COMBINACIÓN TERAPÉUTICA PARA UNA INFECCIÓN VIRAL POR PARAMIXOVIRUS

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA A CUALQUIERA DE LAS SOLICITUDES DE PRIORIDAD

Todas y cada una de las solicitudes para las cuales se identifica una reivindicación de prioridad extranjera o nacional, por ejemplo, en la Hoja de Datos de la Solicitud o Petitorio según lo que se adjunta a la presente solicitud, se incorporan en la presente descripción como referencia conforme al título 37 del Código de Regulaciones Federales (CFR), 1.57 y las Reglas 4.18 y 20.6.

REFERENCIA A LA LISTA DE SECUENCIAS

La presente solicitud se presenta con una lista de secuencias en formato electrónico. La lista de secuencias se proporciona como un archivo titulado ALIOS086.txt, creado el 3 de agosto de 2015, cuyo tamaño es de aproximadamente 4 kb. La información en el formato electrónico de la lista de secuencias se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia.

ANTECEDENTES

Campo de la invención

La presente solicitud se refiere a los campos de la química, la bioquímica y la medicina. Más particularmente, en la presente descripción se describe una combinación de compuestos que puede usarse para aliviar, tratar y/o prevenir un virus paramixovirus.

Descripción

Las infecciones virales respiratorias, que incluyen las infecciones virales del tracto respiratorio superior e inferior, infectan y son la causa principal de la muerte de millones de personas cada año. Las infecciones virales del tracto respiratorio superior incluyen la nariz, los senos nasales, la faringe y/o la laringe. Las infecciones virales del tracto respiratorio inferior incluyen el sistema respiratorio por debajo de las cuerdas vocales, que incluye la tráquea, los bronquios primarios y los pulmones.

Los análogos de los nucleósidos son una clase de compuestos que se ha demostrado ejercen actividad antiviral tanto *in vitro* como *in vivo* y, por lo tanto, han sido objeto de una amplia investigación para el tratamiento de las infecciones virales. Los análogos de los nucleósidos son, usualmente, compuestos terapéuticamente inactivos que son convertidos por el huésped o enzimas virales a sus respectivos antimetabolitos activos, los cuales, a su vez, pueden inhibir las polimerasas implicadas en la proliferación viral o celular. La activación se produce por medio de una variedad de mecanismos, tales como la adición de uno o más grupos fosfato y, o en combinación con, otros procesos metabólicos.

SUMARIO

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se refieren a un método para aliviar o tratar una infección por el virus paramixovirus; el método puede incluir administrar a un sujeto infectado con el virus paramixovirus una cantidad eficaz de una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de

los anteriores, en donde la infección por el virus paramixovirus puede seleccionarse de una infección por virus respiratorio sincicial, una infección por virus de la parainfluenza y una infección por metapneumovirus.

Otras modalidades descritas en la presente descripción se refieren a un método para aliviar o tratar una infección por el virus paramixovirus; el método comprende poner en contacto una célula infectada con el virus paramixovirus con una cantidad eficaz de una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde la infección por el virus paramixovirus puede seleccionarse de una infección por virus respiratorio sincicial, una infección por virus de la parainfluenza y una infección por metapneumovirus.

Aún otras modalidades descritas en la presente descripción se refieren al uso de una cantidad eficaz de una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, para mejorar o tratar una infección por el virus paramixovirus, en donde la infección por el virus paramixovirus puede seleccionarse de una infección por virus respiratorio sincicial, una infección por virus de la parainfluenza y una infección por metapneumovirus.

Aún otras modalidades descritas en la presente descripción se refieren al uso de una cantidad eficaz de una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, para mejorar o tratar una infección por el virus paramixovirus, en donde la infección por el virus paramixovirus puede

seleccionarse de una infección por virus respiratorio sincicial, una infección por virus de la parainfluenza y una infección por metapneumovirus.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra agentes anti-RSV ilustrativos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La familia *Paramyxoviridae* es una familia de virus con ARN monocatenario. Varios géneros de la familia *paramyxoviridae* incluyen respirovirus, rubulavirus, pneumovirus y metapneumovirus. Estos virus pueden transmitirse de una persona a otra a través del contacto directo o cercano con gotitas de las vías respiratorias o fómites contaminados.

El virus sincicial respiratorio humano (RSV, por sus siglas en inglés) es una especie de pneumovirus y un virus con ARN monocatenario negativo. El RSV puede causar infecciones respiratorias y puede asociarse con bronquiolitis y neumonía. Los síntomas de una infección por RSV incluyen tos, estornudos, rinorrea, fiebre, disminución del apetito, dolor de garganta, dolor de cabeza y sibilancias. El RSV es la causa más común en el mundo de bronquiolitis y neumonía en niños menores de un año de edad, y puede ser la causa de la traqueobronquitis en niños mayores y en adultos. En los Estados Unidos, cada año se hospitalizan entre 75.000 y 125.000 bebés con RSV. Entre los adultos de más de 65 años, un cálculo estimado de 14.000 muertes y 177.000 hospitalizaciones se han atribuido a RSV.

Actualmente, las opciones de tratamiento para las personas infectadas con RSV son limitadas. Los antibióticos, usualmente prescritos para tratar infecciones bacterianas y los medicamentos de venta libre no son eficaces para tratar el RSV y solo pueden ayudar a aliviar algunos de los síntomas. En casos graves, puede prescribirse un broncodilatador nebulizado, tal como albuterol, para aliviar algunos de los síntomas, tales como las sibilancias. RespiGam® (RSV-IGIV, MedImmune, aprobado para niños con riesgo alto

menores de 24 meses de edad) y Synagis® (palivizumab, MedImmune, aprobado para niños con riesgo alto menores de 24 meses de edad) han sido aprobados para uso profiláctico contra el RSV y Virzole® (ribavirina por aerosol, ICN Pharmaceuticals) ha sido aprobado para el tratamiento del RSV.

Los virus de la parainfluenza son, típicamente, virus ARN de sentido negativo. Las especies de respirovirus incluyen los virus de la parainfluenza humana 1 y 3; y las especies de rubulavirus incluyen los virus de la parainfluenza humana 2 y 4. El virus de la parainfluenza humana incluye cuatro serotipos (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 y HPIV-4) y los virus parainfluenza humana 4 (HPIV-4) incluyen dos subgrupos antigénicos, A y B. Los virus de la parainfluenza humana pueden causar infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. El virus de la parainfluenza humana 1 (HPIV-1) y el virus de la parainfluenza humana 2 (HPIV-2) pueden asociarse con el crup; el virus de la parainfluenza humana 3 (HPIV-3) puede asociarse con bronquiolitis y neumonía. De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), no existen vacunas contra los virus de la parainfluenza humana.

Una especie de metapneumovirus es el metapneumovirus humano. El metapneumovirus humano es un virus con ARN monocatenario negativo. El metapneumovirus humano puede causar infecciones del tracto respiratorio, tales como infecciones del tracto respiratorio superior e inferior en humanos, por ejemplo, en niños pequeños.

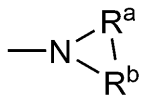
Las infecciones respiratorias incluyen resfriados, crup, neumonía, bronquitis, traqueobronquitis y bronquiolitis. Los síntomas pueden incluir tos, rinorrea,

congestión nasal, dolor de garganta, fiebre, dificultad para respirar, respiración anormalmente rápida, sibilancias, vómitos, diarrea e infecciones del oído.

Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por el experto en la materia. Todas las patentes, solicitudes de patente, solicitudes publicadas y otras publicaciones a las que se hace referencia en la presente descripción se incorporan en su totalidad como referencia a menos que se indique lo contrario. En el caso que exista una pluralidad de definiciones para un término en la presente descripción, prevalecerán aquellas en esta sección a menos que se indique lo contrario.

Como se usa en la presente descripción, cualquier grupo(s) “R”, tal como, sin limitarse a, R^{1A}, R^{2A}, R^{3A}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A}, R^{9A}, R^{10A}, R^{11A}, R^{12A}, R^{13A}, R^{14A}, R^{15A}, R^{16A}, R^{17A}, R^{18A}, R^{19A}, R^{20A}, R^{21A}, R^{22A}, R^{23A}, R^{24A}, R^{25A}, R^{26A}, R^{27A}, R^{28A}, R^{29A}, R^{30A}, R^{31A}, R^{32A}, R^{33A}, R^{34A}, R^{35A}, R^{36A}, R^{37A} y R^{38A} representa sustituyentes que pueden estar unidos al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o no sustituido. Si dos grupos “R” se describen como “agrupados”, los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitarse a, si R^a y R^b de un grupo $NR^a R^b$ están indicados como “agrupados”, significa que se unen covalentemente entre sí para formar un anillo:



Además, si dos grupos “R” se describen como “agrupados” con el o los átomos a los que están unidos para formar un anillo como alternativa, los grupos R no se limitan a las variables o sustituyentes definidos anteriormente.

Cuando un grupo se describe como “opcionalmente sustituido”, ese grupo puede ser no sustituido o estar sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. De la misma manera, cuando un grupo se describe como “no sustituido o sustituido”, si está sustituido, el o los sustituyentes pueden seleccionarse de uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, se entiende que el grupo “opcionalmente sustituido” o “sustituido” indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados, individualmente e independientemente, de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterociclil(alquilo), hidroxi, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

Como se usa en la presente descripción, “C_a a C_b” en el que “a” y “b” son enteros, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, o el número de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heteroaliciclilo. Es decir, el alquilo, alquenilo, alquinilo, anillo(s) del cicloalquilo, anillo(s) del cicloalquenilo, anillo(s) del

arilo, anillo(s) del heteroarilo o anillo(s) del heteroaliciclilo pueden contener de “a” y “b”, inclusive, átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, un “grupo alquilo de C_1 a C_4” se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, es decir, CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$- y $(CH_3)_3C$-. Si no se designa “a” y “b” con respecto a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilcicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heteroaliciclilo, se asumirá el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

Como se usa en la presente descripción, “alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarburo totalmente saturado (sin enlaces dobles o triples). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (cuando aparece en la presente descripción, un intervalo numérico tal como “1 a 20” se refiere a cada entero en el intervalo dado; p. ej., “1 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc.*, hasta, e incluyendo, 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también abarca la existencia del término “alquilo” cuando no se designa un intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede designarse como “alquilo de C_1-C_4” o designaciones similares. A modo de ejemplo únicamente, “alquilo de C_1-C_4” indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquílica, es decir, la cadena alquílica se selecciona de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero de ninguna

manera están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

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

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

Como se usa en la presente descripción, “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico o policíclico completamente saturado (sin enlaces dobles ni triples). Cuando está compuesto de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 10 átomos en el o los anillos, o de 3 a 8 átomos en el o los anillos. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero de ninguna manera están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en la presente descripción, “cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico o policíclico que contiene uno o más enlaces dobles en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los enlaces dobles no pueden formar un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados por todos los anillos (de otra manera, el grupo sería “arilo”, tal como se define en la

presente descripción). Cuando está compuesto de dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí de manera condensada. Los grupos cicloalquenilo pueden contener de 3 a 10 átomos en el o los anillos, o de 3 a 8 átomos en el o los anillos. Un grupo cicloalquenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático carbocíclico (todo de carbono) monocíclico o policíclico (que incluye sistemas de anillo fusionados donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados por todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo de C_6-C_{14}, un grupo arilo de C_6-C_{10} o un grupo arilo de C_6. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico y tricíclico (un sistema de anillo con un sistema de electrones pi completamente deslocalizados) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 5 heteroátomos), es decir, un elemento diferente de carbono, que incluye, pero no se limita a, nitrógeno, oxígeno y azufre. La cantidad de átomos en el o los anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el o los anillos, de 5 a 10 átomos en el o los anillos, o de 5 a 6 átomos en el o los anillos. Además, el término “heteroarilo” incluye sistemas de anillos condensados donde dos anillos, tales como al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, o al menos dos anillos heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos

heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “heterociclilo” o “heteroaliciclilo” se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros, en donde los átomos de carbono junto con de 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillo. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de manera que, sin embargo, no se forme un sistema de electrones pi deslocalizados por todos los anillos. El o los heteroátomos son elementos diferentes de carbono que incluyen, pero no se limitan a, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener, además, uno o más grupos funcionales carbonilo o tiocarbonilo, de manera que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio, tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando están compuestos de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada. Además, los átomos de nitrógeno de un grupo heteroaliciclilo pueden estar cuaternizados. Los grupos heterociclilo o heteroaliciclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos de grupos “heterociclilo” o “heteroaliciclilo” incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano,

1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiína, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, piperidina *N*-óxido, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, tiamorfolina sulfona y sus análogos benzo-condensados (p. ej., benzimidazolidinona, tetrahidroquinolina y 3,4-metilendioxifenilo).

Como se usa en la presente descripción, “aralquilo” y “aril(alquilo)” se refieren a un grupo arilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileno inferior. Los grupos alquileno inferior y arilo de un aralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-fenil(alquilo), 3-fenil(alquilo) y naftil(alquilo).

Como se usa en la presente descripción, “heteroaralquilo” y “ heteroaril(alquilo)” se refiere a un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileno inferior. Los grupos alquileno inferior y heteroarilo del heteroaril(alquilo) pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2-tienil(alquilo), 3-tienil(alquilo), furil(alquilo), tienil(alquilo), pirrolil(alquilo), piridil(alquilo), isoxazolil(alquilo), imidazolil(alquilo) y sus análogos benzo-condensados.

Un “(heteroaliciclil)alquilo” y “(heterociclil)alquilo” se refiere a un grupo heterociclilo o heteroaliciclilo conectado, como sustituyente, a través de un grupo alquileno inferior. El alquileno inferior y heterociclilo de un heterociclil(alquilo) pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidro-2H-piran-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propilo), tetrahidro-2H-tiopiran-4-il(metilo) y 1,3-tiazinan-4-il(metilo).

Los “grupos alquileno inferior” son grupos enlazantes -CH_2- de cadena lineal, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares a través de sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2CH_2-), propileno (-$CH_2CH_2CH_2$-), y butileno (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-). Un grupo alquileno inferior puede sustituirse al reemplazar uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquileno inferior con uno o más sustituyentes comprendidos en la definición de “sustituido”.

Como se usa en la presente descripción, “alcoxi” se refiere a la fórmula -OR, en donde R es un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo) definidos en la presente descripción. Una lista no limitante de alcoxis son metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, 1-metiletoxi(isopropoxilo), n-butoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, fenoxilo y benzoxilo. Un alcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “acilo” se refiere a un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o

heterociclil(alquilo) conectados, como sustituyentes, a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoílo, benzoílo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxi. Los grupos hidroxialquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (p. ej., mono-haloalquilo, di-haloalquilo y tri-haloalquilo). Esos grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “haloalcoxi” se refiere a un grupo -O-alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (p. ej., mono-haloalcoxi, di-haloalcoxi y tri-haloalcoxi). Esos grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometoxilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 1-cloro-2-fluorometoxilo y 2-fluoroisobutoxilo. Un haloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “sulfenilo” se refiere a un grupo “-SR” en el cual R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo,

heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “sulfinilo” se refiere a un grupo “-S(=O)-R” en el cual R puede ser el mismo que el definido para sulfenilo. Un sulfinilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “sulfonilo” se refiere a un grupo “SO_2R” en el cual R puede ser el mismo que el definido para sulfenilo. Un sulfonilo puede ser sustituido o no sustituido.

Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo “RC(=O)O-”, en el cual R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo), como se define en la presente descripción. Un O-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

Los términos “éster” y “C-carboxi” se refieren a un grupo “-C(=O)OR” en el cual R puede ser el mismo que el definido para O-carboxi. Un éster y C-carboxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Un grupo “tiocarbonilo” se refiere a un grupo “-C(=S)R”, en el cual R puede ser el mismo que el definido para O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “trihalometanosulfonilo” se refiere a un grupo “X_3CSO_2-”, en donde cada X es un halógeno.

Un grupo “trihalometanosulfonamido” se refiere a un grupo “$X_3CS(O)_2N(R_A)$-”, en donde cada X es un halógeno, y R_A es hidrógeno, alquilo,

alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroaliciclil)alquilo.

El término “amino”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo -NH_2.

Como se usa en la presente descripción, el término “hidroxi” se refiere a un grupo –OH.

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

El término “azido”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo –N_3.

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

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

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

Un grupo “mercapto” se refiere a un grupo “-SH”.

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

Un grupo “S-sulfonamido” se refiere a un grupo “-$SO_2N(R_AR_B)$” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un S-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “N-sulfonamido” se refiere a un grupo “$RSO_2N(R_A)$-”, en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo,

cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un N-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “O-carbamilo” se refiere a un grupo “-OC(=O)N(R_AR_B)”, en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un O-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “N-carbamilo” se refiere a un grupo “ROC(=O)N(R_A)-” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un N-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “O-tiocarbamilo” se refiere a un grupo “-OC(=S)-N(R_AR_B)” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “N-tiocarbamilo” se refiere a un grupo “ROC(=S)N(R_A)-” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “C-amido” se refiere a un grupo “-C(=O)N(R_AR_B)” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un C-amido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “N-amido” se refiere a un grupo “RC(=O)N(R_A)-” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil(alquilo), aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclil(alquilo). Un N-amido puede estar sustituido o no sustituido.

El término “átomo de halógeno” o “ halógeno”, como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla periódica de los elementos, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

Cuando los números de los sustituyentes no se especifican (p. ej., haloalquilo), pueden estar presentes uno o más sustituyentes. Por ejemplo “haloalquilo” puede incluir uno o más de halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, “alcoxifenilo de C_1-C_3” puede incluir uno o más grupos alcoxi iguales o diferentes que contienen uno, dos o tres átomos.

Como se usa en la presente descripción, las abreviaturas de cualquier grupo protector, aminoácido y otros compuestos están, a menos que se indique de otra manera, de acuerdo con su uso común, abreviaturas

reconocidas, o con la Comisión IUPAC-IUB sobre Nomenclatura Bioquímica (ver Biochem. 11:942-944 (1972)).

El término “aminoácido unido a N” se refiere a un aminoácido que está unido a la entidad indicada a través de un grupo amino de cadena principal o grupo amino monosustituido. Cuando el aminoácido está unido en un aminoácido unido a N, uno de los átomos de hidrógeno que es parte del grupo amino de cadena principal o grupo amino monosustituido no está presente y el aminoácido está unido a través del nitrógeno. Los aminoácidos unidos a N pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término “derivado éster de aminoácido unido a N” se refiere a un aminoácido en el cual un grupo ácido carboxílico de cadena principal se ha convertido en un grupo éster. En algunas modalidades, el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. Una lista no limitante de grupos éster incluye versiones sustituidas y no sustituidas de los siguientes: metil-O-C(=O)-, etil-O-C(=O)-, n-propil-O-C(=O)-, isopropil-O-C(=O)-, n-butil-O-C(=O)-, isobutil-O-C(=O)-, terc-butil-O-C(=O)-, neopentil-O-C(=O)-, ciclopropil-O-C(=O)-, ciclobutil-O-C(=O)-, ciclopentil-O-C(=O)-, ciclohexil-O-C(=O)-, fenil-O-C(=O)-, bencil-O-C(=O)- y naftil-O-C(=O)-. Los derivados éster de aminoácido unido a N pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término “aminoácido unido a O” se refiere a un aminoácido que está unido a la entidad indicada a través del hidroxi de su grupo ácido carboxílico de cadena principal. Cuando el aminoácido está unido en un aminoácido unido a O, el hidrógeno que es parte del hidroxi de su grupo ácido carboxílico de cadena

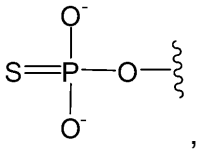
principal no está presente y el aminoácido está unido a través del oxígeno. Los aminoácidos unidos a O pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Como se usa en la presente descripción, el término “aminoácido” se refiere a cualquier aminoácido (tanto aminoácidos estándar como no estándar), que incluyen, pero no se limitan a, α-aminoácidos, β-aminoácidos, γ-aminoácidos y δ-aminoácidos. Los ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Otros ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, dehidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina.

El término “interferón” se usa en la presente descripción tal como es conocido comúnmente por aquellos con experiencia en la materia. Los experimentados en la materia conocen varios tipos de interferones, tales como interferones tipo 1, interferones tipo 2 e interferones tipo 3. Una lista no limitante de ejemplos incluye: alfa-interferones, beta-interferones, delta-interferones, gamma interferones, lambda interferones, omega-interferones, tau-interferones, x-interferones, interferones consenso y asialo-interferones. Los interferones pueden ser pegilados. Los ejemplos de interferones tipo 1 incluyen interferón alfa 1A, interferón alfa 1B, interferón alfa 2A, interferón alfa 2B, interferón alfa 2a pegilado (PEGASYS, Roche), interferón alfa 2a recombinante (ROFERON, Roche), interferón alfa 2b inhalado (AERX, Aradigm), interferón alfa 2b pegilado (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering),

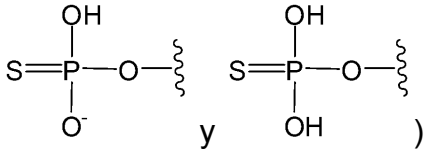
interferón alfa 2b recombinante (INTRON A, Schering), interferón alfa 2b pegilado (PEG-INTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), interferón beta-1a (REBIF, Serono, Inc. y Pfizer), interferón alfa consenso (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical). Los ejemplos de interferones tipo 2 incluyen interferón gamma 1, interferón gamma 2 e interferón gamma pegilado; y los ejemplos de interferones tipo 3 incluyen interferón lambda 1, interferón lambda 2 e interferón lambda 3.

Los términos “fosforotioato” y “fosfotioato” se refieren a un compuesto de fórmula general

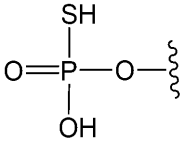


,

sus formas protonadas (por ejemplo,

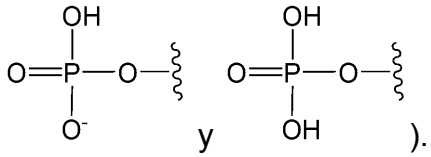


y tautómeros (tales como



).

Como se usa en la presente descripción, el término “fosfato” se usa en su sentido ordinario según lo entienden los expertos en la materia, e incluye sus formas protonadas (por ejemplo,



y).

Como se usa en la presente descripción, los términos “monofosfato”, “difosfato” y “trifosfato” se usan en su sentido ordinario según lo entienden los expertos en la materia, e incluyen formas protonadas.

Los términos “grupo protector” y “grupos protectores”, como se usan en la presente descripción, se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se añaden a una molécula a fin de evitar que los grupos existentes en la molécula experimenten reacciones químicas no deseadas. Los ejemplos de entidades de grupos protectores se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, los cuales se incorporan en la presente descripción como referencia con el propósito limitado de describir grupos protectores adecuados. La entidad de grupo protector puede elegirse de manera que sea estable a ciertas condiciones de reacción y se elimine fácilmente en una etapa conveniente usando la metodología conocida en la materia. Una lista no limitante de grupos protectores incluye bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcoxicarbonilos (p. ej., t-

butoxicarbonilo (BOC), acetilo o isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcoxicarbonilos (p. ej., benciloxicarbonilo); metil éter sustituido (p. ej. metoximetil éter); etil éter sustituido; un éter bencil sustituido; tetrahidropiranil éter; sililos (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, *tri-iso*--propilsililoximetilo, [2-(trimetilsilil)etoxi]metil o t-butildifenilsililo); ésteres (p. ej., éster de benzoato); carbonatos (p. ej., metoximetilcarbonato); sulfonatos (p. ej., tosilato o mesilato); cetal acíclico (p. ej., dimetil acetal); cetales cíclicos (p. ej., 1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos, y los descritos en la presente descripción); acetal acíclico; acetal cíclico (p. ej., los descritos en la presente descripción); hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; ditiocetales cíclicos (p. ej., 1,3-ditiano o 1,3-ditiolano); ortoésteres (p. ej., los descritos en la presente descripción) y grupos triarilmetilo (p. ej., tritilo; monometoxitritilo (MMTr); 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr); 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr); y los descritos en la presente descripción).

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas modalidades, la sal es una sal de adición ácida del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse al hacer reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos, tales como ácido hidrohálico (p. ej., ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse, además, mediante la reacción de un compuesto con un ácido orgánico, tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico,

tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse, además, al hacer reaccionar un compuesto con una base para formar una sal, tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas, tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina de C_1-C_7, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina y sales con aminoácidos, tales como arginina y lisina.

Los términos y frases usados en la presente solicitud, y las variantes de estos, especialmente en las reivindicaciones anexas, deben interpretarse, a menos que se indique expresamente lo contrario, como abiertos en lugar delimitantes. Como ejemplos de los anteriores, el término ‘que incluye(n)’ debe interpretarse que significa ‘que incluye(n), sin limitación’, ‘que incluye(n), pero no se limita(n) a’, o similares; el término ‘que comprende’, como se usa en la presente descripción, es sinónimo de ‘que incluye’, ‘que contiene’ o ‘caracterizado por’, y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas del método adicionales no mencionados; el término ‘que tiene’ deberá interpretarse como ‘que tiene al menos’; el término ‘incluye’ deberá interpretarse como ‘incluye, pero no se limita a;’; el término ‘ejemplo’ se usa para proporcionar casos ilustrativos del elemento en cuestión, no una lista exhaustiva o limitante de este; y el uso de términos tales como ‘preferentemente’, ‘preferido’, ‘deseado’ o ‘deseable’ y palabras de significado similar no deberán entenderse como que implican que ciertas características son críticas, esenciales, o incluso importantes para la estructura o función, sino que, en su lugar, están previstos simplemente para

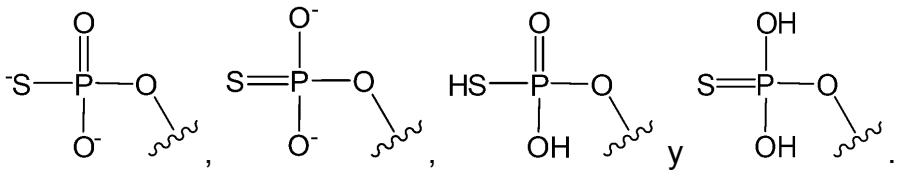
resaltar características alternativas o adicionales que pueden usarse o no en una modalidad particular. Además, el término “que comprende(n)” se interpreta como sinónimo de las frases “que tiene(n) al menos” o “que incluye(n) al menos”. Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término “que comprende” significa que el proceso incluye al menos las etapas mencionadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, el término “que comprende” significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye al menos las características o componentes mencionados, pero también puede incluir características o componentes adicionales. Análogamente, un grupo de elementos vinculados con la conjunción ‘y’ no debe interpretarse que requiere que todos y cada uno de los elementos estén presentes en la agrupación, sino que más bien debe interpretarse como ‘y/o’ a menos que se especificara lo contrario. De manera similar, un grupo de elementos vinculados con la conjunción ‘o’ no debe interpretarse que requiere la exclusividad mutua entre ese grupo, sino que más bien debe interpretarse como ‘y/o’ a menos que se especificara lo contrario.

Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en la presente descripción, los expertos en la materia pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural si es adecuado al contexto y/o aplicación. Las diversas permutaciones de singular/plural pueden describirse expresamente en la presente descripción por motivos de claridad. El artículo indefinido “un” o “una” no excluye una pluralidad. Un único procesador u otra unidad puede cumplir las funciones de varios elementos mencionados en las reivindicaciones. El mero hecho de que ciertas medidas se mencionan en reivindicaciones dependientes

mutuamente diferentes no indica que una combinación de estas medidas no pueda usarse de manera ventajosa. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitante del alcance.

Se entenderá que, en cualquier compuesto descrito en la presente descripción que tiene uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede tener, independientemente, una configuración R o una configuración S o una mezcla de estas. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, una mezcla racémica, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos o una mezcla estereoisomérica. Además se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente descripción que tiene uno o más enlace(s) doble(s) que generan isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada enlace doble puede ser, independientemente, E o Z una mezcla de estos.

Análogamente, se entiende que, en cualquier compuesto descrito, también se prevé que todas las formas tautoméricas se incluyan. Por ejemplo, se entiende que están incluidos todos los tautómeros de un grupo fosfato y de un grupo fosforotioato. Los ejemplos de tautómeros de un fosforotioato incluyen los siguientes:



y .

Además, se prevé que todos los tautómeros de bases heterocíclicas conocidos en la materia se incluyan, lo que incluye tautómeros de bases purínicas y de bases pirimidínicas naturales y no naturales.

Se entenderá que en los casos en que los compuestos descritos en la presente descripción tengan valencias sin llenar, entonces las valencias deberán llenarse con hidrógenos o isótopos de estos, por ejemplo, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

Se entenderá que los compuestos descritos en la presente descripción pueden marcarse isotópicamente. La sustitución con isótopos, tales como deuterio, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, incremento de la vida media *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación. Cada elemento químico como se representa en una estructura del compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura de un compuesto, un átomo de hidrógeno puede describirse explícitamente o entenderse que está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, que incluye, pero no se limita a, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por lo tanto, la referencia en la presente invención a un compuesto abarca todas las formas isotópicas posibles a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Se entenderá que los métodos y combinaciones descritos en la presente invención incluyen formas cristalinas (conocidas, además, como polimorfos, que incluyen los diferentes arreglos de empaquetamiento de cristales

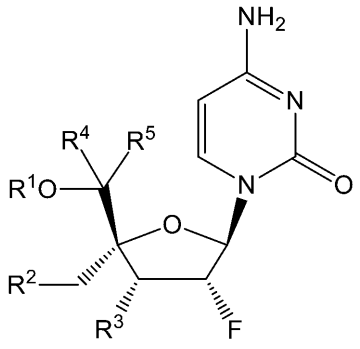
de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción existen en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol o similares. En otras modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción existen en una forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y pueden formarse durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol o similares. Se forman hidratos cuando el solvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el solvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden existir en formas tanto no solvatadas como solvatadas. Generalmente, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y los métodos proporcionados en la presente invención.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor que interviene entre los límites superior e inferior del intervalo, están abarcados dentro de las modalidades.

