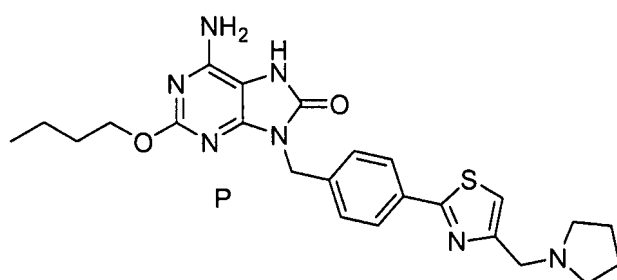
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{S}$: 248,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 247,0 [249,0] ($\text{M}+\text{H}$) – isótopos de bromo.



Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando **32**.

33: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,88 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,37 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,16 (d, 1H); 5,25 (br s, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,30 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,08 (s, 3H); 3,86 (s, 2H); 2,67 (m, 4H); 1,75-1,82 (m, 6H); 1,50 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

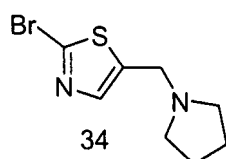
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: 494,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 494,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **33** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

P: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,01 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,82 (s, 1H); 7,54 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,11 (s, 2H); 4,54 (m, 4H); 3,64 (m, 2H); 3,33 (s, 2H); 2,19 (m, 2H); 2,06 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,49 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

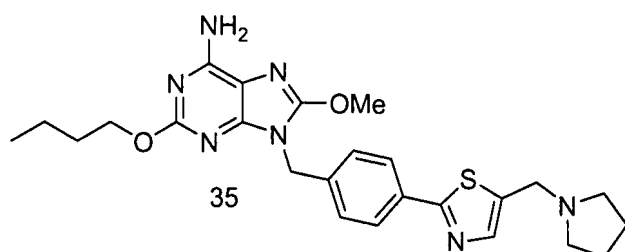
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: 480,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 480,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir de 2-bromotiazol-5-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **28**.

34: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3): δ : 7,38 (s, 1H); 3,79 (s, 2H); 2,56 (m, 4H); 1,80 (m, 4H).

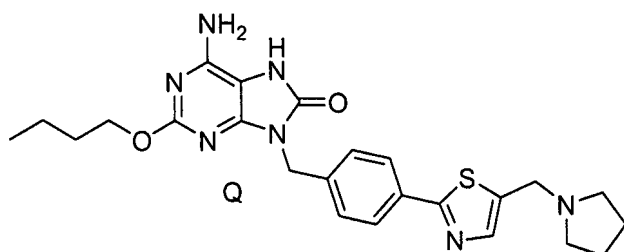
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{S}$: 248,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 247,0 [249,0] ($\text{M}+\text{H}$) – isótopos de bromo.



Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando **34**.

35: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,85 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,63 (s, 1H); 7,37 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,20 (br s, 2H); 5,12 (s, 2H); 4,30 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,09 (s, 3H); 3,86 (s, 2H); 2,60 (m, 4H); 1,75-1,81 (m, 6H); 1,50 (m, 2H); 0,96 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

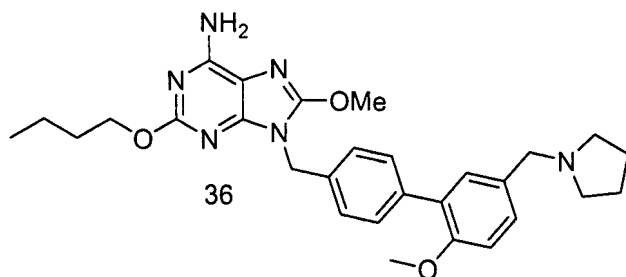
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: 494,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 494,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **35** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

Q: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,15 (br s, 1H); 7,98 (br m, 2H); 7,58 (br m, 2H); 5,12 (br s, 2H); 4,80 (br s, 2H); 4,54 (br m, 2H); 3,64 (m, 2H); 3,29 (m, 2H); 2,22 (m, 2H); 2,07 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,48 (m, 2H); 0,98 (br t, 3H, $J = 7$ Hz).

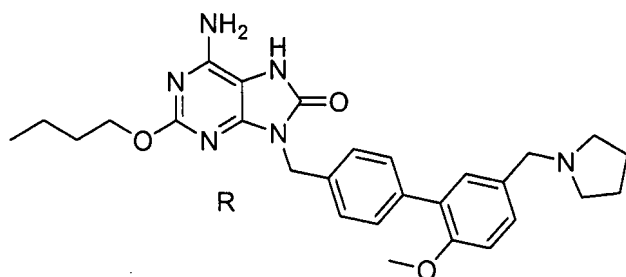
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$: 480,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 480,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-bromo-4-metoxibencil)pirrolidina.

36: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,47 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,37 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,26 (m, 3H); 6,85 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,29 (br s, 2H); 5,13 (s, 2H); 4,32 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,10 (s, 3H); 3,79 (s, 5H); 3,59 (s, 3H); 2,53 (m, 4H); 1,79 (m, 6H); 1,51 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

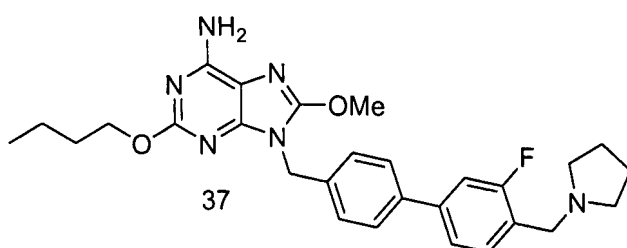
LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₃₇N₆O₃: 517,6 (M+H⁺); Resultado: 517,2 (M+H).



Sintetizado a partir del compuesto **36** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

R: NMR de ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,49 (m, 5H); 7,00 (d, 2H, *J* = 8 Hz); 5,09 (s, 2H); 4,57 (m, 2H); 4,37 (s, 2H); 4,13 (s, 3H); 3,47 (m, 2H); 3,19 (m, 2H); 2,17 (m, 2H); 2,02 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 0,97 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

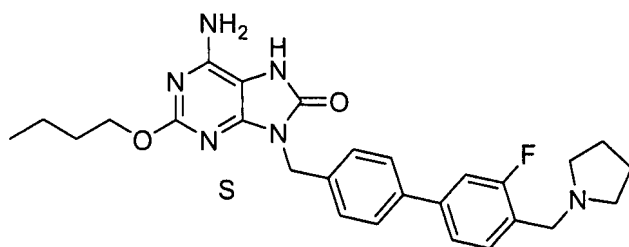
LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₃₅N₆O₃: 503,6 (M+H⁺); Resultado: 503,1 (M+H).



Sintetizado a partir del compuesto **27** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-bromo-2-fluorobencil)pirrolidina.

37: NMR de ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,20-7,51 (m, 7H); 5,30 (s, 2H); 5,14 (s, 2H); 4,31 (t, 2H, *J* = 7 Hz); 4,10 (s, 3H); 3,72 (s, 2H); 2,59 (m, 4H); 1,78 (m, 6H); 1,50 (m, 2H); 0,97 (t, 2H, *J* = 7 Hz).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₃₄FN₆O₂: 505,6 (M+H⁺); Resultado: 505,1 (M+H).

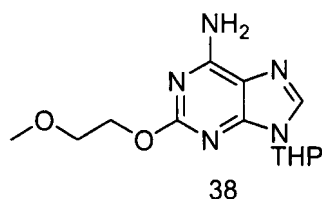


Sintetizado a partir del compuesto **37** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

S: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,46-7,73 (m, 7H); 5,10 (br s, 2H); 4,52 (br m, 4H); 3,59 (br m, 2H); 3,28 (br m, 2H); 2,21 (br m, 2H); 2,08 (br m, 2H); 1,80 (br m, 2H); 1,50 (br m, 2H); 0,98 (br m, 3H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_2$: 491,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 491,2 ($\text{M}+\text{H}$).

5

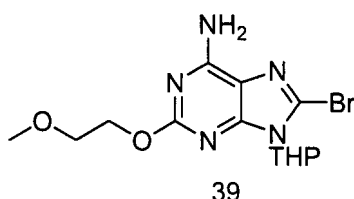


Sintetizado a partir del compuesto **1** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **2**.

38: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,88 (s, 1H); 5,62-5,65 (m, 2H); 4,51 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H); 4,14-4,17 (m, 1H); 3,77 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H); 3,44 (s, 3H); 1,66-2,11 (m, 6H).

10

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$: 294,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 294,0 ($\text{M}+\text{H}$).

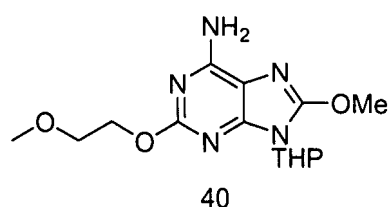


Sintetizado a partir del compuesto **38** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **3**.

15

39: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 5,78 (br m, 2H); 4,49 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H); 4,14-4,18 (m, 1H); 3,77 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H); 3,44 (s, 3H); 1,60-1,83 (m, 6H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 372,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 371,8 ($\text{M}+\text{H}$).



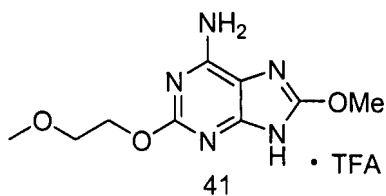
20

Sintetizado a partir del compuesto **39** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **4**.

40: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 5,44-5,52 (m, 2H); 4,47 (br m, 2H); 4,10-4,15 (m, 4H); 3,66-3,77 (m, 2H); 3,45 (s, 3H); 1,56-1,76 (m, 6H).

25

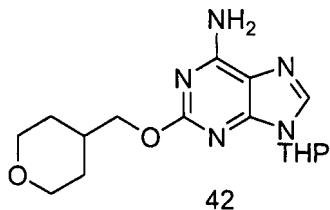
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$: 324,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 323,9 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **5**.

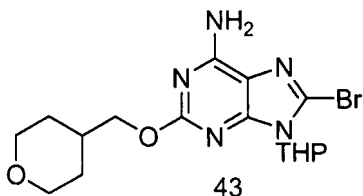
41: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 4,66 (br m, 2H); 4,21 (s, 3H); 3,79 (br m, 2H); 3,44 (s, 3H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$: 240,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 240,0 ($\text{M}+\text{H}$).



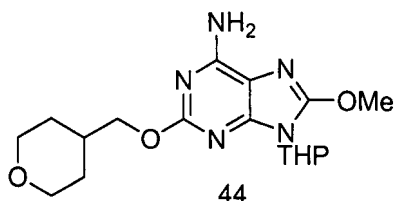
Sintetizado a partir del compuesto **1** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **2**.

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_3$: 334,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 334,1 ($\text{M}+\text{H}$).



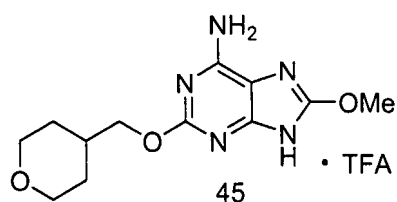
Sintetizado a partir del compuesto **42** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **3**.

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 413,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 412,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **43** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **4**.

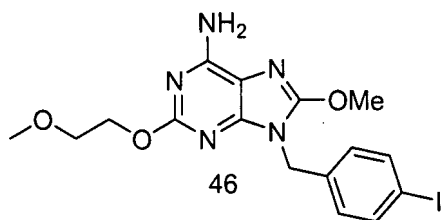
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4$: 364,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 346,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **44** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **5**.

45: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 4,33 (d, 2H, $J = 6$ Hz); 4,16 (s, 3H); 3,98 (m, 2H); 3,46 (t, 2H, $J = 12$ Hz); 2,11 (m, 1H); 1,73 (m, 2H); 1,47 (m, 2H).

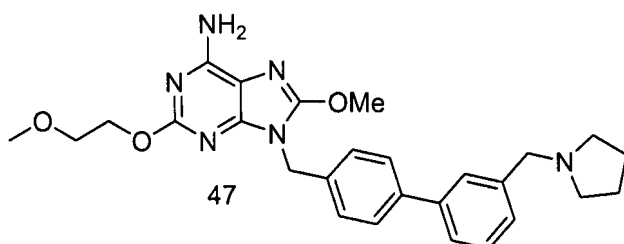
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3$: 280,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 280,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando bromuro de 4-yodobencilo.

46: NMR de ^1H : 300 MHz; (CDCl_3) δ : 7,03-7,62 (m, 2H); 7,24-7,06 (m, 2H); 5,03 (s, 2H); 4,46 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H); 4,09 (s, 3H); 3,75 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H); 3,43 (s, 3H).

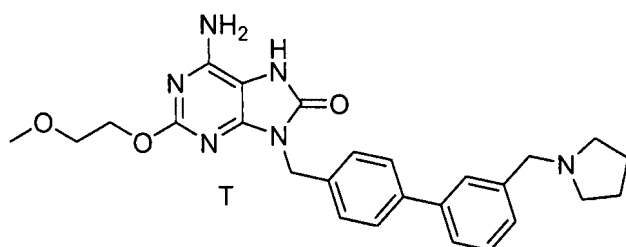
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3$: 456,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 456,0 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

47: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,77-7,43 (m, 8H); 5,23 (s, 2H); 4,59 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H); 4,44 (s, 2H); 4,18 (s, 3H); 3,76 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H); 3,52 (br m, 2H); 3,40 (s, 3H); 3,24 (br m, 2H); 2,20 (br m, 2H); 2,02 (br m, 2H).

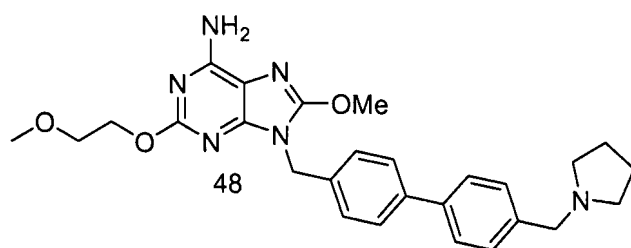
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$: 489,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 489,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **47** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

T: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,71-7,54 (m, 8H); 5,09 (s, 2H); 4,67 (br m, 2H); 4,46 (s, 2H); 3,77 (br m, 2H); 3,53 (br m, 2H); 3,40 (s, 3H); 3,24 (br m, 2H); 2,19 (br m, 2H); 2,04 (br m, 2H).

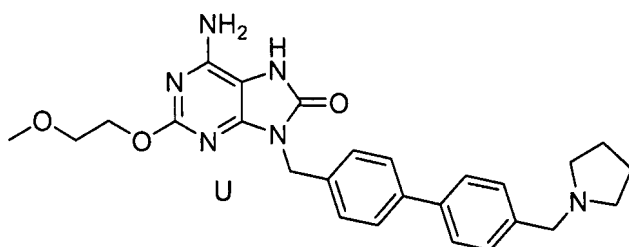
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$: 475,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 475,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

48: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,75-7,43 (m, 8H); 5,23 (s, 2H); 4,59 (br m, 2H); 4,42 (s, 2H); 4,18 (s, 3H); 3,76 (br m, 2H); 3,52 (br m, 2H); 3,32 (s, 3H); 3,24 (br m, 2H); 2,20 (br m, 2H); 2,02 (br m, 2H).

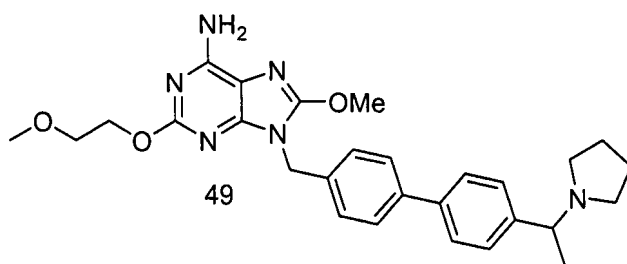
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$: 489,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 489,2 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **48** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

U: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,73-7,51 (m, 8H); 5,10 (s, 2H); 4,64 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,76 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H); 3,53 (br m, 2H); 3,38 (s, 3H); 3,24 (br m, 2H); 2,20 (br m, 2H); 2,04 (br m, 2H).

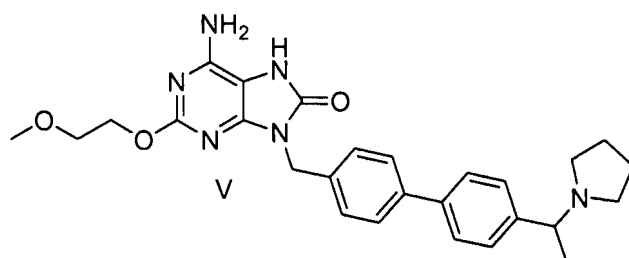
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$: 475,6 ($\text{M}+\text{H}^+$). Resultado: 475,1 ($\text{M}+\text{H}$).



Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)pirrolidina.

49: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,73-7,43 (m, 8H); 5,23 (s, 2H); 4,59 (br m, 2H); 4,41 (br m, 1H); 4,18 (br m, 3H); 3,76 (br m, 4H); 3,40 (s, 3H); 3,09 (br m, 2H); 2,07 (br m, 4H); 1,75 (br m, 3H).

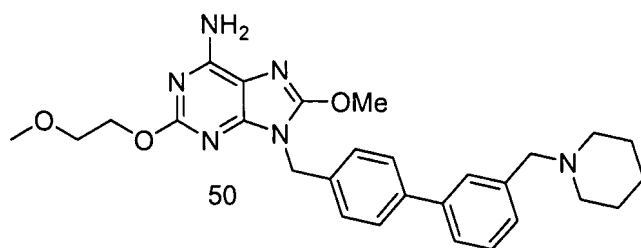
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$: 503,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 503,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **49** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

V: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,74-7,46 (m, 8H); 5,10 (s, 2H); 4,64 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H); 4,42 – 4,45 (m, 1H); 3,82-3,74 (m, 4H); 3,38 (s, 3H); 3,02-3,11 (m, 2H); 2,06-2,20 (m, 4H); 1,77 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3$: 489,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 489,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperidina.

LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₃₄N₆O₃: 503,6 (M+H⁺); Resultado: 503,2 (M+H⁺).

COCOCCOC1=NC2=C(N)N(C(=O)N2)CN(C1)Cc3ccc(cc3)-c4ccc(cc4)CN5CCCCC5

W: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,85-7,50 (m, 8H); 5,10 (s, 2H); 4,66 (br m, 2H); 4,37 (s, 2H); 3,76 (br m, 2H); 3,46-3,50 (m, 2H); 3,38 (s, 3H); 2,98-3,02 (m, 2H); 1,79-1,97 (m, 6H).

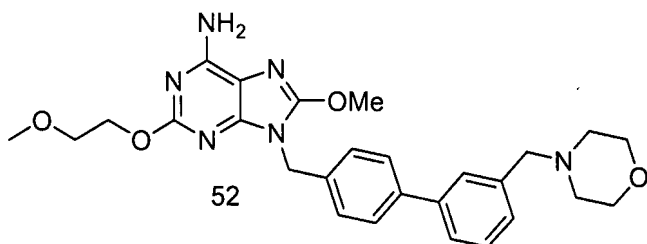
COCCOC1=NC2=C(N)N=CN2C(=N1)CN(Cc3ccc(cc3)-c4ccc(cc4)CN5CCOCC5)C

51: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,76-7,44 (m, 8H); 5,23 (s, 2H); 4,62 (br m, 2H); 4,41 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,03 (br m, 2H); 3,77 (br m, 4H); 3,31-3,41 (m, 7H).

COCOCCOC1=NC(=NC2=C1NC(=O)N2C1=CC=C(C=C1)CC1=CC=C(C=C1)CN1CCOCC1)N

77

X: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,76-7,51 (m, 8H); 5,10 (s, 2H); 4,64 (br m, 2H); 4,42 (s, 2H); 4,08-4,03 (m, 2H); 3,84-3,76 (m, 4H); 3,38 (s, 3H); 3,30-3,21 (m, 4H).
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$: 491,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 491,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



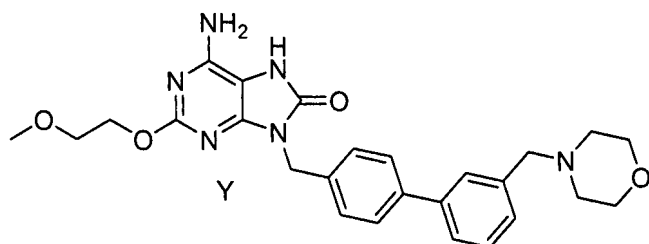
5

Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina.

52: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,78-7,44 (m, 8H); 5,23 (s, 2H); 4,61 (t, J = 4,4 Hz, 2H); 4,43 (s, 2H); 4,19 (s, 3H); 4,03 (br m, 2H); 3,78-3,75 (m, 4H); 3,40 (s, 3H); 3,30-3,21 (br m, 4H).