Compuestos

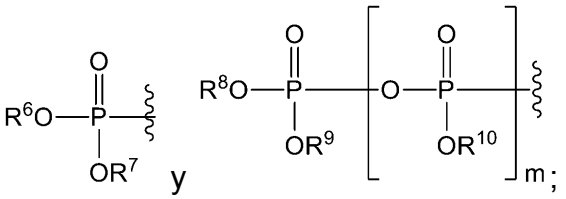
Compuesto (A)

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se refieren, generalmente, al uso del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



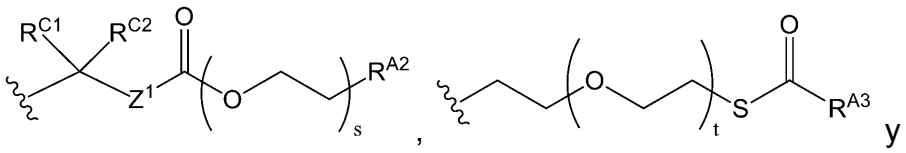
(A)

en donde: R^1 puede seleccionarse de H (hidrógeno), un acilo opcionalmente sustituido, un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido,

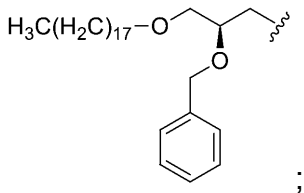


y

R^2 puede ser cloro (Cl) o azido (N_3); R^3 puede seleccionarse de OH, $–OC(=O)R^{A1}$ y un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido; R^4 y R^5 pueden ser independientemente H (hidrógeno) o D (deuterio); R^6 y R^7 pueden estar ausentes o ser independientemente H (hidrógeno),

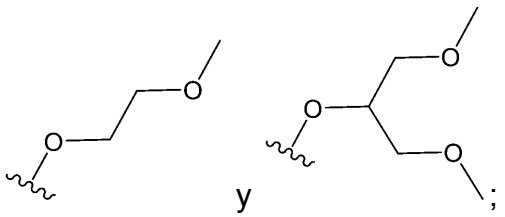


y



;

R^8, R^9 y cada R^{10} pueden estar ausentes o ser independientemente H (hidrógeno); R^{A1} puede ser un alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido; R^{A2} puede seleccionarse independientemente de H (hidrógeno), un alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un –O–alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido,



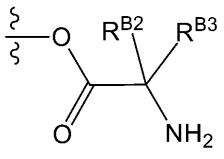
y ;

R^{A3} puede seleccionarse de H (hidrógeno), un alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{C1} y R^{C2} pueden seleccionarse de H (hidrógeno), un alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; m puede ser 1 o 2; s puede ser 0, 1, 2 o 3; t, puede ser 0 o 1; y Z^1 puede ser O (oxígeno) o S (azufre).

En algunas modalidades, R^1 puede ser H (hidrógeno). Cuando R^1 es H, el compuesto (A) puede ser un nucleósido. En otras modalidades, R^1 puede ser un acilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^1 puede ser $–C(=O)R^{B1}$,

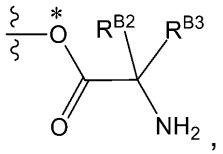
en donde R^{B1} puede seleccionarse de un alquilo de C_{1-12} opcionalmente sustituido, un alquenilo de C_{2-12} opcionalmente sustituido, un alquinilo de C_{2-12} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de C_{3-8} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo de C_{5-8} opcionalmente sustituido, un arilo de C_{6-10} opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{B1} puede ser un alquilo de C_{1-12} sustituido. En algunas modalidades, R^{B1} puede ser un alquilo de C_{1-12} no sustituido. En algunas modalidades, R^{B1} puede ser un alquilo de C_{1-6} no sustituido.

En aún otras modalidades, R^1 puede ser un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido. Los ejemplos de aminoácidos unidos a O adecuados incluyen alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Otros ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, dehidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. En algunas modalidades, los aminoácidos unidos a O pueden tener la estructura



,

en donde R^{B2} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo de C_6 opcionalmente sustituido, un arilo de C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{B3} puede ser hidrógeno o un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{B2} y R^{B3} pueden agruparse para formar un cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido. Aquellos con experiencia en la materia comprenden que cuando R^1 es un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido, el oxígeno de R^1O- del compuesto (A) es parte del aminoácido unido a O opcionalmente sustituido. Por ejemplo, cuando R^1 es



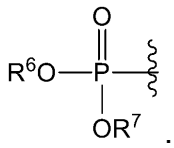
,

el oxígeno indicado con "*" es el oxígeno de R^1O- del compuesto (A).

Cuando R^{B2} está sustituido, R^{B2} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas modalidades, R^{B2} puede ser un alquilo de C_{1-6} no sustituido, tal como los descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, R^{B2} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{B2} puede ser metilo. En algunas modalidades, R^{B3} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{B3} puede ser un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una modalidad, R^{B3} puede ser metilo. Dependiendo de los

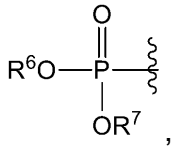
grupos que se seleccionan para R^{B2} y R^{B3}, el átomo de carbono al que R^{B2} y R^{B3} están unidos puede ser un centro quiral. En algunas modalidades, el carbono al cual R^{B2} y R^{B3} están unidos puede ser un centro quiral (R). En algunas modalidades, el carbono al cual R^{B2} y R^{B3} están unidos puede ser un centro quiral (S).

En aún todavía otras modalidades, R^1 puede ser



.

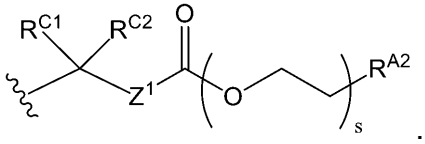
Cuando R^1 es



,

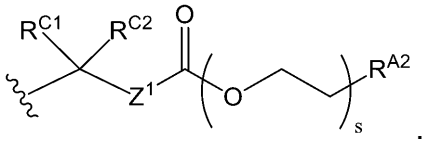
en algunas modalidades, al menos uno de R^6 y R^7 pueden estar ausentes o ser H. En otras modalidades, los dos R^6 y R^7 pueden estar independientemente ausentes o ser H. Aquellos con experiencia en la materia comprenden que cuando los dos R^6 y R^7 pueden estar independientemente ausentes o ser H, el compuesto (A) puede ser un monofosfato. Aquellos con experiencia en la materia también comprenderán que cuando R^6 y/o R^7 están ausentes, entonces el o los oxígenos asociados con R^6 y/o R^7 tendrán una carga negativa. Por ejemplo, cuando R^6 está ausente, el oxígeno asociado con R^6 tendrá una carga negativa asociada.

En algunas modalidades, al menos uno de R^6 y R^7 puede ser



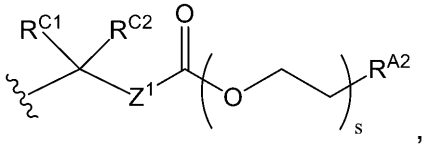
.

En algunas modalidades, los dos R^6 y R^7 pueden ser



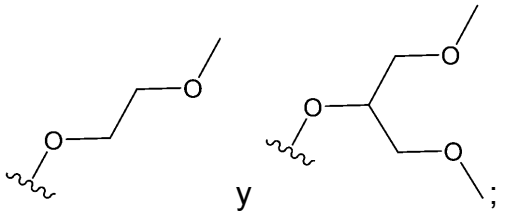
.

Cuando uno o ambos R^6 y R^7 son

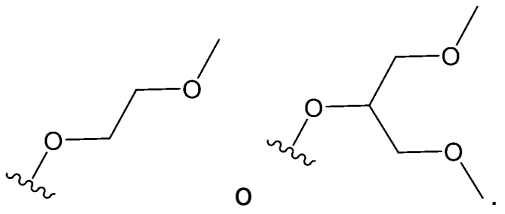


,

R^{C1} y R^{C2} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{A2} puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un –O–alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido,

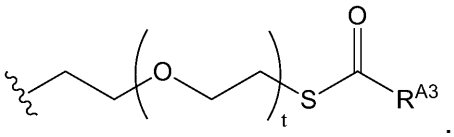


y Z^1 puede ser independientemente O (oxígeno) o S (azufre). En algunas modalidades, R^{C1} y R^{C2} pueden ser hidrógeno. En otras modalidades, al menos uno de R^{C1} y R^{C2} puede ser un alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{A2} puede ser un alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{A2} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En todavía otras modalidades, R^{A2} puede ser un –O–alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido o un –O–arilo opcionalmente sustituido. En aún todavía otras modalidades, R^{A2} puede ser un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Z^1 puede ser O (oxígeno). En otras modalidades, Z^1 puede ser S (azufre). En algunas modalidades, s puede ser 0. En otras modalidades, s puede ser 1. En todavía otras modalidades, s puede ser 2. En aún todavía otras modalidades, s puede ser 3. En algunas modalidades, s puede ser 0, y R^{A2} puede ser



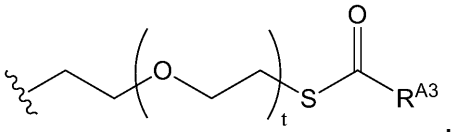
En algunas modalidades, uno o ambos R^6 y R^7 pueden ser isopropiloxicarboniloximetilo (POC). En algunas modalidades, uno o ambos R^6 y R^7 pueden ser pivaloiloximetilo (POM). En algunas modalidades, ambos R^6 y R^7 pueden ser un grupo isopropiloxicarboniloximetilo opcionalmente sustituido, y formar un profármaco bis(isopropiloxicarboniloximetil) (bis (POC)) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, ambos R^6 y R^7 pueden ser un grupo pivaloiloximetilo opcionalmente sustituido, y formar un profármaco bis(pivaloiloximetil) (bis (POM)) opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, ambos R^6 y R^7 pueden ser



.

En algunas modalidades, al menos uno de R^6 y R^7 puede ser

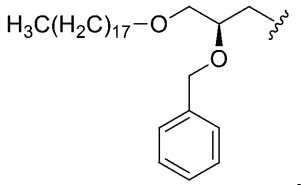


.

En algunas modalidades, R^{A3} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{A3} puede ser un alquilo de C_{1-24} opcionalmente sustituido. En todavía otras modalidades, R^{A3} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{A3} puede ser un alquilo de C_{1-6}, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena

recta) y hexilo (ramificado y de cadena recta). En algunas modalidades, t puede ser 0. En otras modalidades, t puede ser 1. En algunas modalidades, uno o ambos R^6 y R^7 pueden ser un S-aciltioetilo (SATE) opcionalmente sustituido y formar un profármaco éster de SATE opcionalmente sustituido.

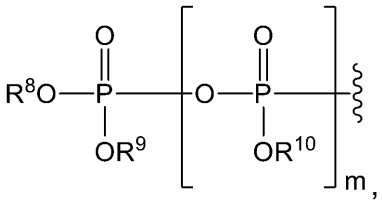
En algunas modalidades, uno de R^6 y R^7 puede ser



,

y el otro de R^6 y R^7 puede estar ausente o ser H.

En algunas modalidades, R^1 puede ser



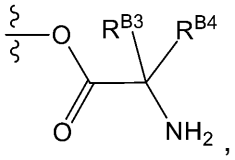
,

R^8, R^9 y cada R^{10} pueden estar independientemente ausentes o ser hidrógeno; y m puede ser 1 o 2. En algunas modalidades, m puede ser 1, y R^8, R^9 y R^{10} pueden estar independientemente ausentes o ser hidrógeno. En otras modalidades, m puede ser 2, y R^8, R^9 y R^{10} pueden estar independientemente ausentes o ser hidrógeno. Aquellos con experiencia en la materia comprenden que cuando m es 1, R^1 puede ser difosfato. De la misma manera, aquellos con

experiencia en la materia comprenden que cuando m es 2, R^1 puede ser trifosfato. Cuando R^8, R^9 y/o R^{10} están ausentes, aquellos con experiencia en la materia comprenden que el oxígeno asociado con R^8, R^9 y/o R^{10} tendrá una carga negativa asociada. Por ejemplo, cuando R^8 está ausente, el oxígeno asociado con R^8 tendrá una carga negativa, lo cual puede indicarse como O^-.

En algunas modalidades, R^2 puede ser cloro, de manera que la posición 2' se sustituye con un grupo clorometilo. En algunas modalidades, R^2 puede ser azido, de manera que la posición 2' se sustituye con un grupo azidometilo.

Los grupos unidos a la posición 3' del anillo pueden variar. En algunas modalidades, R^3 puede ser OH. En otras modalidades, R^3 puede ser $–OC(=O)R^{A1}$. En algunas modalidades, R^{A1} puede ser un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En todavía otras modalidades, R^3 puede ser un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido, tal como un alfa-aminoácido unido a O. Cuando R^3 es un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido, R^3 puede tener la estructura

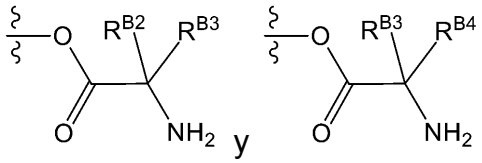


en donde R^{B3} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo de C_6 opcionalmente sustituido, un arilo de C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{B4}

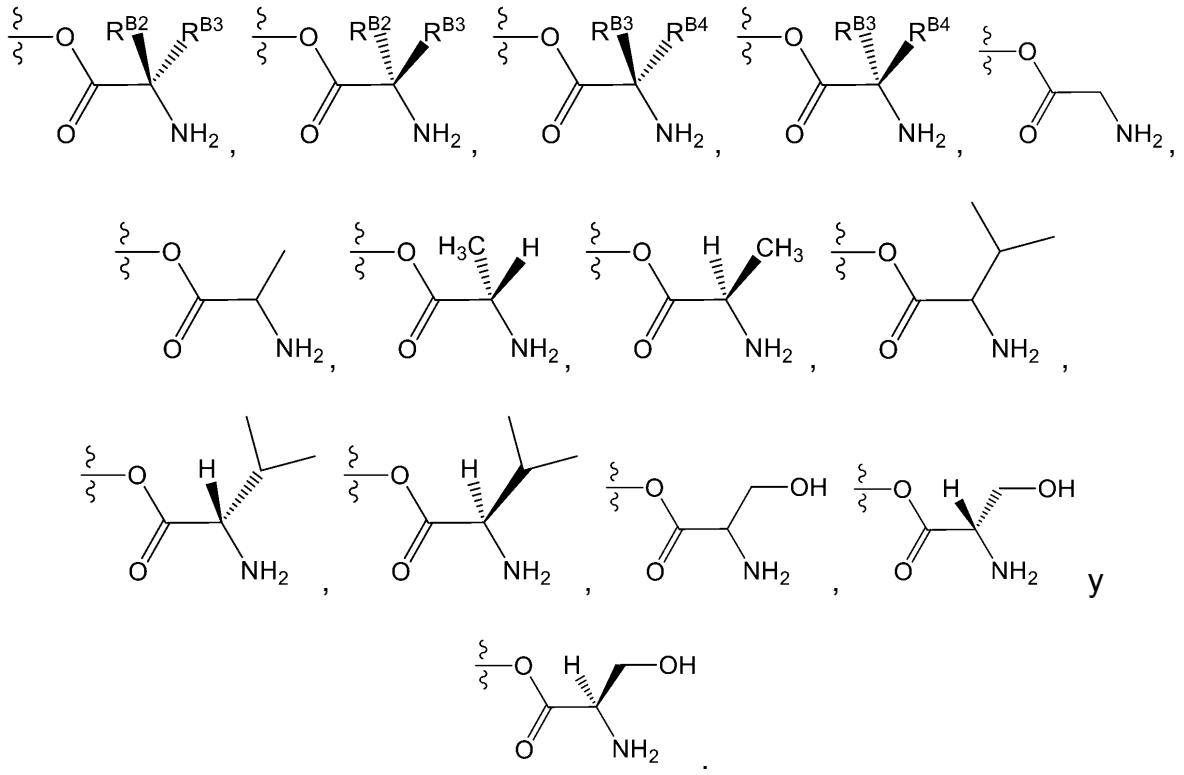
puede ser hidrógeno o un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{B3} y R^{B4} pueden agruparse para formar un cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido.

Cuando R^{B3} está sustituido, R^{B3} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas modalidades, R^{B3} puede ser un alquilo de C_{1-6} no sustituido, tal como los descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, R^{B3} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{B3} puede ser metilo. En algunas modalidades, R^{B4} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{B4} puede ser un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una modalidad, R^{B4} puede ser metilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionan para R^{B3} y R^{B4}, el carbono al que R^{B3} y R^{B4} están unidos puede ser un centro quiral. En algunas modalidades, el carbono al cual R^{B3} y R^{B4} están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras modalidades, el carbono al cual R^{B3} y R^{B4} están unidos puede ser un centro quiral (S).

Los ejemplos de

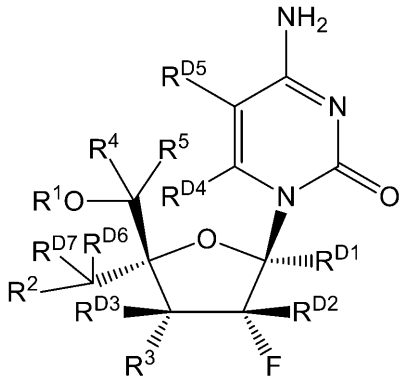


adecuados incluyen los siguientes:



En algunas modalidades, los dos R^4 y R^5 pueden ser hidrógeno (H). En otras modalidades, los dos R^4 y R^5 pueden ser deuterio (D). En todavía otras modalidades, uno de R^4 y R^5 puede ser hidrógeno, y el otro de R^4 y R^5 puede ser deuterio.

Como se describe en la presente descripción, en cualquier posición del compuesto (A) que tenga un hidrógeno, el hidrógeno puede ser un isótopo de hidrógeno, tal como hidrógeno-2 (deuterio). En algunas modalidades, el compuesto (A) puede ser el compuesto (A1). En la Tabla A se proporcionan algunas modalidades del compuesto (A1).



(A1)

Tabla A

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	DD	D	D	D	D	D	DD
Cl	DD	D	D	D	D	D	HD
Cl	DD	D	D	D	H	D	DD
Cl	DD	D	D	D	D	H	DD
Cl	DD	D	D	D	D	D	HH
Cl	DD	D	D	D	H	D	HD
Cl	DD	D	D	D	D	H	HD
Cl	DD	D	D	D	H	H	DD
Cl	DD	D	D	D	H	D	HH
Cl	DD	D	D	D	D	H	HH
Cl	DD	D	D	D	H	H	HD
Cl	DD	D	D	D	H	H	HH
Cl	HD	D	D	D	D	D	DD
Cl	HD	D	D	D	D	D	HD
Cl	HD	D	D	D	H	D	DD
Cl	HD	D	D	D	D	H	DD
Cl	HD	D	D	D	D	D	HH
Cl	HD	D	D	D	H	D	HD
Cl	HD	D	D	D	D	H	HD
Cl	HD	D	D	D	H	H	DD
Cl	HD	D	D	D	H	D	HH
Cl	HD	D	D	D	D	H	HH
Cl	HD	D	D	D	H	H	HD