10

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4$: 505,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 505,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



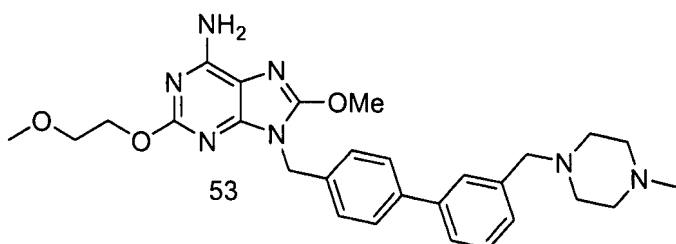
15

Sintetizado a partir del compuesto **52** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

Y: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,87-7,52 (m, 8H); 5,10 (s, 2H); 4,65 (t, J = 4,5 Hz, 2H); 4,45 (s, 2H); 4,06-4,03 (m, 2H); 3,80-3,75 (m, 4H); 3,38 (s, 3H); 3,30-3,21 (br m, 4H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$: 491,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 491,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

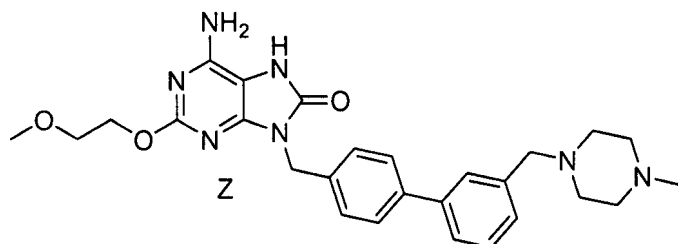
20



Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)-4-metilpiperazina.

53: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,64-7,39 (m, 8H); 5,23 (s, 2H); 4,63-4,65 (m, 2H); 4,20 (s, 3H); 3,91 (s, 2H); 3,76 (br m, 2H); 3,31-3,40 (m, 11H); 2,88 (s, 3H).

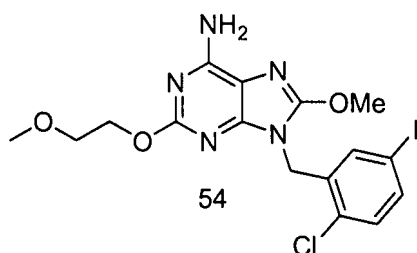
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_3$: 518,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 518,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **53** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

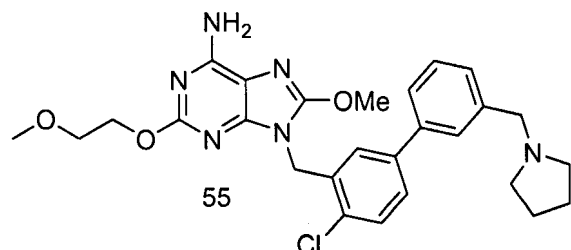
Z: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,74-7,52 (m, 8H); 5,10 (s, 2H); 4,66 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H); 4,53 (s, 2H); 3,78-3,65 (m, 10H); 3,38 (s, 3H); 3,01 (s, 3H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_3$: 504,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 504,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 1-(bromometil)-2-cloro-5-yodobenceno.

54: LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClIN}_5\text{O}_3$: 490,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 490,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

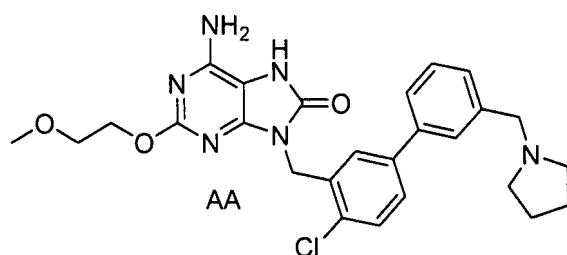


Sintetizado a partir del compuesto **54** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

55: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,75-7,30 (m, 7H); 5,30 (s, 2H); 4,48 (br m, 2H); 4,26 (s, 2H); 4,15 (s, 3H); 3,72-3,66 (m, 4H); 3,36 (s, 3H); 2,87 (br m, 2H); 2,11 (br m, 4H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_3$: 523,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 523,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

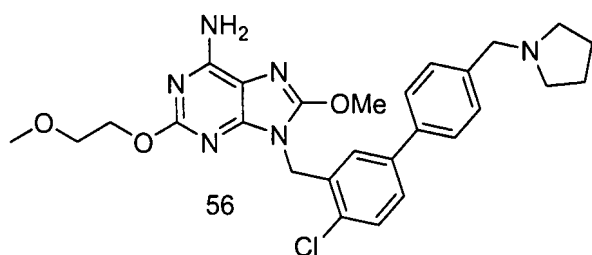


Sintetizado a partir del compuesto **55** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AA: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,74-7,54 (m, 7H); 5,23 (s, 2H); 4,43 (br m, 2H); 3,63-3,51 (m, 6H); 3,34 (s, 3H); 3,20-3,23 (m, 2H); 2,20 (br m, 2H); 2,03 (br m, 2H).

10

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3$: 509,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 509,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



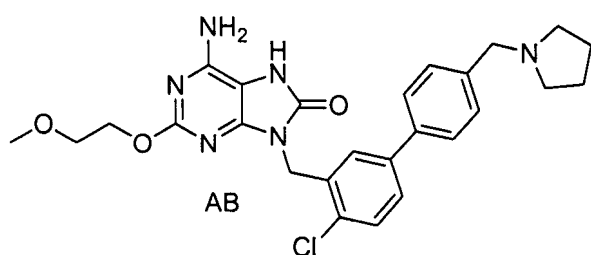
15

Sintetizado a partir del compuesto **54** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

56: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,51-7,42 (m, 6H); 7,18 (s, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,50 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H); 4,25 (s, 2H); 4,16 (s, 3H); 3,69 (br m, 4H); 3,37 (s, 3H); 2,89 (br m, 2H); 2,11 (br m, 4H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_3$: 523,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 523,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

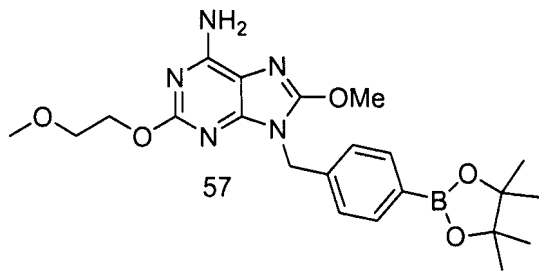


Sintetizado a partir del compuesto **56** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AB $^1\text{H-NMR}$: 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,72-7,53 (m, 7H); 5,25 (s, 2H); 4,45 (br m, 2H); 4,42 (s, 2H); 3,62 (br m, 2H); 3,52 (br m, 2H); 3,32 (s, 3H); 3,20-3,23 (m, 2H); 2,20 (br m, 2H); 2,04 (br m, 2H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3$: 509,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 509,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

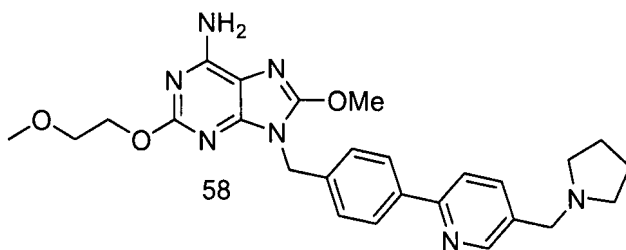


Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

57: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,75 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H); 7,30 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H); 5,10 (s, 2H); 4,47 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H); 4,09 (s, 3H); 3,75 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H); 3,43 (s, 3H); 1,33 (s, 12H).

10

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BN}_5\text{O}_5$: 456,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 456,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



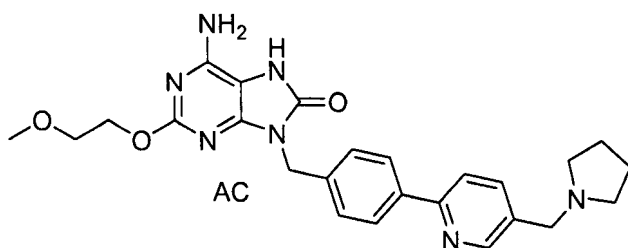
15

Sintetizado a partir del compuesto **57** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando **30**.

58: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,76 (s, 1H); 8,05-7,97 (m, 4H); 7,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 5,26 (s, 2H); 4,64 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H); 4,50 (s, 2H); 4,20 (s, 3H); 3,77 (t, $J = 4,3$ Hz, 2H); 3,54 (br m, 4H); 3,39 (s, 3H); 2,20 (br m, 2H); 2,06 (br m, 2H).

20

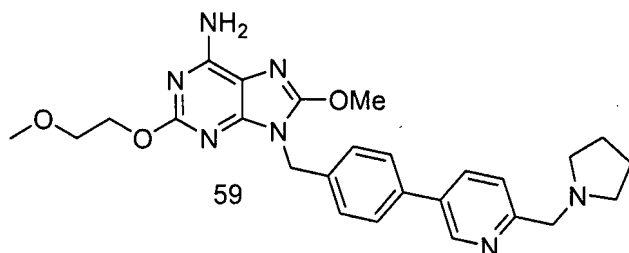
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 490,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 490,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **58** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AC: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9,11 (s, 1H); 8,76 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H); 8,40 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H); 8,03 (d, $J = 3,9$ Hz, 2 H); 7,72 (dd, $J = 3,9$ Hz, 2 H); 5,20 (s, 2 H); 4,70 (s, 2H); 4,67 (br m, 2H); 3,76 (br m, 2H); 3,66-3,57 (m, 4H); 3,39 (s, 3H); 2,24-2,22 (m, 2H); 2,09 (br m, 2H).

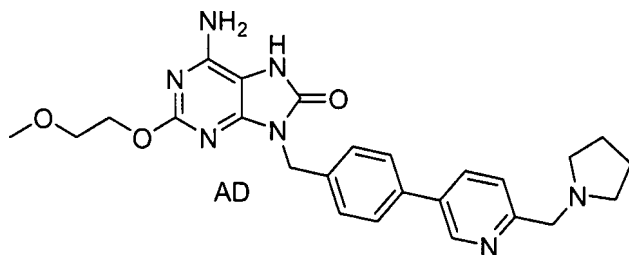
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$: 476,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 476,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **57** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando **28**.

59: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,92 (s, 1H); 8,12 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J = 4,0$ Hz, 2 H); 7,55-7,48 (m, 2H); 7,21 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 5,25 (s, 2 H); 4,65-4,59 (m, 4H); 4,19 (s, 3H); 3,78-3,70 (m, 6H); 3,39 (s, 3H); 2,15 (bm, 4H).

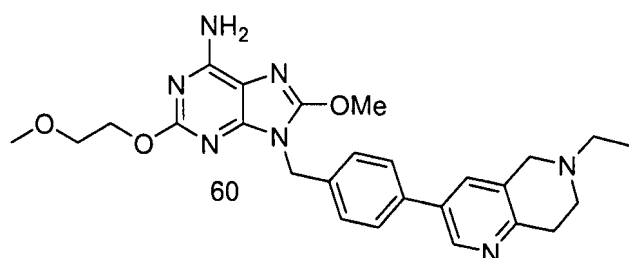
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 490,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 490,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **59** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AD: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9,01 (s, 1H); 8,30 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); 7,78-7,33 (m, 2 H); 7,65-7,59 (m, 2H); 7,40 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 5,14 (s, 2 H); 4,68 (br m, 4H); 3,75-3,58 (m, 6H); 3,38 (s, 3H); 2,16 (bm, 4H).

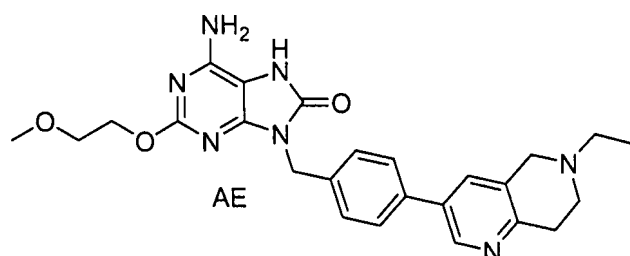
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 476,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 476,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **57** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 3-bromo-6-etil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina.

60: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,78 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,67 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H); 5,23 (s, 2 H); 4,56 (bm, 2H); 4,17 (s, 3H); 3,75 (bm, 2 H); 3,54-3,44 (m, 4H); 3,39 (s, 3H); 3,08 (br m, 4H); 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

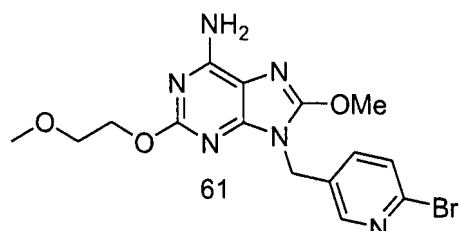
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 490,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 490,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **60** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AE: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,93 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H); 7,60 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H); 5,13 (s, 2 H); 4,63 (br m, 2H); 3,75 (br m, 2 H); 3,57-3,45 (m, 4H); 3,39 (s, 3H); 3,08 (br m, 4H); 1,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

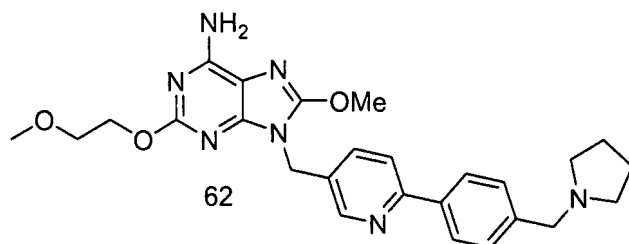
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$: 476,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 476,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 2-bromo-5-(bromometil)piridina.

61: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,42 (s, 1H); 7,58-7,41 (m, 2H); 5,17 (br s, 2H, NH_2), 5,06 (s, 2H); 4,46 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H); 4,10 (s, 3H); 3,76 (t, $J = 4,9$ Hz, 2 H); 3,44 (s, 3H).

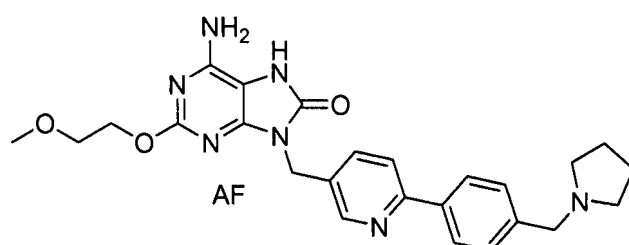
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_6\text{O}_3$: 409,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 409,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **61** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

62: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,64 (s, 1H); 7,93 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H); 7,84 (m, 2 Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H); 5,21 (s, 2 H); 4,46 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H); 4,16 (s, 3 H); 3,74-3,72 (m, 4H); 3,40 (s, 3H); 2,63 (bm, 4H); 1,84 (bm, 4H).

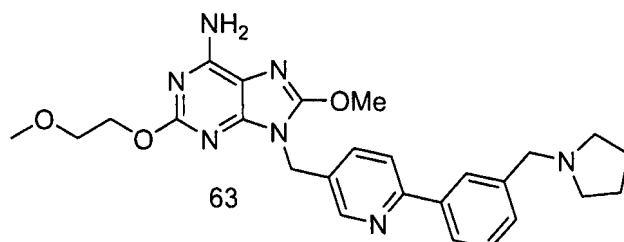
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 490,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 490,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **62** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AF: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,97 (s, 1H); 8,60 (br m, 1H); 8,36 (br m, 1H); 8,02 (br m, 2H); 7,85 (br m, 2H); 5,32 (s, 2 H); 4,69 (br m, 2H); 4,53 (s, 2H); 3,78 (br m, 2H); 3,57 (br m, 4H); 3,40 (s, 3H); 2,22 (br m, 2H); 2,04 (br m, 2H).

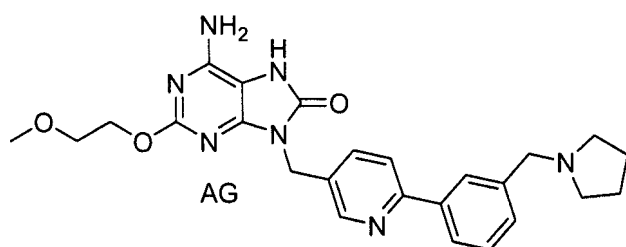
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$: 476,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 476,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **61** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

63: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,69 (s, 1H); 7,97-7,44 (m, 6 H); 5,15 (s, 2 H); 4,48 (br m, 2H); 4,13 (s, 3 H); 3,79 (br m, 4H); 3,46 (s, 3H); 2,70 (br m, 4H); 1,87 (br m, 4H).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₆H₃₁N₇O₃: 490,6 (M+H⁺); Resultado: 490,2 (M+H⁺).

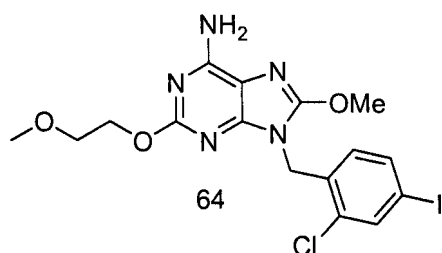


Sintetizado a partir del compuesto **63** de acuerdo con el procedimiento para el
5 compuesto **A**.

AG: NMR de ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 8,99 (s, 1H); 8,64 (br m, 1H); 8,42 (br m, 1H);
8,29 (s, 1H); 8,07 (br m, 1H); 7,87-7,77 (m, 2H); 5,34 (s, 2 H); 4,70 (br m, 2H); 4,55 (s,
2H); 3,79 (br m, 2H); 3,57 (br m, 4H); 3,40 (s, 3H); 2,22 (br m, 2H); 2,07 (br m, 2H).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₅H₂₉N₇O₃: 476,5 (M+H⁺); Resultado: 476,2 (M+H⁺).

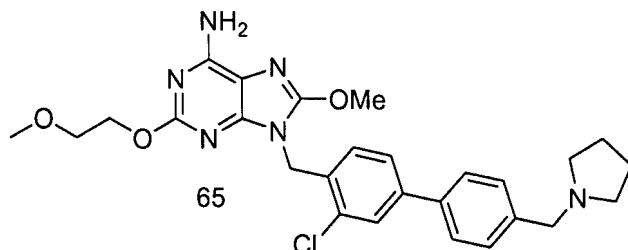
10



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el
compuesto **7**, utilizando 1-(bromometil)-2-cloro-4-yodobenceno.

64: LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₆H₁₇ClN₅O₃: 490,0 (M+H⁺); Resultado: 490,0 (M+H⁺).

15

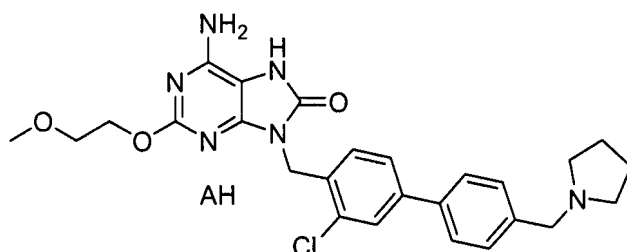


Sintetizado a partir del compuesto **64** de acuerdo con el procedimiento para el
compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

65: NMR de ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,67-7,38 (m, 7H); 5,25 (s, 2 H); 4,37 (t, J = 4,8
Hz, 2H); 4,10 (s, 3H); 3,67-3,64 (m, 4H); 3,34 (s, 3H); 2,56 (br m, 4H); 1,81 (br m, 4H).

20

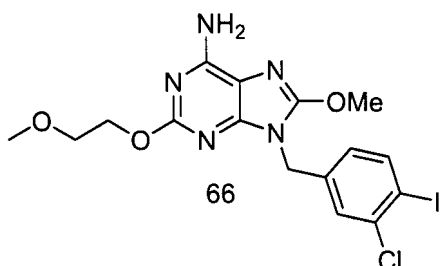
LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₇H₃₁ClN₆O₃: 523,0 (M+H⁺); Resultado: 523,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **65** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

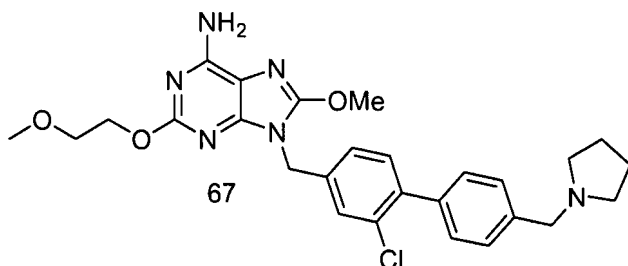
AH: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,76-7,44 (m, 7H); 5,23 (s, 2 H); 4,58 (br m, 2H); 4,44 (s, 2H); 3,70 (br m, 2H); 3,56-3,50 (m, 2H); 3,33 (s, 3H); 3,26-3,23 (m, 2H); 2,20 (br m, 2H); 2,04 (br m, 2H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3$: 509,9 ($\text{M}+\text{H}^+$). Resultado: 509,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 1-(bromometil)-3-cloro-4-yodobenceno.