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	HD	D	D	D	H	H	HH
Cl	HH	D	D	D	D	D	DD
Cl	HH	D	D	D	D	D	HD
Cl	HH	D	D	D	H	D	DD
Cl	HH	D	D	D	D	H	DD
Cl	HH	D	D	D	D	D	HH
Cl	HH	D	D	D	H	D	HD
Cl	HH	D	D	D	D	H	HD
Cl	HH	D	D	D	H	H	DD
Cl	HH	D	D	D	H	D	HH
Cl	HH	D	D	D	D	H	HH
Cl	HH	D	D	D	H	H	HD
Cl	HH	D	D	D	H	H	HH
Cl	DD	H	D	D	D	D	DD
Cl	DD	H	D	D	D	D	HD
Cl	DD	H	D	D	H	D	DD
Cl	DD	H	D	D	D	H	DD
Cl	DD	H	D	D	D	D	HH
Cl	DD	H	D	D	H	D	HD
Cl	DD	H	D	D	D	H	HD
Cl	DD	H	D	D	H	H	DD
Cl	DD	H	D	D	H	D	HH
Cl	DD	H	D	D	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	DD	H	D	D	H	H	HD
Cl	DD	H	D	D	H	H	HH
Cl	HD	H	D	D	D	D	DD
Cl	HD	H	D	D	D	D	HD
Cl	HD	H	D	D	H	D	DD
Cl	HD	H	D	D	D	H	DD
Cl	HD	H	D	D	D	D	HH
Cl	HD	H	D	D	H	D	HD
Cl	HD	H	D	D	D	H	HD
Cl	HD	H	D	D	H	H	DD
Cl	HD	H	D	D	H	D	HH
Cl	HD	H	D	D	D	H	HH
Cl	HD	H	D	D	H	H	HD
Cl	HD	H	D	D	H	H	HH
Cl	HH	H	D	D	D	D	DD
Cl	HH	H	D	D	D	D	HD
Cl	HH	H	D	D	H	D	DD
Cl	HH	H	D	D	D	H	DD
Cl	HH	H	D	D	D	D	HH
Cl	HH	H	D	D	H	D	HD
Cl	HH	H	D	D	D	H	HD
Cl	HH	H	D	D	H	H	DD
Cl	HH	H	D	D	H	D	HH
Cl	HH	H	D	D	D	H	HH
Cl	HH	H	D	D	H	H	HD
Cl	HH	H	D	D	H	H	HH
Cl	DD	D	H	D	D	D	DD
Cl	DD	D	H	D	D	D	HD
Cl	DD	D	H	D	H	D	DD
Cl	DD	D	H	D	D	H	DD
Cl	DD	D	H	D	D	D	HH
Cl	DD	D	H	D	H	D	HD
Cl	DD	D	H	D	D	H	HD
Cl	DD	D	H	D	H	H	DD
Cl	DD	D	H	D	H	D	HH
Cl	DD	D	H	D	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	DD	D	H	D	H	H	HD
Cl	DD	D	H	D	H	H	HH
Cl	HD	D	H	D	D	D	DD
Cl	HD	D	H	D	D	D	HD
Cl	HD	D	H	D	H	D	DD
Cl	HD	D	H	D	D	H	DD
Cl	HD	D	H	D	D	D	HH
Cl	HD	D	H	D	H	D	HD
Cl	HD	D	H	D	D	H	HD
Cl	HD	D	H	D	H	H	DD
Cl	HD	D	H	D	H	D	HH
Cl	HD	D	H	D	D	H	HH
Cl	HD	D	H	D	H	H	HD
Cl	HD	D	H	D	H	H	HH
Cl	HH	D	H	D	D	D	DD
Cl	HH	D	H	D	D	D	HD
Cl	HH	D	H	D	H	D	DD
Cl	HH	D	H	D	D	H	DD
Cl	HH	D	H	D	D	D	HH
Cl	HH	D	H	D	H	D	HD
Cl	HH	D	H	D	D	H	HD
Cl	HH	D	H	D	H	H	DD
Cl	HH	D	H	D	H	D	HH
Cl	HH	D	H	D	D	H	HH
Cl	HH	D	H	D	H	H	HD
Cl	HH	D	H	D	H	H	HH
Cl	DD	D	D	H	D	D	DD
Cl	DD	D	D	H	D	D	HD
Cl	DD	D	D	H	H	D	DD
Cl	DD	D	D	H	D	H	DD
Cl	DD	D	D	H	D	D	HH
Cl	DD	D	D	H	H	D	HD
Cl	DD	D	D	H	D	H	HD
Cl	DD	D	D	H	H	H	DD
Cl	DD	D	D	H	H	D	HH
Cl	DD	D	D	H	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	DD	D	D	H	H	H	HD
Cl	DD	D	D	H	H	H	HH
Cl	HD	D	D	H	D	D	DD
Cl	HD	D	D	H	D	D	HD
Cl	HD	D	D	H	H	D	DD
Cl	HD	D	D	H	D	H	DD
Cl	HD	D	D	H	D	D	HH
Cl	HD	D	D	H	H	D	HD
Cl	HD	D	D	H	D	H	HD
Cl	HD	D	D	H	H	H	DD
Cl	HD	D	D	H	H	D	HH
Cl	HD	D	D	H	D	H	HH
Cl	HD	D	D	H	H	H	HD
Cl	HD	D	D	H	H	H	HH
Cl	HH	D	D	H	D	D	DD
Cl	HH	D	D	H	D	D	HD
Cl	HH	D	D	H	H	D	DD
Cl	HH	D	D	H	D	H	DD
Cl	HH	D	D	H	D	D	HH
Cl	HH	D	D	H	H	D	HD
Cl	HH	D	D	H	D	H	HD
Cl	HH	D	D	H	H	H	DD
Cl	HH	D	D	H	H	D	HH
Cl	HH	D	D	H	D	H	HH
Cl	HH	D	D	H	H	H	HD
Cl	HH	D	D	H	H	H	HH
Cl	DD	H	H	D	D	D	DD
Cl	DD	H	H	D	D	D	HD
Cl	DD	H	H	D	H	D	DD
Cl	DD	H	H	D	D	H	DD
Cl	DD	H	H	D	D	D	HH
Cl	DD	H	H	D	H	D	HD
Cl	DD	H	H	D	D	H	HD
Cl	DD	H	H	D	H	H	DD
Cl	DD	H	H	D	H	D	HH
Cl	DD	H	H	D	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	DD	H	H	D	H	H	HD
Cl	DD	H	H	D	H	H	HH
Cl	HD	H	H	D	D	D	DD
Cl	HD	H	H	D	D	D	HD
Cl	HD	H	H	D	H	D	DD
Cl	HD	H	H	D	D	H	DD
Cl	HD	H	H	D	D	D	HH
Cl	HD	H	H	D	H	D	HD
Cl	HD	H	H	D	D	H	HD
Cl	HD	H	H	D	H	H	DD
Cl	HD	H	H	D	H	D	HH
Cl	HD	H	H	D	D	H	HH
Cl	HD	H	H	D	H	H	HD
Cl	HD	H	H	D	H	H	HH
Cl	HH	H	H	D	D	D	DD
Cl	HH	H	H	D	D	D	HD
Cl	HH	H	H	D	H	D	DD
Cl	HH	H	H	D	D	H	DD
Cl	HH	H	H	D	D	D	HH
Cl	HH	H	H	D	H	D	HD
Cl	HH	H	H	D	D	H	HD
Cl	HH	H	H	D	H	H	DD
Cl	HH	H	H	D	H	D	HH
Cl	HH	H	H	D	D	H	HH
Cl	HH	H	H	D	H	H	HD
Cl	HH	H	H	D	H	H	HH
Cl	DD	D	H	H	D	D	DD
Cl	DD	D	H	H	D	D	HD
Cl	DD	D	H	H	H	D	DD
Cl	DD	D	H	H	D	H	DD
Cl	DD	D	H	H	D	D	HH
Cl	DD	D	H	H	H	D	HD
Cl	DD	D	H	H	D	H	HD
Cl	DD	D	H	H	H	H	DD
Cl	DD	D	H	H	H	D	HH
Cl	DD	D	H	H	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	DD	D	H	H	H	H	HD
Cl	DD	D	H	H	H	H	HH
Cl	HD	D	H	H	D	D	DD
Cl	HD	D	H	H	D	D	HD
Cl	HD	D	H	H	H	D	DD
Cl	HD	D	H	H	D	H	DD
Cl	HD	D	H	H	D	D	HH
Cl	HD	D	H	H	H	D	HD
Cl	HD	D	H	H	D	H	HD
Cl	HD	D	H	H	H	H	DD
Cl	HD	D	H	H	H	D	HH
Cl	HD	D	H	H	D	H	HH
Cl	HD	D	H	H	H	H	HD
Cl	HD	D	H	H	H	H	HH
Cl	HH	D	H	H	D	D	DD
Cl	HH	D	H	H	D	D	HD
Cl	HH	D	H	H	H	D	DD
Cl	HH	D	H	H	D	H	DD
Cl	HH	D	H	H	D	D	HH
Cl	HH	D	H	H	H	D	HD
Cl	HH	D	H	H	D	H	HD
Cl	HH	D	H	H	H	H	DD
Cl	HH	D	H	H	H	D	HH
Cl	HH	D	H	H	D	H	HH
Cl	HH	D	H	H	H	H	HD
Cl	HH	D	H	H	H	H	HH
Cl	DD	H	D	H	D	D	DD
Cl	DD	H	D	H	D	D	HD
Cl	DD	H	D	H	H	D	DD
Cl	DD	H	D	H	D	H	DD
Cl	DD	H	D	H	D	D	HH
Cl	DD	H	D	H	H	D	HD
Cl	DD	H	D	H	D	H	HD
Cl	DD	H	D	H	H	H	DD
Cl	DD	H	D	H	H	D	HH
Cl	DD	H	D	H	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	DD	H	D	H	H	H	HD
Cl	DD	H	D	H	H	H	HH
Cl	HD	H	D	H	D	D	DD
Cl	HD	H	D	H	D	D	HD
Cl	HD	H	D	H	H	D	DD
Cl	HD	H	D	H	D	H	DD
Cl	HD	H	D	H	D	D	HH
Cl	HD	H	D	H	H	D	HD
Cl	HD	H	D	H	D	H	HD
Cl	HD	H	D	H	H	H	DD
Cl	HD	H	D	H	H	D	HH
Cl	HD	H	D	H	D	H	HH
Cl	HD	H	D	H	H	H	HD
Cl	HD	H	D	H	H	H	HH
Cl	HH	H	D	H	D	D	DD
Cl	HH	H	D	H	D	D	HD
Cl	HH	H	D	H	H	D	DD
Cl	HH	H	D	H	D	H	DD
Cl	HH	H	D	H	D	D	HH
Cl	HH	H	D	H	H	D	HD
Cl	HH	H	D	H	D	H	HD
Cl	HH	H	D	H	H	H	DD
Cl	HH	H	D	H	H	D	HH
Cl	HH	H	D	H	D	H	HH
Cl	HH	H	D	H	H	H	HD
Cl	HH	H	D	H	H	H	HH
Cl	DD	H	H	H	D	D	DD
Cl	DD	H	H	H	D	D	HD
Cl	DD	H	H	H	H	D	DD
Cl	DD	H	H	H	D	H	DD
Cl	DD	H	H	H	D	D	HH
Cl	DD	H	H	H	H	D	HD
Cl	DD	H	H	H	D	H	HD
Cl	DD	H	H	H	H	H	DD
Cl	DD	H	H	H	H	D	HH
Cl	DD	H	H	H	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
Cl	DD	H	H	H	H	H	HD
Cl	DD	H	H	H	H	H	HH
Cl	HD	H	H	H	D	D	DD
Cl	HD	H	H	H	D	D	HD
Cl	HD	H	H	H	H	D	DD
Cl	HD	H	H	H	D	H	DD
Cl	HD	H	H	H	D	D	HH
Cl	HD	H	H	H	H	D	HD
Cl	HD	H	H	H	D	H	HD
Cl	HD	H	H	H	H	H	DD
Cl	HD	H	H	H	H	D	HH
Cl	HD	H	H	H	D	H	HH
Cl	HD	H	H	H	H	H	HD
Cl	HD	H	H	H	H	H	HH
Cl	HH	H	H	H	D	D	DD
Cl	HH	H	H	H	D	D	HD
Cl	HH	H	H	H	H	D	DD
Cl	HH	H	H	H	D	H	DD
Cl	HH	H	H	H	D	D	HH
Cl	HH	H	H	H	H	D	HD
Cl	HH	H	H	H	D	H	HD
Cl	HH	H	H	H	H	H	DD
Cl	HH	H	H	H	H	D	HH
Cl	HH	H	H	H	D	H	HH
Cl	HH	H	H	H	H	H	HD
Cl	HH	H	H	H	H	H	HH
N_3	DD	D	D	D	D	D	DD
N_3	DD	D	D	D	D	D	HD
N_3	DD	D	D	D	H	D	DD
N_3	DD	D	D	D	D	H	DD
N_3	DD	D	D	D	D	D	HH
N_3	DD	D	D	D	H	D	HD
N_3	DD	D	D	D	D	H	HD
N_3	DD	D	D	D	H	H	DD
N_3	DD	D	D	D	H	D	HH
N_3	DD	D	D	D	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	DD	D	D	D	H	H	HD
N_3	DD	D	D	D	H	H	HH
N_3	HD	D	D	D	D	D	DD
N_3	HD	D	D	D	D	D	HD
N_3	HD	D	D	D	H	D	DD
N_3	HD	D	D	D	D	H	DD
N_3	HD	D	D	D	D	D	HH
N_3	HD	D	D	D	H	D	HD
N_3	HD	D	D	D	D	H	HD
N_3	HD	D	D	D	H	H	DD
N_3	HD	D	D	D	H	D	HH
N_3	HD	D	D	D	D	H	HH
N_3	HD	D	D	D	H	H	HD
N_3	HD	D	D	D	H	H	HH
N_3	HH	D	D	D	D	D	DD
N_3	HH	D	D	D	D	D	HD
N_3	HH	D	D	D	H	D	DD
N_3	HH	D	D	D	D	H	DD
N_3	HH	D	D	D	D	D	HH
N_3	HH	D	D	D	H	D	HD
N_3	HH	D	D	D	D	H	HD
N_3	HH	D	D	D	H	H	DD
N_3	HH	D	D	D	H	D	HH
N_3	HH	D	D	D	D	H	HH
N_3	HH	D	D	D	H	H	HD
N_3	HH	D	D	D	H	H	HH
N_3	DD	H	D	D	D	D	DD
N_3	DD	H	D	D	D	D	HD
N_3	DD	H	D	D	H	D	DD
N_3	DD	H	D	D	D	H	DD
N_3	DD	H	D	D	D	D	HH
N_3	DD	H	D	D	H	D	HD
N_3	DD	H	D	D	D	H	HD
N_3	DD	H	D	D	H	H	DD
N_3	DD	H	D	D	H	D	HH
N_3	DD	H	D	D	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	DD	H	D	D	H	H	HD
N_3	DD	H	D	D	H	H	HH
N_3	HD	H	D	D	D	D	DD
N_3	HD	H	D	D	D	D	HD
N_3	HD	H	D	D	H	D	DD
N_3	HD	H	D	D	D	H	DD
N_3	HD	H	D	D	D	D	HH
N_3	HD	H	D	D	H	D	HD
N_3	HD	H	D	D	D	H	HD
N_3	HD	H	D	D	H	H	DD
N_3	HD	H	D	D	H	D	HH
N_3	HD	H	D	D	D	H	HH
N_3	HD	H	D	D	H	H	HD
N_3	HD	H	D	D	H	H	HH
N_3	HH	H	D	D	D	D	DD
N_3	HH	H	D	D	D	D	HD
N_3	HH	H	D	D	H	D	DD
N_3	HH	H	D	D	D	H	DD
N_3	HH	H	D	D	D	D	HH
N_3	HH	H	D	D	H	D	HD
N_3	HH	H	D	D	D	H	HD
N_3	HH	H	D	D	H	H	DD
N_3	HH	H	D	D	H	D	HH
N_3	HH	H	D	D	D	H	HH
N_3	HH	H	D	D	H	H	HD
N_3	HH	H	D	D	H	H	HH
N_3	DD	D	H	D	D	D	DD
N_3	DD	D	H	D	D	D	HD
N_3	DD	D	H	D	H	D	DD
N_3	DD	D	H	D	D	H	DD
N_3	DD	D	H	D	D	D	HH
N_3	DD	D	H	D	H	D	HD
N_3	DD	D	H	D	D	H	HD
N_3	DD	D	H	D	H	H	DD
N_3	DD	D	H	D	H	D	HH
N_3	DD	D	H	D	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	DD	D	H	D	H	H	HD
N_3	DD	D	H	D	H	H	HH
N_3	HD	D	H	D	D	D	DD
N_3	HD	D	H	D	D	D	HD
N_3	HD	D	H	D	H	D	DD
N_3	HD	D	H	D	D	H	DD
N_3	HD	D	H	D	D	D	HH
N_3	HD	D	H	D	H	D	HD
N_3	HD	D	H	D	D	H	HD
N_3	HD	D	H	D	H	H	DD
N_3	HD	D	H	D	H	D	HH
N_3	HD	D	H	D	D	H	HH
N_3	HD	D	H	D	H	H	HD
N_3	HD	D	H	D	H	H	HH
N_3	HH	D	H	D	D	D	DD
N_3	HH	D	H	D	D	D	HD
N_3	HH	D	H	D	H	D	DD
N_3	HH	D	H	D	D	H	DD
N_3	HH	D	H	D	D	D	HH
N_3	HH	D	H	D	H	D	HD
N_3	HH	D	H	D	D	H	HD
N_3	HH	D	H	D	H	H	DD
N_3	HH	D	H	D	H	D	HH
N_3	HH	D	H	D	D	H	HH
N_3	HH	D	H	D	H	H	HD
N_3	HH	D	H	D	H	H	HH
N_3	DD	D	D	H	D	D	DD
N_3	DD	D	D	H	D	D	HD
N_3	DD	D	D	H	H	D	DD
N_3	DD	D	D	H	D	H	DD
N_3	DD	D	D	H	D	D	HH
N_3	DD	D	D	H	H	D	HD
N_3	DD	D	D	H	D	H	HD
N_3	DD	D	D	H	H	H	DD
N_3	DD	D	D	H	H	D	HH
N_3	DD	D	D	H	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	DD	D	D	H	H	H	HD
N_3	DD	D	D	H	H	H	HH
N_3	HD	D	D	H	D	D	DD
N_3	HD	D	D	H	D	D	HD
N_3	HD	D	D	H	H	D	DD
N_3	HD	D	D	H	D	H	DD
N_3	HD	D	D	H	D	D	HH
N_3	HD	D	D	H	H	D	HD
N_3	HD	D	D	H	D	H	HD
N_3	HD	D	D	H	H	H	DD
N_3	HD	D	D	H	H	D	HH
N_3	HD	D	D	H	D	H	HH
N_3	HD	D	D	H	H	H	HD
N_3	HD	D	D	H	H	H	HH
N_3	HH	D	D	H	D	D	DD
N_3	HH	D	D	H	D	D	HD
N_3	HH	D	D	H	H	D	DD
N_3	HH	D	D	H	D	H	DD
N_3	HH	D	D	H	D	D	HH
N_3	HH	D	D	H	H	D	HD
N_3	HH	D	D	H	D	H	HD
N_3	HH	D	D	H	H	H	DD
N_3	HH	D	D	H	H	D	HH
N_3	HH	D	D	H	D	H	HH
N_3	HH	D	D	H	H	H	HD
N_3	HH	D	D	H	H	H	HH
N_3	DD	H	H	D	D	D	DD
N_3	DD	H	H	D	D	D	HD
N_3	DD	H	H	D	H	D	DD
N_3	DD	H	H	D	D	H	DD
N_3	DD	H	H	D	D	D	HH
N_3	DD	H	H	D	H	D	HD
N_3	DD	H	H	D	D	H	HD
N_3	DD	H	H	D	H	H	DD
N_3	DD	H	H	D	H	D	HH
N_3	DD	H	H	D	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	DD	H	H	D	H	H	HD
N_3	DD	H	H	D	H	H	HH
N_3	HD	H	H	D	D	D	DD
N_3	HD	H	H	D	D	D	HD
N_3	HD	H	H	D	H	D	DD
N_3	HD	H	H	D	D	H	DD
N_3	HD	H	H	D	D	D	HH
N_3	HD	H	H	D	H	D	HD
N_3	HD	H	H	D	D	H	HD
N_3	HD	H	H	D	H	H	DD
N_3	HD	H	H	D	H	D	HH
N_3	HD	H	H	D	D	H	HH
N_3	HD	H	H	D	H	H	HD
N_3	HD	H	H	D	H	H	HH
N_3	HH	H	H	D	D	D	DD
N_3	HH	H	H	D	D	D	HD
N_3	HH	H	H	D	H	D	DD
N_3	HH	H	H	D	D	H	DD
N_3	HH	H	H	D	D	D	HH
N_3	HH	H	H	D	H	D	HD
N_3	HH	H	H	D	D	H	HD
N_3	HH	H	H	D	H	H	DD
N_3	HH	H	H	D	H	D	HH
N_3	HH	H	H	D	D	H	HH
N_3	HH	H	H	D	H	H	HD
N_3	HH	H	H	D	H	H	HH
N_3	DD	D	H	H	D	D	DD
N_3	DD	D	H	H	D	D	HD
N_3	DD	D	H	H	H	D	DD
N_3	DD	D	H	H	D	H	DD
N_3	DD	D	H	H	D	D	HH
N_3	DD	D	H	H	H	D	HD
N_3	DD	D	H	H	D	H	HD
N_3	DD	D	H	H	H	H	DD
N_3	DD	D	H	H	H	D	HH
N_3	DD	D	H	H	D	H	HH

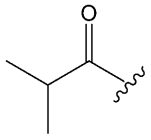
R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	DD	D	H	H	H	H	HD
N_3	DD	D	H	H	H	H	HH
N_3	HD	D	H	H	D	D	DD
N_3	HD	D	H	H	D	D	HD
N_3	HD	D	H	H	H	D	DD
N_3	HD	D	H	H	D	H	DD
N_3	HD	D	H	H	D	D	HH
N_3	HD	D	H	H	H	D	HD
N_3	HD	D	H	H	D	H	HD
N_3	HD	D	H	H	H	H	DD
N_3	HD	D	H	H	H	D	HH
N_3	HD	D	H	H	D	H	HH
N_3	HD	D	H	H	H	H	HD
N_3	HD	D	H	H	H	H	HH
N_3	HH	D	H	H	D	D	DD
N_3	HH	D	H	H	D	D	HD
N_3	HH	D	H	H	H	D	DD
N_3	HH	D	H	H	D	H	DD
N_3	HH	D	H	H	D	D	HH
N_3	HH	D	H	H	H	D	HD
N_3	HH	D	H	H	D	H	HD
N_3	HH	D	H	H	H	H	DD
N_3	HH	D	H	H	H	D	HH
N_3	HH	D	H	H	D	H	HH
N_3	HH	D	H	H	H	H	HD
N_3	HH	D	H	H	H	H	HH
N_3	DD	H	D	H	D	D	DD
N_3	DD	H	D	H	D	D	HD
N_3	DD	H	D	H	H	D	DD
N_3	DD	H	D	H	D	H	DD
N_3	DD	H	D	H	D	D	HH
N_3	DD	H	D	H	H	D	HD
N_3	DD	H	D	H	D	H	HD
N_3	DD	H	D	H	H	H	DD
N_3	DD	H	D	H	H	D	HH
N_3	DD	H	D	H	D	H	HH

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	DD	H	D	H	H	H	HD
N_3	DD	H	D	H	H	H	HH
N_3	HD	H	D	H	D	D	DD
N_3	HD	H	D	H	D	D	HD
N_3	HD	H	D	H	H	D	DD
N_3	HD	H	D	H	D	H	DD
N_3	HD	H	D	H	D	D	HH
N_3	HD	H	D	H	H	D	HD
N_3	HD	H	D	H	D	H	HD
N_3	HD	H	D	H	H	H	DD
N_3	HD	H	D	H	H	D	HH
N_3	HD	H	D	H	D	H	HH
N_3	HD	H	D	H	H	H	HD
N_3	HD	H	D	H	H	H	HH
N_3	HH	H	D	H	D	D	DD
N_3	HH	H	D	H	D	D	HD
N_3	HH	H	D	H	H	D	DD
N_3	HH	H	D	H	D	H	DD
N_3	HH	H	D	H	D	D	HH
N_3	HH	H	D	H	H	D	HD
N_3	HH	H	D	H	D	H	HD
N_3	HH	H	D	H	H	H	DD
N_3	HH	H	D	H	H	D	HH
N_3	HH	H	D	H	D	H	HH
N_3	HH	H	D	H	H	H	HD
N_3	HH	H	D	H	H	H	HH
N_3	DD	H	H	H	D	D	DD
N_3	DD	H	H	H	D	D	HD
N_3	DD	H	H	H	H	D	DD
N_3	DD	H	H	H	D	H	DD
N_3	DD	H	H	H	D	D	HH
N_3	DD	H	H	H	H	D	HD
N_3	DD	H	H	H	D	H	HD
N_3	DD	H	H	H	H	H	DD
N_3	DD	H	H	H	H	D	HH
N_3	DD	H	H	H	D	H	HH

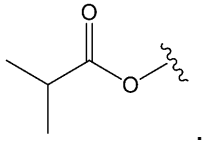
R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	DD	H	H	H	H	H	HD
N_3	DD	H	H	H	H	H	HH
N_3	HD	H	H	H	D	D	DD
N_3	HD	H	H	H	D	D	HD
N_3	HD	H	H	H	H	D	DD
N_3	HD	H	H	H	D	H	DD
N_3	HD	H	H	H	D	D	HH
N_3	HD	H	H	H	H	D	HD
N_3	HD	H	H	H	D	H	HD
N_3	HD	H	H	H	H	H	DD
N_3	HD	H	H	H	H	D	HH
N_3	HD	H	H	H	D	H	HH
N_3	HD	H	H	H	H	H	HD

R^2	R^4 R^5	R^{D1}	R^{D2}	R^{D3}	R^{D4}	R^{D5}	R^{D6} R^{D7}
N_3	HD	H	H	H	H	H	HH
N_3	HH	H	H	H	D	D	DD
N_3	HH	H	H	H	D	D	HD
N_3	HH	H	H	H	H	D	DD
N_3	HH	H	H	H	D	H	DD
N_3	HH	H	H	H	D	D	HH
N_3	HH	H	H	H	H	D	HD
N_3	HH	H	H	H	D	H	HD
N_3	HH	H	H	H	H	H	DD
N_3	HH	H	H	H	H	D	HH
N_3	HH	H	H	H	D	H	HH
N_3	HH	H	H	H	H	H	HD
N_3	HH	H	H	H	H	H	HH

En algunas modalidades de la Tabla A, R^1 puede ser hidrógeno. En algunas modalidades de la Tabla A, R^1 puede ser deuterio. En todavía otras modalidades de la Tabla A, R^1 puede ser un acilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, R^1 puede ser -C(=O)-alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades de la Tabla A, R^3 puede ser OH. En otras modalidades de la Tabla A, R^3 puede ser -OC(=O)R^{A1}. En algunas modalidades de la Tabla A, R^1 puede ser hidrógeno y R^3 puede ser OH. En otras modalidades de la Tabla A, R^1 puede ser un acilo opcionalmente sustituido y R^3 puede ser -OC(=O)R^{A1}. En algunas modalidades de la Tabla A, R^1 puede ser -C(=O)-alquilo de C_{1-6} y R^3 puede ser -OC(=O)-alquilo de C_{1-6}. En algunas modalidades de la Tabla A, R^1 puede ser

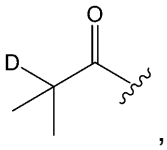


y R^3 puede ser



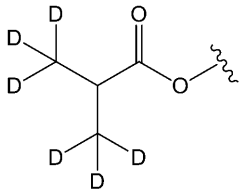
.

En algunas modalidades, R^1 y/o R^3 pueden incluir uno o más átomos de deuterio. Por ejemplo, R^1 puede ser deuterio o R^1 puede ser



,

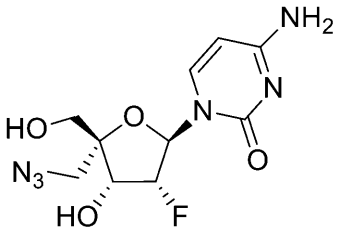
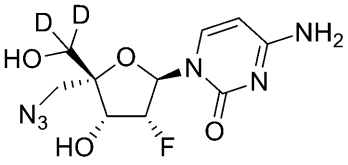
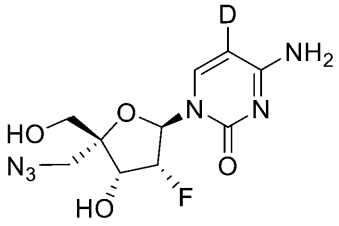
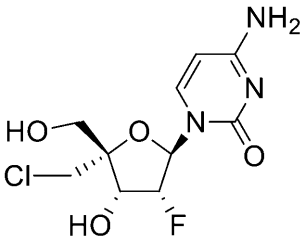
y/o R^3 puede ser



o R^3 puede ser OD.

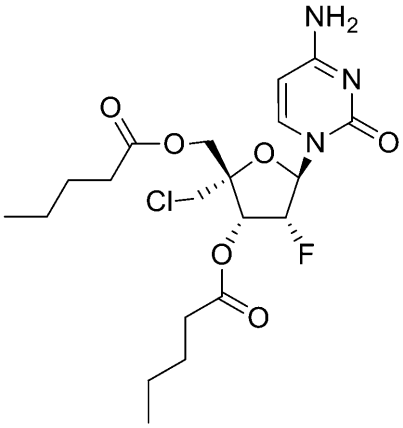
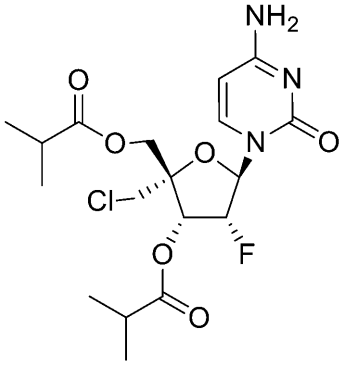
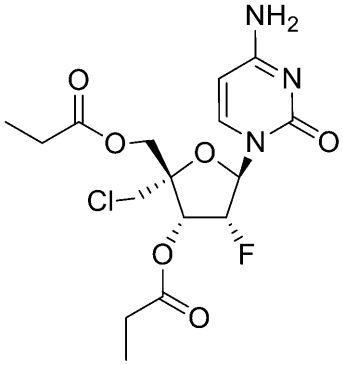
El compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede actuar como terminador de cadena e inhibir la replicación de un virus, tal como un paramixovirus.

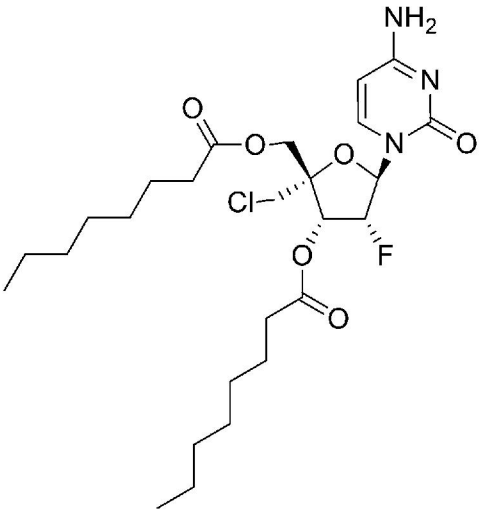
Los ejemplos del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluyen los siguientes:


,

,

y

,

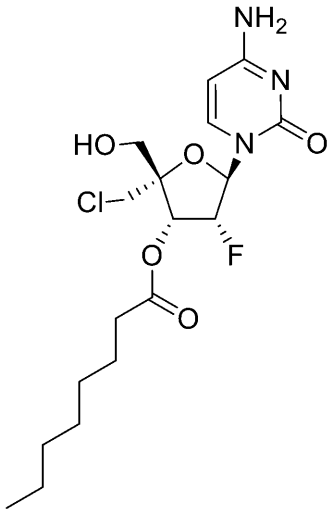
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Otros ejemplos del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluyen:

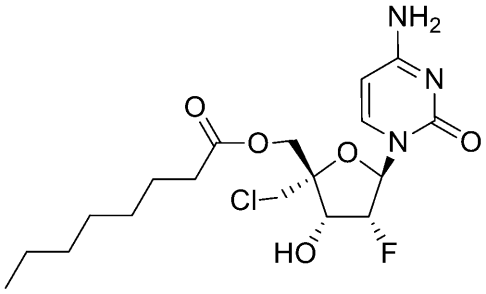

,

,

,


NH2
N
O
O
O
N
O
Cl
O
F
O

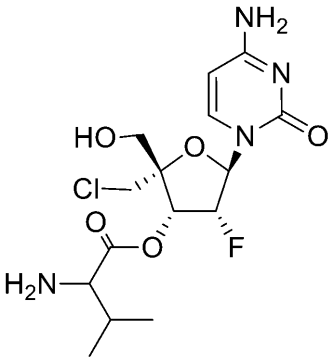
,


NH2
N
HO
O
N
O
Cl
O
F
O

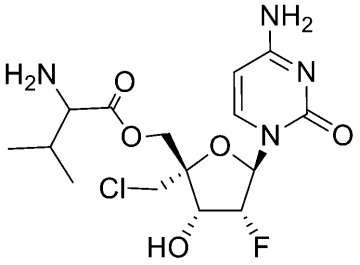
,


NH2
N
O
O
O
N
O
Cl
HO
F

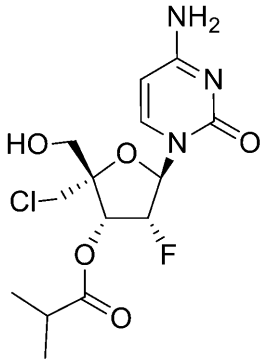
,


NH2
N
HO
O
N
O
Cl
O
F
O
H2N

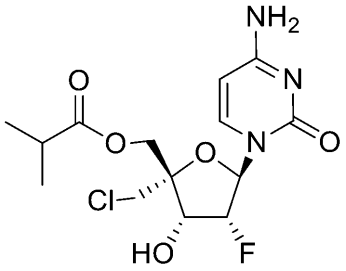
,


NH2
N
H2N
O
O
O
N
O
Cl
HO
F

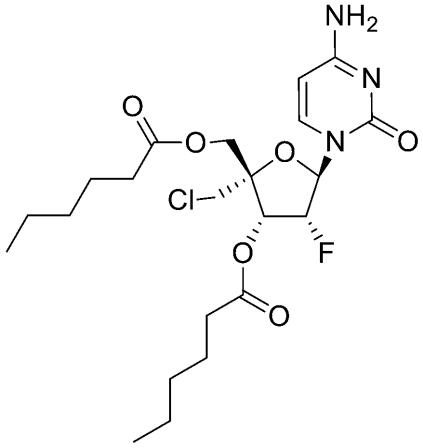
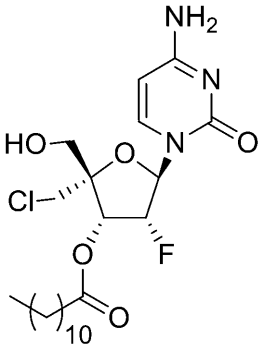
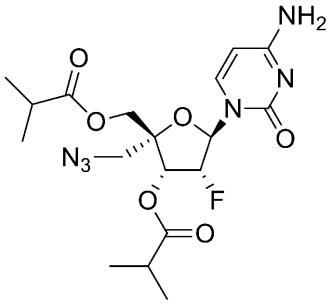
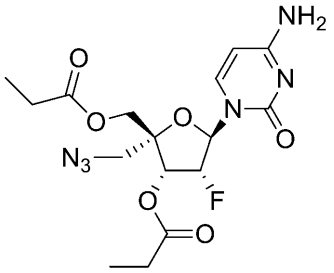
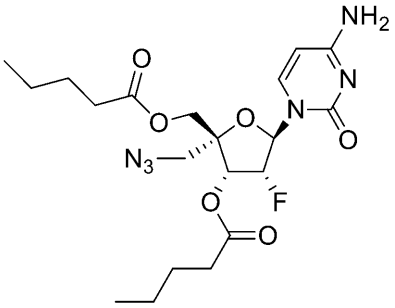
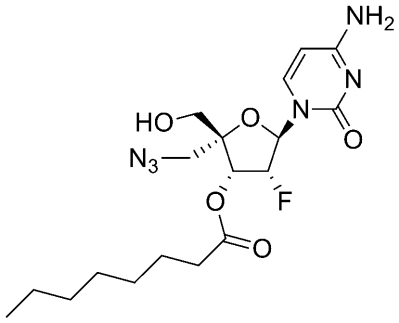
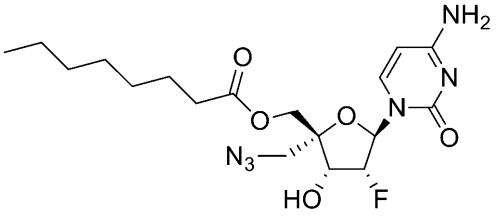
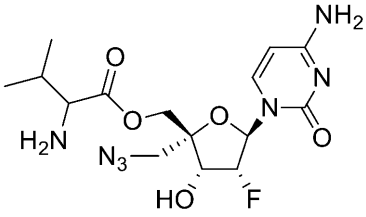
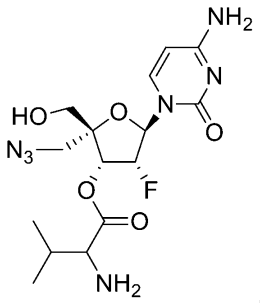
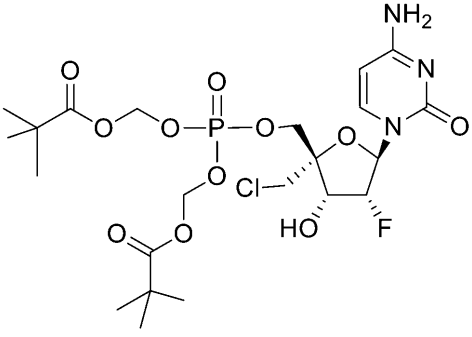
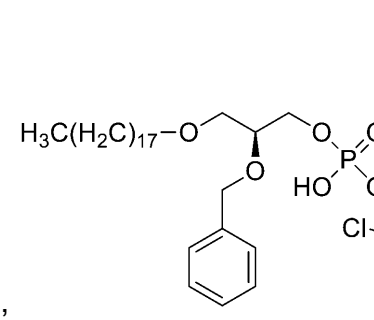
,

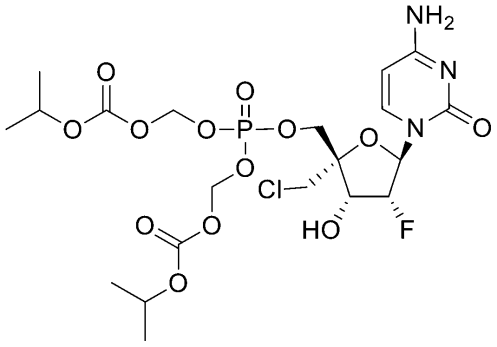
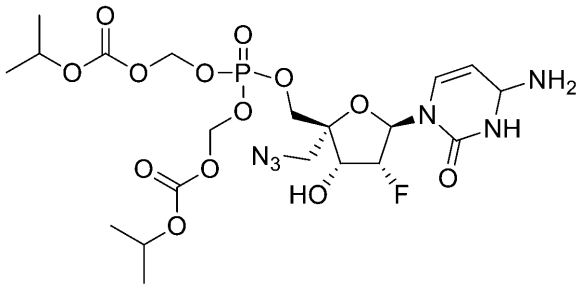
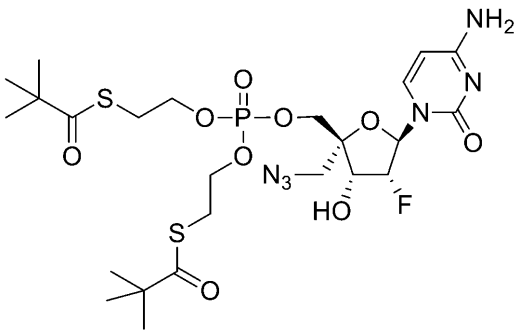
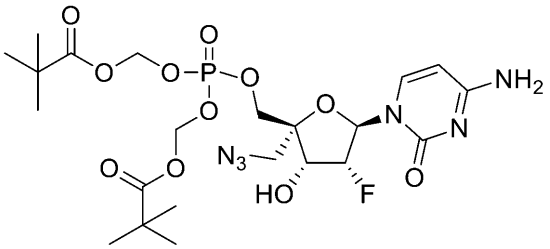
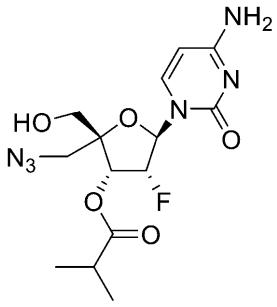
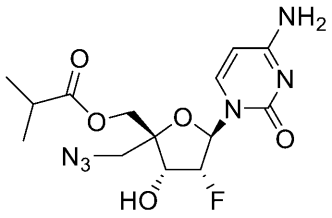
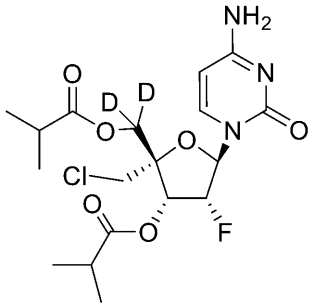

NH2
N
HO
O
N
O
Cl
O
F
O

,


NH2
N
O
O
O
N
O
Cl
HO
F

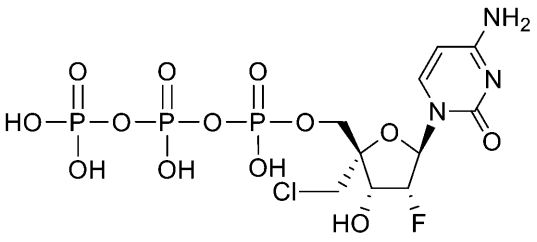
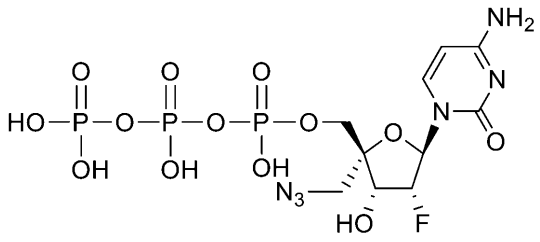
,


,

,

,

,

,

y

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Otros ejemplos del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluyen los siguientes:


y

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Compuesto (B)

Una variedad de compuestos puede ser el compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede seleccionarse de un anticuerpo anti-RSV, un inhibidor de proteínas de fusión, un inhibidor de proteínas N, un inhibidor de la polimerasa del RSV, un inhibidor de IMPDH, un interferón y otro compuesto que inhiba el virus RSV, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser un agente anti-RSV. En algunas modalidades, el compuesto (B) puede ser un anticuerpo anti-RSV, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los ejemplos de anticuerpos anti-RSV incluyen, pero no se limitan a, RSV-IGIV (RespiGam®), palivizumab (Synagis®, un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado IgG) y motavizumab (MEDI-524, anticuerpo monoclonal humanizado), y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

En algunas modalidades, el compuesto (B) puede ser un inhibidor de proteínas de fusión, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Una lista no limitante de inhibidores de proteínas de fusión incluye los siguientes: 1-ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxibutil)benzimidazol-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (BMS-433771), ácido 4,4"-bis-{4,6-bis-[3-(bis-carbamoilmetil-sulfamoil)-fenilamino]-

(1,3,5)triazin-2-ilamino}-bifenil-2,2"-disulfónico (RFI-641), sal disódica de ácido 4,4'-bis[4,6-di[3-aminofenil-N,N-bis(2-carbamoiletil)-sulfonilimino]-1,3,5-triazin-2-ilamino]-bifenil-2,2'-disulfónico (CL387626), 2-[[2-[[1-(2-aminoetil)-4-piperidinil]amino]-4-metil-1H-benzimidazol-1-il]-6-metil-3-piridinol (JNJ-2408068), 2-[[6-[[[2-(3-hidroxipropil)-5-metilfenil]amino]metil]-2-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]benzimidazol-1-il]metil]-6-metilpiridin-3-ol (TMC-353121), 5,5′-bis[1-(((5-amino-1H-tetrazolil)imino)metil)]2,2′,4″-metilidintrisfenol (VP-14637, MDT-637), N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-N-metil-3-(6-metil-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-3-il)bencenosulfonamida (P13), 2-((2-((1-(2-aminoetil)piperidin-4-il)amino)-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-6-metilpiridin-3-ol (R170591), 1,4-bis(3-metilpiridin-4-il)-1,4-diazepan (C15), (R)-9b-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobenzoil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1',2':1,2]pirrolo[3,4-c]piridin-5(9bH)-ona (BTA9981), [2,2-bis(docosiloxi-oximetil)propil-5-acetaoamido-3,5-dideoxi-4,7,8,9-tetra-O-(sodio-oxisulfonil)-D-glicero-D-galacto-2-nonulopiranosid]onato (MBX-300), BTA-C286, N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-aminopirrolidin-1-il)-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piperidin-1-carbonil)-4-clorofenil)metanosulfonamida (GS-5806), un nanoanticuerpo anti-RSV (p. ej., ALX-0171 (un nanoanticuerpo trivalente, por ejemplo, los descritos en la publicación de los Estados Unidos núm. 2012/0128669, presentada el 7 de junio de 2010, que se incorpora en la presente descripción como referencia para el propósito limitado de su descripción de nanoanticuerpos), Ablynx) y un inhibidor de fusión de péptidos (tal como un péptido que tiene la secuencia DEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELL (T-67, sec. con núm. de ident.: 1, patente de los Estados Unidos núm. 6,623,741, presentada el 29 de febrero de 2000), y un

péptido que tiene la secuencia FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST (T-118, sec. con núm. de ident.: 2, patente de los Estados Unidos núm. 6,623,741, presentada el 29 de febrero de 2000), y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores. La patente de los Estados Unidos núm. 6,623,741 se incorpora en la presente descripción como referencia con el propósito limitado de su descripción de inhibidores de la fusión de péptidos.

En algunas modalidades, el compuesto (B) puede ser un inhibidor de proteínas N, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Un inhibidor de proteínas N ilustrativo es (S)-1-(2-fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e] [1,4]diazepin-3-il)urea (RSV-604), STP-92 (ARNip distribuido a través de sistemas de suministro basados en nanopartículas, Sirnaomics) e iKT-041 (Inhibikasa), y una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto (B) puede ser un inhibidor de la polimerasa del RSV, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los ejemplos de inhibidores de la polimerasa del RSV incluyen, pero no se limitan a, 6-{4-[(bifenil-2-ilcarbonil) amino]benzoil}-N-ciclopropil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-d][1]benzazepin-2-carboxamida (YM-53403), N-ciclopropil-5-(4-(2-(pirrolidin-1-il)benzamido)benzoil)-5,6,7,10-tetrahidrobenzo[b]ciclopenta[d]azepin-9-carboxamida, 6-(4-(2-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)nicotinamido)benzoil)-N-ciclopropil-5,6-dihidro-4H-benzo[b]tieno[2,3-d]azepin-2-carboxamida, 4-amino-8-(3-{[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]amino}propil)-6,6-dimetil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-1H-imidazo[4,5-h]-isoquinolin-7,9(6H,8H)-diona (núm. reg. CAS 851658-10-1) y 6-(4-(2-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)nicotinamido)benzoil)-N-ciclopropil-5,6-

dihidro-4H-benzo[b]tieno[2,3-d]azepin-2-carboxamida (AZ27), y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores.

En algunas modalidades, el compuesto (B) puede ser un inhibidor de IMPDH, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Una lista no limitante de inhibidores de IMPDH incluye: ribavirin, 5-etinil-1-beta-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida (EICAR), 4-hidroxi-3-beta-D-ribofuranosilpirazol-5-carboxamida (pirazofurin), 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboximidamida (Taribavirin, viramidina), 1,3,4-tiadiazol-2-ilcianamida (LY253963), tetrahidrofuran-3-il-3-(3-(3-metoxi-4-(oxazol-5-il)fenil)ureido)bencilcarbamato (VX-497), ácido (4E)-6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-4-metilhex-4-enoico (ácido micofenólico) y 2-morfolin-4-iletil-(E)-6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1H-2-benzofuran-5-il)-4-metilhex-4-enoato (micofenolato mofetil), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

En algunas modalidades, el compuesto (B) puede ser un interferón, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En la presente descripción se describen ejemplos de interferones. En algunas modalidades, el interferón puede ser un interferón pegilado. En algunas modalidades, el interferón puede ser un interferón tipo 1, por ejemplo, un alfa-interferón (IFN-α). Los alfa-interferones ilustrativos incluyen interferón-alfa-2a pegilado (PEGASYS®), interferón-alfa-2b pegilado (PEG-INTRON®) e interferón alfacon-1 (INFERGEN®). En otras modalidades, el interferón tipo 1 puede ser un beta-interferón (IFN-β). En algunas modalidades, el interferón

puede ser un interferón tipo 2. En otras modalidades, el interferón puede ser un interferón tipo 3, tal como un lambda-interferón (IFN-λ) y lambda interferón pegilado.

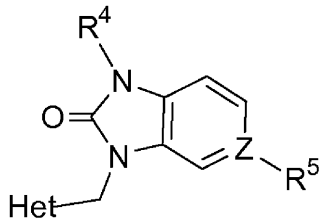
En algunas modalidades, el compuesto (B) puede ser otro compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que inhibe el virus RSV. Los ejemplos de otros compuestos que inhiben el virus RSV incluyen, pero no se limitan a, un oligonucleótido de ARN bicatenario, 5-metil-N-[4-(trifluorometil) fenil]-isoxazol-4-carboxamida (leflumomida), N-(2-cloro-4-metilfenil)-2-((1-(4-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tio)propanamida (JMN3-003), Medi-559, Medi-534, Medi-557, una formulación intratraqueal de CC10 humano recombinante (CG-100), inmunoglobulina humana de título alto (RI-001, ADMA Biologics Inc.) y un mAb no neutralizante contra la proteína G (mAb 131-2G), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. Una lista no limitante de oligonucleótidos de ARN bicatenario incluye ALN-RSV01 (un agente ARNip con la secuencia de cadena codificante (5’ a 3’) GGCUCUUAGCAAAGUCAAGdTdT (sec. con núm. de ident.:3) y la secuencia de cadena no codificante (5’ a 3’) CUUGACUUUGCUAAGAGCCdTdT (sec. con núm. de ident.:4) y ALN-RSV02. En la publicación de los Estados Unidos núm. 2009/0238772, presentada el 15 de diciembre de 2008 (Alnylam Pharmaceuticals) puede consultarse información adicional con respecto a ALN-RSV01 y/o ALN-RSV02.

Otros compuestos para el compuesto (B) incluyen compuestos que pueden estar abarcados por las siguientes fórmulas/compuestos. Para cada una de las/los siguientes fórmulas/compuestos, cada variable se aplica solamente a cada una de las secciones. Por ejemplo, para los compuestos de la fórmula (B1),

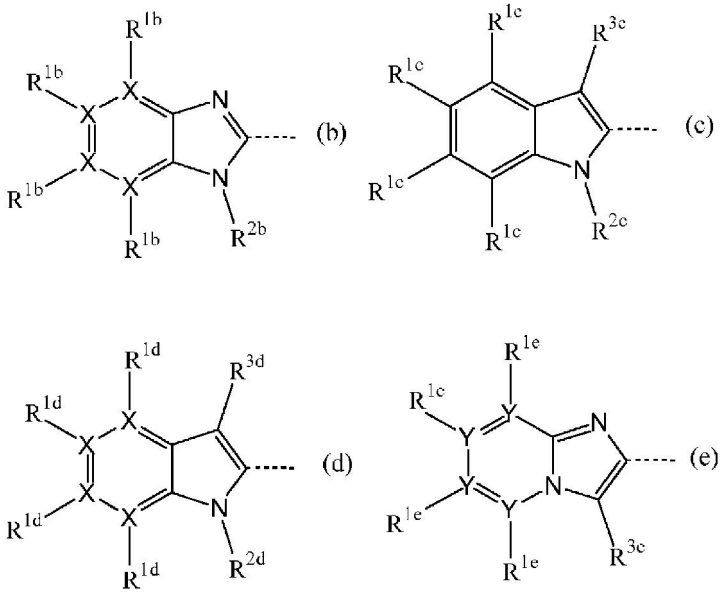
las variables indicadas en los compuestos de la fórmula (B1) se refieren solo a los compuestos de la fórmula (B1) y no a los compuestos de la fórmula (B2) o cualquiera de las demás fórmulas/compuestos provistos en esta sección, a menos que se indique de otra manera.

Compuestos de la fórmula (B1)

Los compuestos de la fórmula general (B1) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2013/186333, publicada el 19 de diciembre de 2013, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B1) tiene la estructura:



o una forma estereoisomérica de esta, en donde: Het puede ser un heterociclo que tiene la fórmula (b), (c), (d) o (e):



cada X puede ser independientemente C o N; siempre que al menos un X sea N; R^{1b} puede estar presente cuando Het tiene la fórmula (b) y X es C; cada R^{1b} puede seleccionarse independientemente de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6, $N(R^6)_2$, $CO(R^7)$, CH_2NH_2, CH_2OH, CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3, OCF_3, $B(OH)_2$ y B(O-alquilo de C_1-$C_6)_2$; R^{1b} está ausente cuando el X al que está unido es N; R^{2b} puede ser $-(CR^8R^9)_m-R^{10b}$; cada R^6 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo de C_1-C_6, $COOCH_3$ y $CONHSO_2CH_3$; cada R^7 puede seleccionarse independientemente de OH, alquiloxi de C_1-C_6, NH_2, $NHSO_2N$(alquilo de C_1-$C_6)_2$, $NHSO_2NHCH_3$, $NHSO_2$(alquilo de C_1-C_6), $NHSO_2$(cicloalquilo de C_3-C_7) y N(alquilo de C_1-$C_6)_2$; cada R^8 y R^9 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo de C_1-C_{10} y cicloalquilo de C_3-C_7; o R^8 y R^9 pueden agruparse para formar un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O; R^{10b} puede seleccionarse de H, R^{11}, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $CONR^8R^9$, $COOR^8$,

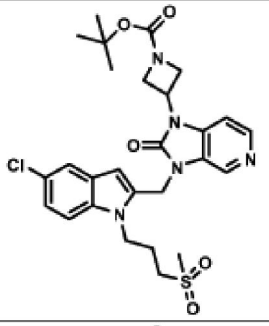
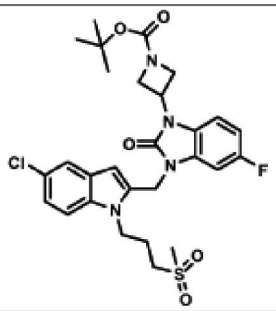
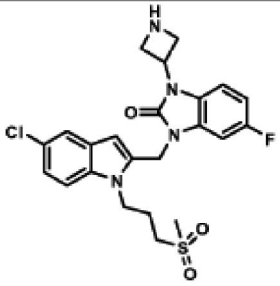
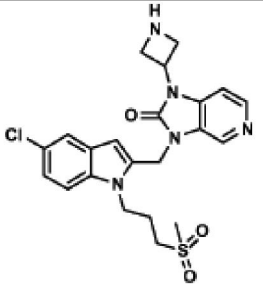
$CON(R^8)SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR^9, $OCOR^8$, O-bencilo, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8, $OCONR^8R^9$, $OCONR^8R^{12}$, $N(R^8)CON(R^8R^9)$, $N(R^8)COOR^{12}$ y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; m puede ser un entero de 2 a 6; R^{11} puede seleccionarse de alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, fenilo, piridinilo y pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; R^{12} puede seleccionarse de fenilo, piridinilo y pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; o R^{12} puede ser alquilo de C_1-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_7; cada uno sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; R^{1c} puede estar presente cuando Het tiene la fórmula (c); cada R^{1c} puede seleccionarse independientemente de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6, $N(R^6)_2$, $CO(R^{7c})$, CH_2NH_2, CH_2OH, CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3, OCF_3, $B(OH)_2$ y B(O-alquilo de C_1-C_6)$_2$; R^{3c} puede seleccionarse de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6 y $CO(R^{7c})$; R^{2c} puede ser $-(CR^8R^9)_m-R^{10c}$; R^{7c} puede seleccionarse de OH, O(alquilo de C_1-C_6), NH_2, $NHSO_2N(C_1$-$C_6)_2$, $NHSO_2NHCH_3$, $NHSO_2$(alquilo de C_1-C_6), $NHSO_2$(cicloalquilo de C_3-C_7), N(alquilo de C_1-$C_6)_2$, NR^8R^9 y NR^9R^{10c}; R^{10c} puede seleccionarse de H, R^{11}, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $C(=NOH)NH_2$, $CONR^8R^9$, $COOR^8$, $CONR^8SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR^9, $OCOR^8$, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; R^{1d} puede estar presente cuando Het tiene la fórmula (d) y X es C; cada R^{1d}

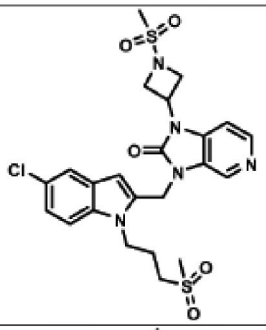
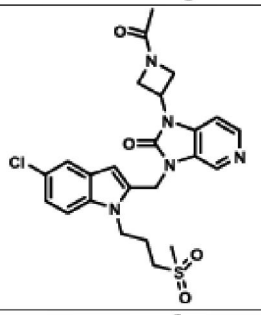
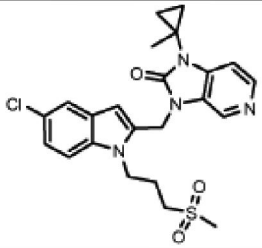
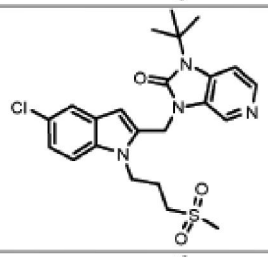
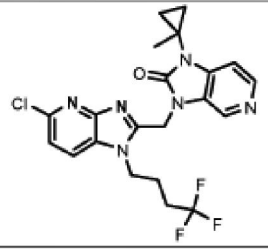
se selecciona independientemente de H, OH, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6, $N(R^6)_2$, $CO(R^7)$, CH_2NH_2, CH_2OH, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3, OCF_3, $B(OH)_2$ y B(O-alquilo de C_1-$C_6)_2$; R^{1d} está ausente cuando el X al que está unido es N; R^{3d} puede seleccionarse de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6 y $CO(R^7)$; R^{2d} puede ser -$(CR^8R^9)_m$-R^{10d}; R^{10d} puede seleccionarse de H, R^{11}, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $CONR^8R^9$, $COOR^8$, $CONR^8SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR_9, $OCOR^8$, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; cada Y puede ser independientemente C o N; R^{1e} puede estar presente cuando Het tiene la fórmula (e) e Y es C; cada R^{1e} puede seleccionarse independientemente de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6, $N(R^6)_2$, $CO(R^7)$, CH_2NH_2, CH_2OH, CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3, OCF_3, $B(OH)_2$ y B(O-alquilo de C_1-$C_6)_2$; R^{1e} está ausente cuando el Y al que está unido es N; R^{3e} puede seleccionarse de H, halógeno, -$(CR^8R^9)_m$-R^{10e}, C≡C-CH_2-R^{10e}, C≡C-R^{10e} y C=C-R^{10e}; R^{10e} puede seleccionarse de H, R^{11}, alquiloxi de C_1-C_6, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $CONR^8R^9$, $COOR^8$, $CON(R^8)SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR^9, $OCOR^8$, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; R^4 puede seleccionarse de terc-butilo, Het^1, arilo, Het^2, $CH(CH_3)(CF_3)$ y cicloalquilo de C_3-C_7 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y alquilo de C_1-C_4; el arilo puede representar fenilo o naftalenilo; dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, alquilo de C_1-C_4, OH, CN, CF_2H, CF_3, CF_30, $CONR^8R^9$, $COOR^8$,

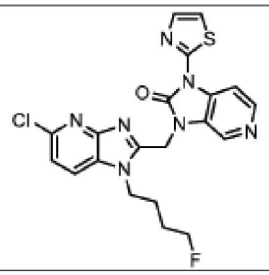
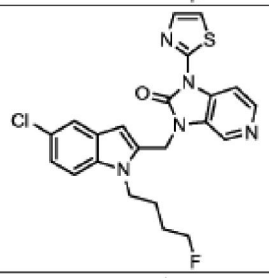
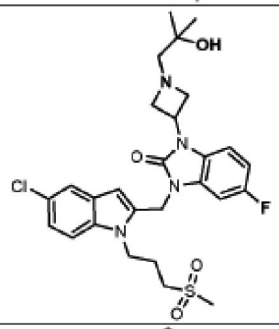
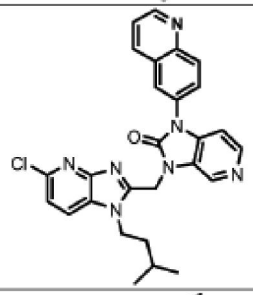
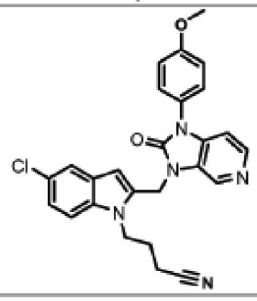
$CON(R^8)SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR^9, $OCOR^8$, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8, $OCONR^8R^9$, $OCONR^8R^{12}$, $N(R^8)CON(R^8R^9)$, $N(R^8)COOR^{12}$; o alquiloxi de C_1-C_4 alquiloxi de C_1-C_4; Het^1 puede representar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, SO_2R^8, alquilcarbonilo de C_1-C_4, CO(arilo), $COHet^2$, alquiloxicarbonilo de C_1-C_4, piridinilo, CF_3, SO_2N(alquilo de C_1-C_4)$_2$, SO_2NH(alquilo de C_1-C_4), (C=O)NH(alquilo de C_1-C_4), (C=S)NH(alquilo de C_1-C_4), alquilo de C_1-C_4 y alquilo de C_1-C_4 sustituido con un hidroxi; o Het^1 puede representar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de O, sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, CF_3, NH(C=O)(alquilo de C_1-C_4), (C=O)NH(alquilo de C_1-C_4) y alquilo de C_1-C_4; o Het representa un heterociclo bicíclico no aromático de 7 a 11 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, SO_2R^8, alquilcarbonilo de C_1-C_4, CO(arilo), $COHet^2$, alquiloxicarbonilo de C_1-C_4, piridinilo, CF_3, SO_2N(alquilo de C_1-C_4)$_2$, SO_2NH(alquilo de C_1-C_4), (C=O)NH(alquilo de C_1-C_4), (C=S)NH(alquilo de C_1-C_4), alquilo de C_1-C_4 y alquilo de C_1-C_4 sustituido con un hidroxi; Het^2 puede representar un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; o un heterociclo bicíclico aromático de 8 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; dicho Het^2

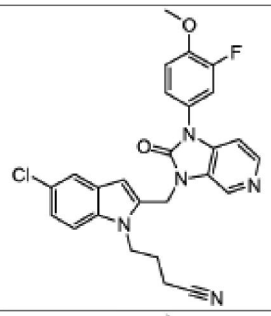
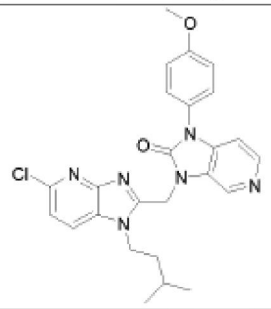
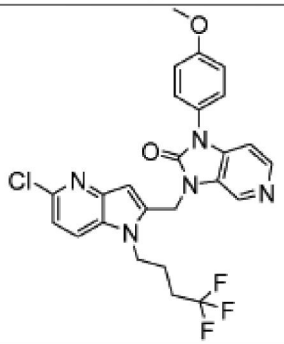
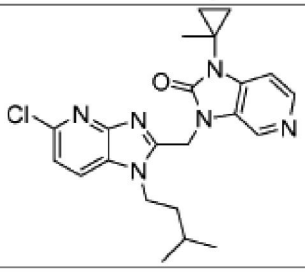
está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, alquilo de C_1-C_4, OH, CN, CF_2H, CF_3, $CONR^8R^9$, $COOR^8$, $CON(R^8)SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR^9, $OCOR^8$, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8, $OCONR^8R^9$, $OCONRV^2$, $N(R^8)CON(R^8R^9)$, $N(R^8)COOR^{12}$; Z puede ser C o N; R^5 está presente cuando Z es C, por lo cual R^5 puede seleccionarse de hidrógeno, CF_3 y halógeno; R^5 está ausente cuando Z es N; o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de esta.