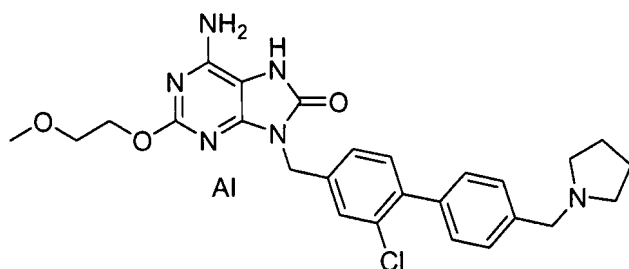
66: LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_3$: 490,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 490,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **66** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

67: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,47-7,30 (m, 7H); 5,14 (s, 2 H); 4,54 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H); 4,17 (s, 3H); 3,73 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,39 (s, 3H); 2,60 (br m, 4H); 1,83 (br m, 4H).

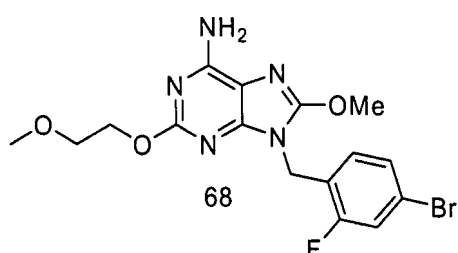
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_3$: 523,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 523,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **67** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

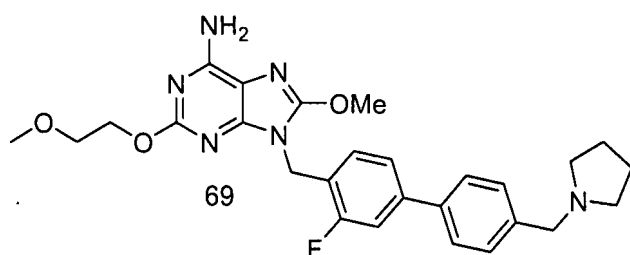
AI: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,67-7,36 (m, 7H); 5,23 (s, 2 H); 4,70 (br m, 2H); 4,46 (s, 2H); 3,78 (br m, 2H); 3,59-3,53 (m, 2H); 3,38 (s, 3H); 3,27-3,23 (m, 2H); 2,20 (br m, 2H); 2,04 (br m, 2H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_3$: 509,9 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 509,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 1-(bromometil)-2-fluoro-4-bromobenceno.

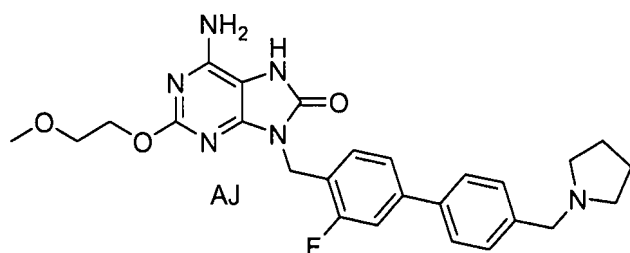
68: LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 426,0; ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 426,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **68** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

69: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,58 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H); 7,43-7,36 (m, 4H); 7,23 (t, $J = 9$ Hz, 1H); 5,21 (s, 2 H); 4,42 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H); 4,12 (s, 3H); 3,72-3,68 (m, 4H); 3,37 (s, 3H); 2,62 (br m, 4H); 1,86-1,82 (m, 4H).

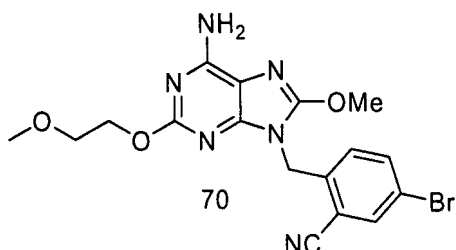
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_3$: 507,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 507,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **69** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

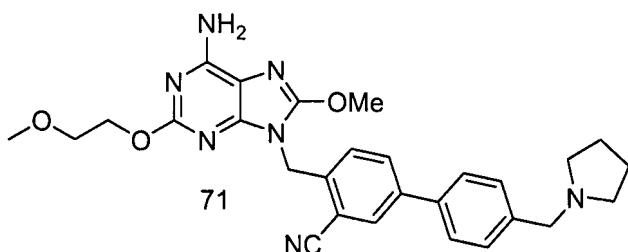
AJ: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,67-7,44 (m, 7H); 5,17 (s, 2 H); 4,64 (br m, 2H); 4,44 (s, 2H); 3,74-3,72 (m, 2H); 3,56-3,52 (m, 2H); 3,36 (s, 3H); 3,28-3,23 (m, 2H); 2,22-2,20 (m, 2H); 2,04 (br m, 2H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_3$: 493,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 493,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 1-(bromometil)-2-ciano-4-bromobenceno.

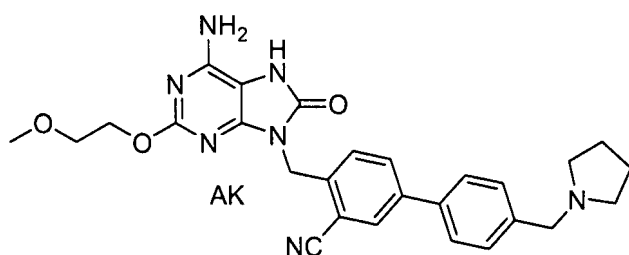
70: LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_6\text{O}_3$: 433,0; ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 433,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **70** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

71: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,02-7,38 (m, 7H); 5,36 (s, 2 H); 4,41 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H); 4,14 (s, 3H); 3,70-3,66 (m, 4H); 3,35 (s, 3H); 2,59 (br m, 4H); 1,84-1,82 (m, 4H).

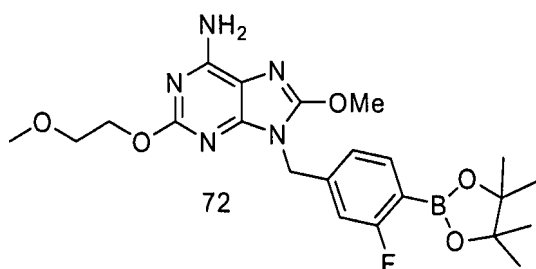
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$: 514,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 514,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **71** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

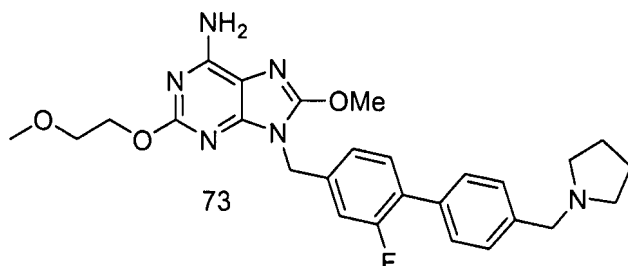
AK: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,09-7,69 (m, 7H); 5,32 (s, 2 H); 4,68 (br m, 2H); 4,46 (s, 2H); 3,73 (br m, 2H); 3,59-3,53 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,28-3,23 (m, 2H); 2,21 (br m, 2H); 2,06 (br m, 2H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$: 500,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 500,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 2-(4-(bromometil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

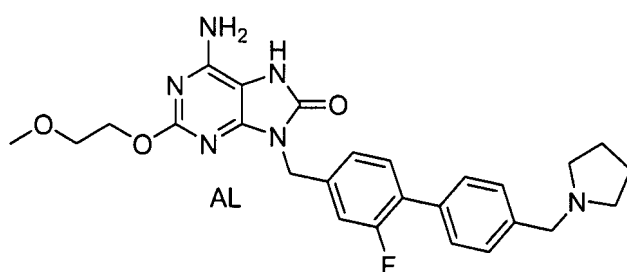
72: LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BFN}_5\text{O}_5$: 474,2; ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 474,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **72** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-yodobencil)pirrolidina.

73: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,57 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H); 7,42-7,36 (m, 4H); 7,23 (t, $J = 9$ Hz, 1H); 5,21 (s, 2 H); 4,42 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H); 4,12 (s, 3H); 3,72-3,68 (m, 4H); 3,37 (s, 3H); 2,59 (br m, 4H); 1,84-1,81 (m, 4H).

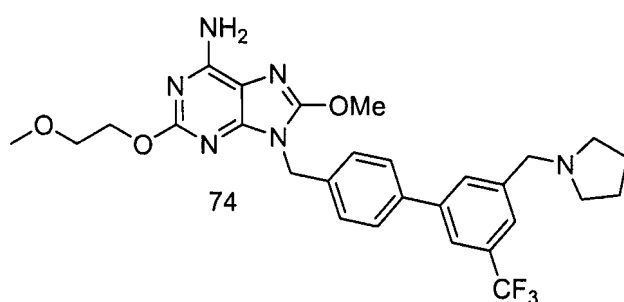
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_7\text{O}_3$: 507,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 507,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **73** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

5 **AL:** NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,75-7,44 (m, 7H); 5,17 (s, 2 H); 4,63 (t, J = 4,0 Hz, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,74 (t, J = 3 Hz, 2H); 3,58-3,53 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 3,28-3,23 (m, 2H); 2,20 (br m, 2H); 2,04 (br m, 2H).

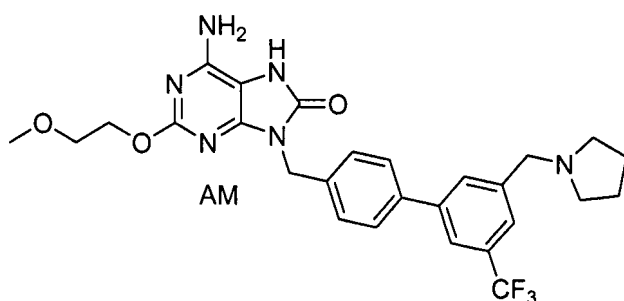
LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₆H₂₉FN₆O₃: 493,5 (M+H⁺); Resultado: 493,1 (M+H⁺).



10 Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)bencil)pirrolidina.

74: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,82 (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,63-7,40 (m, 5H); 5,16 (s, 2 H); 4,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H); 4,12 (s, 3H); 3,75-3,70 (m, 4H); 3,37 (s, 3H); 2,57 (br m, 4H); 1,83-1,81 (m, 4H).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₈H₃₁F₃N₆O₃: 557,6 (M+H⁺); Resultado: 557,2 (M+H⁺).

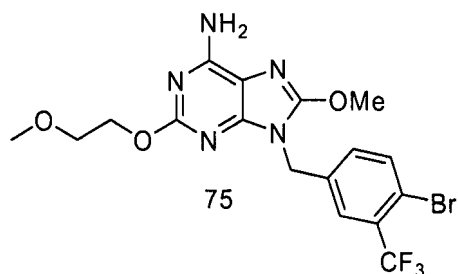


Sintetizado a partir del compuesto **74** de acuerdo con el procedimiento para el
20 compuesto **A**.

AM: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,20-7,57 (m, 7H); 5,13 (s, 2 H); 4,68 (br m, 2H); 4,47 (s, 2H); 3,77 (br m, 2H); 3,59-3,56 (m, 2H); 3,38 (s, 3H); 3,28-3,23 (m, 2H); 2,22 (br m, 2H); 2,06 (br m, 2H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 543,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 543,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

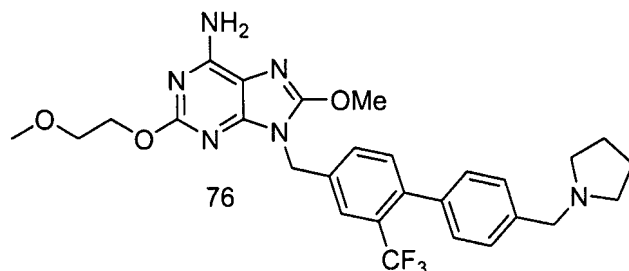


Sintetizado a partir del compuesto **40** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 1-(bromometil)-3-trifluorometil-4-bromobenceno.

75: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,69-7,33 (m, 3H); 5,07 (s, 2 H); 4,44 (br m, 2H); 4,09 (s, 3H); 3,73 (br m, 2H); 3,41 (s, 3H).

10

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 476,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 476,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



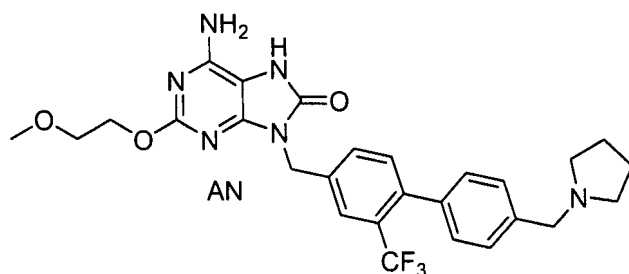
Sintetizado a partir del compuesto **75** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

15

76: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,79 (s, 1H); 7,56 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); 7,39-7,24 (m, 5H); 5,23 (s, 2 H); 4,45 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H); 4,15 (s, 3H); 3,74-3,71 (m, 4H); 3,39 (s, 3H); 2,60 (br m, 4H); 1,85-1,82 (m, 4H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 557,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 557,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

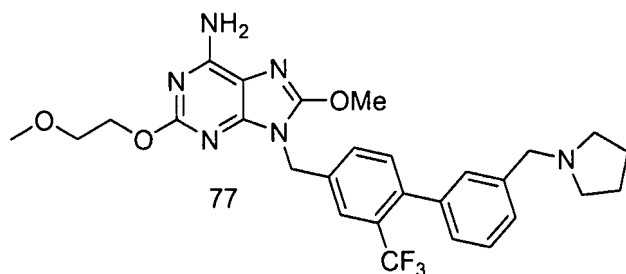
20



Sintetizado a partir del compuesto **76** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AN: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,93-7,39 (m, 7H); 5,13 (s, 2 H); 4,69 (br m, 2H); 4,46 (s, 2H); 3,77 (br m, 2H); 3,59-3,54 (m, 2H); 3,39 (s, 3H); 3,28-3,23 (m, 2H); 2,22 (br m, 2H); 2,06 (br m, 2H).

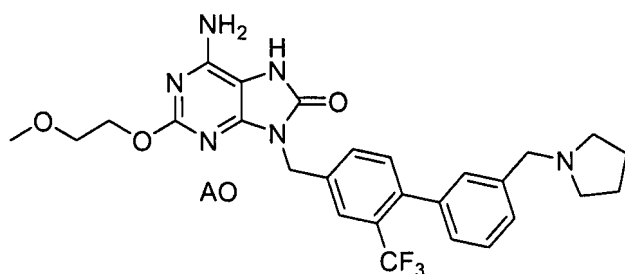
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 543,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 543,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **75** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

77: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,79 (s, 1H); 7,56 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H); 7,39-7,24 (m, 5H); 5,23 (s, 2 H); 4,45 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H); 4,15 (s, 3H); 3,72 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,39 (s, 3H); 2,58 (br m, 4H); 1,83-1,81 (m, 4H).

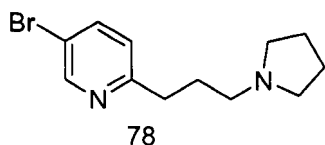
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 557,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 557,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **77** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AO: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,93-7,39 (m, 7H); 5,19 (s, 2 H); 4,69 (br m, 2H); 4,45 (s, 2H); 3,79 (br m, 2H); 3,50 (br m, 2H); 3,39 (s, 3H); 3,28-3,23 (m, 2H); 2,21-2,18 (m, 2H); 2,04 (br m, 2H).

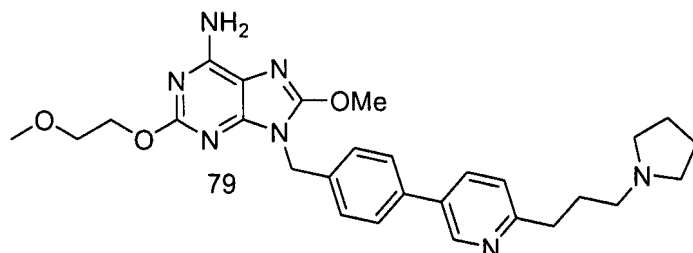
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 543,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 543,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir de 3-(5-bromopiridin-2-il)propanal de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **28**.

78: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,57 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 7,70 (dd, 1H, $J = 8; 2$ Hz); 7,07 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 2,80 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2,55 (m, 6H); 1,94 (m, 2H); 1,80 (m, 4H).

- 5 LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrN}_2$: 270,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 269,1 [271,1] ($\text{M}+\text{H}^+$) – isótopos de bromo.

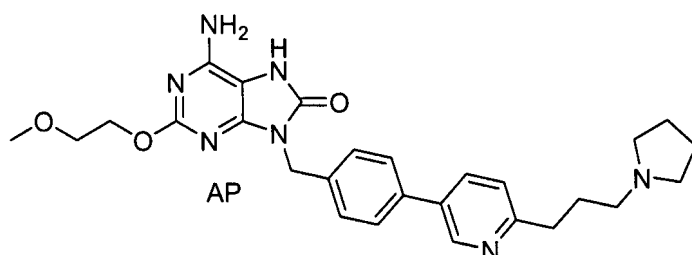


Sintetizado a partir del compuesto **46** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando **78**.

- 10 **79**: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,71 (s, 1H); 7,75 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,49 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,42 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,22 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 5,17 (br s, 2H); 5,14 (s, 2H); 4,78 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 4,12 (s, 3H); 3,76 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 3,43 (s, 3H); 2,87 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2,54 (m, 6H); 1,99 (m, 2H); 1,79 (m, 4H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_3$: 518,3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Resultado: 518,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

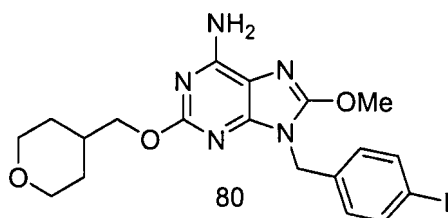
15



Sintetizado a partir del compuesto **79** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

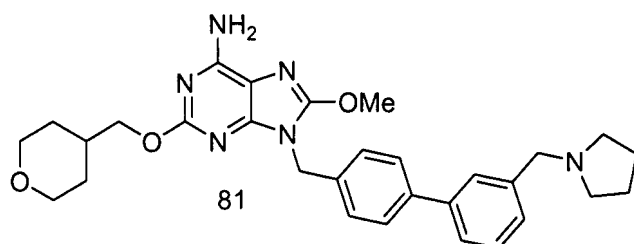
- 20 **AP**: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9,07 (s, 1H); 8,86 (br m, 1H); 8,15 (br m, 1H); 7,84 (br d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,65 (br d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,16 (s, 2H); 4,67 (br m, 2H); 3,73 (br m, 4H); 3,39 (s, 3H); 3,30 (m, 2H); 3,14 (br m, 4H); 2,06-2,32 (br m, 6H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_3$: 504,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 504,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **45** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando bromuro de 4-yodobencilo.

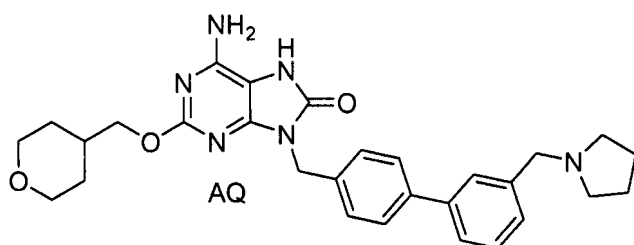
80: LCMS-ESI⁺: calculado para C₁₉H₂₂IN₅O₃: 496,1; (M+H⁺); Resultado: 496,0 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **80** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

81: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,60-7,33 (m, 8H); 5,16 (s, 2 H); 4,19-4,17 (m, 2H); 4,13 (s, 3H); 3,97-3,93 (m, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,42-3,35 (m, 2H); 2,63 (br m, 4H); 2,01 (br m, 1H); 1,85-1,82 (m, 4H); 1,76-1,72 (m, 2H); 1,43-1,40 (m, 2H).

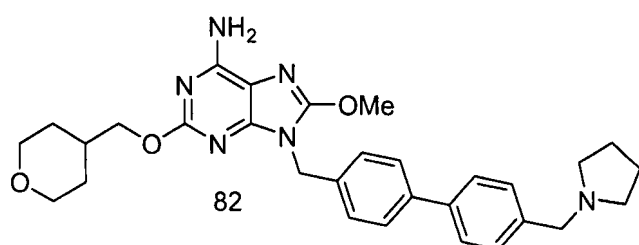
LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₀H₃₆N₆O₃: 529,6 (M+H⁺); Resultado: 529,2 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **81** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AQ: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,90 (s, 1H); 7,17-7,54 (m, 7H); 5,16 (s, 2 H); 4,46-4,34 (m, 4H); 3,95-3,92 (m, 2H); 3,52 (br m, 2H); 3,44-3,37 (m, 2H); 3,28 (br m, 2H); 2,17-2,04 (m, 5H); 1,72-1,68 (m, 2H); 1,40 (br m, 2H).