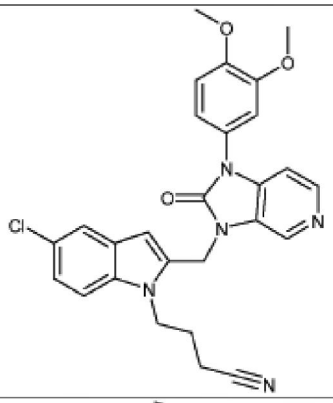
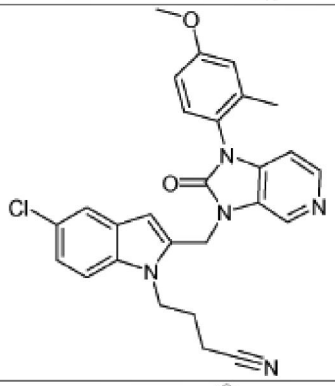
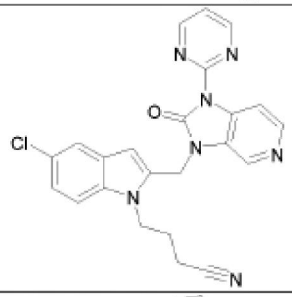
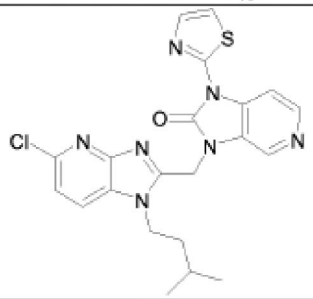
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B1) incluyen:

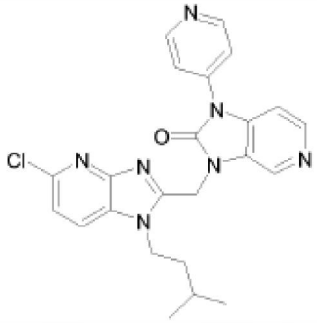
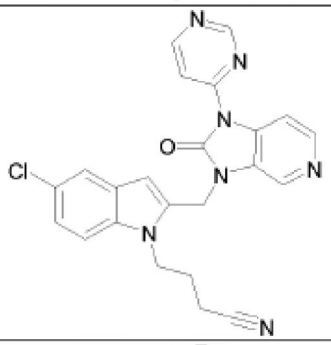
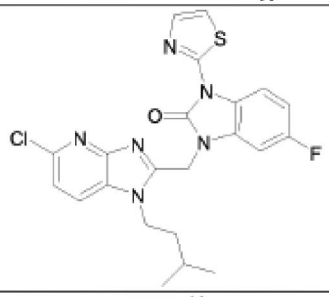
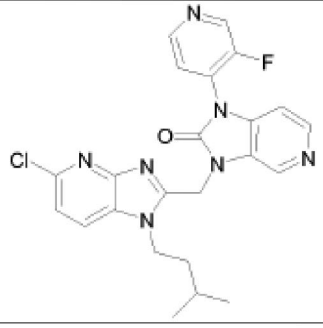
	Estructura
P1	
P2	
P3	 .0.17 CF_3COOH
P4	 .CF_3COOH

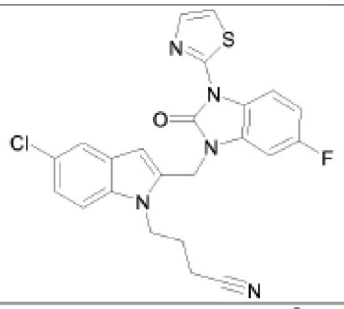
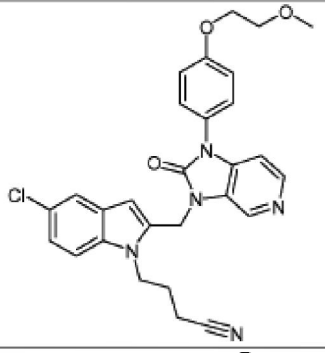
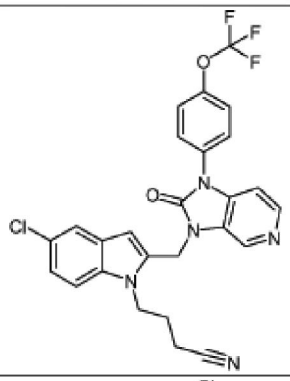
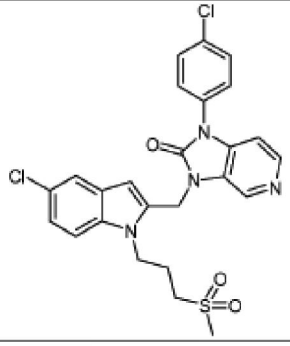
	Estructura
P5	
P6	
P7	
P8	
P9	

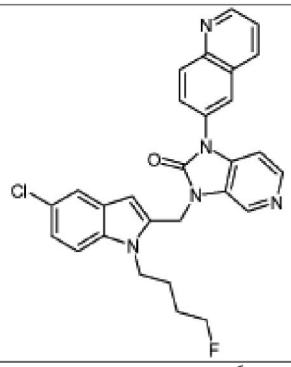
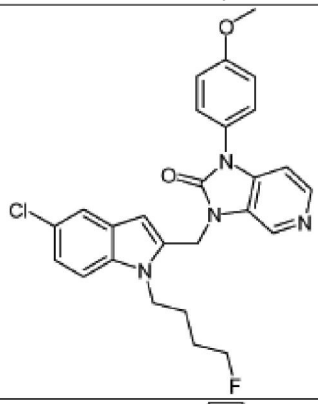
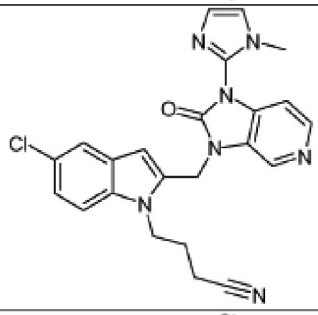
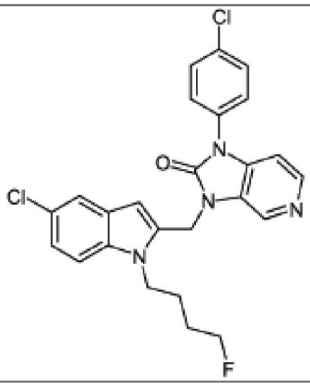
	Estructura
P10	
P11	
P12	
P13	
P14	

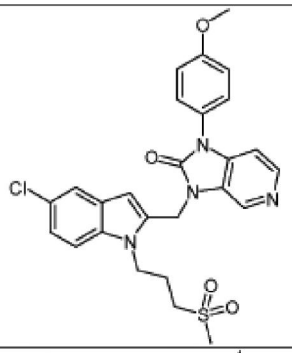
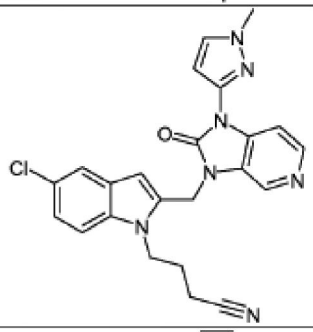
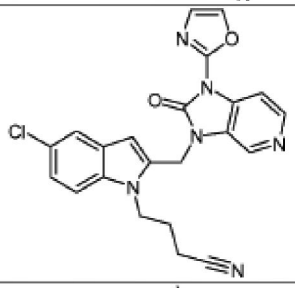
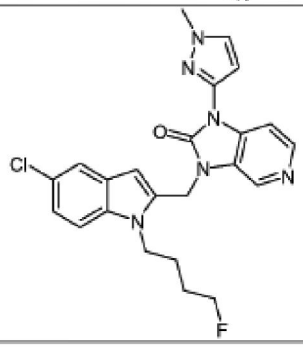
	Estructura
P15	
P16	
P17	
P18	

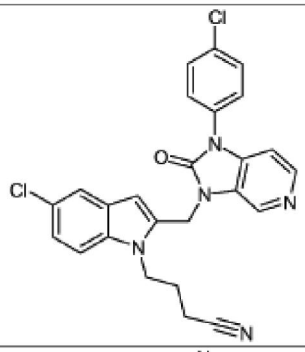
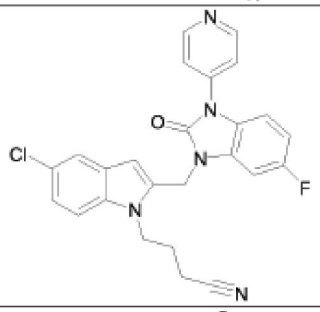
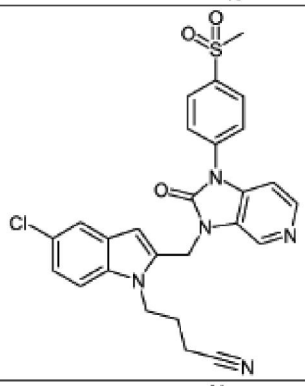
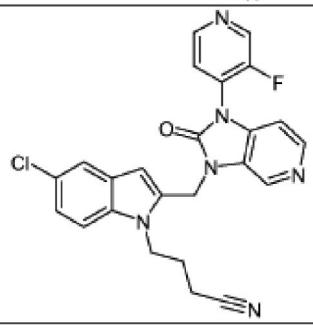
	Estructura
P19	
P20	
P21	
P22	

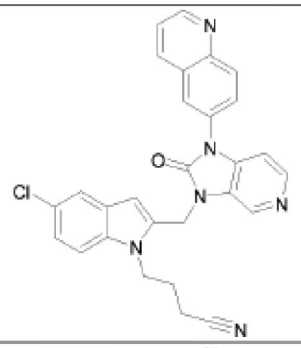
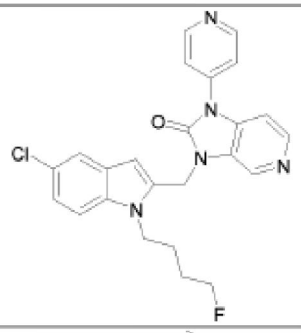
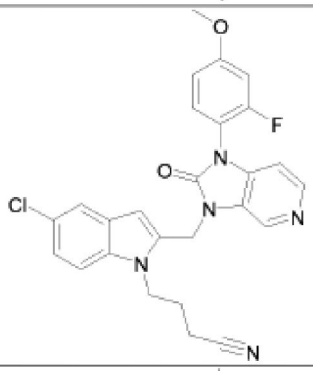
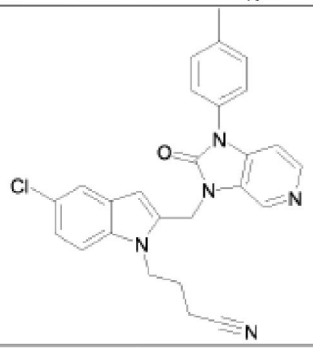
	Estructura
P23	
P24	
P25	
P26	

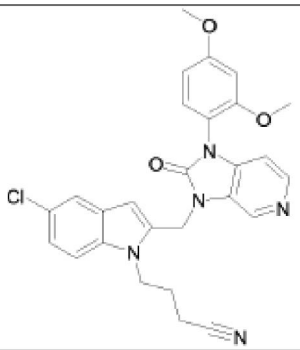
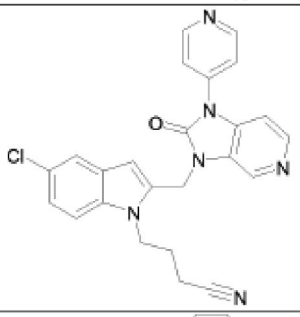
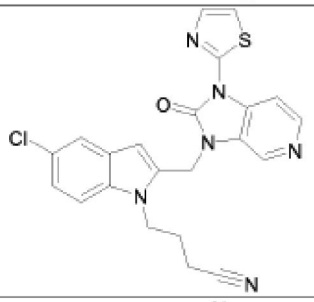
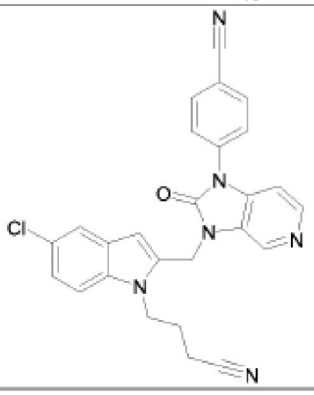
	Estructura
P27	
P28	
P29	
P30	

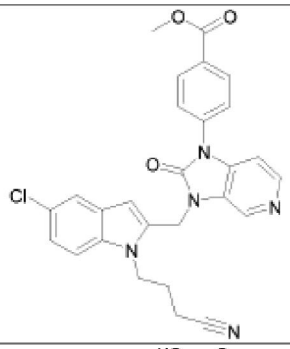
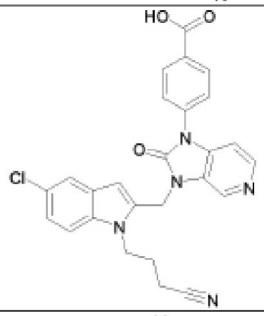
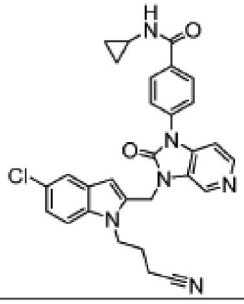
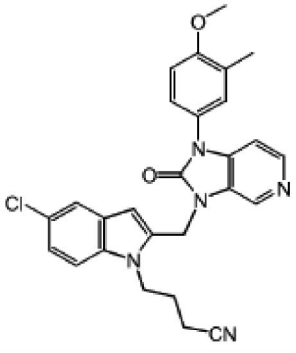
	Estructura
P31	
P32	
P33	
P34	

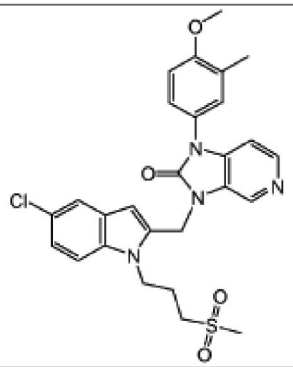
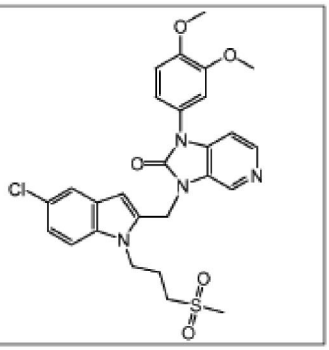
	Estructura
P35	
P36	
P37	
P38	

	Estructura
P39	
P40	
P41	
P42	

	Estructura
P43	
P44	
P45	
P46	

	Estructura
P47	
P48	
P49	
P50	

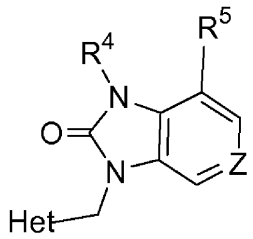
	Estructura
P51	
P52	
P53	
P54	

P55	
P56	

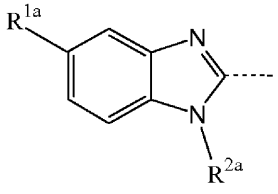
Compuestos de la fórmula (B2)

Los compuestos de la fórmula general (B2) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2013/186332, publicada el 19 de diciembre de

2013, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B2) tiene la estructura:



un tautómero o una forma estereoisomérica de esta, en donde: Het puede ser un heterociclo que tiene la fórmula (a):



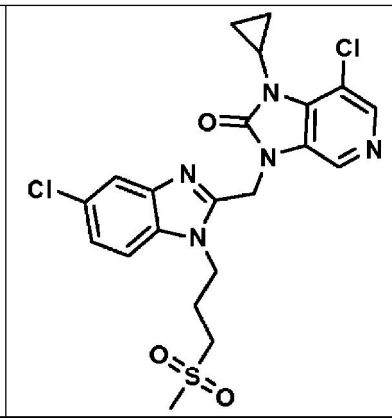
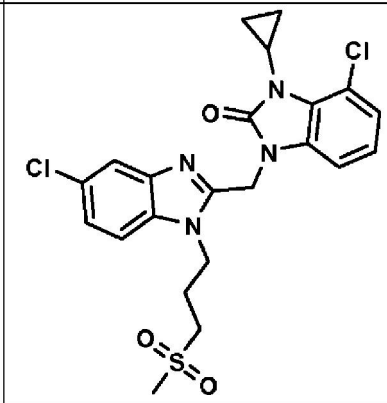
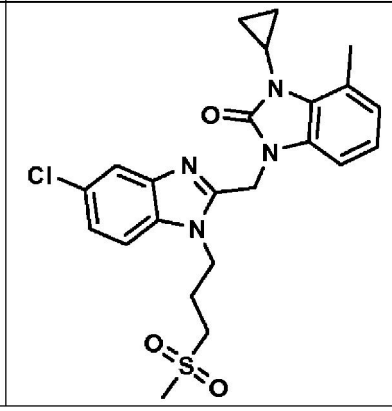
(a)

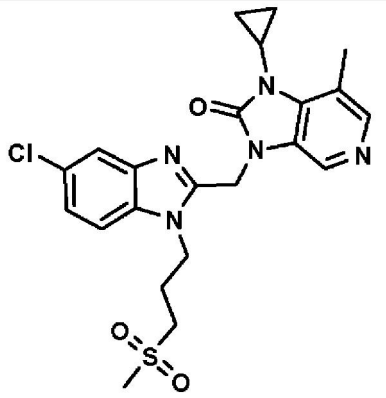
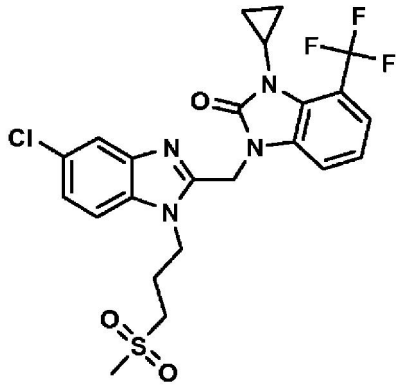
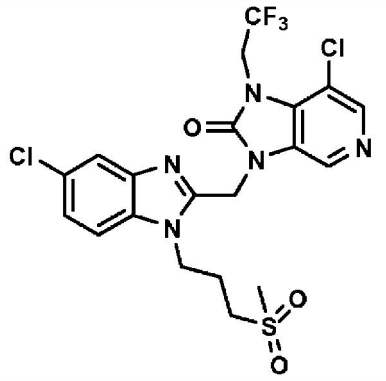
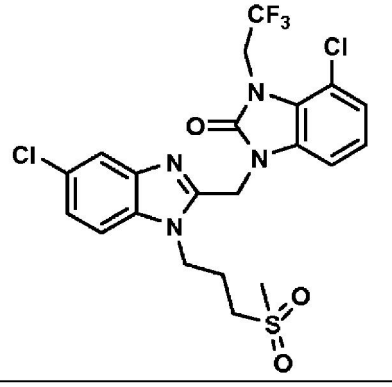
R^{1a} puede ser Br o Cl; R^{2a} puede ser $-(CR^{8a}R^{9a})_n-R^{10a}$; cada R^{8a} y R^{9a} puede seleccionarse independientemente de H, alquilo de C_1-C_{10} y cicloalquilo de C_3-C_7; o R^{8a} y R^{9a} pueden agruparse para formar un anillo alifático de 4 a 6 miembros; en donde el anillo alifático de 4 a 6 miembros contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O; R^{10a} puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, R^{11}, OH, CF_3, CHF_2, F, Cl, SO_2CH_3, SO_2-cicloalquilo de C_3-C_7, $NR^{8a}SO_2R^{8a}$, $SO_2NR^{8a}R^{9a}$, $NR^{8a}SO_2$-cicloalquilo de C_3-C_7, CN, $NR^{8a}R^{9a}$, COOH, $COOR^{8a}$, $CONR^{8a}R^{9a}$, OCO-alquilo de C_1-C_6, $CONR^{8a}SO_2R^{9a}$, $CONR^{8a}SO_2NR^{8a}R^{9a}$, un anillo alifático de 4 a 6 miembros y un anillo aromático de

5 a 6 miembros; en donde el anillo alifático o aromático contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O; R^{11} puede seleccionarse de alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, fenilo, piridinilo y pirazolilo; cada uno sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; n puede ser un entero que tiene un valor de 1 a 6; R^5 puede seleccionarse de alquilo de C_1-C_6, alquiloxi de C_1-C_6, CN, CF_3 y halo; R^4 puede seleccionarse de hidrógeno, terc-butilo, cicloalquilo de C_3-C_7, $CH(CH_3)(CF_3)$, alquenilo de C_2-C_{10}, CH_2CF_3, SO_2CH_3, -CH_2-p-fluorofenilo, arilo, Het^1, Het^2 y cicloalquilo de C_3-C_7 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y alquilo de C_1-C_4; el arilo puede representar fenilo o naftalenilo; dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, OH, CN, CF_2H, CF_3, $CONR^{8a}R^{9a}$, $COOR^{8a}$, $CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$, $CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$, $NR^{8a}R^{9a}$, $NR^{8a}COOR^{9a}$, $OCOR^{8a}$, $NR^{8a}SO_2R^{9a}$, $SO_2NR^{8a}R^{9a}$, SO_2R^{8a}, $OCONR^{8a}R^{9a}$, $OCONR^{8a}R^{11a}$, $N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$, $N(R^{8a})COOR^{11a}$ y alquilo de C_1-C_4; Het^1 puede representar un heterociclo monocíclico no aromático de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; o un heterociclo bicíclico no aromático de 7 a 11 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, SO_2R^{8a} alquilcarbonilo de C_1-C_4, alquiloxicarbonilo de C_1-C_4, CO(arilo), $COHet^2$, piridinilo,

CF_3, SO_2N(alquilo de C_1-C_4)$_2$, SO_2NH(alquilo de C_1-C_4), NH(C=O)(alquilo de C_1-C_4), (C=O)NH(alquilo de C_1-C_4), (C=S)NH(alquilo de C_1-C_4), alquilo de C_1-C_4 y alquilo de C_1-C_4 sustituido con un hidroxi; Het^2 puede representar un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; o un heterociclo bicíclico aromático de 8 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; dicho Het^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, OH, CN, CF_2H, CF_3, $CONR^{8a}R^{9a}$, $COOR^{8a}$, $CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$, $CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$, $NR^{8a}R^{9a}$, $NR^{8a}COOR^{9a}$, $OCOR^{8a}$, $NR^{8a}SO_2R^{9a}$, $SO_2NR^{8a}R^{9a}$, SO_2R^{8a}, $OCONR^{8a}R^{9a}$, $OCONR^{8a}R^{11a}$, $N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$, $N(R^{8a})COOR^{11a}$ y alquilo de C_1-C_4; R^{11a} puede seleccionarse de fenilo, piridinilo y pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; o R^{11a} puede ser alquilo de C_1-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_7; cada uno sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; Z puede ser CH o N; o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de esta.

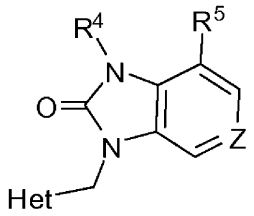
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B2) incluyen:

P1	
P2	
P3	

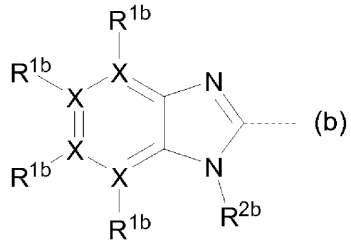
P4	
P5	
P6	
P7	

Compuestos de la fórmula (B3)

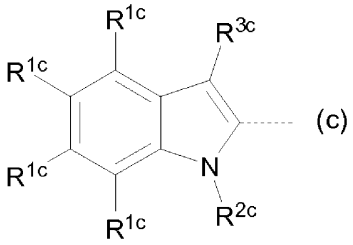
Los compuestos de la fórmula general (B3) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2013/186335, publicada el 19 de diciembre de 2013, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B3) tiene la estructura:



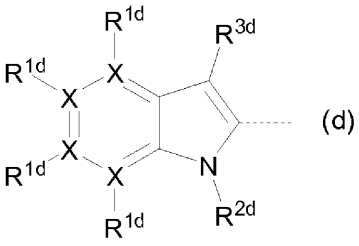
un tautómero o una forma estereoisomérica de esta, en donde: Het puede ser un heterociclo que tiene la fórmula (b), (c), (d) o (e):



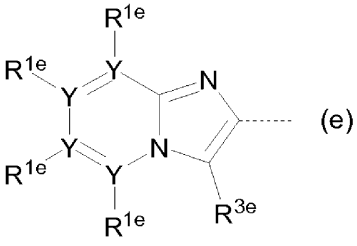
(b)



(c)



(d)



(e)

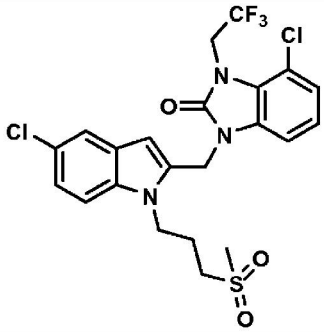
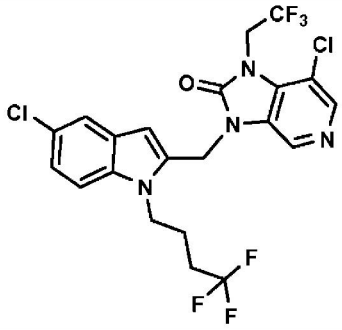
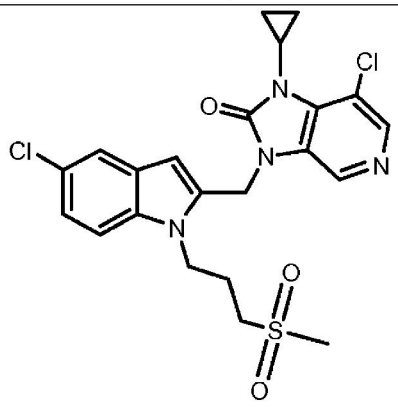
cada X puede ser independientemente C o N; siempre que al menos un X sea N; R^{1b} puede estar presente cuando Het tiene la fórmula (b) y X es C; cada R^{1b} puede seleccionarse independientemente de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6, $N(R^6)_2$, $CO(R^7)$, CH_2NH_2, CH_2OH, CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3, OCF_3, $B(OH)_2$ y B(O-alquilo de C_1-$C_6)_2$; R^{1b} puede estar ausente cuando el X al que está unido es N; R^{2b} puede ser $-(CR^8R^9)_m-R^{10b}$; cada R^6 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo de C_1-C_6, $COOCH_3$ y $CONHSO_2CH_3$; cada R^7 puede seleccionarse independientemente de OH, alquiloxi de C_1-C_6, NH_2, $NHSO_2N$(alquilo de C_1-$C_6)_2$, $NHSO_2NHCH_3$, $NHSO_2$(alquilo de C_1-C_6), $NHSO_2$(cicloalquilo de C_3-C_7) y N(alquilo de C_1-$C_6)_2$; cada R^8 y R^9 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo de C_1-C_6 y cicloalquilo de C_3-C_7; o R^8 y R^9 pueden agruparse para formar un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O; R^{10b} puede seleccionarse de H, R^{11}, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $CONR^8R^9$, $COOR^8$, $CON(R^8)SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR^9, $OCOR^8$, O-bencilo, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8, $OCONR^8R^9$, $OCONR^8R^{12}$, $N(R^8)CON(R^8R^9)$, $N(R^8)COOR^{12}$ y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; R^{11} puede seleccionarse de alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, fenilo, piridinilo y pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; R^{12} puede seleccionarse de fenilo, piridinilo y pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado

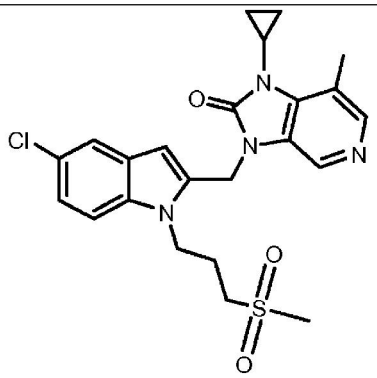
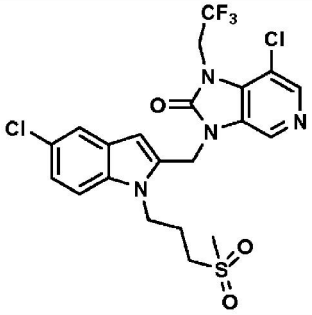
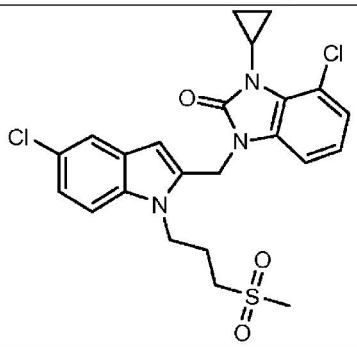
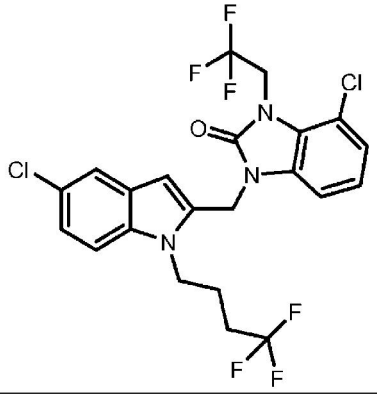
independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; o R^{12} puede ser alquilo de C_1-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_7; cada uno sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; m puede ser un entero de 2 a 6; R^{1c} puede estar presente cuando Het tiene la fórmula (c); cada R^{1c} puede seleccionarse independientemente de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6, $N(R^6)_2$, $CO(R^{7c})$, CH_2NH_2, CH_2OH, CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3, OCF_3, $B(OH)_2$ y B(O-alquilo de C_1-C_6)$_2$; R^{3c} puede seleccionarse de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6 y $CO(R^{7c})$; R^{2c} puede ser $-(CR^8R^9)_m-R^{10c}$; R^{7c} puede seleccionarse de OH, O(alquilo de C_1-C_6), NH_2, $NHSO_2N$(alquilo de C_1-C_6)$_2$, $NHSO_2NHCH_3$, $NHSO_2$(alquilo de C_1-C_6), $NHSO_2$(cicloalquilo de C_3-C_7), N(alquilo de C_1-C_6)$_2$, NR^8R^9 y NR^9R^{10c}; R^{10c} puede seleccionarse de H, R^{11}, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $C(=NOH)NH_2$, $CONR^8R^9$, $COOR^8$, $CONR^8SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR^9, $OCOR^8$, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; R^{1d} puede estar presente cuando Het tiene la fórmula (d) y X es C; cada R^{1d} puede seleccionarse independientemente de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6, $N(R^6)_2$, $CO(R^7)$, CH_2NH_2, CH_2OH, CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3, OCF_3, $B(OH)_2$ y B(O-alquilo de C_1-C_6)$_2$; R^{1d} está ausente cuando el X al que está unido es N; R^{3d} puede seleccionarse de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6 y $CO(R^7)$; R^{2d} puede ser $-(CR^8R^9)_m-R^{10d}$; R^{10d} puede seleccionarse de H,

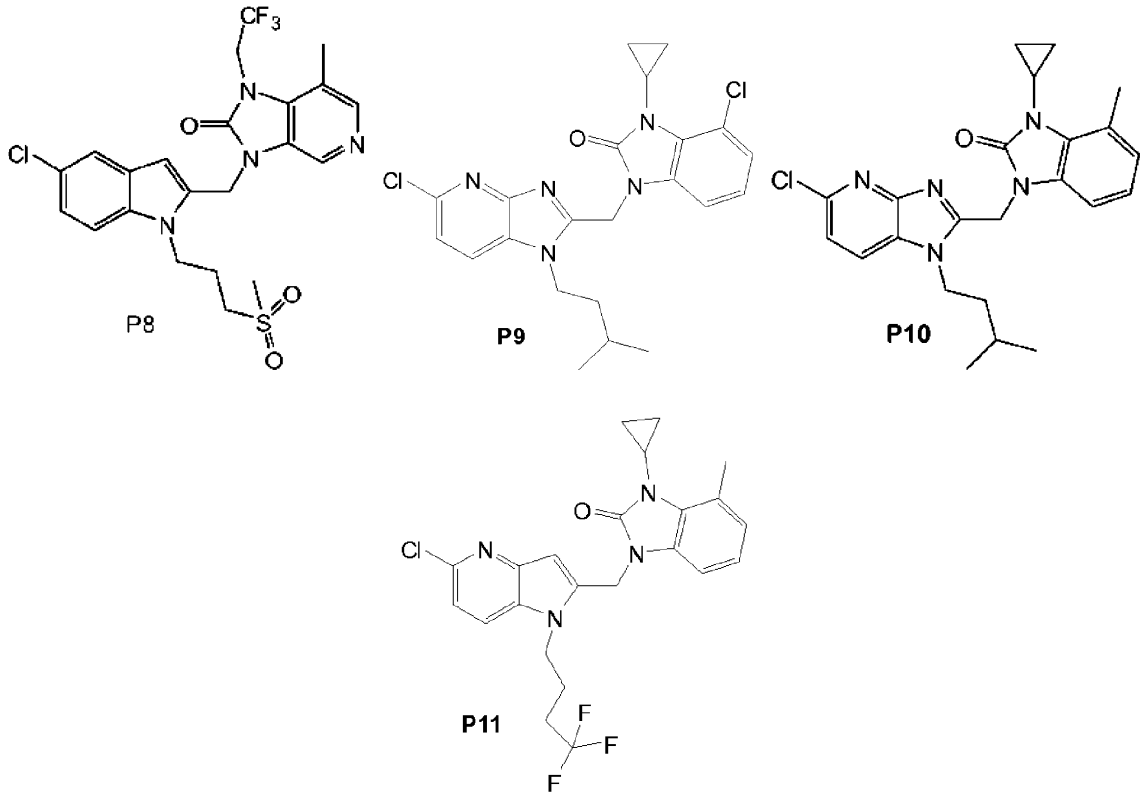
R^{11}, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $CONR^8R^9$, $COOR^8$, $CONR^8SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR^9, $OCOR^8$, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; cada Y puede ser independientemente C o N; R^{1e} puede estar presente cuando Het tiene la fórmula (e) e Y es C; cada R^{1e} puede seleccionarse independientemente de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6, $N(R^6)_2$, $CO(R^7)$, CH_2NH_2, CH_2OH, CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3, OCF_3, $B(OH)_2$ y B(O-alquilo de C_1-$C_6)_2$; R^{1e} está ausente cuando el Y al que está unido es N; R^{3e} puede seleccionarse de H, halógeno, $-(CR^8R^9)_m-R^{10e}$, $C\equiv C-CH_2-R^{10e}$, $C\equiv C-R^{10e}$ y $C=C-R^{10e}$; R^{10e} puede seleccionarse de H, R^{11}, alquiloxi de C_1-C_6, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $CONR^8R^9$, $COOR^8$, $CON(R^8)SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR^9, $OCOR^8$, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8 y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; R^5 puede seleccionarse de alquilo de C_1-C_6, alquiloxi de C_1-C_6, CN, CF_3 y halógeno; R^4 puede seleccionarse de hidrógeno, cicloalquilo de C_3-C_7, terc-butilo, alquenilo de C_2-C_{10}, CH_2CF_3, $CH(CH_3)(CF_3)$, SO_2CH_3, $-CH_2$-p-fluorofenilo, arilo, Het^1, Het^2 y cicloalquilo de C_3-C_7 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo y alquilo C_1-C_4; el arilo puede representar fenilo o naftalenilo; dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, alquilo de C_1-C_4, OH, CN, CF_2H, CF_3, $CONR^8R^9$, $COOR^8$, $CON(R^8)SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR^9, $OCOR^8$, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8, $OCONR^8R^9$, $OCONR^8R^{12}$, $N(R^8)CON(R^8R^9)$,