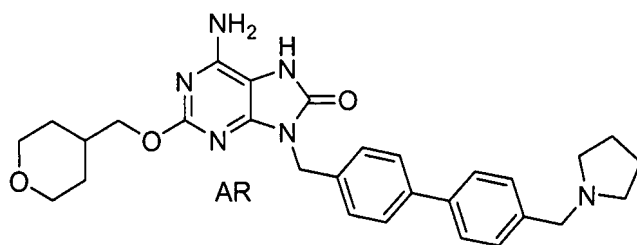
LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₃₄N₆O₃: 515,6 (M+H⁺); Resultado: 515,3 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **80** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

82: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,59-7,54 (m, 4H); 7,41-7,35 (m, 4H); 5,16 (s, 2 H); 4,19-4,17 (m, 2H); 4,13 (s, 3H); 3,97-3,93 (m, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,45-3,38 (m, 2H); 2,57 (br m, 4H); 2,03 (br m, 1H); 1,82 (br m, 4H); 1,77-1,72 (m, 2H); 1,45-1,40 (m, 2H).
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$: 529,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 529,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

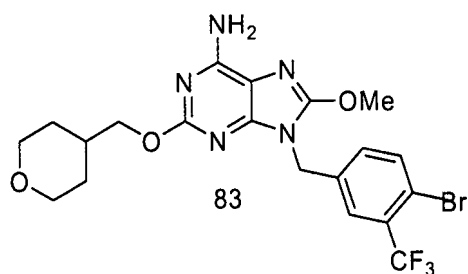
5



Sintetizado a partir del compuesto **82** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AR: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,73-7,54 (m, 8H); 5,12 (s, 2 H); 4,43 (br m, 4H); 3,96-3,93 (m, 2H); 3,52 (br m, 2H); 3,44-3,37 (m, 2H); 3,22 (br m, 2H); 2,20-2,03 (m, 5H); 1,72-1,68 (m, 2H); 1,45-1,40 (m, 2H).
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$: 515,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 515,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10



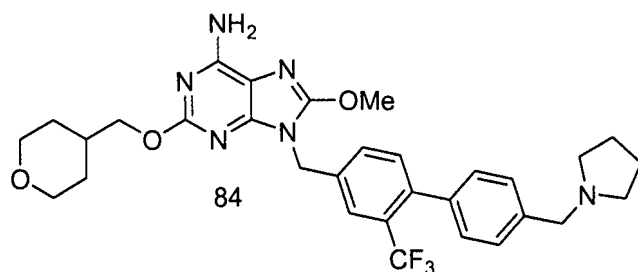
15

Sintetizado a partir del compuesto **45** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 1-(bromometil)-3-trifluorometil-4-bromobenceno.

83: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,74-7,32 (m, 3H); 5,32-5,29 (m, 2H); 5,08 (s, 2 H); 4,14-3,98 (m, 5H); 3,45-3,38 (m, 2H); 2,08 (br m, 1H); 1,80-1,76 (m, 2H); 1,45-1,38 (m, 2H).

20

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{O}_3$: 516,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 516,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

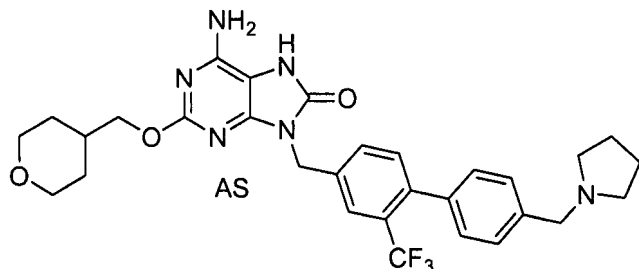


Sintetizado a partir del compuesto **83** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

84: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,80-7,23 (m, 7H); 5,23 (s, 2 H); 4,19-4,17 (m, 2H); 4,15 (s, 3H); 3,97-3,93 (m, 2H); 3,47 (s, 2H); 3,46-3,38 (m, 2H); 2,58 (br m, 4H);

5 2,03 (br m, 1H); 1,84-1,80 (m, 4H); 1,77-1,72 (m, 2H); 1,45-1,39 (m, 2H).

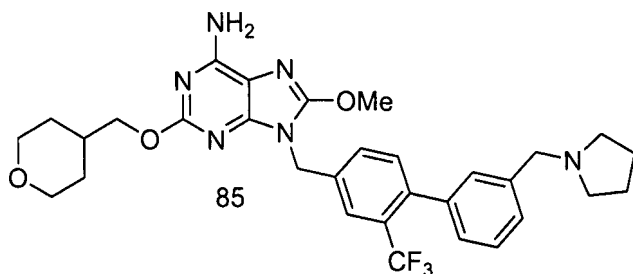
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 597,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 597,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **84** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

10 **AS**: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,93-7,38 (m, 7H); 5,19 (s, 2 H); 4,48-4,42 (m, 4H); 3,96-3,93 (m, 2H); 3,59-3,41 (m, 4H); 3,22 (br m, 2H); 2,21-2,05 (m, 5H); 1,75-1,72 (m, 2H); 1,46-1,39 (m, 2H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 583,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 583,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



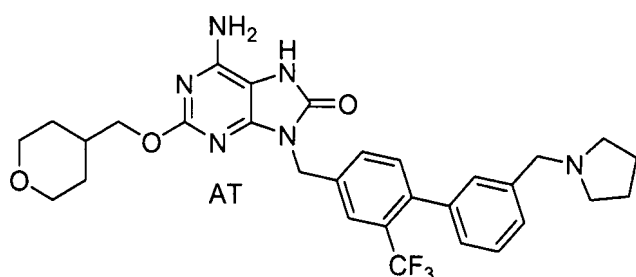
15

Sintetizado a partir del compuesto **83** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

85: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,80 (s, 1H); 7,57-7,23 (m, 6H); 5,24 (s, 2 H); 4,19-4,17 (m, 2H); 4,16 (s, 3H); 3,98-3,93 (m, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,47-3,40 (m, 2H); 2,56 (br m, 4H); 2,03 (br m, 1H); 1,82-1,73 (m, 6H); 1,44-1,34 (m, 2H).

20

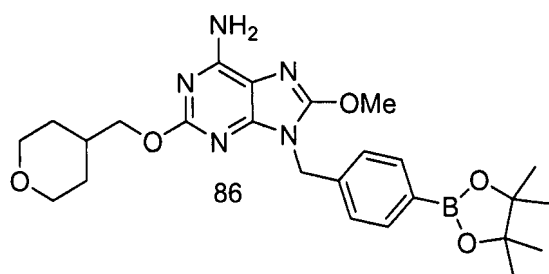
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$: 597,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 597,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **85** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

5 **AT:** NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,94-7,42 (m, 7H); 5,20 (s, 2 H); 4,44 (br m, 4H); 3,99-3,96 (m, 2H); 3,59-3,44 (m, 4H); 3,22 (br m, 2H); 2,21-2,04 (m, 5H); 1,72 (br m, 2H); 1,43 (m, 2H).

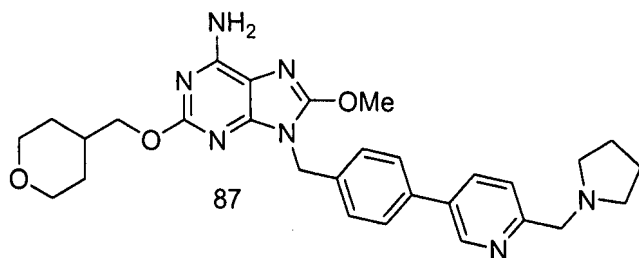
LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₀H₃₃F₃N₆O₃: 583,6 (M+H⁺); Resultado: 583,2 (M+H⁺).



10 Sintetizado a partir del compuesto **45** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **7**, utilizando 2-(4-(bromometil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

86: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,74 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,28 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,36 (br s, 2H); 5,11 (s, 2H); 4,13 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 4,06 (s, 2H); 3,98 (dd, 2H, $J = 11, 4$ Hz); 3,41 (t, 2H, $J = 11$ Hz); 2,04 (m, 1H); 1,77 (d, 2H, $J = 11$ Hz); 1,44 (m, 2H); 1,32 (s, 12H).

15 LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₅H₃₅BN₅O₅: 496,3 (M+H⁺); Resultado: 496,2 (M+H⁺).

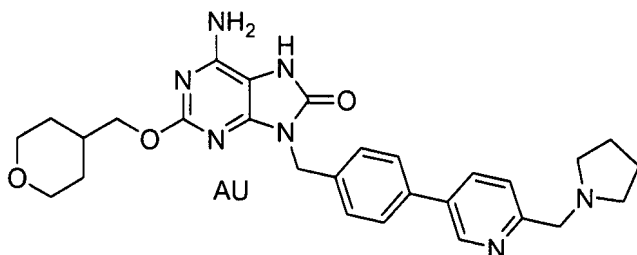


Sintetizado a partir del compuesto **86** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando **28**.

20 **87**: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,74 (s, 1H); 7,82 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,51 (m, 3H); 7,42 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,16 (br s, 4H); 4,17 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 4,10 (s, 3H); 4,00 (m, 2H);

3,91 (s, 2H); 3,42 (t, 2H, $J = 12$ Hz); 2,73 (br s, 4H); 2,10 (br m, 1H); 1,83 (m, 6H); 1,46 (m, 2H).

LCMS-ESI⁺: calculado para $C_{29}H_{36}N_7O_3$: 530,3 ($M+H^+$); Resultado: 530,1 ($M+H^+$).



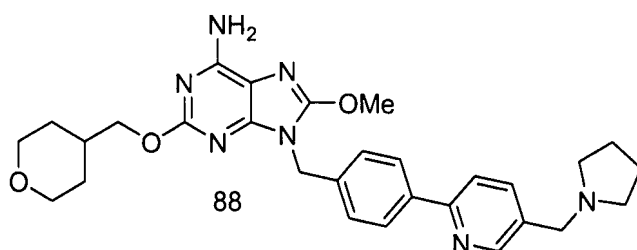
5

Sintetizado a partir del compuesto **87** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AU: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,99 (s, 1H); 8,27 (d, 2H, $J = 6$ Hz); 7,73 (m, 3H); 7,59 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,14 (s, 2H); 4,67 (s, 2H); 4,42 (d, 2H, $J = 6$ Hz); 3,94 (dd, 2H, $J = 11, 3$ Hz); 3,49 (br m, 4H); 3,41 (t, 2H, $J = 11$ Hz); 2,16 (br m, 4H); 1,70 (d, 2H, $J = 11$ Hz); 1,44 (m, 2H).

10

LCMS-ESI⁺: calculado para $C_{28}H_{34}N_7O_3$: 516,3 ($M+H^+$); Resultado: 516,1 ($M+H^+$).



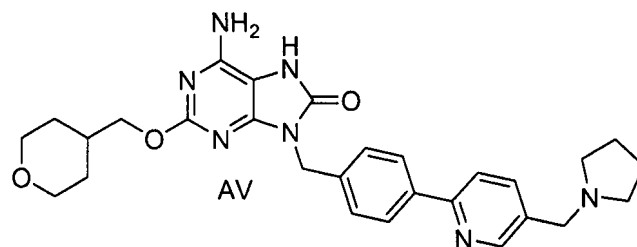
15

Sintetizado a partir del compuesto **86** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando **30**.

88: NMR de ^1H : 300 MHz, ($CDCl_3$) δ : 8,60 (s, 1H); 7,93 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,80 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,66 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,41 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,20 (br s, 2H); 5,16 (s, 2H); 4,17 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 4,10 (s, 3H); 4,00 (br d, 2H, $J = 7$ Hz); 3,71 (s, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,60 (br s, 4H); 2,08 (m, 1H); 1,83 (m, 6H); 1,43 (m, 2H).

20

LCMS-ESI⁺: calculado para $C_{29}H_{36}N_7O_3$: 530,3 ($M+H^+$); Resultado: 530,1 ($M+H^+$).

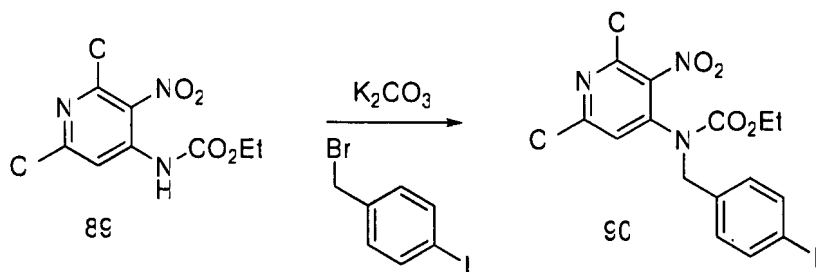


98

Sintetizado a partir del compuesto **88** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **A**.

AV: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 9,11 (s, 1H); 8,75 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 8,40 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 8,04 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,71 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,20 (s, 2H); 4,70 (s, 2H); 4,41 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 3,94 (m, 2H); 3,66 (br m, 2H); 3,42 (t, 2H, $J = 11$ Hz); 3,30 (br m, 2H); 2,24 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,70 (br d, 2H, $J = 11$ Hz); 1,45 (m, 2H).

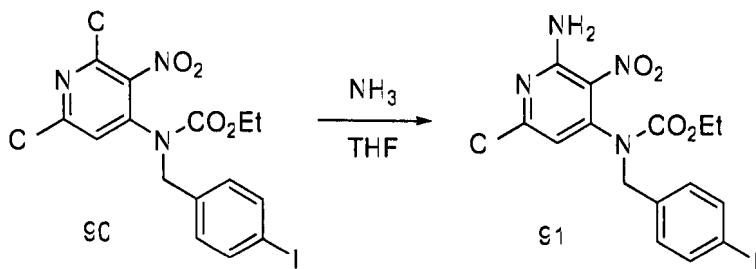
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_3$: 516,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 516,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



A una solución de carbamato **89** (1,40 g; 5,00 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se agregaron carbonato de potasio (1,38 g; 10,0 mmol) y bromuro de 4-yodobencilo (1,56 g; 5,25 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a 45 °C durante 3 h, y, luego, se vertió en H_2O (15 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua salada (15 ml) y, luego, se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante una cromatografía en columna rápida (EtOAc del 5 al 10%/hexanos) para dar 2,02 g de **90**.

90: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,67 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,01 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 6,97 (s, 1H); 4,77 (s, 2H); 4,16 (q, 2H, $J = 7$ Hz); 1,21 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{IN}_3\text{O}_4$: 497,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 496,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

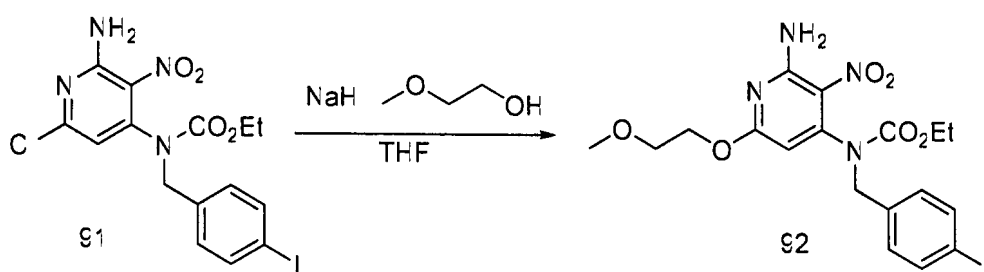


A una solución del dicloruro **90** (2,02 g; 4,07 mmol) en THF (16 ml) se agregó una solución de NH_3 (4 ml, 7 M en MeOH). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó una solución saturada de NH_4Cl (20 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas

combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante una cromatografía en columna rápida (EtOAc/hexanos) para dar 1,53 g de **91**.

91: NMR de ^1H : 300 MHz, (DMSO) δ : 7,67 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,12 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 6,66 (s, 1H); 4,85 (s, 2H); 4,04 (m, 2H); 1,08 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

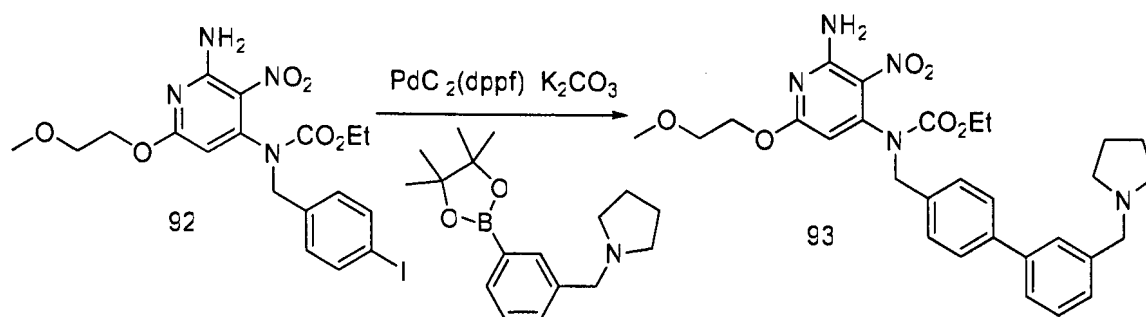
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClIN}_4\text{O}_4$: 477,7 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 476,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).



A una solución de 2-metoxietanol (301 μl ; 3,82 mmol) en THF (7,6 ml) se agregó hidruro de sodio (153 mg; 3,82 mmol; 60% en aceite mineral). Después de 30 min, se agregó cloropiridina **91** (760 mg; 1,59 mmol) en THF (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó una solución saturada de NH_4Cl (20 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante una cromatografía en columna rápida (EtOAc/hexanos) para dar 701 mg de **92**.

92: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,65 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,06 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 6,60 (br s, 2H); 5,88 (s, 1H); 5,05 (m, 1H); 4,41 (m, 3H); 4,12 (q, 2H, $J = 7$ Hz); 3,67 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 3,41 (s, 3H); 1,26 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{IN}_4\text{O}_6$: 517,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 517,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

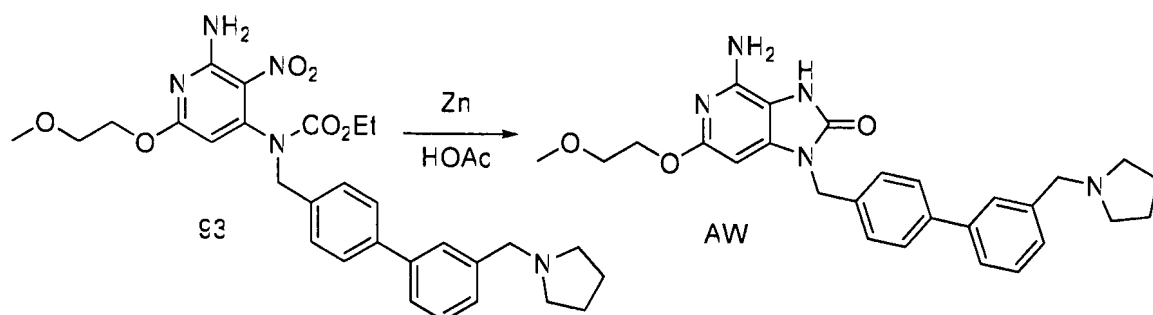


Sintetizado a partir del compuesto **92** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

93: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,34-7,61 (m, 8H); 5,84 (s, 1H); 5,13 (m, 1H); 4,30-4,51 (m, 3H); 4,11 (m, 2H); 3,78 (br s, 2H); 3,65 (br m, 2H); 3,39 (s, 3H); 2,67 (br s, 4H); 1,85 (br s, 4H); 1,20 (br m, 3H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_6$: 550,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 550,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5



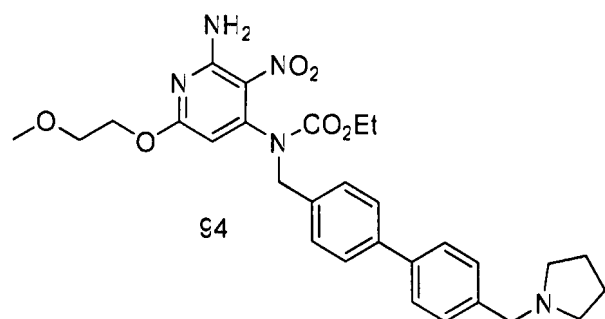
A una solución de **93** (55 mg; 0,10 mmol) en ácido acético (2 ml) se agregó polvo de zinc (65 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h y, luego, se filtró con MeOH y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó en gel de sílice C18 ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) para dar 41 mg.