$N(R^8)COOR^{12}$; Het^1 puede representar un heterociclo monocíclico no aromático de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; o un heterociclo bicíclico no aromático de 7 a 11 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, SO_2R, alquilcarbonilo de C_1-C_4, CO(arilo), $COHet^2$, alquiloxicarbonilo de C_1-C_4, piridinilo, CF_3, SO_2N(alquilo de C_1-C_4)$_2$, SO_2NH(alquilo de C_1-C_4), NH(C=O)(alquilo de C_1-C_4), (C=O)NH(alquilo de C_1-C_4), (C=S)NH(alquilo de C_1-C_4) y alquilo de C_1-C_4; Het^2 puede representar un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; o un heterociclo bicíclico aromático de 8 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; dicho Het^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, alquilo de C_1-C_4, OH, CN, CF_2H, CF_3, CONRV, $COOR^8$, $CON(R^8)SO_2R^9$, $CON(R^8)SO_2N(R^8R^9)$, NR^8R^9, NR^8COOR^9, $OCOR^8$, $NR^8SO_2R^9$, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^8, $OCONR^8R^9$, $OCONR^8R^{12}$, $N(R^8)CON(R^8R^9)$ y $N(R^8)COOR^{12}$; Z puede ser CH o N; o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de esta.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B3) incluyen:

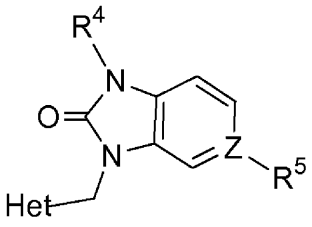
P1	
P2	
P3	

P4	
P5	
P6	
P7	

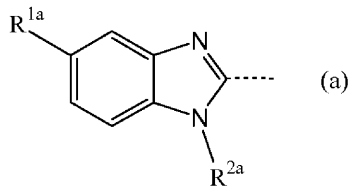


Compuestos de la fórmula (B4)

Los compuestos de la fórmula general (B4) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2013/186334, publicada el 19 de diciembre de 2013, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B4) tiene la estructura:



o una forma estereoisomérica de esta, en donde: Het puede ser un heterociclo que tiene la fórmula (a):



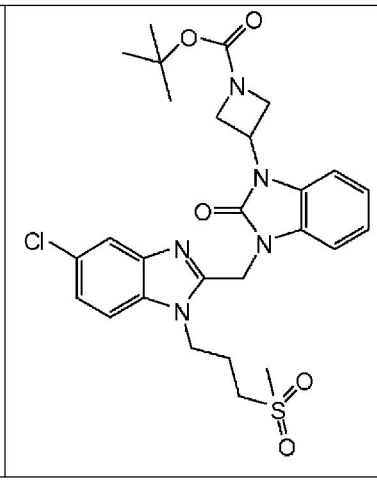
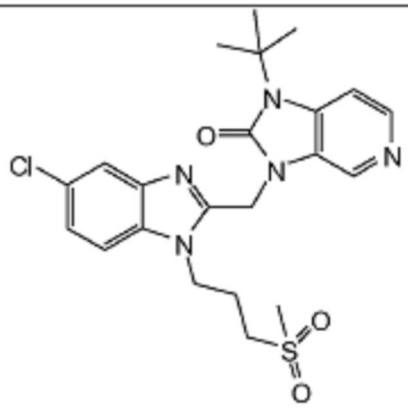
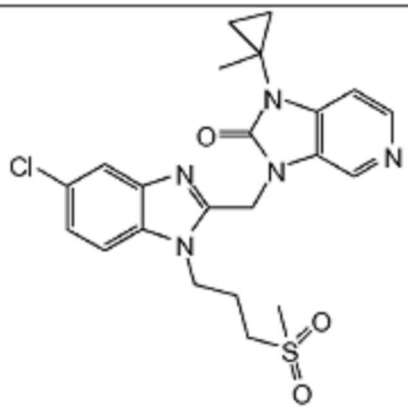
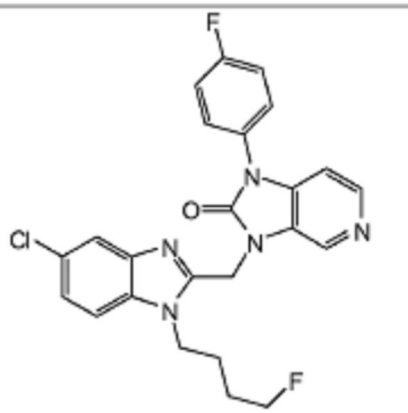
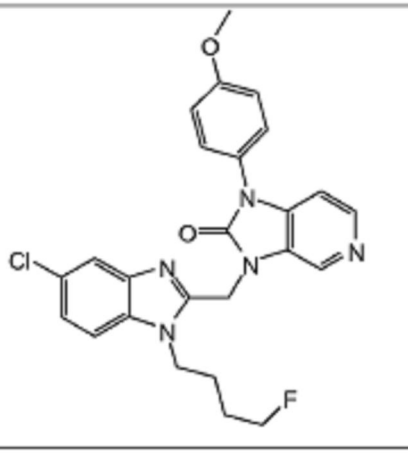
(a)

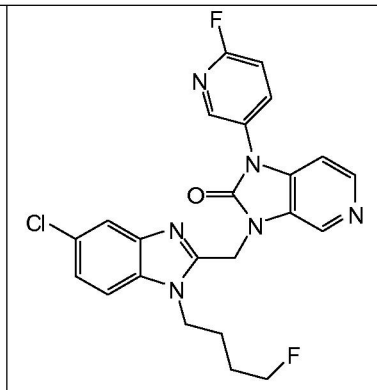
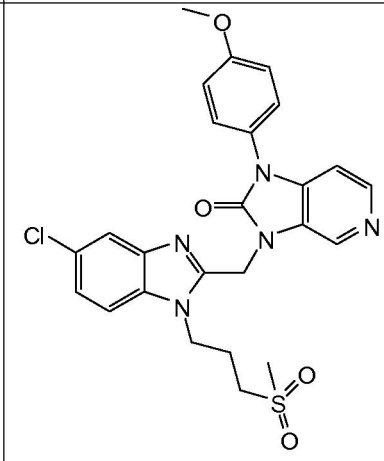
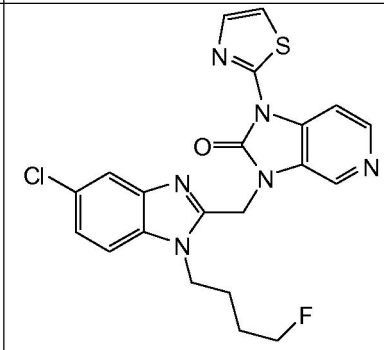
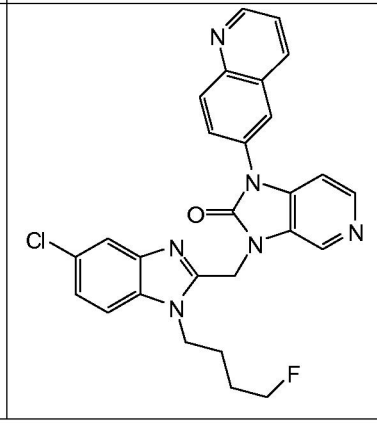
R^{1a} puede ser Br o Cl; R^{2a} puede ser $-(CR^{8a}R^{9a})_n-R^{10a}$; cada R^{8a} y R^{9a} puede seleccionarse independientemente de H, alquilo de C_1-C_{10} y cicloalquilo de C_3-C_7; o R^{8a} y R^{9a} pueden agruparse para formar un anillo alifático de 4 a 6 miembros; en donde el anillo alifático de 4 a 6 miembros contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O; R^{10a} puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, R^{11}, OH, CF_3, CHF_2, F, Cl, SO_2CH_3, SO_2-cicloalquilo de C_3-C_7, $NR^{8a}SO_2R^{8a}$, $SO_2NR^{8a}R^{9a}$, $NR^{8a}SO_2$-cicloalquilo de C_3-C_7, CN, $NR^{8a}R^{9a}$, COOH, $COOR^{8a}$, $CONR^{8a}R^{9a}$, OCO-alquilo de C_1-C_6, $CONR^{8a}SO_2R^{9a}$, $CONR^{8a}SO_2NR^{8a}R^{9a}$, un anillo alifático de 4 a 6 miembros y un anillo aromático de 5 a 6 miembros; en donde el anillo alifático o aromático contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O; R^{11} puede seleccionarse de alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, fenilo, piridinilo y pirazolilo; cada uno sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; n puede ser un entero que tiene un valor de 1 a 6; R^4 puede seleccionarse de terc-butilo, $CH(CH_3)(CF_3)$, arilo, Het^1, Het^2 y cicloalquilo de C_3-C_7 sustituido con uno o más sustituyentes

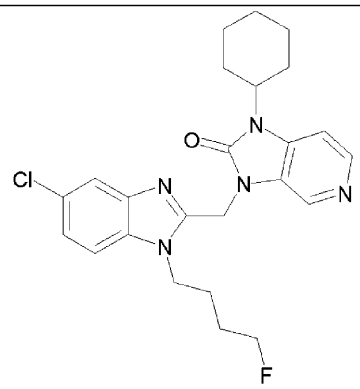
seleccionados de halo y alquilo C_1-C_4; arilo representa fenilo o naftalenilo; dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, OH, CN, CF_2H, CF_3, $CONR^{8a}R^{9a}$, $COOR^{8a}$, $CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$, $CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$, $NR^{8a}R^{9a}$, $NR^{8a}COOR^{9a}$, $OCOR^{8a}$, $NR^{8a}SO_2R^{9a}$, $SO_2NR^{8a}R^{9a}$, SO_2R^{8a}, $OCONR^{8a}R^{9a}$, $OCONR^{8a}R^{11b}$, $N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$, $N(R^{8a})COOR^{11b}$ y alquilo de C_1-C_4; Het^1 puede representar un heterociclo monocíclico no aromático de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; o un heterociclo bicíclico no aromático de 7 a 11 miembros que contiene uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; dicho Het^1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, SO_2R^{8a} alquilcarbonilo de C_1-C_4, alquiloxicarbonilo de C_1-C_4, CO(arilo), $COHet^2$, piridinilo, CF_3, SO_2N(alquilo de C_1-C_4)$_2$, SO_2NH(alquilo de C_1-C_4), NH(C=O)(alquilo de C_1-C_4), (C=O)NH(alquilo de C_1-C_4), (C=S)NH(alquilo de C_1-C_4), alquilo de C_1-C_4 y alquilo de C_1-C_4 sustituido con un hidroxi; Het^2 puede representar un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; o un heterociclo bicíclico aromático de 8 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de O, S y N; dicho Het^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, alquiloxi de C_1-C_4, OH, CN, CF_2H, CF_3, $CONR^{8a}R^{9a}$, $COOR^{8a}$, $CON(R^{8a})SO_2R^{9a}$, $CON(R^{8a})SO_2N(R^{8a}R^{9a})$, $NR^{8a}R^{9a}$, $NR^{8a}COOR^{9a}$,

$OCOR^{8a}$, $NR^{8a}SO_2R^{9a}$, $SO_2NR^{8a}R^{9a}$, SO_2R^{8a}, $OCONR^{8a}R^{9a}$, $OCONR^{8a}R^{11b}$, $N(R^{8a})CON(R^{8a}R^{9a})$, $N(R^{8a})COOR^{11b}$ y alquilo de C_1-C_4; R^{11b} puede seleccionarse de fenilo, piridinilo y pirazolilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; o R^{11b} puede ser alquilo de C_1-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_7; cada uno sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 y halógeno; Z puede ser C o N; R^5 está presente cuando Z es C, por lo cual R^5 puede seleccionarse de hidrógeno, CF_3 y halógeno; R^5 está ausente cuando Z es N; o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un solvato de esta.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B4) incluyen:

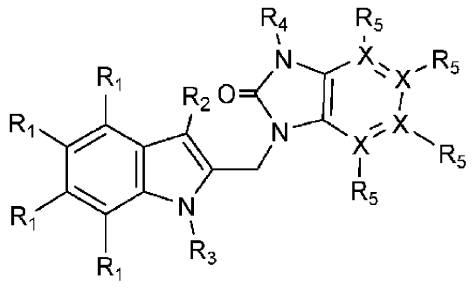
P1	
P2	
P3	
P4	
P5	

P6	
P7	
P8	
P9	

P10	

Compuestos de la fórmula (B5)

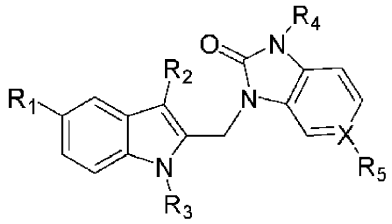
Los compuestos de la fórmula general (B5) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2012/080447, publicada el 21 de junio de 2012, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B5) tiene la estructura:

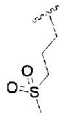
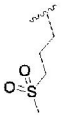
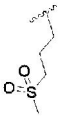
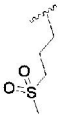
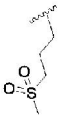
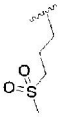


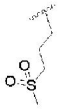
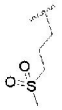
o un profármaco, N-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o una forma estereoquímicamente isomérica de esta, en donde: cada X puede ser independientemente C o N; R_1 puede seleccionarse de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alcoxi de C_1-C_6, $N(R_6)_2$, $CO(R_7)$, CH_2NH_2, CH_2OH, CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3, OCF_3 y $B(OH)_2$; $B(O\text{-alquilo de } C_1\text{-}C_6)_2$; R_2 puede seleccionarse de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6 y $CO(R_7)$; R_3 puede ser $–(CR_8R_9)_m\text{-}R_{10}$; R_4 puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_{10}, cicloalquilo de C_3-C_7, alquenilo de C_2-C_{10}, $SO_2\text{-}R_8$, CH_2CF_3, SO_2CH_3 o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; R_5 está presente cuando X es C, y puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alcoxi de C_1-C_6, $CO(R_7)$, CF_3 y halógeno; R_5 está ausente cuando X es N; R_6 puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, $COOCH_3$, y

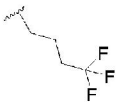
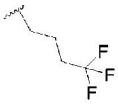
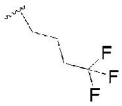
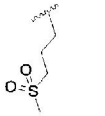
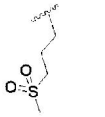
$CONHSO_2CH_3$; R_7 puede seleccionarse de OH, O(alquilo de C_1-C_6), NH_2, $NHSO_2N$(alquilo de C_1-$C_6)_2$, $NHSO_2NCH_3$, $NHSO_2$(alquilo de C_1-C_6), $NHSO_2$(cicloalquilo de C_3-C_7) y N(alquilo de C_1-$C_6)_2$, NR_8R_9, NR_9R_{10}; n puede ser un entero de 2 a 6; cada R_8 y R_9 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo de C_1-C_{10}, cicloalquilo de C_3-C_7, o R_8 y R_9 pueden agruparse para formar un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S, O; R_{10} puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $C(=NOH)NH_2$, $CONR_8R_9$, $COOR_8$, $CONR_8SO_2R_9$, $CON(R_8)SO_2N(R_8R_9)$, NR_8R_9, NR_8COOR_9, $OCOR_8$, $NR_8SO_2R_9$, $SO_2NR_8R_9$, SO_2NR_8 o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

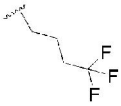
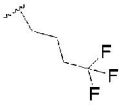
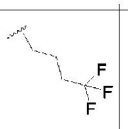
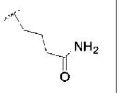
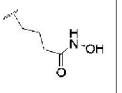
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B5) incluyen:

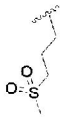
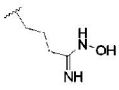
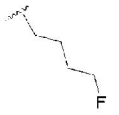
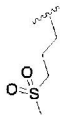
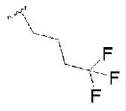


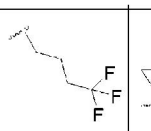
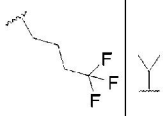
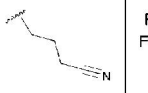
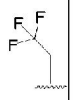
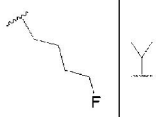
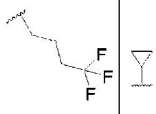
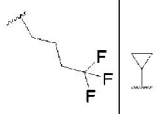
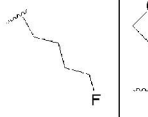
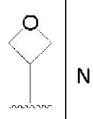
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P20	F	H			N
P21	Br	H			C-H
P22	F	H			N
P23	CF_3	H			N
P24	H	H			N
P25	H	H			N

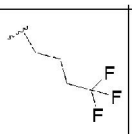
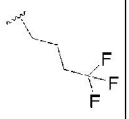
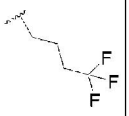
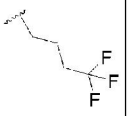
P26	F	H			C-H
P27	F	H			C-F
P28	H	H			C-H
P29	F	H			N
P30	Cl	H			N
P31	Br	H			C-H
P32	Br	H			N
P33	Cl	H			N

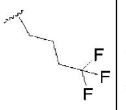
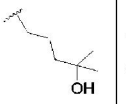
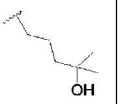
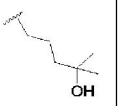
P34	F	H			C-H
P35	Cl	H			C-H
P36	Cl	H			N
P37	Cl	H			C-F
P38	Cl	H			C-H
P39	Cl	H			C-F
P40	Cl	H			C-H
P41	F	H			C-OCH3

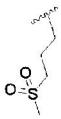
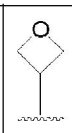
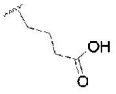
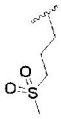
P42	Cl	H			C-H
P43	CN	H			N
P44	Cl	H			C-CONHMe
P45	Br	H			N
P46	H	H			N
P47	H	H			N
P48	Cl	H			N
P49	Cl	H			N

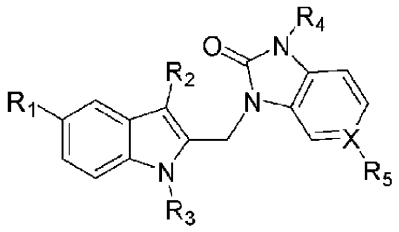
P50	Cl	H			C-F
P51	Cl	H			N
P52	Cl	H			N
P53	Cl	COOH			N
P54	Cl	CONH2			N
P55	Cl	H			N
P57	Cl	H			N
P58	Cl	H			N

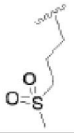
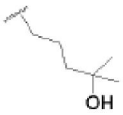
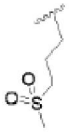
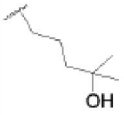
P59	Cl	COOH			N
P60	Cl	COOH			C-F
P61	Cl	CONH2			N
P62	Cl	H			N
P63	Cl	CONH2			C-F
P64	Cl	CONH Me			N
P65	Cl	CONH2			C-F
P66	Cl	H			N

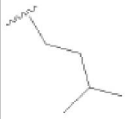
P67	Cl	H			N
P68	Cl	CONHcyclopropyl			N
P69	Cl	CONHMe			N
P70	Cl	$CONH_2$			N

P71	CN	H			C-H
P72	Cl	H			N
P73	Cl	H			N
P74	Cl	H			N

P75	Cl	H			C-F
P79	Cl	H			C-F
P80	Cl	H			N
P81	Cl	H			C-H

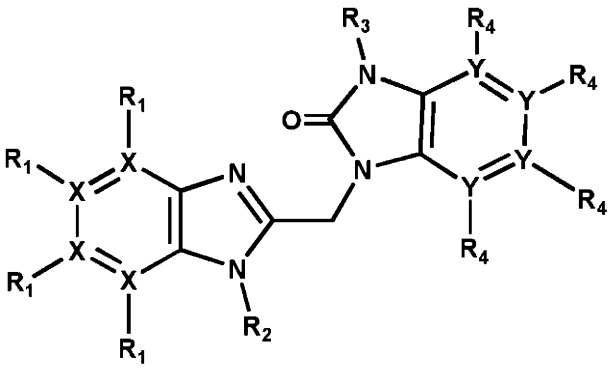


	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P82 P83 P84	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P85 P86 P87	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P88 P89 P90	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P91 P92 P93	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P94 P95 P96	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P97 P98 P99	Cl	$CONH_2$			N CH CF

P100 P101 P102	Cl	$CONH_2$			N CH CF
P103 P104 P105	Cl	$CONH_2$			N CH CF

Compuestos de la fórmula (B6)

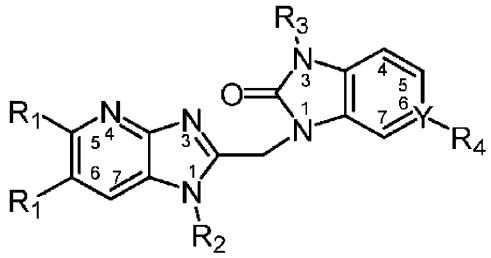
Los compuestos de la fórmula general (B6) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2012/080449, publicada el 21 de junio de 2012, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B6) tiene la estructura:



o un profármaco, N-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o una forma estereoquímicamente isomérica de esta, en donde: cada X puede ser independientemente C o N; al menos un X = N; cada Y puede ser independientemente C o N; R_1 está presente cuando X = C, y R_1 puede seleccionarse de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alcoxi de C_1-C_6, $N(R_5)_2$, $CO(R_6)$, CH_2NH_2, CH_2OH, CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3,

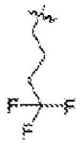
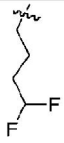
OCF_3 y $B(OH)_2$; $B(O\text{-alquilo de } C_1\text{-}C_6)_2$; R_1 está ausente cuando X = N; R_2 puede ser $–(CR_7R_8)_m\text{-}R_9$; R_3 puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_{10}, cicloalquilo de C_3-C_7, alquenilo de C_2-C_{10}, $SO_2\text{-}R_7$; CH_2CF_3, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; R_4 puede estar presente cuando Y es C y se selecciona de H, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, $CO(R_7)$, $COO(R_7)$, CF_3 y halógeno, R_5 puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, $COOCH_3$ y $CONHSO_2CH_3$; R_6 puede seleccionarse de OH, O(alquilo de C_1-C_6), NH_2, $NHSO_2N(\text{alquilo de } C_1\text{-}C_6)_2$, $NHSO_2NHCH_3$, $NHSO_2(\text{alquilo de } C_1\text{-}C_6)$, $NHSO_2(\text{cicloalquilo de } C_3\text{-}C_7)$ y $N(\text{alquilo de } C_1\text{-}C_6)_2$; cada R_7 y R_8 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo de C_1-C_{10}, cicloalquilo de C_3-C_7, o R_7 y R_8 pueden agruparse para formar un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S, O; R_9 puede seleccionarse de H, R_{10}, alquilo de C_1-C_6, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $CONR_7R_8$, $COOR_7$, $CON(R_7)SO_2R_8$, $CON(R_7)SO_2N(R_7R_8)$, NR_7R_8, NR_7COOR_8, $OCOR_7$, O-bencilo, $NR_7SO_2R_8$, $SO_2\ R_7R_8$, SO_2R_7, $OCONR_7R_8$, $OCONR_7R_{10}$, $N(R_7)CON(R_7R_8)$, $N(R_7)COOC$; ftalimido, 2-metil-benzotiofen(1,1)dióxido, o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; n puede ser un entero de 2 a 6; R_{10} puede seleccionarse de alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, fenilo, piridina o pirazol, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de CF_3, CH_3, OCH_3, OCF_3 o halógeno.