10

AW: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,89 (s, 1H); 7,48-7,73 (m, 7H); 6,48 (s, 1H); 5,17 (s, 2H); 4,50 (s, 2H); 4,38 (m, 2H); 3,76 (m, 2H); 3,55 (br m, 2H); 3,37 (s, 3H); 3,29 (br m, 2H); 2,21 (m, 2H); 2,02 (m, 2H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$: 474,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 474,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

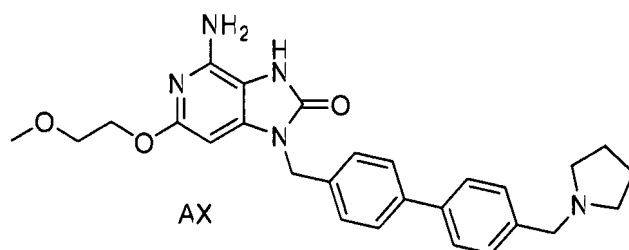


Sintetizado a partir del compuesto **92** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

20

94: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,33-7,71 (m, 8H); 5,83 (s, 1H); 5,13 (m, 1H); 4,30-4,57 (m, 3H); 4,11 (m, 2H); 3,65-3,73 (m, 4H); 3,37 (s, 3H); 2,60 (br s, 4H); 1,83 (br s, 4H); 1,16 (br m, 3H).

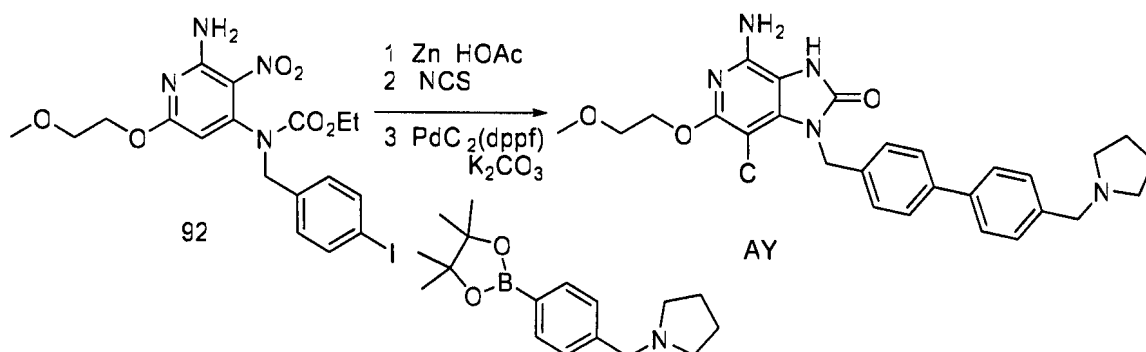
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_6$: 550,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 550,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **94** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **AW**.

AX: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,48-7,73 (m, 8H); 6,49 (s, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 4,36 (m, 2H); 3,76 (m, 2H); 3,53 (br m, 2H); 3,37 (s, 3H); 3,29 (br m, 2H); 2,22 (m, 2H); 2,02 (m, 2H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$: 474,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 474,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



A una solución de **92** (180 mg) en ácido acético (5 ml) se agregó polvo de zinc (100 mg). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se filtró. Luego, la solución se diluyó con H_2O (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO_3 (10 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró *in vacuo*. Se agregaron CH_2Cl_2 (5 ml) y acetonitrilo (1 ml), seguidos de *N*-clorosuccinimida (NCS) (50 mg). La mezcla de la reacción se agitó a rt durante 4 h. Se agregaron EtOAc (15 ml) y una solución saturada de sulfito de sodio (10 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se utilizó crudo en la reacción de acoplamiento de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

AY: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,70 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,62 (d, 4H, $J = 8$ Hz); 7,34 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,46 (s, 2H); 4,49 (m, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,75 (m, 2H); 3,52 (br m, 2H); 3,38 (s, 3H); 3,22 (br m, 2H); 2,19 (m, 2H); 2,04 (m, 2H).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_3$: 508,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 508,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **91** de acuerdo con el procedimiento para el **92**, utilizando 4-tetrahidropiranmetanol.

5 **95:** NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,65 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,07 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 6,62 (br s, 2H); 5,77 (s, 1H); 5,10 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 3,98-4,16 (m, 6H); 3,42 (t, 2H, $J = 11$ Hz); 2,00 (m, 1H); 1,65 (m, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,28 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₁H₂₆IN₄O₆: 557,4 (M+H⁺); Resultado: 557,2 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **95** de acuerdo con el procedimiento para el **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

96: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,50-7,57 (m, 4H); 7,33-7,42 (m, 4H); 6,64 (br s, 2H); 5,82 (s, 1H); 5,24 (br m, 1H); 4,47 (br m, 1H); 4,06-4,24 (m, 6H); 3,96 (m, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,38 (t, 2H, $J = 11$ Hz); 2,56 (m, 4H); 1,99 (m, 1H); 1,66 (m, 4H); 1,15-1,42 (m, 7H).

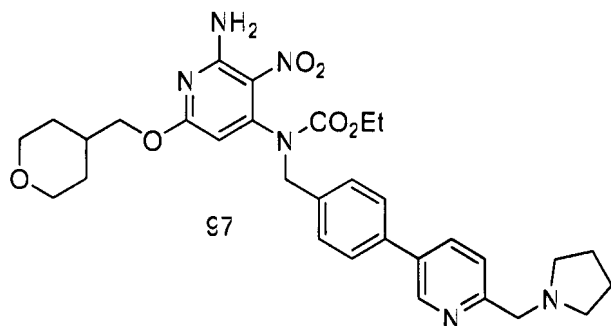
LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₂H₄₀N₅O₆: 590,7 (M+H⁺); Resultado: 590,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **96** de acuerdo con el procedimiento para el **esto AW**.

AZ: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 7,73 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$); 7,65 (m, 4H); 7,47 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$); 6,44 (s, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,91 (s, 2H); 4,08 (d, 2H, $J = 6\text{ Hz}$); 3,95 (dd, 2H, $J = 11, 4\text{ Hz}$); 3,53 (m, 2H); 3,40 (t, 2H, $J = 11\text{ Hz}$); 3,22 (m, 2H); 2,02-2,21 (m, 5H); 1,72 (d, 2H, $J = 11\text{ Hz}$); 1,47 (m, 2H).

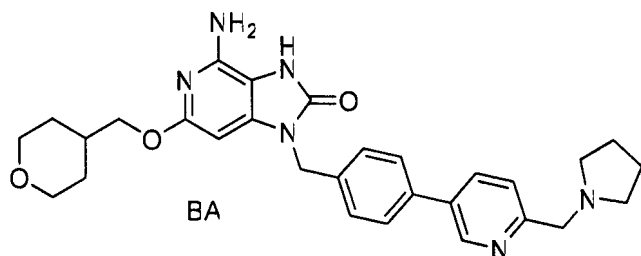
- 5 LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₀H₃₆N₅O₃: 514,6 (M+H⁺); Resultado: 514,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **95** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando **28**.

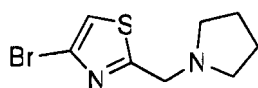
- 10 **97**: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,79 (s, 1H); 7,85 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,44-7,57 (m, 4H); 7,33-7,42 (m, 4H); 6,62 (br s, 2H); 5,86 (s, 1H); 5,20 (br m, 1H); 4,56 (br m, 1H); 3,96-4,24 (m, 6H); 3,85 (s, 2H); 3,39 (t, 2H, $J = 11$ Hz); 2,64 (m, 4H); 1,99 (m, 1H); 1,84 (m, 4H); 1,65 (m, 2H); 1,41 (m, 2H).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₁H₃₉N₆O₆: 591,7 (M+H⁺); Resultado: 591,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **97** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **AW**.

BA: LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₃₅N₆O₃: 515,7 (M+H⁺); Resultado: 515,2 (M+H⁺).



88

Sintetizado a partir de 4-bromotiazol-2-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **28**.

LCMS-ESI⁺: calculado para C₈H₁₂BrN₂S: 248,2 (M+H⁺); Resultado: 246,9 (M+H⁺).



5

10

10



15

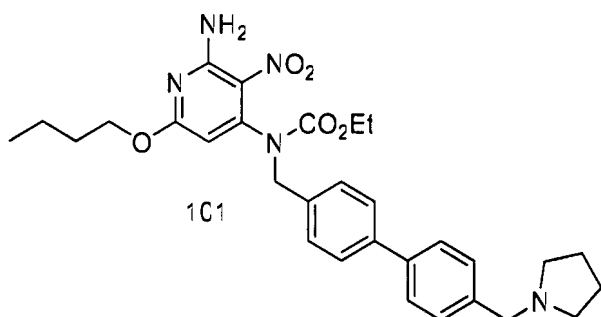
15



20

20

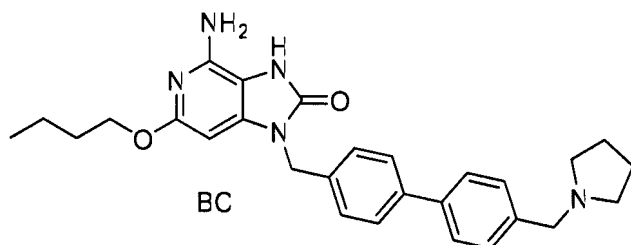
20



Sintetizado a partir del compuesto **100** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

101: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,56 (m, 4H); 7,40 (m, 4H); 6,12 (br s, 2H); 5,84 (s, 1H); 4,47 (m, 1H); 4,22 (m, 2H); 4,12 (m, 1H); 3,68 (s, 2H); 2,57 (m, 4H); 1,82 (m, 4H); 1,67 (m, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,19 (m, 3H); 0,94 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

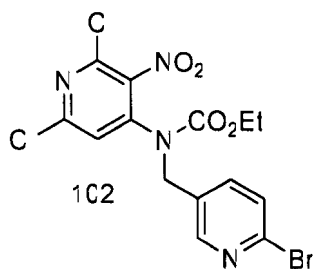
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5$: 548,7 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 548,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **101** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **AW**.

BC: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 7,43 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,67 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,62 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,48 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 6,42 (s, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,43 (d, 2H); 4,22 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 3,53 (m, 2H); 3,24 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 2,06 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,52 (m, 2H); 0,98 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

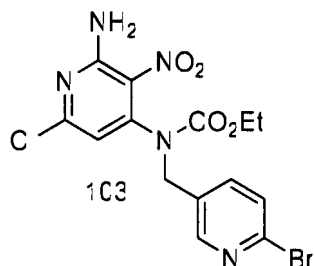
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2$: 472,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 472,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **89** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **90**, utilizando 2-bromo-5-(bromometil)piridina.

102: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,27 (s, 1H); 7,54 (m, 2H); 7,06 (s, 1H); 4,81 (s, 2H); 4,18 (q, 2H, $J = 7$ Hz); 1,23 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 451,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 450,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

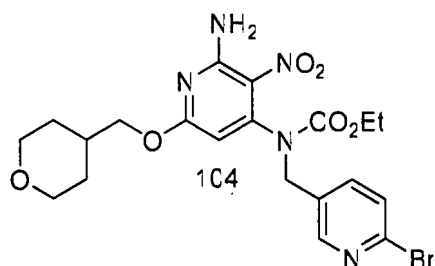


5

Sintetizado a partir del compuesto **102** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **91**.

103: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,30 (s, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,48 (m, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,41 (br s, 2H); 4,87 (s, 2H); 4,14 (q, 2H, $J = 7$ Hz); 1,26 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

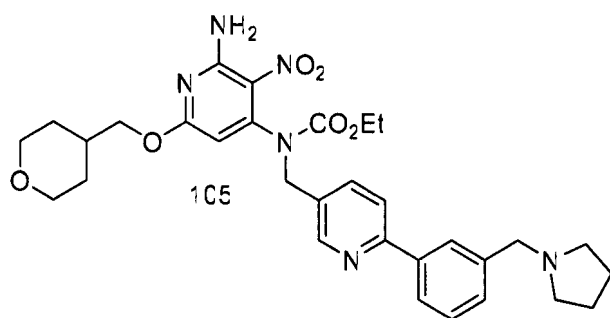
10 LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrClN}_5\text{O}_4$: 431,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 431,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Sintetizado a partir del compuesto **103** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **92**, utilizando 4 tetrahidropiranmetanol.

15 **104:** NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,25 (s, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,48 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 6,67 (br s, 2H); 5,80 (s, 1H); 4,97 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 3,97-4,18 (m, 4H); 3,37-3,50 (m, 4H); 2,02 (m, 1H); 1,72 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 1,15 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrN}_5\text{O}_6$: 511,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 510,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

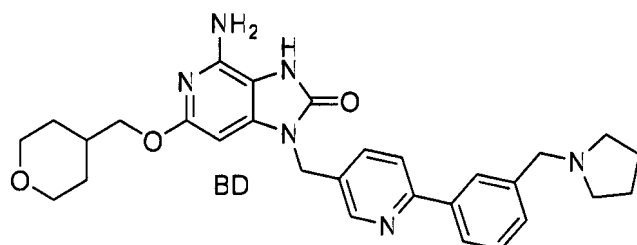


20

Sintetizado a partir del compuesto **104** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

105: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,55 (s, 1H); 7,17-7,95 (m, 6H); 6,65 (br s, 2H); 5,85 (s, 1H); 5,01 (m, 1H); 4,66 (m, 1H); 3,97-4,21 (m, 6H); 3,37-3,70 (m, 4H); 2,56 (m, 4H); 2,02 (m, 1H); 1,80 (m, 4H); 1,68 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 1,17 (br m, 3H).
LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_6$: 591,7 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 591,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

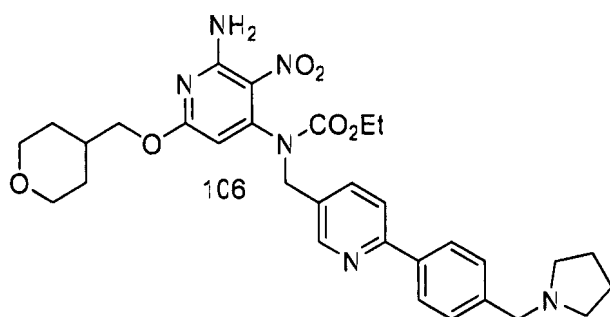
5



Sintetizado a partir del compuesto **105** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **AW**.

BD: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,94 (s, 1H); 8,46 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 8,30 (m, 2H); 8,07 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,79 (m, 2H); 6,73 (s, 1H); 5,37 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,16 (d, 2H, $J = 7$ Hz); 3,99 (m, 2H); 3,53 (m, 4H); 3,29 (m, 2H); 2,21 (m, 2H); 2,06 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 1,48 (m, 2H).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₃₅N₆O₃: 515,6 (M+H⁺); Resultado: 515,1 (M+H⁺).



15

Sintetizado a partir del compuesto **104** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **9**, utilizando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)pirrolidina.

106: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,54 (s, 1H); 7,94 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,75 (m, 1H); 7,45 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,19 (m, 1H); 6,65 (br s, 2H); 5,85 (s, 1H); 5,11 (m, 1H); 4,66 (m, 1H); 3,97-4,22 (m, 6H); 3,51 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,55 (m, 4H); 2,00 (m, 1H); 1,81 (m, 4H); 1,67 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 1,17 (br m, 3H).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₃₁H₃₉N₆O₆: 591,7 (M+H⁺); Resultado: 591,1 (M+H⁺).



5

10

15

2

20

LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₃₇N₆O₅: 549,6 (M+H⁺); Resultado: 549,1 (M+H⁺).

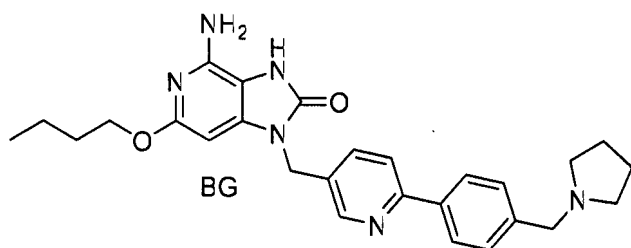
CCCCOC1=NC=C(NC(=O)N1Cc2ccc(nc2)-c3ccc(cc3)CN4CCCC4)C(=N1)N

BF: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,99 (s, 1H); 8,61 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 8,42 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 8,29 (s, 1H); 8,07 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,86 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,78 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 6,76 (s, 1H); 5,42 (s, 2H); 4,56 (s, 2H); 4,31 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 3,60 (m, 2H); 3,28 (m, 2H); 2,22 (m, 2H); 2,07 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,56 (m, 2H); 1,01 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

CCCCOC1=CC=C(N)C(=C1)N(C(=O)OCC)Cc2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)CN4CCCC4

109: NMR de ^1H : 300 MHz, (CDCl_3) δ : 8,55 (s, 1H); 7,18-7,96 (m, 6H); 6,65 (br s, 2H); 5,85 (s, 1H); 5,12 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 4,12 (q, 2H, $J = 7$ Hz); 3,69 (s, 2H); 2,55 (m, 4H); 1,81 (m, 4H); 1,68 (m, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,17 (br m, 3H); 0,95 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI⁺: calculado para C₂₉H₃₇N₆O₅: 549,6 (M+H⁺); Resultado: 549,1 (M+H⁺).



Sintetizado a partir del compuesto **109** de acuerdo con el procedimiento para el compuesto **AW**.

BG: NMR de ^1H : 300 MHz, (CD_3OD) δ : 8,99 (s, 1H); 8,61 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 8,37 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 8,10 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,87 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 6,77 (s, 1H); 5,42 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,31 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 3,56 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 2,22 (m, 2H); 2,06 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,56 (m, 2H); 1,01 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

LCMS-ESI $^+$: calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$: 473,6 ($\text{M}+\text{H}^+$); Resultado: 473,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10 Ejemplos biológicos

Protocolo del ensayo de PBMC

Se realizaron ensayos para determinar la estimulación de citocinas a las 24 horas de células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) humanas utilizando los compuestos de la presente invención. Los ensayos se llevaron a cabo por duplicado, con curvas de dilución semilogarítmicas de 8 puntos. Los compuestos de la presente invención se diluyeron a partir de una solución 10 mM de DMSO. Los sobrenadantes celulares se ensayan directamente para determinar la presencia de $\text{IFN}\alpha$ y con una dilución de 1:10 para $\text{TNF}\alpha$. Los ensayos se realizaron de una manera similar a la descrita en Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559 (2006)). Específicamente, las PBMC crioconservadas fueron descongeladas y se sembraron en placas de 96 pocillos con 750.000 células/pocillo en 190 μl /pocillo de medio celular. Las PBMC se incubaron durante 1 hora a 37 °C CO_2 al 5%. Luego, se agregaron los compuestos de la presente invención en 10 μl de medio celular con una titulación de dilución semilogarítmica de 8 puntos. Las placas fueron incubadas a 37 °C y CO_2 al 5% durante 24 horas y luego se sometieron a rotación a 1200 rpm durante 10 min, seguida de la recolección del sobrenadante y su conservación a -80 °C. Se determinó la secreción de citocina con equipos multiplex Luminex y Upstate, utilizando un instrumento de análisis Luminex. El valor de MEC del IFN para un compuesto fue la concentración mínima a la que la producción de $\text{IFN}\alpha$ estimulada por el compuesto alcanzó un nivel de tres veces superior al fondo, determinado utilizando el método de ensayo mencionado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención tiene valores de MEC del IFN (nM) en el rango de alrededor de 0,1 a alrededor de 10.000, o alrededor de 0,1 a alrededor de 1.000, o alrededor de 0,1 a alrededor de 300, o alrededor de 0,1 a alrededor de 100, o alrededor de 0,1 a alrededor de 10, o alrededor de 0,1 a alrededor de 5, o alrededor de 0,1 a alrededor de 1, o menos de alrededor de 5000, o menos de alrededor de 3000, o menos de alrededor de 1000, o menos de alrededor de 500, o menos de alrededor de 400, o menos de alrededor de 300, o menos de alrededor de 200, o menos de alrededor de 100, o menos de alrededor de 50, o menos de alrededor de 20, o menos de alrededor de 10, o menos de alrededor de 5, o menos de alrededor de 1.

En una aplicación, los compuestos de la presente invención tienen valores EC máx. del IFN (nM) $\leq$ 1000 nM. La Tabla 1 muestra los valores de MEC del IFN para los compuestos divulgados en los Ejemplos A-I de la presente solicitud.