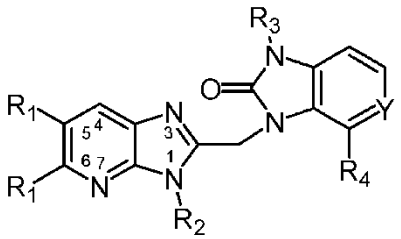
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B6) incluyen:



Nº	Nombre	C_5-R_1	C_6-R_1	R_2	R_3	Y-R_4
1	3-((5-cloro-1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2il) metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-Cl	C-H			N
2	3-((5-cloro-1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil) -1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-Cl	C-H			N
3	pivalato de 4-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo [4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il) metil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1il) butilo	C-Cl	C-H			N
4	1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazo-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			C-H
5	1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			N
6	3-((5-cloro-1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-ciclopropil-5-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2 (3*H*)-ona	C-Cl	C-H			C-F

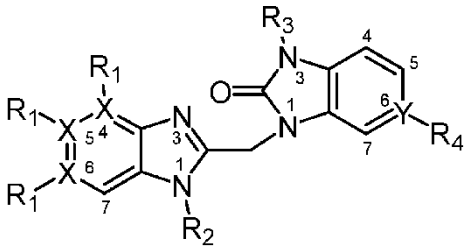
7	1-ciclopropil-3-((1-(3-(metilsulfenil) propil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			N
8	1-ciclopropil-5-fluoro-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			C-F
9	3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			N
10	1-ciclopropil-3-((1-(3-(metoxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			N
11	1-ciclopropil-3-((1-(3-(fluoropropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			N
12	3-((1-(3-metoxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			N
13	3-((5-cloro-1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-3-ciclopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona	C-Cl	C-H			C-H
14	3-((5-cloro-1-(4-hidroxibutil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-Cl	C-H			N
15	1-ciclopropil-5-fluoro-3-((1-(3-metoxipropil)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			C-F

39	3-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3*H*)-ona	C-Cl	C-H			N
40	3-((5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) metil)-1-ciclopropil-1H-imidazo [4,5-b]piridin-2(3*H*)-ona	C-Cl	C-H			N
41	1-ciclopropil-3-((1,4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) metil)-1H-imidazo [4,5-c]piridin-2(3H)-ona	C-H	C-H			N
42	1-ciclopropil-3-((1-(4-fluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) metil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			N
43	1-ciclopropil-3-((1-(4,4-difluobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) metil)-1H-imidazo [4,5-c]piridin-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			N
44	1-ciclopropil-3-((1-isopentil-5-(trifluorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il) metil)-1-1H-imidazo [4,5-c]piridin-2-(3H)-ona	C-CF_3	C-H			N

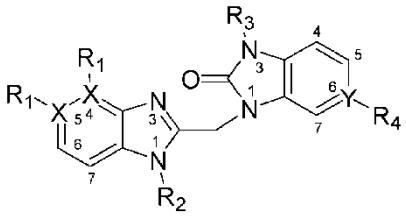


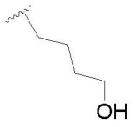
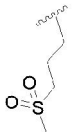
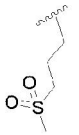
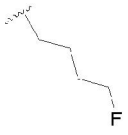
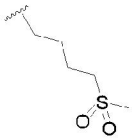
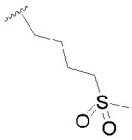
N°	Nombre	C_5-R_1	C_6-R_1	R_2	R_3	R_4	Y
16	3-((6-bromo-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-Br	C-H			H	N
17	3-((6-(aminometil)-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-CH_2NH_2	C-H			H	N
18	3-((6-bromo-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-Br	C-H			H	N
19	3-((6-(bromo-3-(4-hidroxibutil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-Br	C-H			H	N
20	3-((6-(bromo-3-(4-hidroxibutil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-(oxetan-3-il)-1H-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-Br	C-H			H	N
21	3-((6-(cloro-3-(4-hidroxibutil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-Cl	C-H			H	N

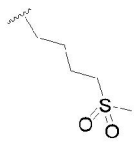
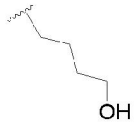
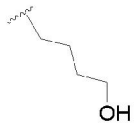
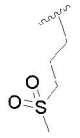
22	1-ciclopropil-3-((6-fluoro-3-(4-hidroxibutil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-F	C-H			H	N
23	ácido 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il)metil)-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilborónico	C-B(OH)$_2$	C-H			H	N
24	1-ciclopropil-3-((3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			H	N
25	4-cloro-3-((3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-isopropil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-H	C-H			Cl	N
26	2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il) metil)-3-isopentil-3*H*-imidazo [4,5-*b*]piridin-6-carboxilato de metilo	C-CO$_2$Me	C-H			H	N
27	2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il) metil)-3-isopentil-3*H*-imidazo [4,5-*b*]piridin-6-carbonitrilo	C-CN	C-H			H	N
28	ácido 2-((1-ciclopropil-2-oxo-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-3(2*H*)-il) metil)-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-6-carboxílico	C-CO$_2$H	C-H			H	N
29	3-((3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-1-isopropil-2-oxo-2, 3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-4-carbonitrilo	C-H	C-H			CN	N
30	1-((6-bromo-3-isopentil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il) metil)-3-ciclopropil-1*H*-benzo [*d*]imidazol-2(3*H*)-ona	C-Br	C-H			H	CH

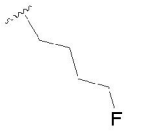
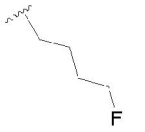
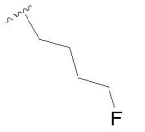
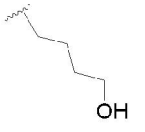


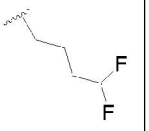
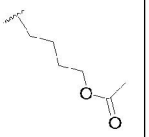
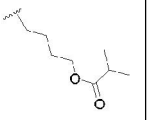
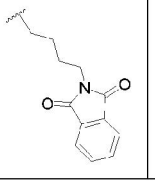
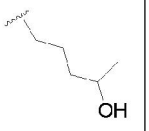
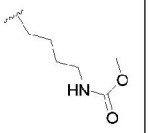
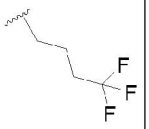
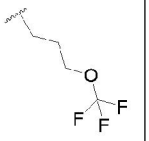
N°	Nombre	X_4-R_1	X_5-R_1	X_6-R_1	R_2	R_3	Y-R_4
31	1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il) metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2 (3*H*)-ona	C-H	N	C-H			C-H
32	1-ciclopropil-5-fluoro-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il) metil-1*H*-benzo [*d*]imidazol-2(3*H*)-ona	C-H	N	C-H			C-F
33	1-ciclopropil-3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il) metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2 (3*H*)-ona	C-H	N	C-H			N
34	1-ciclopropil-3-((3-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il) metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2 (3*H*)-ona	C-H	C-H	N			N
35	1-ciclopropil-3-((1-(4-hidroxibutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il) metil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-H	N	C-H			N
36	3-((1-isopentil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il) metil-1-(oxetan-3-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2 (3*H*)-ona	C-H	N	C-H			N
37	1-ciclopropil-3-((4-dimetilamin)-1-(4-hidroxibutil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il) metil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-NMe_2	N	C-H			N
38	3-((1-(4-benciloxi) butil)-4-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il) metil-1-ciclopropil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2(3*H*)-ona	C-Cl	N	C-H			N

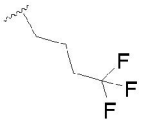
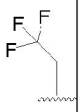
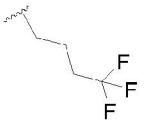
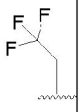
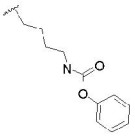
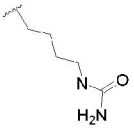
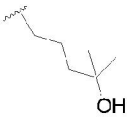
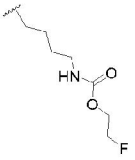
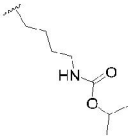
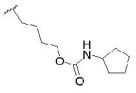


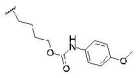
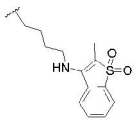
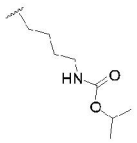
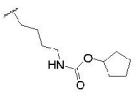
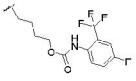
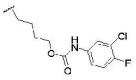
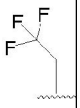
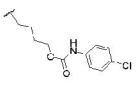
	X_4-R_1	X5-R_1	R_2	R_3	Y-R_4
99	N	C-Cl			N
100	N	C-Cl			C-H
101	N	C-Cl			N
102	N	C-Cl			N
103	N	C-Cl			C-F
45	N	C-Cl			N
46	N	C-Cl			C-F
47	N	C-Cl			N

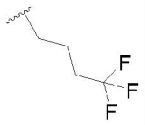
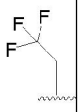
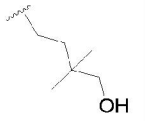
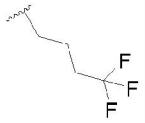
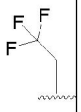
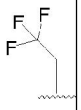
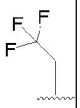
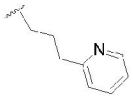
48	N	C-Cl			C-H
50	N	C-H		H	N
51	N	C-H			N
54	N	C-Cl			C-H

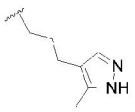
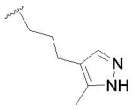
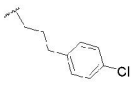
55	N	C-Cl			C-COOEt
56	N	C-Cl			C-COOEt
57	N	C-Cl			C-COOH
58	N	C-Cl			C-F

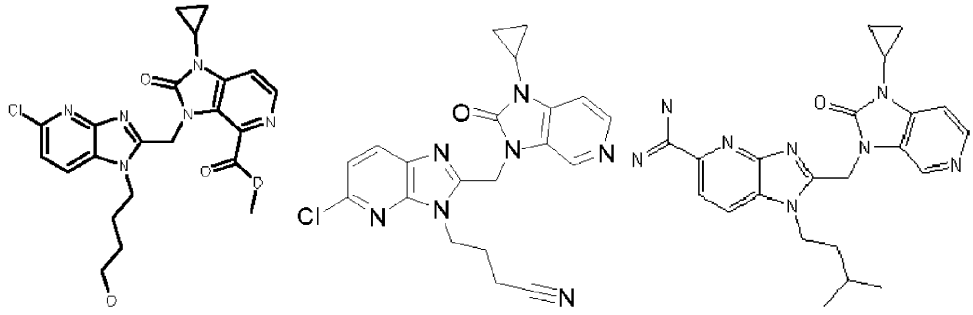
43	N	C-H			N
64	N	C-Cl			N
65	N	C-Cl			N
66	N	C-Cl			N
67	N	C-Cl			N
68	N	C-Cl			N
69	N	C-F			N
70	N	C-H			N

71	N	C-Cl			N
72	N	C-H			N
73	N	C-Cl			N
74	N	C-Cl			N
75	N	C-Cl			N
76	N	C-Cl			N
77	N	C-Cl			N
78	N	C-Cl			N

79	N	C-Cl			N
80	N	C-Cl			N
81	N	C-H			N
82	N	C-Cl			N
83	N	C-Cl			N
84	N	C-Cl			N
85	N	C-H			N
86	N	C-Cl			N

87	N	C-Cl			C-F
88	N	C-Cl			N
89	N	C-H			C-F
90	N	C-Cl			N
91	N	C-H			N
92	N	C-Cl			C-F
93	N	C-H			C-F
94	N	C-H			N

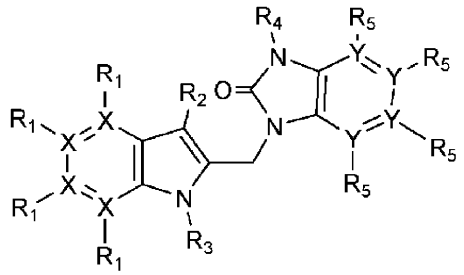
95	N	C-H			C-F
96	N	C-H			N
97	N	CMe_2NH_2			N
98	N	C-H			N



Compuestos de la fórmula (B7)

Los compuestos de la fórmula general (B7) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2012/080450, publicada el 21 de junio de 2012, que

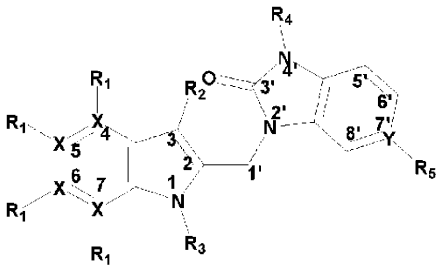
se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B7) tiene la estructura:



o un profármaco, N-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o una forma estereoquímicamente isomérica de esta, en donde cada X puede ser C o N, donde al menos un X es N; R_1 está presente cuando X = C, y R_1 puede seleccionarse de H, OH, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alcoxi de C_1-C_6, NH_2, $CO(R_7)$, CH_2NH_2, CH_2OH, CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3, OCF_3 y $B(OH)_2$; $B(O\text{-alquilo de } C_1\text{-}C_6)_2$; R_2 puede seleccionarse de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alquiloxi de C_1-C_6 y $CO(R_7)$; R_3 puede ser $–(CR_8R_9)_m\text{-}R_{10}$; R_4 puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_{10}, CH_2CF_3 cicloalquilo de C_3-C_7, alquenilo de C_2-C_{10}, $SO_2\text{-}R_8$ o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; R_5 está presente cuando Y es C, y puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alcoxi de C_1-C_6, $CO(R_7)$, CF_3 y halógeno; R_5 está ausente cuando X es N; R_6 puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, $COOCH_3$, y $CONHSO_2CH_3$; R_7 puede seleccionarse de OH, O(alquilo de C_1-C_6), NH_2, $NHSO_2N(\text{alquilo de } C_1\text{-}C_6)_2$, $NHSO_2NHCH_3$, $NHSO_2(\text{alquilo de } C_1\text{-}C_6)$, $NHSO_2(\text{cicloalquilo de } C_3\text{-}C_7)$ y $N(\text{alquilo de } C_1\text{-}C_6)_2$; n puede ser un entero

de 2 a 6; cada R_8 y R_9 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo de C_1-C_{10}, cicloalquilo de C_3-C_7, o R_8 y R_9 pueden agruparse para formar un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S, O; R_{10} puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $CONR_8R_9$, $COOR_8$, $CONR_8SO_2R_9$, $CON(R_8)SO_2N(R_8R_9)$, NR_8R_9, NR_8COOR_9, $OCOR_8$, $NR_8SO_2R_9$, $SO_2NR_8R_9$, SO_2R_8 o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

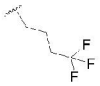
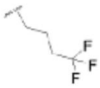
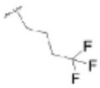
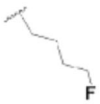
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B7) incluyen:

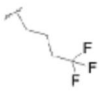
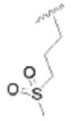
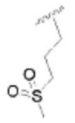


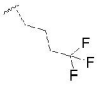
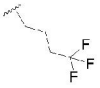
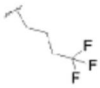
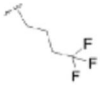
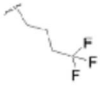
	Nombre del compuesto	X_4-R_1	X_5-R_1	X_6-R_1	X_7-R_1	R_2	R_3	R_4	Y_7-R_5
P1	1-ciclopropil-3-{[1-(4-hidroxibutil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]metil}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	C-H	N	C-H	C-H	H			N
P2	3-{[5-cloro-1-(4-hidroxibutil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil}-1,3-dihidro-2H-	N	C-Cl	C-H	C-H	H			N

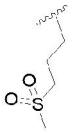
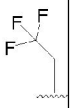
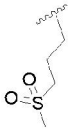
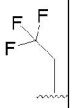
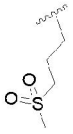
	imidazo[4,5-c]piridin-2-ona								
P3	1-ciclopropil-3-{[1-(3-metilbutil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]metil}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	**N**	**C-H**	**C-H**	**C-H**	**H**			**N**
P4	1-ciclopropil-3-{[1-(4-hidroxibutil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	**C-H**	**C-H**	**N**	**C-H**	**H**			**N**
P5	1-ciclopropil-3-{[1-(4-hidroxibutil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	**N**	**C-H**	**C-H**	**C-H**	**H**			**N**

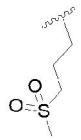
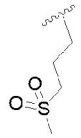
P6	1-ciclopropil-3-{[1-(4-hidroxibutil)-5-metoxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	N	C-OMe	C-H	C-H	H			N
P8	1-ciclopropil-3-{[5-hidroxi-1-(4-hidroxibutil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]metil}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	N	C-OH	C-H	C-H	H			N
P9	2,2-dimetilpropanoato de 4-{2-[(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)metil]-5-hidroxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il} butilo	N	C-OH	C-H	C-H	H			N
P10	1-ciclopropil-3-{[1-(3-metilbutil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-il]metil}-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona	C-H	C-H	C-H	N	H			N

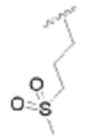
	X_4-R_1	X_5-R_1	X_6-R_1	R_2	R_3	R_4	Y_7, -R_5
P11	CH	C-Cl	N	H			N
P12	CH	C-Cl	N	H			N
P13	CH	C-Cl	N	H			N
P14	CH	C-Cl	N	H			C-F
P15	CH	C-Cl	N	H			N

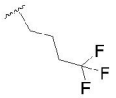
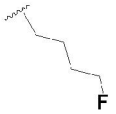
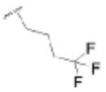
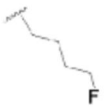
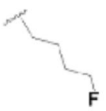
P16	CH	C-Cl	N	H			C-F
P17	CH	N	CH	Br			N
P18	CH	N	CH	H			N
P19	CH	N	CH	H			N
P20	CH	N	CH	H			N

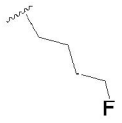
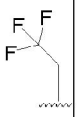
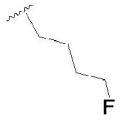
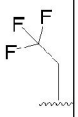
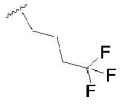
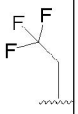
P21	CH	N	CH	H			N
P22	CH	N	CH	Cl			N
P23	CH	N	CH	F			N
P25	CH	N	CH	Me			N
P26	CH	N	CH	I			N

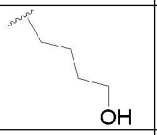
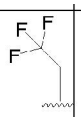
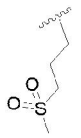
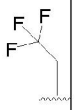
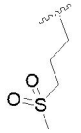
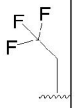
P29	**CH**	**N**	**CH**	**Br**			**C-F**
P30	**CH**	**N**	**CH**	**H**			**C-F**
P32	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**
P33	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**
P34	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**

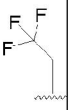
P35	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**C-H**
P36	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**

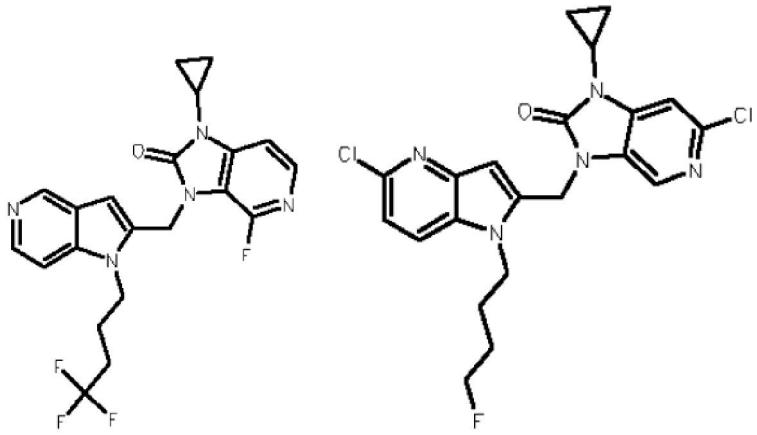
P37	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**C-F**
P38	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**C-F**
P39	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**C-H**

P40	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**
P42	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**
P43	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**C-H**
P45	**N**	**CH**	**CH**	**H**			**N**
P46	**N**	**CF_3**	**CH**	**H**			**N**

P47	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**C-F**
P48	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**
P49	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**

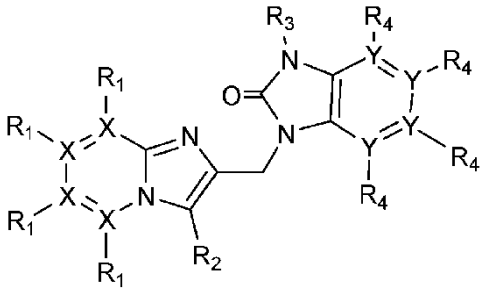
P50	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**
P51	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**C-H**
P52	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**

P53	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**
P54	**N**	**Cl**	**CH**	**H**			**N**



Compuestos de la fórmula (B8)

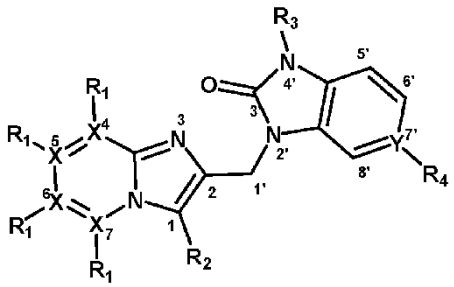
Los compuestos de la fórmula general (B8) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2012/080451, publicada el 21 de junio de 2012, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B8) tiene la estructura:



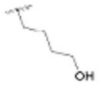
o un profármaco, N-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o una forma estereoquímicamente isomérica de esta, en donde: cada X puede ser independientemente C o N; cada Y puede ser independientemente C o N; R_1 está presente cuando X = C, y R_1 puede seleccionarse de H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, alcoxi de C_1-C_6, $N(R_5)_2$, $CO(R_6)$, CH_2NH_2, CH_2OH, CN, $C(=NOH)NH_2$, $C(=NOCH_3)NH_2$, $C(=NH)NH_2$, CF_3, OCF_3 y $B(OH)_2$; B(O-alquilo de

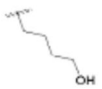
C_1-$C_6)_2$; R_1 está ausente cuando X = N; R_2 puede seleccionarse de H, halógeno, -$(CR_7R_8)_n$-R_9, C≡C-CH_2-R_9 y C≡C-R_9, C=C-R_9; R_3 puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_{10}, cicloalquilo de C_3-C_7, alquenilo de C_2-C_{10}, SO_2-R_7 o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; R_4 está presente cuando Y es C y puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, $CO(R_7)$, CF_3 y halógeno, R_5 puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, $COOCH_3$ y $CONHSO_2CH_3$; R_6 puede seleccionarse de OH, O(alquilo de C_1-C_6), NH_2, $NHSO_2N$(alquilo de C_1-$C_6)_2$, $NHSO_2NHCH_3$, $NHSO_2$(alquilo de C_1-C_6), $NHSO_2$(cicloalquilo de C_3-C_7) y N(alquilo de C_1-$C_6)_2$; cada R_7 y R_8 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo de C_1-C_{10}, cicloalquilo de C_3-C_7, o R_7 y R_8 pueden agruparse para formar un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado de N, S, O; R_9 puede seleccionarse de H, alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, OH, CN, F, CF_2H, CF_3, $CONR_7R_8$, $COOR_7$, $CON(R_7)SO_2R_8$, $CON(R_7)SO_2N(R_7R_8)$, NR_7R_8, NR_7COOR_8, $OCOR_7$, $NR_7SO_2R_8$, $SO_2NR_7R_8$, SO_2R_7 o un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; n puede ser un entero de 2 a 6.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B8) incluyen:

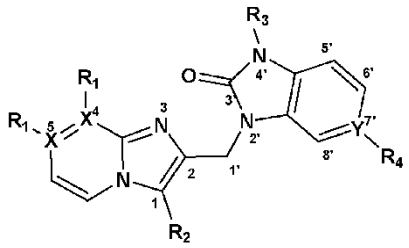


	X_4-R_1	X_5-R_1	X_6-R_1	X_7-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_4
P1	C-H	C-Cl	C-H	C-H			N
P2	C-H	C-Cl	C-H	C-H			N
P3	C-H	C-H	C-H	C-H			N
P4	C-H	C-H	C-H	C-H			N

P5	C-H	C-H	C-H	C-H			N
P6	C-H	C-Cl	C-H	C-H			N
P7	C-H	C-H	C-H	C-H			C-H
P8	C-H	C-H	C-H	C-H			N
P9	C-H	C-H	C-H	C-H			C-H

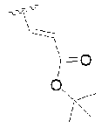
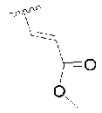
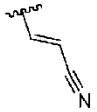
P10	C-H	C-C_4H_8OH	C-H	C-H			N
P11	C-H	C-H	C-H	C-H			C-H
P12	C-H	C-H	C-H	C-H			C-H

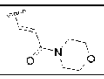
	X_4-R_1	X_5-R_1	X_6-R_1	X_7-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_1
P13	C-H	C-H	C-H	C-H			N
P14	C-H	N	C-H	C-H			N



	X_4-R_1	X_5-R_1	R_2	R_3	$Y_{7'}$-R_4
P15	CH	N			N
P16	CH	N			N

	X_4-R_1	X_5-R_1 R_2	R_3	Y_7-R_4
P17	CH	N 		N
P18	CH	N 		N

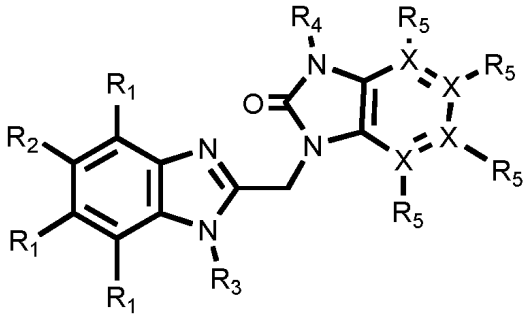
	X_4-R_1	X_5-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_4
P19	CH	C-Cl			N
P20	CH	C-Cl			N
P21	CH	C-Cl			N

	X_4-R_1	X_5-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_4
P22	CH	C-Cl			N
P23	CH	C-Cl			N
P24	CH	C-Cl			N
P25	CH	CH			N

	X_4-R_1	X_5-R_1	R_2	R_3	Y_7-R_4
P26	CH	C-Cl			N
P27	CH	CH			N

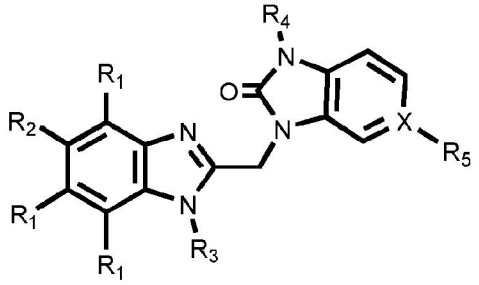
Compuestos de la fórmula (B9)

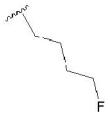
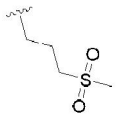
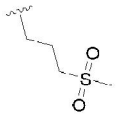
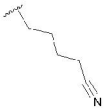
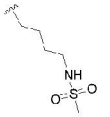
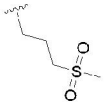
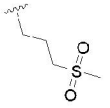
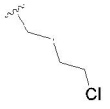
Los compuestos de la fórmula general (B9) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2012/080446, publicada el 21 de junio de 2012, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B9) tiene la estructura:

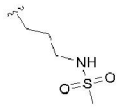
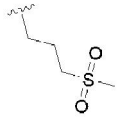
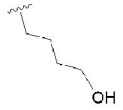
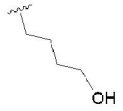
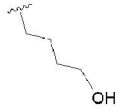


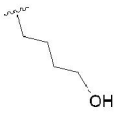
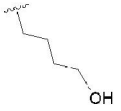
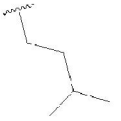
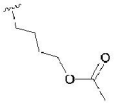
o un profármaco, N-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o una forma estereoquímicamente isomérica de esta, en donde: cada X puede ser independientemente C o N; R_1 puede ser H; R_2 puede seleccionarse de Br y Cl; R_3 puede ser $-(CR_6R_7)_m-R_8$; R_4 puede seleccionarse de H, cicloalquilo de C_3-C_7, alquenilo de C_2-C_{10}, $-(CR_6R_7)_n-R_8$, $-CH_2$-p-fluorofenilo, CH_2CF_3 y $-SO_2CH_3$; R_5 está presente cuando X es C, por lo cual cada R_5 puede seleccionarse, independientemente, del grupo que consiste en H, alquilo de C_1-C_6, alcoxi de C_1-C_6, halógeno y CN; R_5 está ausente cuando X es N; cada R_6 y R_7 puede seleccionarse independientemente de H, alquilo de C_1-C_{10} y cicloalquilo de C_3-C_7; o R_6 y R_7 pueden agruparse para formar un anillo alifático o aromático de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O; R_8 puede seleccionarse de H, OH, CF_3, CHF_2, F, Cl, SO_2CH_3, SO_2-cicloalquilo de C_3-C_7, $NR_6SO_2R_6$, $SO_2R_6R_7$, R_6SO_2-cicloalquilo de C_3-C_7, CN, NR_6R_7, COOH, $COOR_6$, $CONR_6R_7$, OCO-alquilo de C_1-C_6, $CONR_6SOR_7$, $CONH-R_6-SO_2R_7$, $CONH-R_6-SO_2NR_6R_7CONR_6SO_2NR_6R_7$, ftalimido o un anillo alifático o aromático de 5 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, S, O; n puede ser un entero que tiene un valor de 1 a 6.

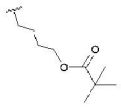
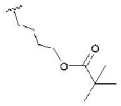
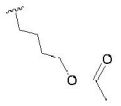
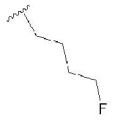
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B9) incluyen:

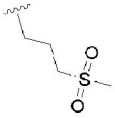


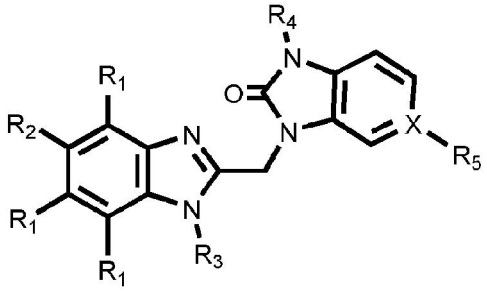
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P1	H	Br			N
P2	H	Br			N
P3	H	Br			C-F
P4	H	Br			N
P5	H	Br			N
P6	H	Cl			N
P7	H	Br			C-H
P8	H	Br			N

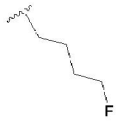
	R_1	R_2	R_3	R_4	$X\text{-}R_5$
P9	H	Br			N
P10	H	Cl			C-F
P11	H	Cl			C-F
P12	H	Cl			C-H
P13	H	Cl			N

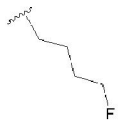
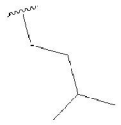
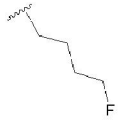
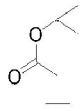
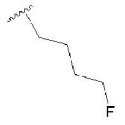
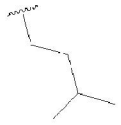
	R_1	R_2	R_3	R_4	$X\text{-}R_5$
P14	H	Br			N
P15	H	Cl			N
P16	H	Br			C-F
P17	H	Br			N
P18	H	Br			N

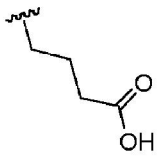
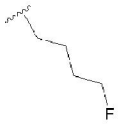
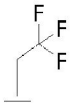
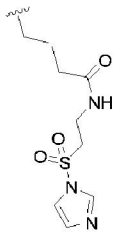
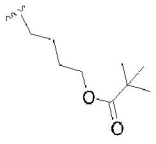
	R_1	R_2	R_3	R_4	$X\text{-}R_5$
P19	H	Cl			C-H
P20	H	Cl			C-F
P21	H	Br			N
P22	H	Br			C-F
P23	H	Br			C-F

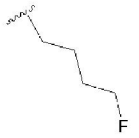
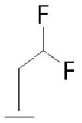
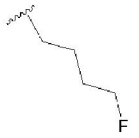
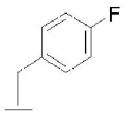
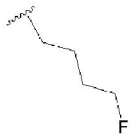
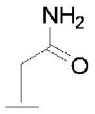
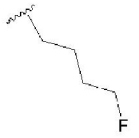
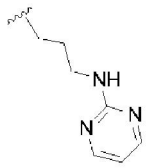
	R_1	R_2	R_3	R_4	$X\text{-}R_5$
P24	H	Cl			C-H
P25	H	Cl			C-H
P26	H	Cl			N
P27	H	Br			N

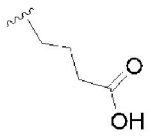
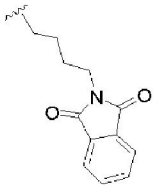
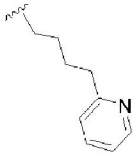
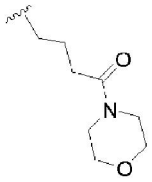


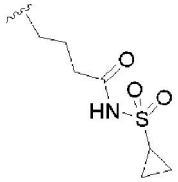
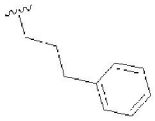
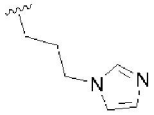
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P28	H	Cl			C-F
P29	H	Cl			N
P30	H	Cl			N

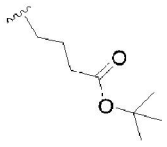
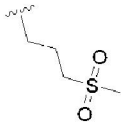
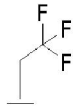
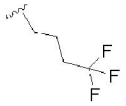
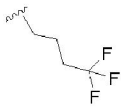
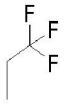
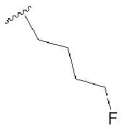
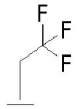
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P31	H	Cl			N
P32	H	Br			C-F
P33	H	Cl			N
P34	H	Cl			N
P35	H	Cl			CH