Tabla 1

Ejemplo	MEC
A	d
B	c
C	b
D	a
E	a
F	a
G	a
H	a
I	a
J	a
K	a
L	a
M	a
N	a
O	a
P	a
Q	a
R	a
S	a
T	a
U	a
V	a
W	a
X	a
Y	b
Z	a
AA	d
AB	d

AC	a
AD	a
AE	a
AF	a
AG	a
AH	a
AI	a
AJ	a
AK	a
AL	a
AM	c
AN	a
AO	a
AP	a
AQ	a
AR	a
AS	a
AT	a
AU	a
AV	a
AW	b
AX	b
AY	c
AZ	a
BA	a
BB	b
BC	a
BD	a
BE	a
BF	a
BG	a

MEC = concentración mínima para la inducción de IFN-alfa $\geq$ 3-veces superior al fondo
a: $\leq$ 1 nM
b: 1 nM - 9 nM
c: 10 nM - 99 nM
d: 100 nM - 1000 nM
e: $\geq$ 1000 nM

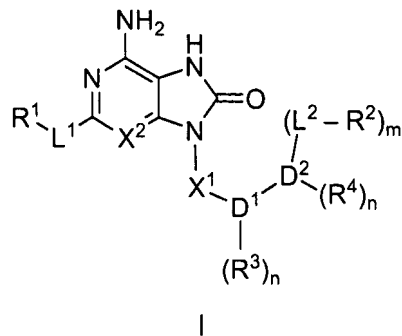
Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y según el compuesto activo particular seleccionado o si hay vehículos farmacéuticos presentes, así como el tipo de formulación y el modo de administración empleados y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con la práctica de la presente invención.

Si bien las aplicaciones específicas de la presente invención se ilustran en el presente y se describen en detalle, la invención no se limita a ellas. Las descripciones detalladas que figuran anteriormente se proporcionan como ejemplos de la presente invención y no deben interpretarse como limitación alguna a la invención. Las

modificaciones serán obvias para los expertos en el campo, y se pretende incluir todas las modificaciones que no se aparten del espíritu de la invención con el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICAMOS:

1. Un compuesto de la Fórmula I:



o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde:

L¹ es -NR⁸-, -O-, -S-, -N(R⁸)C(O)-, -S(O)₂-, -S(O)-, o un enlace covalente;

R¹ es H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbociclilalquilo, carbociclilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbociclilalquenilo, carbociclilalquenilo sustituido, carbociclilalquinilo, carbociclilalquinilo sustituido, heterociclilalquenilo, heterociclilalquenilo sustituido, heterociclilalquinilo, heterocicloalquinilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arilalquinilo, arilalquinilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarilalquinilo, heteroarilalquinilo sustituido, carbocicliheteroalquilo, carbocicliheteroalquilo sustituido, heterocicliheteroalquilo, heterocicliheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido;

X² es N o C-R⁵;

R⁵ es H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalcoxi, aminoalquilo, aminoalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbociclilalquilo, carbociclilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilalquilo, heterociclilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicliheteroalquilo, carbocicliheteroalquilo sustituido, heterocicliheteroalquilo, heterocicliheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo,

arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido, ciano, azido,

$-C(O)H$, $-C(O)R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$ o $-C(O)NR^9R^{10}$;

- 5 cada R^5 no hidrógeno puede opcionalmente conectarse con X^1 para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico adicional de 5 a 8 miembros;

cada R^5 no hidrógeno puede opcionalmente conectarse con D^1 para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico adicional de 5 a 8 miembros;

- 10 X^1 es alquileo, alquileo sustituido, heteroalquileo, heteroalquileo sustituido, alquenileo, alquenileo sustituido, alquinileo, alquinileo sustituido, carbociclileo, carbociclileo sustituido, heterociclileo, heterociclileo sustituido, $-NR^8$ -, $-O$ -, $-C(O)$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ - o un enlace covalente;

D^1 es arilo o heteroarilo;

D^2 es arilo o heteroarilo;

- 15 cada L^2 es independientemente alquileo, alquileo sustituido, heteroalquileo, heteroalquileo sustituido o un enlace covalente;

cada R^2 es independientemente $-NR^6R^7$;

m es 1 ó 2;

- 20 cada R^3 y R^4 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, $=O$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-NR^9R^{10}$, $=NR^8$, $=NOR^8$, $=NNR^8R^9$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NR^8C(=O)R^9$, $-NR^8C(=O)OR^9$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-OC(=O)OR^8$, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-OS(=O)_2OR^8$, $-S(=O)_2NR^9R^{10}$, $-S(=O)R^8$, $-NR^8S(=O)_2R^9$, $-NR^8S(=O)_2NR^9R^{10}$, $-NR^8S(=O)_2OR^9$, $-OS(O)_2NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, $-P(=O)(OR^8)_2$, $-P(O)(OR^8)(R^9)$, $-P(O)R^9R^{10}$, $-OP(=O)R^9R^{10}$, $-C(=S)R^8$, $-C(=S)OR^8$, $-C(=O)SR^8$, $-C(=S)SR^8$, $-C(=S)NR^9R^{10}$, $-C(=NR^8)NR^9R^{10}$ o $-NR^8C(=NR^8)NR^9R^{10}$;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, según el tamaño de los D^1 y D^2 anulares representados, de modo que suficientes puntos de unión estén presentes para cada R^3 y R^4 ;

- 30 R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilalquenilo, 35 carbocicilalquenilo sustituido, carbocicilalquinilo, carbocicilalquinilo sustituido,

heterociclilalquenilo, heterociclilalquenilo sustituido, heterociclilalquinilo, heteroalquinilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arilalquinilo, arilalquinilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarilalquinilo, heteroarilalquinilo sustituido, carbocicililheteroalquilo, carbocicililheteroalquilo sustituido,

- 5 heterocicililheteroalquilo, heterocicililheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido, -C(O)H, -C(O)R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)OR⁸ o -C(O)NR⁹R¹⁰, S(O)₂NR⁹R¹⁰; o

R⁶ y R⁷, tomados juntos con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más

- 10 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P; o

R⁷ tomado junto con L², y el N al que ambos están unidos, forma un heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P; o

- 15 R⁷ tomado junto con D², L² y el N al que tanto R⁷ como L² están unidos forma un heterociclo o un heteroarilo de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P;

R⁸ es H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicililalquilo, carbocicililalquilo sustituido, heterociclilo,

- 20 heterociclilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicililalquilo, heterocicililalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicililalquenilo, carbocicililalquenilo sustituido, carbocicililalquinilo, carbocicililalquinilo sustituido, heterocicililalquenilo, heterocicililalquenilo sustituido, heterocicililalquinilo, heteroalquinilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arilalquinilo, arilalquinilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarilalquinilo, heteroarilalquinilo sustituido, carbocicililheteroalquilo, carbocicililheteroalquilo sustituido, heterocicililheteroalquilo, heterocicililheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido; y

- 30 R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicililalquilo, carbocicililalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicililalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicililalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicililalquenilo, carbocicililalquenilo sustituido, carbocicililalquinilo, carbocicililalquinilo sustituido,
- 35

heterociclilalquenilo, heterociclilalquenilo sustituido, heterociclilalquinilo,
heterociclilalquinilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arilalquinilo,
arilalquinilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido,
heteroarilalquinilo, heteroarilalquinilo sustituido, carbocicliheteroalquilo,

5 carbocicliheteroalquilo sustituido, heterocicliheteroalquilo, heterocicliheteroalquilo
sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o
heteroarilheteroalquilo sustituido; o

R^9 y R^{10} , tomados junto con el átomo al cual ambos están unidos, forman un
heterociclo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más
10 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P.

2. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal aceptable desde el punto de vista
farmacéutico de este, donde:

L^1 es $-NH-$ o $-O-$;

15 R^1 es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido,
carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbociclihalquilo,
carbociclihalquilo sustituido, heterociclihalquilo o heterociclihalquilo sustituido;

X^1 es alquilenilo, alquilenilo sustituido, heteroalquilenilo o heteroalquilenilo sustituido;

D^1 es arilo o heteroarilo;

20 D^2 es arilo o heteroarilo;

n es 0, 1 ó 2;

cada R^3 y R^4 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo,
alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi,
heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, $=O$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-NR^9R^{10}$, $=NR^8$, $=NOR^8$, $=NNR^8R^9$,
25 $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NR^8C(=O)R^9$, $-NR^8C(=O)OR^9$,
 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-OC(=O)OR^8$, $-C(=O)R^8$,
 $-S(=O)_2OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-OS(=O)_2OR^8$, $-S(=O)_2NR^9R^{10}$, $-S(=O)R^8$, $-NR^8S(=O)_2R^9$,
 $-NR^8S(=O)_2NR^9R^{10}$, $-NR^8S(=O)_2OR^9$, $-OS(O)_2NR^9R^{10}$, $-OP(=O)(OR^8)_2$, $-P(=O)(OR^8)_2$,
30 $-P(O)(OR^8)(R^9)$, $-P(O)R^9R^{10}$, $-OP(=O)R^9R^{10}$, $-C(=S)R^8$, $-C(=S)OR^8$, $-C(=O)SR^8$, $-C(=S)SR^8$,
 $-C(=S)NR^9R^{10}$, $-C(=NR^8)NR^9R^{10}$ o $-NR^8C(=NR^8)NR^9R^{10}$;

m es 1 ó 2;

L^2 es alquilenilo o heteroalquilenilo;

X^2 es N o $C-R^5$;

R^5 es H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo,
35 heteroalquilo sustituido, ciano, azido, $-C(O)H$, $-C(O)R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2NR^8R^9$,
 $-C(O)OR^8$, o $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^2 es $-NR^6R^7$; y

cada R^6 y R^7 independientemente es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterocicilalquilo,

5 heterocicilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forma un heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P; y

10 R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, 15 heteroarilalquilo sustituido, carbocicilalquenilo, carbocicilalquenilo sustituido, carbocicilalquinilo, carbocicilalquinilo sustituido, heterocicilalquenilo, heterocicilalquenilo sustituido, heterocicilalquinilo, heteroalquinilo sustituido, arilalquenilo, arilalquenilo sustituido, arilalquinilo, arilalquinilo sustituido, heteroarilalquenilo, heteroarilalquenilo sustituido, heteroarilalquinilo, heteroarilalquinilo sustituido, carbocicilalheteroalquilo, carbocicilalheteroalquilo sustituido, 20 heterocicilalheteroalquilo, heterocicilalheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido.

3. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal aceptable desde el punto de vista 25 farmacéutico de esta, donde:

L^1 es $-NH-$ o $-O-$;

R^1 es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterocicilalquilo o heterocicilalquilo sustituido;

30 X^1 es alquileno, alquileno sustituido, heteroalquileno o heteroalquileno sustituido;

D^1 es arilo o heteroarilo;

D^2 es arilo o heteroarilo;

n es 0, 1 ó 2;

cada R^3 y R^4 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, 35 alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, $=O$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-NR^9R^{10}$, $=NR^8$, $=NOR^8$, $=NNR^8R^9$,

- CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)OR⁸, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂OR⁸, -S(=O)₂R⁸, -OS(=O)₂OR⁸, -S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -S(=O)R⁸, -NR⁸S(=O)₂R⁹, -NR⁸S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(=O)₂OR⁹, -OS(O)₂NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OR⁸)₂, -P(=O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR⁸)(R⁹), -P(O)R⁹R¹⁰, -OP(=O)R⁹R¹⁰, -C(=S)R⁸, -C(=S)OR⁸, -C(=O)SR⁸, -C(=S)SR⁸, -C(=S)NR⁹R¹⁰, -C(=NR⁸)NR⁹R¹⁰ o -NR⁸C(=NR⁸)NR⁹R¹⁰;

m es 1 ó 2;

L² es alquileo o heteroalquileo;

X² es N o C-R⁵;

- 10 R⁵ es H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, ciano, azido, -C(O)H, -C(O)R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, o -C(O)NR⁹R¹⁰;

R² es -NR⁶R⁷;

- 15 R⁶ y R⁷, tomados juntos con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P; y

- R⁸, R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, carbocicilalqueno, carbocicilalqueno sustituido, carbocicilalqueno, carbocicilalqueno sustituido, heterocicilalqueno, heterocicilalqueno sustituido, heterocicilalqueno, heterocicilalqueno sustituido, arilalqueno, arilalqueno sustituido, arilalqueno, arilalqueno sustituido, heteroarilalqueno, heteroarilalqueno sustituido, heteroarilalqueno, heteroarilalqueno sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido.

30

4. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, donde:

L¹ es -NH- o -O-;

- 35 R¹ es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterocicilalquilo o heterocicilalquilo sustituido;

X^1 es alquileo, alquileo sustituido, heteroalquileo o heteroalquileo sustituido;

D^1 es arilo o heteroarilo;

D^2 es arilo o heteroarilo;

n es 0, 1 ó 2;

5 cada R^3 y R^4 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, =O, -OR⁸, -SR⁸, -NR⁹R¹⁰, =NR⁸, =NOR⁸, =NNR⁸R⁹, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NR⁸C(=O)R⁹, -NR⁸C(=O)OR⁹, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)OR⁸, -C(=O)R⁸,
10 -S(=O)₂OR⁸, -S(=O)₂R⁸, -OS(=O)₂OR⁸, -S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -S(=O)R⁸, -NR⁸S(=O)₂R⁹, -NR⁸S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(=O)₂OR⁹, -OS(O)₂NR⁹R¹⁰, -OP(=O)(OR⁸)₂, -P(=O)(OR⁸)₂, -P(O)(OR⁸)(R⁹), -P(O)R⁹R¹⁰, -OP(=O)R⁹R¹⁰, -C(=S)R⁸, -C(=S)OR⁸, -C(=O)SR⁸, -C(=S)SR⁸, -C(=S)NR⁹R¹⁰, -C(=NR⁸)NR⁹R¹⁰ o -NR⁸C(=NR⁸)NR⁹R¹⁰;

m es 1 ó 2;

15 L^2 es alquileo o heteroalquileo;

X^2 es N o C-R⁵;

R^5 es H, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, ciano, azido, -C(O)H, -C(O)R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂NR⁸R⁹, -C(O)OR⁸, o -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 R^2 es -NR⁶R⁷; y

R^6 es H, alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterocicilalquilo, heterocicilalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido; o, junto con R^7 y el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P; o

R^7 tomado junto con D^2 , L^2 y el N al que tanto R^7 como L^2 están unidos forma un heterociclo o un heteroarilo de 5 a 15 miembros sustituido o no sustituido que puede contener uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de N, O, S o P; y

R^8 , R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, carbociclilo, carbociclilo sustituido, carbocicilalquilo, carbocicilalquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicilalquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilalquilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilalquilo,

heteroarilalquilo sustituido, carbocicilalqueno, carbocicilalqueno sustituido, carbocicilalquinilo, carbocicilalquinilo sustituido, heterocicilalqueno, heterocicilalqueno sustituido, heterocicilalquinilo, heterocicilalquinilo sustituido, arilalqueno, arilalqueno sustituido, arilalquinilo, arilalquinilo sustituido,

5 heteroarilalqueno, heteroarilalqueno sustituido, heteroarilalquinilo, heteroarilalquinilo sustituido, carbocicilheteroalquilo, carbocicilheteroalquilo sustituido, heterocicilheteroalquilo, heterocicilheteroalquilo sustituido, arilheteroalquilo, arilheteroalquilo sustituido, heteroarilheteroalquilo o heteroarilheteroalquilo sustituido.

- 10 5. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde X^2 es N.
6. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde X^2 es $C-R^5$.
7. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde L^1 es oxígeno.
- 15 8. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde X^1 es alqueno.
9. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde D^1 es arilo.
- 20 10. El compuesto de la Reivindicación 9, donde D^1 es fenilo.
11. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, donde D^2 es arilo.
12. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, donde L^2 es alqueno.
- 25 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 12 y uno o más vehículos o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
- 30 14. La composición farmacéutica de la Reivindicación 13, que además comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.
15. Un método para tratar una infección viral que comprende administrar un
- 35 compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 12.

16. El método de la Reivindicación 15, donde el tratamiento provoca uno o más de los siguientes efectos: reducción de la carga viral o depuración del ARN viral.

17. Utilización de un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección viral.

18. Un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 12 para el uso en el tratamiento de una infección viral.

19. El uso o el compuesto de la Reivindicación 17 ó 18, donde el tratamiento provoca uno o más de los siguientes efectos: reducción de la carga viral o depuración del ARN viral.

20. Un método para tratar o prevenir el melanoma, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática, VHB, VHC, HPV, RSV, SARS, VIH o influenza, que comprende administrar un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 12.

21. El uso de un compuesto de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 12 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del melanoma, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática, VHB, VHC, HPV, RSV, SARS, VIH o influenza.

DERIVADOS DE PURINA O DEAZAPURINA UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE (ENTRE OTROS) INFECCIONES VIRALES

5

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

10 La presente solicitud incluye moduladores de los TLR novedosos, composiciones que contienen dichos compuestos y métodos terapéuticos que incluyen la administración de dichos compuestos.

15 **SECTOR:** Compuestos heterocíclicos que contienen sistemas de anillo tipo purina con dos átomos de nitrógeno; un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno (por ejemplo guanina); un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre; un átomo de nitrógeno unido a la posición 6 (por ejemplo, adenina); que tienen grupos oxo unidos directamente al anillo heterocíclico (por ejemplo hipoxantina, guanina); que presentan actividad antiviral y las preparaciones médicas que contienen dichos ingredientes activos.

CALEAD SCIENCES INC.

SOLICITUD INTERNACIONAL NO. 111/152010/052802

ANTE FINAL



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 473/16	
(22) Fecha de solicitud: 24-04-12				(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): HALCOMB, Randall, L. y ROETHLE, Paul, A.	
	61/254,103	22-10-09	US	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
	61/366,790	22-07-10	US		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-05-12				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 28-04-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 15-10-10				No. publicación: WO 2011/049825 A1	
No. de solicitud: PCT/US2010/052802					
(54) Titulo: "DERIVADOS DE PURINA O DEAZAPURINA UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE (ENTRE OTROS) INFECCIONES VIRALES"					

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente solicitud incluye moduladores de los TLR novedosos, composiciones que contienen dichos compuestos y métodos terapéuticos que incluyen la administración de dichos compuestos.

SECTOR: Compuestos heterocíclicos que contienen sistemas de anillo tipo purina con dos átomos de nitrógeno; un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno (por ejemplo guanina); un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre; un átomo de nitrógeno unido a la posición 6 (por ejemplo, adenina); que tienen grupos oxo unidos directamente al anillo heterocíclico (por ejemplo hipoxantina, guanina); que presentan actividad antiviral y las preparaciones médicas que contienen dichos ingredientes activos.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 24-04-12	
(51) Clasificación Internacional: C07D 473/16			
(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC.			
(72) Inventor(es): HALCOMB, Randall, L. y ROETHLE, Paul, A.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/254,103	22-10-09	US
	61/366,790	22-07-10	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-05-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 28-04-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 15-10-10		No. publicación: WO 2011/049825 A1	
No. de solicitud: PCT/US2010/052802			
(54) Título: . "DERIVADOS DE PURINA O DEAZAPURINA UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE (ENTRE OTROS) INFECCIONES VIRALES"			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION	PCT	X	MODELO DE UTILIDAD	DISEÑO INDUSTRIAL
----------------------	-----	---	--------------------	-------------------

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 24-04-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 473/16

(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC.

(72) Inventor(es): HALCOMB, Randall, L. y ROETHLE, Paul, A.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/254.103

22-10-09

US

61/366.790

22-07-10

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-05-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 15-10-10

No. de solicitud: **PCT/US2010/052802**

(87) **Publicación internacional:**

Fecha: 28-04-11

No. Publicación: **WO 2011/049825 A1**

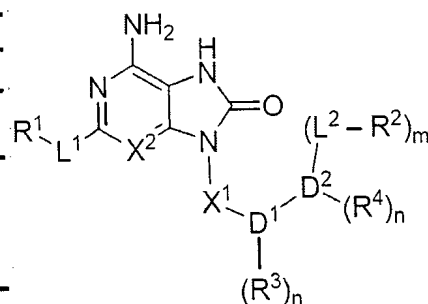
(54) Título: . "DERIVADOS DE PURINA O DEAZAPURINA UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE (ENTRE OTROS) INFECCIONES VIRALES"

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente solicitud incluye moduladores de los TLR novedosos, composiciones que contienen dichos compuestos y métodos terapéuticos que incluyen la administración de dichos compuestos.

SECTOR: Compuestos heterocíclicos que contienen sistemas de anillo tipo purina con dos átomos de nitrógeno; un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno (por ejemplo guanina); un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre; un átomo de nitrógeno unido a la posición 6 (por ejemplo, adenina); que tienen grupos oxo unidos directamente al anillo heterocíclico (por ejemplo hipoxantina, guanina); que presentan actividad antiviral y las preparaciones médicas que contienen dichos ingredientes activos.



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 April 2011 (28.04.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/049825 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 473/16 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)
C07D 473/18 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
C07D 473/24 (2006.01) C07D 473/34 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/052802

(22) International Filing Date:

15 October 2010 (15.10.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/254,103 22 October 2009 (22.10.2009) US
61/366,790 22 July 2010 (22.07.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
GILEAD SCIENCES, INC. [US/US]; 333 Lakeside
Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HALCOMB, Ran-**
dall, L. [US/US]; 892 Gull Avenue, Foster City, CA
94404 (US). **ROETHLE, Paul, A.** [US/US]; 675 Guer-
rero Street, San Francisco, CA 94110 (US).

(74) Agents: **MCGURL, Barry, F.** et al.; Gilead Sciences,
Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

WO 2011/049825 A1

(54) Title: DERIVATIVES OF PURINE OR DEAZAPURINE USEFUL FOR THE TREATMENT OF (INTER ALIA) VIRAL INFECTIONS

(57) Abstract: The present application includes novel modulators of TLRs, compositions containing such compounds, therapeutic methods that include the administration of such compounds.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 805 . PF	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2010/052802	International filing date (day/month/year) 15/10/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/10/2009
Applicant GILEAD SCIENCES, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

DERIVATIVES OF PURINE OR DEAZAPURINE USEFUL FOR THE TREATMENT OF (INTER ALIA)
VIRAL INFECTIONS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

- ☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/052802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D473/16 C07D473/18 C07D473/24 C07D473/34 A61K31/522 A61P31/12 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/117670 A1 (PFIZER LTD [GB]; JONES PETER [GB]; PRYDE DAVID CAMERON [GB]) 9 November 2006 (2006-11-09) page 1, line 2 - line 8 page 2; compound (I) page 16, line 26 - page 17, line 13 examples 1-32, 40-220 -----	1-21
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 February 2011		Date of mailing of the international search report 10/02/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hoepfner, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/052802

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006117670	A1	09-11-2006	
		AR 054269 A1	13-06-2007
		AU 2006242920 A1	09-11-2006
		BR P10611435 A2	08-09-2010
		CA 2607780 A1	09-11-2006
		CN 101203519 A	18-06-2008
		EA 200702235 A1	28-04-2008
		EP 1888587 A1	20-02-2008
		JP 2008540396 T	20-11-2008
		KR 20080006004 A	15-01-2008
		NL 1031741 C2	10-07-2007
		NL 1031741 A1	07-11-2006
		PE 14392006 A1	03-02-2007
		UY 29516 A1	30-11-2006
		ZA 200709591 A	27-01-2010

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

mil

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-18-131
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado

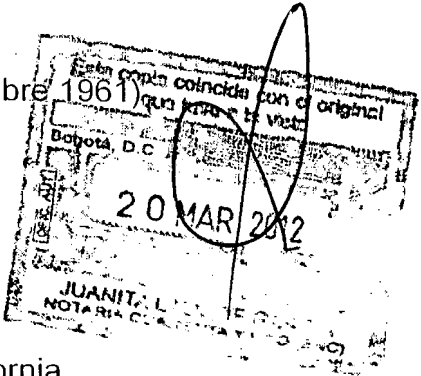
Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)



- 1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
- 2. ha sido firmado por Robin Torres
- 3. actuando como Notario Público, Estado de California
- 4. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

- 5. en Sacramento, California
- 6. el día 4 de marzo de 2010
- 7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
- 8. No. 789638
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPLEA LAS INICIALES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
110647
Escobar

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:52
BOGOTÁ D.C.
DELE DE LEGALIZACIONES

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 26 de febrero de 2010, ante mí, Robin Torres, Notario Público, compareció personalmente Frank P. Grassler,

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de
septiembre de 2010

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

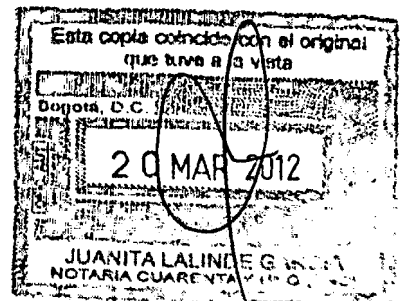
Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☐ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s): _____
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR DERECHO Punta del pulgar acá



Gilead Sciences, Inc.
Certificado de Término de Cargo Oficial

Yo, Brett A. Pletcher, por el presente certifico que la persona que aparece a continuación tiene un cargo en Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware (la "Sociedad"), indicado frente a su nombre en dicha fecha y que la firma que aparece frente a su nombre es la firma auténtica de dicha persona.

Nombre	Cargo	Firma
Frank P. Grassler	Vicepresidente, Propiedad Intelectual	(ilegible)

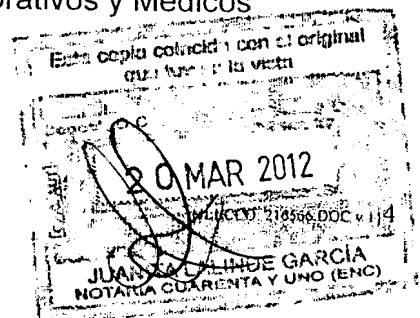
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este certificado este día 26 de febrero de 2010.

Por: (firma: ilegible)
Nombre: Brett A. Pletcher
Cargo: Vicepresidente, Asesor Legal General

Yo, Gregg H. Alton, Vicepresidente Ejecutivo, Asuntos Corporativos y Médicos de la Sociedad, por el presente certifico que Brett A. Pletcher, es un Subsecretario de la Sociedad debidamente elegido, calificado y ejerciendo y que la firma que aparece anteriormente es su firma auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este Certificado de Término de Cargo Oficial este día 2 de marzo de 2010.

Por: (firma: ilegible)
Nombre: Gregg H. Alton
Cargo: Vicepresidente Ejecutivo,
Asuntos Corporativos y Médicos



Estado de California
Secretario de Estado

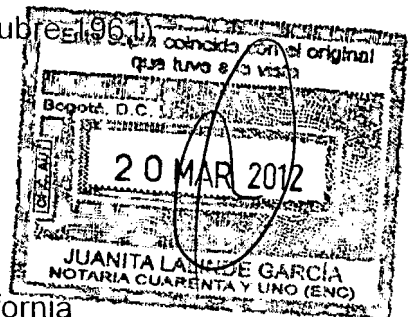
Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)



1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
5. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789639
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
F. J. GARCIA
010648

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.
JEFE DE LEGALIZACIONES
2010 MAR 23 A LAS 10:53

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

☒ Ver Documento Adjunto (el Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver la Declaración a Continuación (Las líneas 1-5 deben completarse únicamente por el signatario(s) del documento, *no* el Notario)

A diagram showing a line with arrows at both ends intersecting six horizontal lines labeled 1 through 6. The line passes between lines 1 and 2, between 2 and 3, between 3 and 4, between 4 and 5, and between 5 and 6.

Firma del Signatario del Documento No. 1 Firma del Signatario del Documento No. 2 (si hubiese)

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

(1) Brett A. Pletcher,
quien me demostró con base en evidencia
satisfactoria ser la persona quien
compareció ante mí (.) (,)

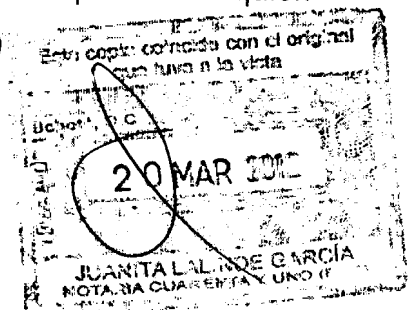
(y

(2) _____

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.)

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público



----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Certificado de Término de Cargo Oficial

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010 Número de Páginas: 1

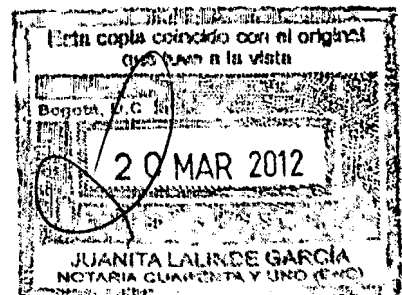
Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Frank P. Grassler y Gregg H. Alton

HUELLA PULGAR DERECHO

Punta del pulgar acá

HUELLA PULGAR DERECHO

Punta del pulgar acá



Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Angela Macedo
3. actuando como Notario Público, Estado de California
6. lleva el sello/timbre de Angela Macedo, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789640
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010649

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 2 de marzo de 2010, por Gregg H. Alton, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.

(firma ilegible)

Angela Macedo, Notario Público

Angela Macedo
Comisión # 1787932
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de enero de 2012



APOSTILLA

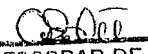
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por Jeffrey W. Bullock
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día 1 de marzo, A.D. de 2010
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0408025
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Oficina del Secretario de Delaware

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

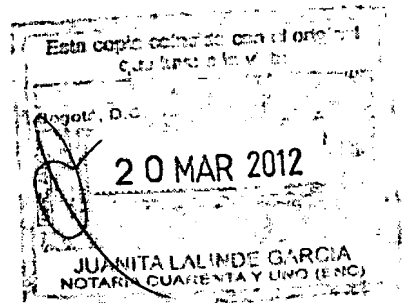
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010650

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

2010 MAR 28 A 10:53

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES



DELAWARE

PAGINA 1

EL PRIMER ESTADO

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GILEAD SCIENCES, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA OCHO DE MAYO, A.D. DE 2008, A LAS 3 P.M.

Sello

(firma: ilegible)

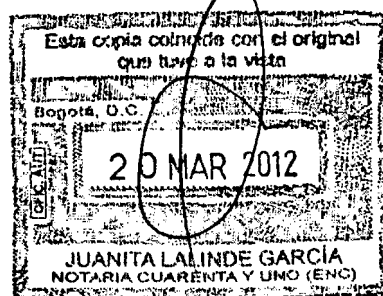
Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

2129876 81

100228125

AUTENTICACION: 7840196

FECHA: 03-01-10



Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 03:09 PM 05/08/2008
REGISTRADO 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 - 2129876 REGISTRO

**CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.**

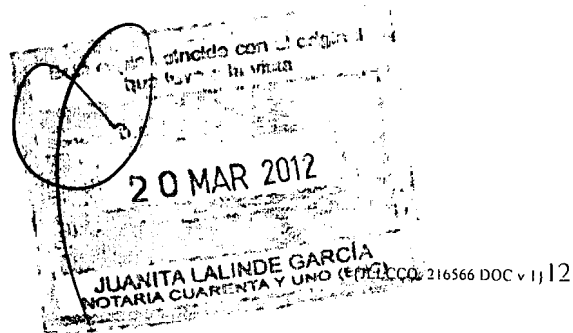
John C. Martin y Gregg H. Alton por el presente certifican lo siguiente:

Primero: El nombre original de la sociedad era Oligogen, Inc. y la fecha del Certificado de Constitución original ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware fue el 22 de junio de 1987.

Segundo: Ellos son el Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y Secretario debidamente elegidos y ejerciendo, respectivamente, de Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware.

Tercero: El Certificado de Constitución Modificado de la sociedad, en la forma adjunta al presente como Anexo A, ha sido adoptado de conformidad con las disposiciones de las Secciones 228, 242 y 245 de la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware por la Junta Directiva y los accionistas de la sociedad.

Cuarto: El Certificado de Constitución Modificado así adoptado lee en su totalidad según se expresa en el Anexo A adjunto al presente y por el presente se incorpora por referencia.



141

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Gilead Sciences, Inc. ha ocasionado que este Certificado de Constitución Modificado sea firmado por su Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y afirmado por su Secretario este día 8 de mayo de 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

Por: (firma: ilegible)

JOHN C. MARTIN

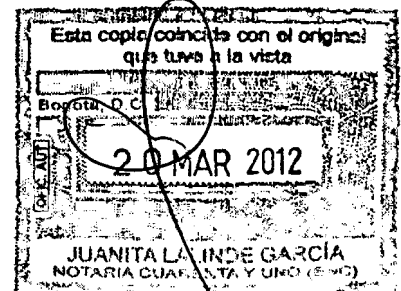
Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

ATESTA:

(firma: ilegible)

GREGG H. ALTON

Secretario



ANEXO A
CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.

I.

El nombre de la Sociedad es Gilead Sciences, Inc.

II.

La dirección de la oficina registrada de la Sociedad en el Estado de Delaware es 1209 Orange Street, en la Ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, 19801, y el nombre del agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Corporation Trust Company

III.

El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una Sociedad pueda organizarse bajo la Ley General de Sociedades de Delaware.

IV.

A. La responsabilidad de los directores de la Sociedad por daños monetarios será eliminada hasta donde sea permitido bajo la ley de Delaware.

B. La Sociedad está facultada para proporcionar indemnización de agentes (según se define en la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware) por violación del deber para con la Sociedad y sus accionistas a través de disposiciones de estatutos, a través de acuerdos con los agentes y/o a través de resoluciones de los accionistas, o de lo contrario, en exceso de la indemnización de lo contrario permitida por la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware, sujeta a las limitaciones sobre dicha indemnización en exceso indicada en la Sección 102 de la Ley General de Sociedades de Delaware.

C. Cualquier revocación o modificación de este Artículo IV será posible y no afectará los derechos bajo este Artículo IV vigente en el momento de la

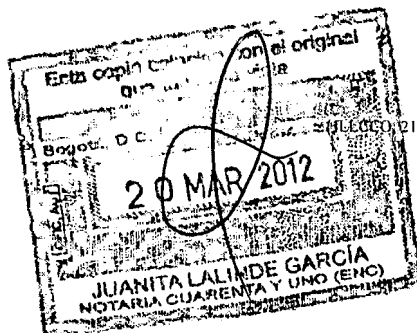


supuesta ocurrencia de un acto u omisión en actuar dando origen a la responsabilidad o indemnización.

V.

A. Esta Sociedad está facultada para emitir dos clases de acciones que serán designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias" y "Acciones Preferenciales". El número total de acciones que la sociedad está facultada para emitir es dos billones ochocientos cinco millones (2,805,000,000) de acciones. Dos billones ochocientos millones (2,800,000,000) de acciones serán Acciones Ordinarias, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001). Cinco millones (5,000,000) de acciones serán Acciones Preferenciales, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001).

B. Las Acciones Preferenciales pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está facultada, presentando un certificado según la Ley General de Sociedades de Delaware, para fijar o alterar de tiempo en tiempo la designación, poderes, preferencias y derechos de las acciones de cada serie y las salvedades, limitaciones o restricciones de ellas, incluyendo sin limitación los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo disposiciones del fondo de amortización), precio o precios de redención, y preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Preferenciales, y a establecer de tiempo en tiempo el número de acciones que constituyen una de las series y la designación de ella., o una de ellas (una "Designación de Acciones Preferenciales"); y a aumentar o disminuir el número de acciones de una serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de una serie sea disminuido de conformidad con la oración anterior, las acciones que



constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

VI.

Para la administración del negocio y para la conducción de los asuntos de la Sociedad, y en definición, limitación y regulación adicional de las facultades de la Sociedad, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según el caso, además se dispone que:

SECCION 1. JUNTA DIRECTIVA.

(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución, cada director servirá hasta que su sucesor haya sido debidamente elegido y habilitado hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna disminución en el número de directores que conforman la Junta Directiva acortará el término de un director en el cargo.

(b) Remoción.

(i) Antes de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Junta Directiva, o un director individual, puede ser removido del cargo en cualquier momento, con o sin causa, por el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público (según se define a continuación).

(ii) En o después de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Sección 1(b)(i) de este Artículo VI ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser removido del

cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(c) Vacantes. Una vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, inhabilitación, remoción u otra causa será llenada con (i) el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes que votan juntas como una sola clase; o (ii) con el voto afirmativo de una mayoría de los directores restantes entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Los directorios recientemente creados que resulten del aumento en el número de directores serán, a menos que la Junta Directiva determine por resolución que un voto afirmativo de los directorios recientemente creados sea llenado por los accionistas, será llenado únicamente con el voto afirmativo de los directores entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Un director elegido de conformidad con la oración anterior estará en el cargo durante el resto del término completo de la clase de directores en la cual el nuevo directorio fue creado o la vacante ocurrió y hasta que dicho sucesor del director haya sido elegido y habilitado.

SECCION 2. VOTACION ACUMULATIVA.

(a) Antes de la fecha en la cual la Sociedad ya no esté sujeta a la Sección 2115 del Código de Sociedades de California (la "Fecha de Registro Habilitante"), cada accionista facultado para votar en una elección de directores de la Sociedad puede acumular dichos votos de los accionistas y darle a un candidato un número de votos igual al número de directores que serán elegidos multiplicado por el número de votos al cual las acciones del accionista están de lo contrario facultados, o distribuir los votos del accionista en el mismo principal entre tantos candidatos según dicho accionista lo considere apropiado. Ningún accionista, sin embargo, puede acumular dichos votos del accionista para uno o



más candidatos a menos que (i) los nombres de dichos candidatos hayan sido colocados apropiadamente en nominación, de conformidad con los Estatutos de la Sociedad, antes de la votación, (ii) el accionista ha dado notificación por anticipado a la Sociedad de su intención de acumular votos de conformidad con los Estatutos, y (iii) el accionista ha dado notificación apropiada a los otros accionistas en la asamblea, antes de la votación, de la intención de dicho accionista de acumular dichos votos del accionista. Si un accionista ha dado notificación apropiada, todos los accionistas pueden acumular sus votos para cualquier candidato que haya sido nominado apropiadamente. Los candidatos que reciban el mayor número de votos de las acciones facultadas para votar por ellos hasta el número de directores que serán elegidos por dichas acciones será declarado elegido.

(b) En o después de la Fecha de Registro Habilitante, la votación acumulativa ya no estará disponible a los accionistas de la Sociedad.

SECCION 3. GENERAL.

(a) Los Estatutos pueden ser alterados o modificados o pueden adoptarse nuevos Estatutos por el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes. En adelante y no en limitación de la facultad conferida por estatuto, la Junta Directiva está expresamente facultada para adoptar, modificar, complementar o revocar los Estatutos. La Junta Directiva puede de tiempo en tiempo hacer, modificar, complementar o revocar los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen un Estatuto adoptado por la Junta Directiva con el voto afirmativo requerido de los accionistas según indican los Estatutos; y, siempre y cuando, además, que ninguna modificación o complemento a los Estatutos adoptado por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con una modificación o complemento así adoptado por los accionistas.



144

(b) No es necesario que los directores de la Sociedad sean elegidos por voto escrito a menos que los Estatutos así lo dispongan.

(c) Ninguna acción será tomada por los accionistas de la Sociedad excepto en una asamblea de accionistas anual o especial convocada de conformidad con los Estatutos, y los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito.

(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los asuntos que los accionistas propondrán para discutir antes de una asamblea de accionistas de la Sociedad de la manera dispuesta por los Estatutos de la Sociedad.

VII.

Ningún titular de acciones de las acciones de la Sociedad tendrá un derecho de prioridad u otro, excepto si dichos derechos están expresamente dispuestos por contrato, para comprar o suscribir o recibir acciones de una clase, o serie de ellas, de las acciones de la Sociedad, ya sea que estén autorizados ahora o posteriormente, o garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones; pero dichas acciones adicionales de las acciones y dichas garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones pueden ser emitidas o traspasadas por la Junta Directiva a dichas personas, y en dichos términos y por dicha consideración legítima, según en su discreción lo considere aconsejable o según la Sociedad lo haya acordado por contrato.

VIII.

La Sociedad tendrá existencia perpetua.

IX.



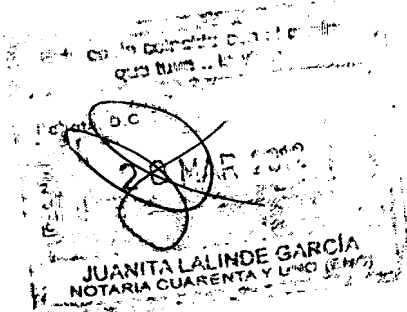
A. La Sociedad se reserva el derecho de modificar, alterar, cambiar o revocar una disposición contenida en este Certificado de Constitución, de la manera ahora o posteriormente prescrita por estatuto, excepto según se dispone en el párrafo (b) de este Artículo IX, y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente se otorgan sujeto a esta reserva.

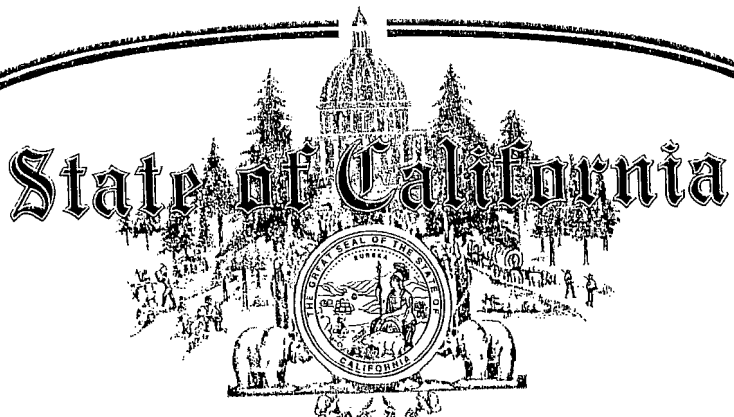
B. No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución o una disposición de ley que de lo contrario permita un voto inferior o ningún voto, pero además de un voto afirmativo de los titulares de una clase o serie particular de las Acciones Votantes requeridas por ley, este Certificado de Constitución o una Designación de las Acciones Preferentes, el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes, que votan juntas como una sola clase, será requerido para alterar, modificar o revocar el Artículo VI, el Artículo VII o el Artículo IX.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de marzo de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO





SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.
Not for use within the United States of America.
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

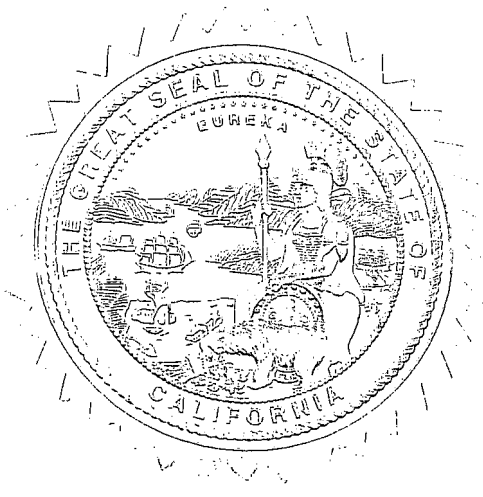
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

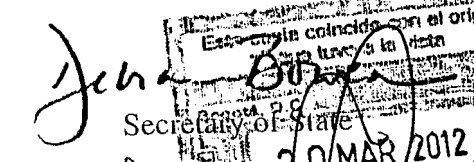
- 1. Country: United States of America
This public document
- 2. has been signed by Angela Macedo
- 3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
- 4. bears the seal/stamp of Angela Macedo, Notary Public,
State of California

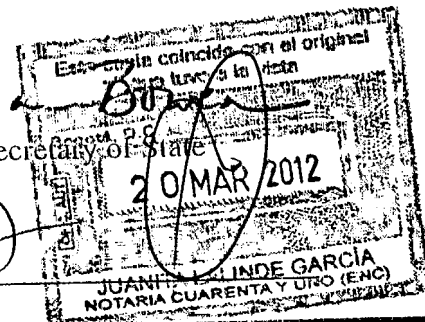
CERTIFIED

- 5. At Sacramento, California
- 6. the 4th day of March 2010
- 7. by Deputy Secretary of State, State of California
- 8. No. 789640
- 9. Seal/Stamp:



10. Signature

BY  Secretary of State



CALIFORNIA JURAT

State of California

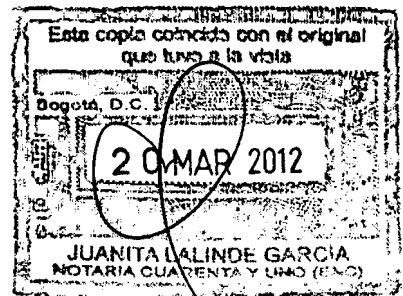
}ss.

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 2nd day of March, 2010, by
Gregg H. Alton proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who
appeared before me.



Angela Macedo
Angela Macedo, Notary Public



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

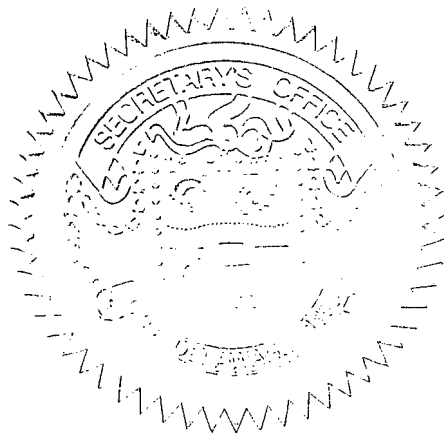
5. at Dover, Delaware

6. the first day of March, A.D. 2010

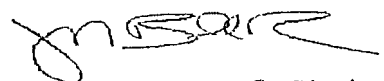
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9. Seal/Stamp:



10. Signature:


Secretary of State

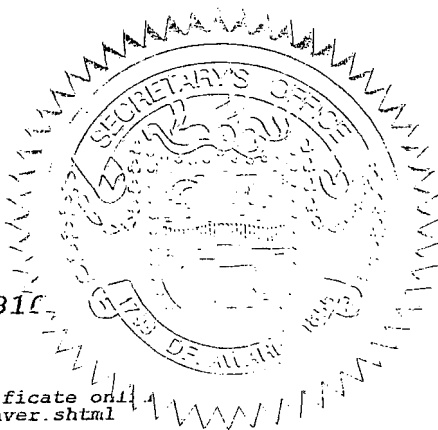
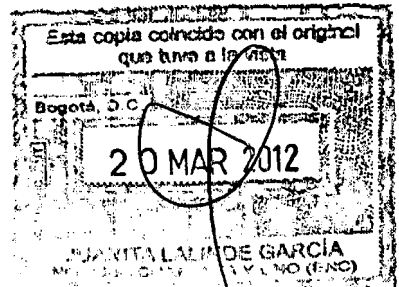


Delaware

PAGE 1

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GILEAD SCIENCES, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE EIGHTH DAY OF MAY, A.D. 2008, AT 3 O'CLOCK P.M.



2129876 81C

100228125

You may verify this certificate online at corp.delaware.gov/authver.shtml

Jeffrey W. Bullock, Secretary of State
AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 03:09 PM 05/08/2008
FILED 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 - 2129876 FILE

**RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.**

JOHN C. MARTIN AND GREGG H. ALTON hereby certify as follows:

FIRST: The original name of the corporation was Oligogen, Inc. and the date of filing of the original Certificate of Incorporation with the Secretary of State of the State of Delaware was June 22, 1987.

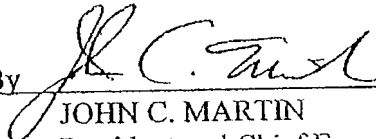
SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

THIRD: The Restated Certificate of Incorporation of the corporation, in the form attached hereto as Exhibit A, has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board of Directors and stockholders of the corporation.

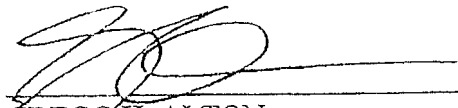
FOURTH: The Restated Certificate of Incorporation so adopted reads in full as set forth in Exhibit A attached hereto and hereby incorporated by reference.

IN WITNESS WHEREOF, Gilead Sciences, Inc. has caused this Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer and attested to by its Secretary this 8th day of May, 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

By 
JOHN C. MARTIN
President and Chief Executive Officer

ATTEST:


GREGG H. ALTON
Secretary

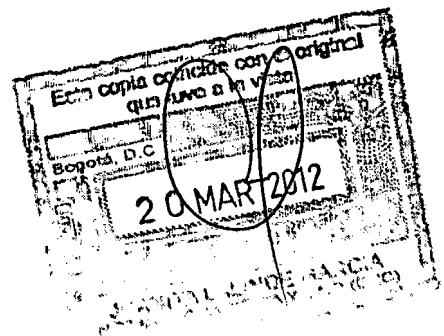


EXHIBIT A
RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.

I.

The name of the Corporation is Gilead Sciences, Inc.

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19801, and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Corporation Trust Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a Corporation may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

IV.

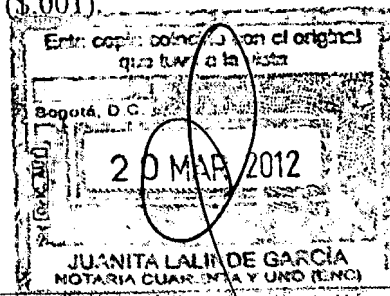
A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

B. The Corporation is authorized to provide indemnification of agents (as defined in Section 145 of the Delaware General Corporation Law) for breach of duty to the Corporation and its stockholders through bylaw provisions, through agreements with the agents, and/or through stockholder resolutions, or otherwise, in excess of the indemnification otherwise permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, subject to the limitations on such excess indemnification set forth in Section 102 of the Delaware General Corporation Law.

C. Any repeal or modification of this Article IV shall be prospective and shall not affect the rights under this Article IV in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

V.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is two billion eight hundred and five million (2,805,000,000) shares. Two billion eight hundred million (2,800,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001).



B. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate pursuant to the Delaware General Corporation Law, to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions thereof, including without limitation the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them (a "Preferred Stock Designation"); and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

VI.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

SECTION 1. BOARD OF DIRECTORS.

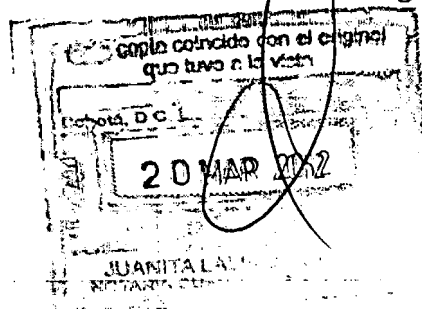
(a) **Management Of Corporation.** The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from time to time by the Board of Directors.

Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

(b) Removal.

(i) Prior to the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, the Board of Directors, or any individual director, may be removed from office at any time, with or without cause, by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock (as hereinafter defined).

(ii) On and after the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, Section 1(b)(i) of this Article VI shall no longer apply and the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (A) with cause by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock; or (B) without cause by the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the outstanding Voting Stock.



152

(c) **Vacancies.** Any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes shall be filled by either (i) the affirmative vote of the holders of a majority of the Voting Stock voting together as a single class; or (ii) by the affirmative vote of a majority of the remaining directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Newly created directorships resulting from any increase in the number of directors shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such newly created directorship shall be filled by the stockholders, be filled only by the affirmative vote of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the class of directors in which the new directorship was created or the vacancy occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

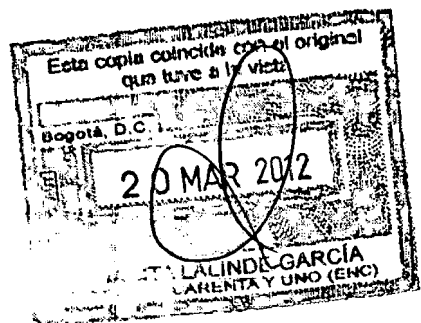
SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(a) Prior to the date upon which the Corporation is no longer subject to Section 2115 of the California Corporations Code (the "Qualifying Record Date"), every stockholder entitled to vote in any election of directors of the Corporation may cumulate such stockholder's votes and give one candidate a number of votes equal to the number of directors to be elected multiplied by the number of votes to which the stockholder's shares are otherwise entitled, or distribute the stockholder's votes on the same principle among as many candidates as such stockholder thinks fit. No stockholder, however, may cumulate such stockholder's votes for one or more candidates unless (i) the names of such candidates have been properly placed in nomination, in accordance with the Bylaws of the Corporation, prior to the voting, (ii) the stockholder has given advance notice to the Corporation of the intention to cumulate votes in accordance with the Bylaws, and (iii) the stockholder has given proper notice to the other stockholders at the meeting, prior to voting, of such stockholder's intention to cumulate such stockholder's votes. If any stockholder has given proper notice, all stockholders may cumulate their votes for any candidates who have been properly placed in nomination. The candidates receiving the highest number of votes of the shares entitled to be voted for them up to the number of directors to be elected by such shares shall be declared elected.

(b) On and after the Qualifying Record Date, cumulative voting shall no longer be available to the stockholders of the Corporation.

SECTION 3. GENERAL.

(a) The Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock. In furtherance and not in limitation of the power conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to adopt, amend, supplement or repeal the Bylaws. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the requisite affirmative vote of stockholders as set forth in the Bylaws; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.



(b) The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

(c) No action shall be taken by the stockholders of the Corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws, and no action shall be taken by the stockholders by written consent.

(d) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the Corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the Corporation.

VII.

No holder of shares of stock of the Corporation shall have any preemptive or other right, except as such rights are expressly provided by contract, to purchase or subscribe for or receive any shares of any class, or series thereof, of stock of the Corporation, whether now or hereafter authorized, or any warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any share of any class, or series thereof, of stock; but such additional shares of stock and such warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any shares of any class, or series thereof, of stock may be issued or disposed of by the Board of Directors to such persons, and on such terms and for such lawful consideration, as in its discretion it shall deem advisable or as the Corporation shall have by contract agreed.

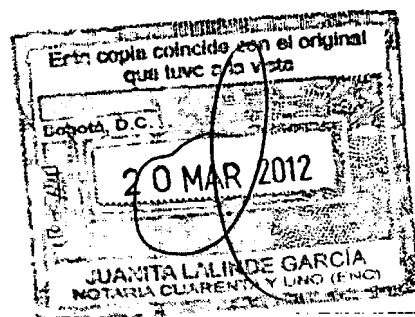
VIII.

The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

A. The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph (b) of this Article IX, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Article VI, Article VII or Article IX.



Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.

The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, Estados Unidos de America.

domiciled at 333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

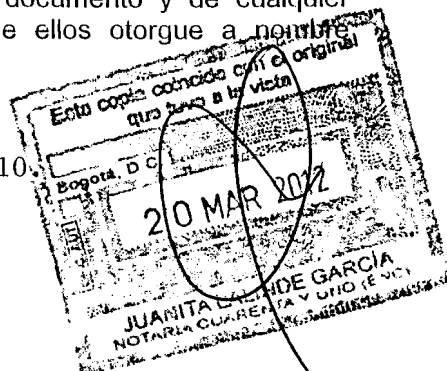
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

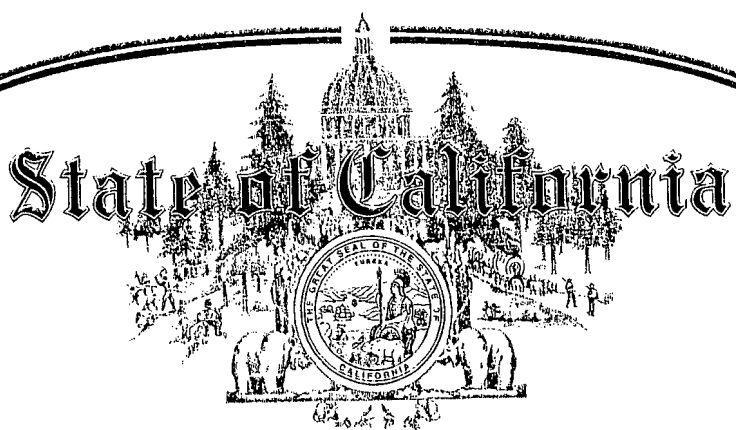
Dado y firmado

26 de Febrero de 2010.



Given and signed this 26TH day of
February, 2010.

Frank P. Grassler
Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property



SECRETARY OF STATE

*Requested for use in Colombia.
Not for use within the United States of America.*

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

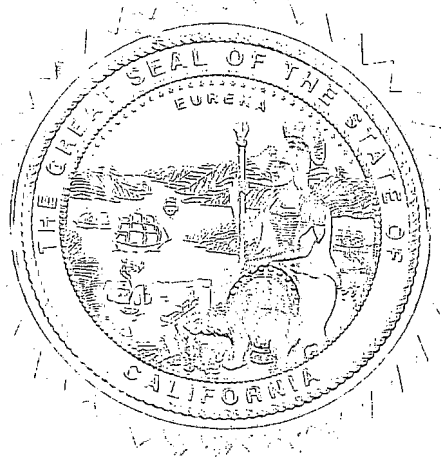
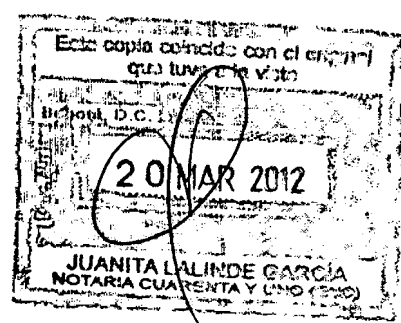
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Country: United States of America
This public document
- 2. has been signed by Robin Torres
- 3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
- 4. bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

- 5. At Sacramento, California
- 6. the 4th day of March 2010
- 7. by Deputy Secretary of State, State of California
- 8. No. 789638
- 9. Seal/Stamp:



10. Signature

Jeha Bowen
Secretary of State

BY *IAJ*

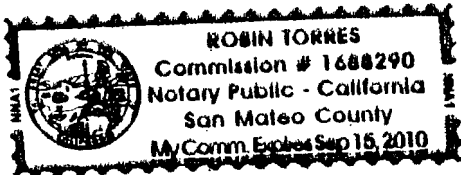
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

On February 26, 2010 before me, Robin Torres Notary Public

personally appeared Frank P. Grassler



who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Robin Torres

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney

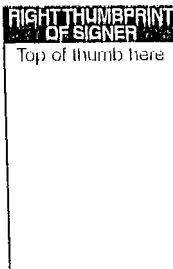
Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above:

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name:

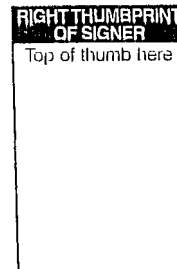
- Individual
- Corporate Officer — Title(s):
- Partner — Limited General
- Attorney in Fact
- Trustee
- Guardian or Conservator
- Other:



Signer Is Representing:

Signer's Name:

- Individual
- Corporate Officer — Title(s):
- Partner — Limited General
- Attorney in Fact
- Trustee
- Guardian or Conservator
- Other:



Signer Is Representing:



GILEAD SCIENCES, INC.

CERTIFICATE OF INCUMBENCY

I, Brett A. Pletcher, do hereby certify that the person listed below holds the office in GILEAD SCIENCES, INC., a Delaware corporation (the "Company"), indicated opposite his name on the date hereof and that the signature appearing opposite his name is the genuine signature of such person.

Name	Office	Signature
Frank P. Grassler	Vice President, Intellectual Property	<u>Frank P. Grassler</u>

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this certificate as of this 26th day of February, 2010.

By: Brett A. Pletcher

Name: Brett A. Pletcher

Title: Vice President, General Counsel

I, Gregg H. Alton, Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs of the Company, do hereby certify that Brett A. Pletcher, is the duly appointed, qualified and acting Assistant Secretary of the Company and that the signature above is his genuine signature.

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this Certificate of Incumbency as of this 2nd day of March, 2010.

By: Gregg H. Alton

Name: Gregg H. Alton

Title: Executive Vice President,
Corporate and Medical Affairs



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

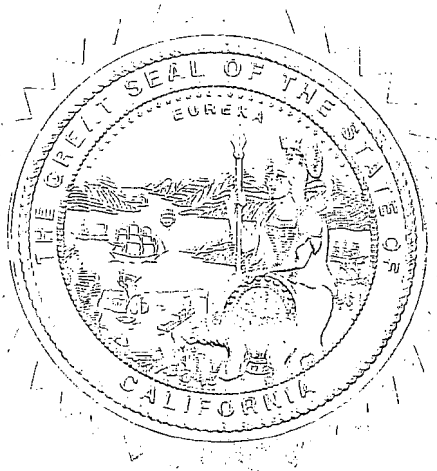
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Robin Torres
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

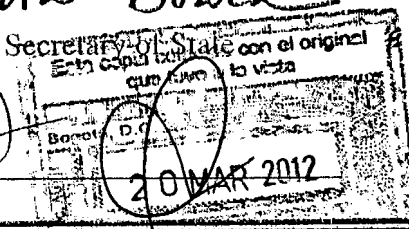
5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789639
9. Seal/Stamp:



10. Signature

Jana Bowen

BY *CAJ*



JUANITA LALINDE GARCIA
NOTARIA PUBLICA Y LEY (ENG)

CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

- See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)
- See Statement Below (Lines 1-5 to be completed only by document signer[s], not Notary)

[Crossed out lines for attached document]

Signature of Document Signer No. 1

Signature of Document Signer No. 2 (if any)

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this

26th day of February, 2010, by

(1) Brett A. Fletcher, Name of Signer

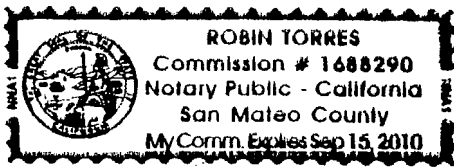
proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me (.) (.)

(and

(2) Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me.)

Signature Robin Torres, Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Further Description of Any Attached Document

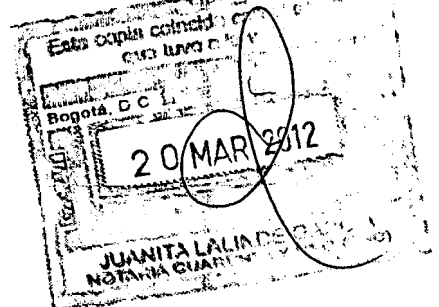
Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Frank P. Grosser and Gregg H. Allen

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0014440

Bogotá D.C., Febrero 14 de 2012 - 08:09:17

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	185805196	13/02/2012	27.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-067317- -00000-0000

Fecha: 2012-04-24 15:54:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 14 de 2012 - 08:09:25



No. 12-067317- -00000-0000

Fecha: 2012-04-24 15:54:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