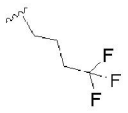
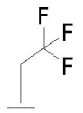
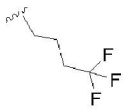
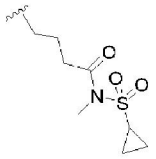
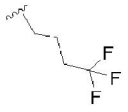
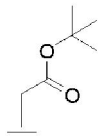
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P36	H	Br			N
P37	H	Cl			N
P38	H	Br			N
P39	H	Cl			N

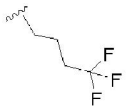
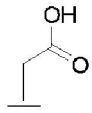
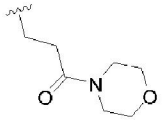
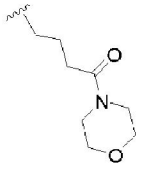
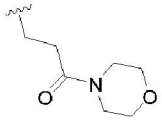
	R_1	R_2	R_3	R_4
P40	H	Cl		
P41	H	Cl		
P42	H	Cl		
P43	H	Cl		
P44	H	Cl		

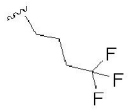
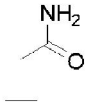
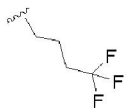
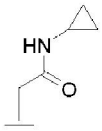
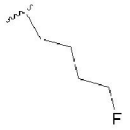
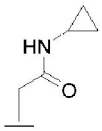
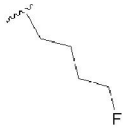
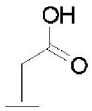
	R_1	R_2	R_3	R_4
P45	H	Cl		
P46	H	Cl		
P47	H	Cl		
P48	H	Br		

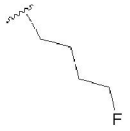
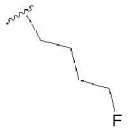
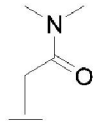
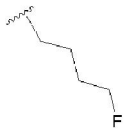
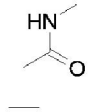
	R_1	R_2	R_3	R_4
P49	H	Cl		
P50	H	Cl		
P51	H	Cl		

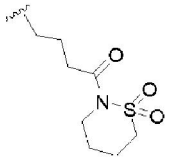
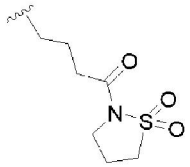
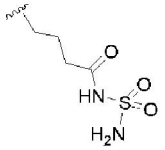
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P52	H	Cl			N
P53	H	Cl			C-F
P54	H	Cl			N
P55	H	Cl			N
P56	H	Cl			C-F

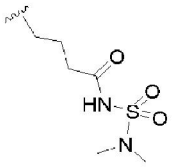
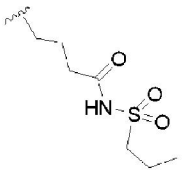
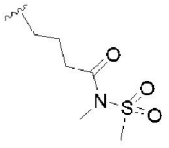
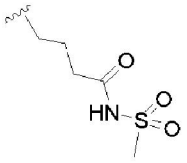
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P57	H	Cl			C-F
P58	H	Cl			C-F
P59	H	Cl			N
P60	H	Cl			N

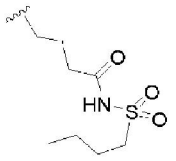
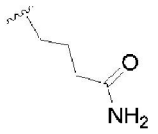
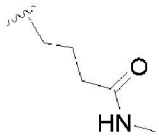
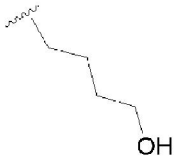
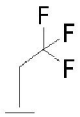
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P61	H	Cl			N
P62	H	Cl			C-F
P63	H	Cl			N
P64	H	Cl			N

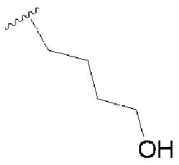
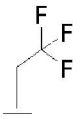
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P65	H	Cl			N
P66	H	Cl			N
P67	H	Cl			N
P68	H	Cl			N

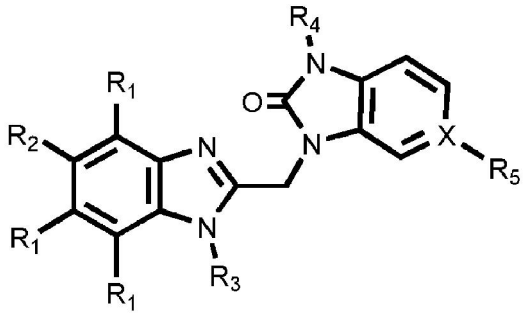
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P69	H	Cl			C-F
P70	H	Cl			CH
P71	H	Cl			N
P72	H	Cl			N

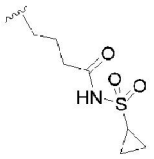
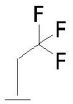
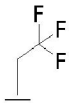
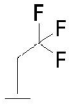
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P73	H	Cl			C-F
P74	H	Br			N
P75	H	Br			N
P76	H	Br			N

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
E. P77	F. H	G. Br	H. 		N
P78	H	Br			N
P79	H	Br			N
P80	H	Br			N

	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P81	H	Br			N
P82	H	Br			N
P83	H	Br			N
P84	H	Cl			N

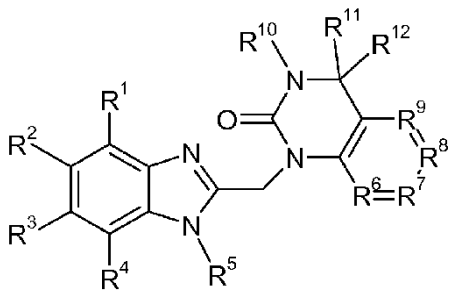
	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P85	H	Cl			C-F



	R_1	R_2	R_3	R_4	X-R_5
P86	H	Cl			C-F
P87	H	Cl			C-F
P88	H	Cl			C-H
P89	H	Cl			N

Compuestos de la fórmula (B10)

Los compuestos de la fórmula general (B10) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2010/103306, publicada el 16 de septiembre de 2010, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B10) tiene la estructura:



en donde: cada R^1, R^3 y R^4 pueden representar independientemente H, alquilo de C_{1-6} o halógeno; R^2 puede representar H, CN, CH_2NH_2, $CH_2NH(CH_2)_3NH_2$, $C(=NH)NH_2$ o $C(=NOH)NH_2$; R^5 puede representar alquilo de C_{1-6}; el alquilo de C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más de OR^{13}, CF_3, CN o $NR^{14}R^{15}$, en donde R^{13} puede representar H o alquilo de C_{1-6}, y R^{14} y R^{15} pueden representar independientemente H, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-7}; o el grupo $-NR^{14}R^{15}$ puede representar un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR^{19}, en donde R^{19} puede representar H o alquilo de C_{1-6}; cada R^6, R^7, R^8 y R^9 pueden representar independientemente CH, C-F, C-Cl, $C-CF_3$ o N; R^{10} puede representar arilo, heteroarilo, cicloalquilo de C_{3-7} o alquilo de C_{1-6}; el alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-7} están opcionalmente sustituidos con uno o más de arilo, cicloalquilo de C_{3-7}, OR^{16}, SR^{16}, halógeno o $NR^{17}R^{18}$, en donde R^{16} puede representar H o alquilo de C_{1-6}, y R^{17} y R^{18} pueden representar independientemente H, alquilo de C_{1-6} o cicloalquilo de C_{3-7}; o el grupo $-NR^{17}R^1$ representa un anillo azacíclico de 5 a 7 miembros que incorpora opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S y NR^{20}, en donde R^{20} puede representar H o alquilo de C_{1-6}; y cada R^{11} y R^{12} pueden representar independientemente H o alquilo de C_{1-6}.

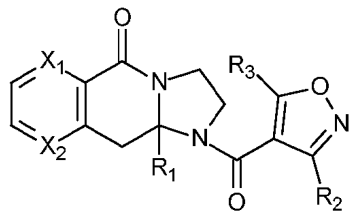
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B10) incluyen: 3-metil-1-[(1-isopentilbencimidazol-2-il) metil]-4H-quinazolin-2-ona; 3-isopentil-1-[(1-isopentilbencimidazol-2-il) metil]-4H-quinazolin-2-ona; 3-ciclopropil-1-[(1-isopentilbencimidazol-2-il)metil]- 4-metil-4H-quinazolin-2-ona; 3-ciclopropil-1-[(1-isopentilbencimidazol-2-il)metil]-4,4-dimetil-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-metil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-propil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-terc-butil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopentil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-bencil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-fenetil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-4H-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-(2-metoxietil)-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-isopentil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-isobutil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-(ciclopropilmetil)-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-(3-pirrolidin-1-il propil)-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-(2-metilsulfaniletil)-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-(ciclohexilmetil)-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-4-metil-

4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-4,4-dimetil-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil -bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-5-fluoro-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-(4-hidroxibutil) bencimidazol-2-il]metil]-3-metil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-(4-hidroxibutil) bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-(4-hidroxibutil) bencimidazol-2-il]metil]-3-(2-metoxietil)-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-(4-hidroxibutil) bencimidazol-2-il]metil]-3-(ciclohexilmetil)-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil) bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil) bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-4-metil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-(aminometil)-1-(4,4,4-trifluorobutil) bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-4,4-dimetil-quinazolin-2-ona; 1-[[5-[(3-aminopropilamino) metil]-1-isopentil-bencimidazol-2-il]metil]-3-metil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-[(3-aminopropilamino) metil]-1-isopentil-bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-[(3-aminopropilamino) metil]-1-isopentil-bencimidazol-2-il]metil]-3-(2-metoxietil)-4H-quinazolin-2-ona; 1-[[5-[(3-aminopropilamino)metil]-1-(4-hidroxibutil) bencimidazol-2-il]metil]-3-metil-4H-quinazolin-2-ona; 2-[(3-ciclopropil-2-oxo-4H-quinazolin-1-il) metil]-1-isopentil-bencimidazol-5-carboxamidina; 2-[(3-ciclopropil-4-metil-2-oxo-4H-quinazolin-1-il) metil]-1-isopentil-bencimidazol-5-carboxamidina; 2-[(3-ciclopropil-4,4-dimetil-2-oxo-quinazolin-1-il) metil]-1-isopentil-bencimidazol-5-carboxamidina; 2-[(3-ciclopropil-2-oxo-4H-quinazolin-1-il)metil]-N'- hidroxi-1-isopentil-bencimidazol-5-carboxamidina;

2-[(3-ciclopropil-4-metil-2-oxo-4H-quinazolin-1-il) metil]-N'-hidroxi-1-isopentil-bencimidazol-5-carboxamidina; 2-[(3-ciclopropil-4,4-dimetil-2-oxo-quinazolin-1-il) metil]-N'-hidroxi-1-isopentil-bencimidazol-5-carboxamidina; 2-[(3-ciclopropil-2-oxo-4H-quinazolin-1-il) metil]-1-(4,4,4-trifluorobutil) bencimidazol-5-carboxamidina; 2-[(3-ciclopropil-4-metil-2-oxo-4H-quinazolin-1-il) metil]-1-(4,4,4-trifluorobutil) bencimidazol-5-carboxamidina; 2-[(3-ciclopropil-4,4-dimetil-2-oxo-quinazolin-1-il) metil]-1-(4,4,4-trifluorobutil) bencimidazol-5-carboxamidina; 2-[(3-ciclopropil-4-metil-2-oxo-4H-quinazolin-1-il) metil]-N'-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutil) bencimidazol-5-carboxamidina; 2-[(3-ciclopropil-4,4-dimetil-2-oxo-quinazolin-1-il) metil]-N'-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutil) bencimidazol-5-carboxamidina; y 1-[[5-(aminometil)-1-isopentil- 6-metil-bencimidazol-2-il]metil]-3-ciclopropil-4H-quinazolin-2-ona.

Compuestos de la fórmula (B11)

Los compuestos de la fórmula general (B11) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2012/068622, publicada el 31 de mayo de 2012, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B11) tiene la estructura:



o racematos, isómeros y/o sales de esta, en donde: X_1 y X_2 pueden seleccionarse independientemente de CH y N, en donde al menos uno de X_1 y X_2 es N; R_1 está

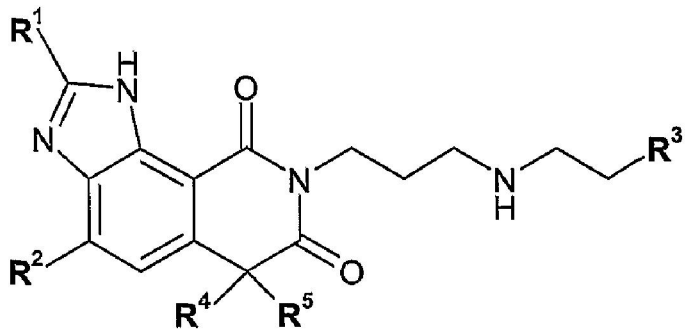
opcionalmente sustituido, y puede seleccionarse de un anillo carbocíclico, heterocíclico y aromático; R_2 puede seleccionarse de alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-3} y alcoxi de C_{1-3}; y R_3 puede ser H o un sustituyente opcional.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B11) incluyen: 5a-(4-clorofenil)-6-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-5a,6,7,8-tetrahidroimidazo[1',2'1:1,6]pirido[3,4-b]pirazin-10 (5H)-ona; 10a-(4-clorofenil)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; 10a-(4-metoxifenil)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; 10a-(4-fluorofenil)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; 5a-(4-fluorofenil)-6-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-5a,6,7,8-tetrahidroimidazo[1',2'1: 1,6]pirido[3,4-b]pirazin-10 (5H)-ona; 10a-(4 trifluoro-3-metilfenil)-1- [(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; 10a-(3,4-difluorofenil)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; 5a-(3,4-difluorofenil)-6-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-5a,6,7,8-tetrahidroimidazo [1',2':1,6]pirido[3,4-b]pirazin-10 (5H)-ona; 5a-(4 trifluoro-3-metilfenil)-6-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-5a,6,7,8-tetrahidroimidazo[1',2'1:1,6]pirido[3,4-b]pirazin-10 (5H)-ona; 10a-(2-clorofenil)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; 10a-ciclohexil-1-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; 10a-(4,4-difluorociclohexil)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; 10a-1-(4-clorofenil)-{[3-

(trifluorometil)-1,2-oxazol-4-il]carbonil}-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; 10a-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; (5aS)-5a-(4-clorofenil)-6-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-5a,6,7,8-tetrahidroimidazo[1',2':1,6]pirido[3,4-b]pirazin-10 (5H)-ona; (10aS)-10a-(4-clorofenil)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; (10aS)-10a-(4-fluorofenil)-1-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona; (5aS)-5a-(4-fluorofenil)-6-[(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-5a,6,7,8-tetrahidroimidazo[1',2':1,6]pirido[3,4-b]pirazin-10 (5H)-ona; y (10aS)-10a-(4-fluoro-3-metilfenil)-1- [(3-metil-1,2-oxazol-4-il) carbonil]-2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[2,1-g][1,7]naftiridin-5 (1H)-ona.

Compuestos de la fórmula (B12)

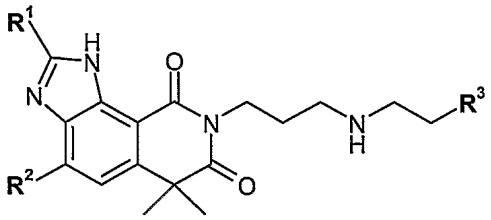
Los compuestos de la fórmula general (B12) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2005/042530, publicada el 12 de mayo de 2005, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B12) tiene la estructura:

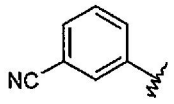
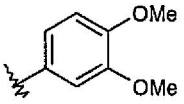
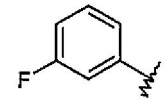
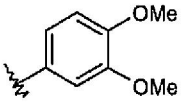
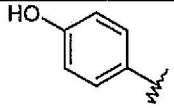
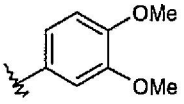
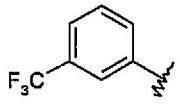
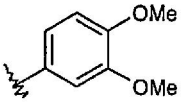


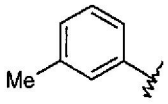
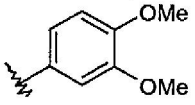
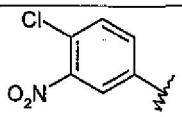
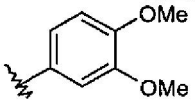
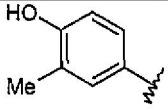
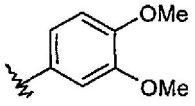
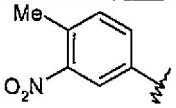
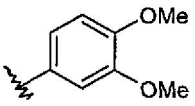
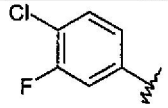
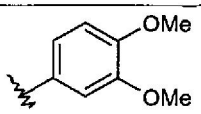
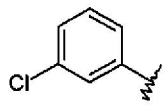
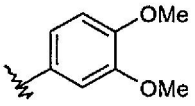
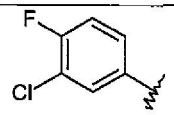
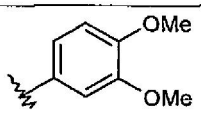
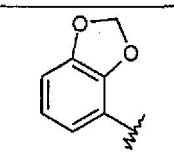
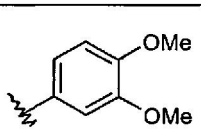
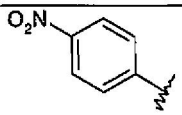
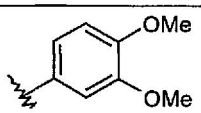
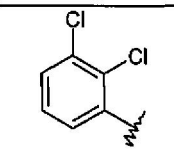
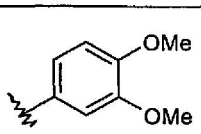
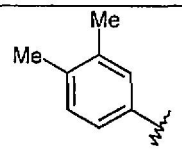
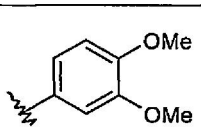
o un enantiómero o una sal de esta, en donde: R^1 puede ser -$(CH=CH)_{0-1}$-arilo (de C_6 o C_{I0}) o -$(CH=CH)_{0-1}$-heteroarilo de 5, 6, 9 o 10 miembros, donde dicho arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de: alquilo de (C_{1-6}) opcionalmente sustituido con amino, halo, haloalquilo de (C_{1-6}), hidroxi, alcoxi de (C_{1-6}), alquiltio de (C_{1-6}), nitro, azido, ciano, amino, alquilamino de (C_{1-6}), di(alquilo de ((C_{1-6})amino, arilo y heteroarilo; R^2 puede ser H, alquilo de (C_{1-6}), hidroxi, halo, haloalquilo de (C_{1-6}), amino, alquilamino de (C_{1-6}), di(alquilo de ((C_{1-6})amino o alquinilo de (C_{2-6}); R^3 puede ser arilo de (C_6, C_{10} o C_{14}) o heteroarilo de 5, 6, 9 o 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de: alquilo de (C_{1-6}), halo, haloalquilo de (C_{1-6}), hidroxi, alcoxi de (C_{1-6}), alquiltio de (C_{1-6}), nitro, amino, alquilamino de (C_{1-6}), di(alquilo de ((C_{1-6})amino y COO(alquilo de C_{1-6}); y cada R^4 y R^5 puede ser independientemente H o alquilo de (C_{1-6}); o R^4 y R^5 pueden unirse, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo de (C_{3-7});

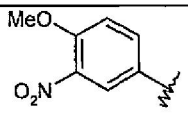
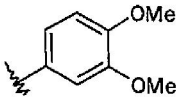
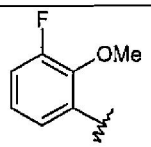
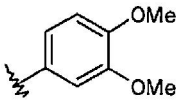
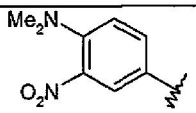
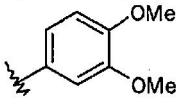
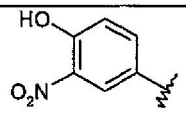
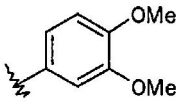
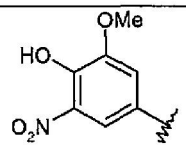
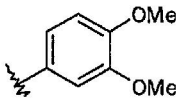
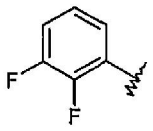
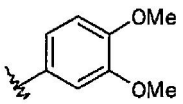
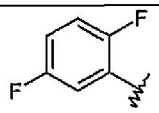
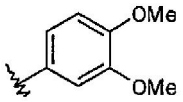
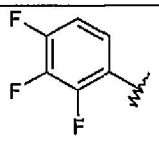
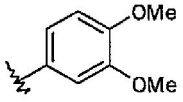
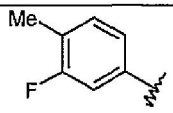
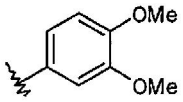
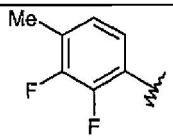
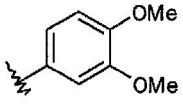
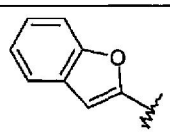
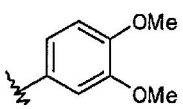
con la condición de que R^1 no sea 2-metoxifenilo, cuando R^2 H, R^3 es 3,4-dimetoxifenilo, R^4 es CH_3 y R^5 es CH_3.

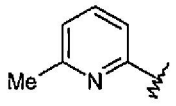
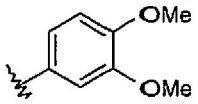
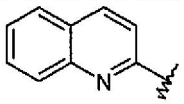
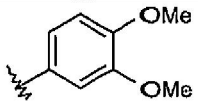
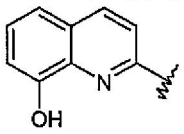
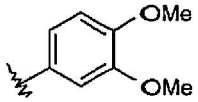
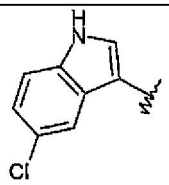
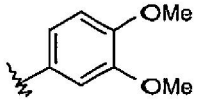
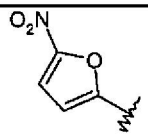
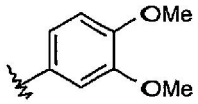
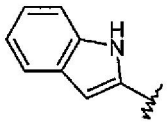
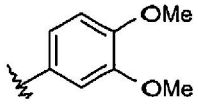
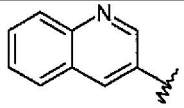
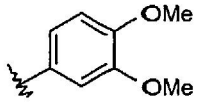
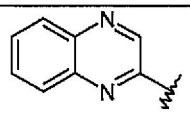
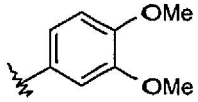
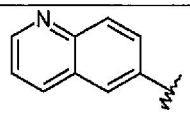
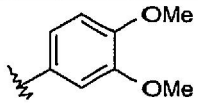
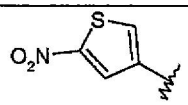
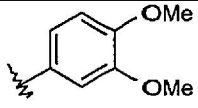
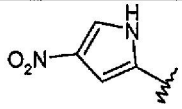
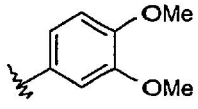
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B12) incluyen:

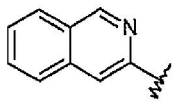
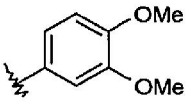
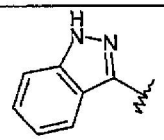
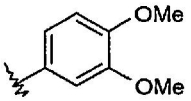
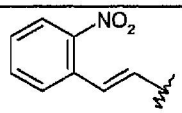
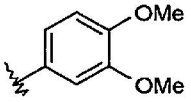
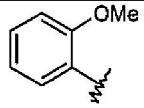
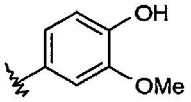
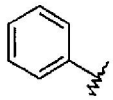
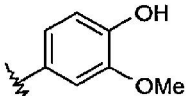
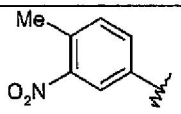
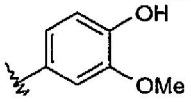
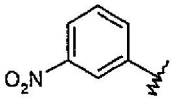
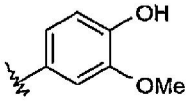
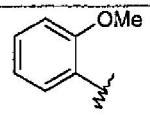
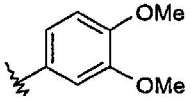
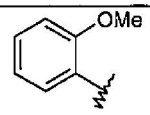
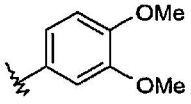
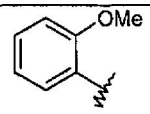
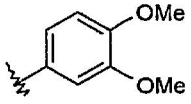
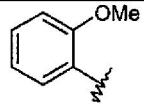
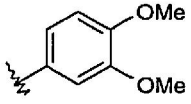
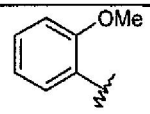
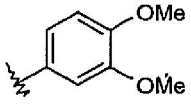


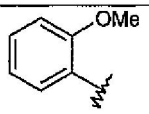
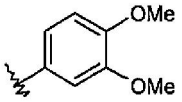
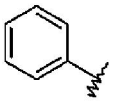
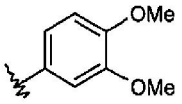
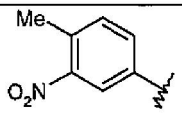
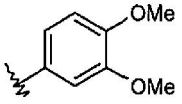
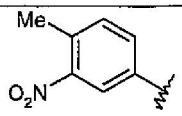
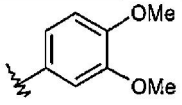
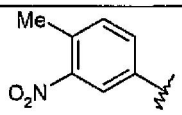
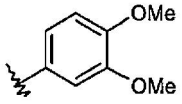
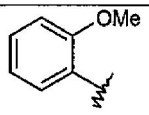
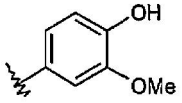
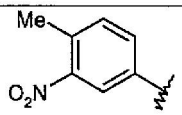
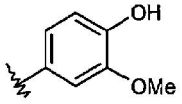
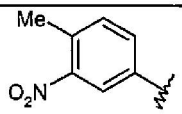
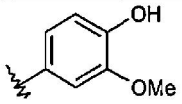
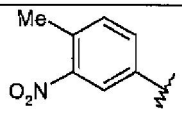
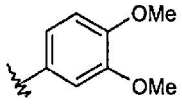
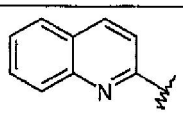
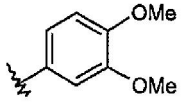
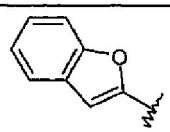
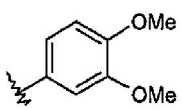
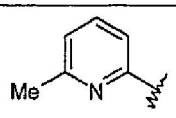
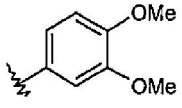
Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1002		H	
1003		H	
1004		H	
1005		H	

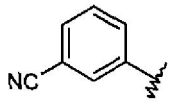
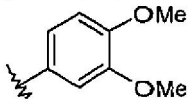
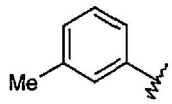
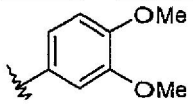
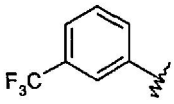
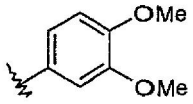
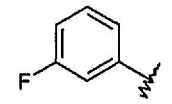
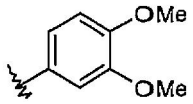
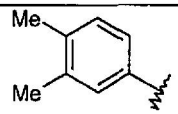
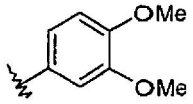
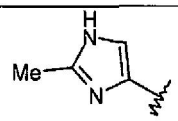
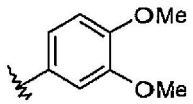
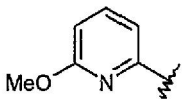
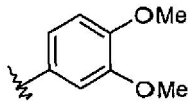
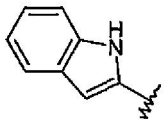
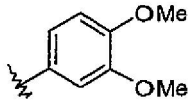
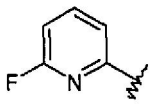
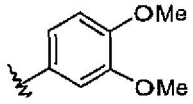
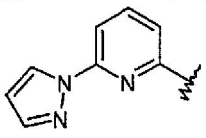
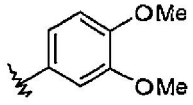
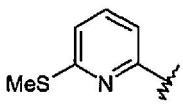
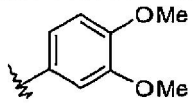
Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1006		H	
1007		H	
1008		H	
1009		H	
1010		H	
1011		H	
1012		H	
1013		H	
1014		H	
1015		H	
1016		H	

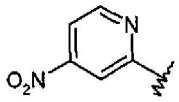
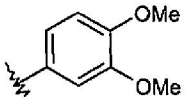
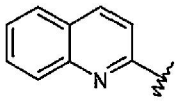
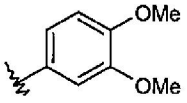
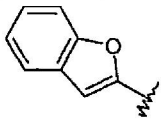
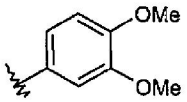
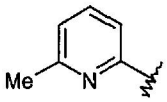
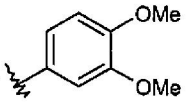
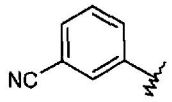
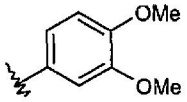
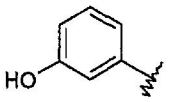
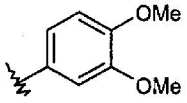
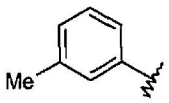
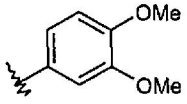
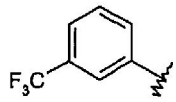
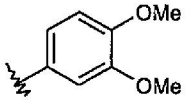
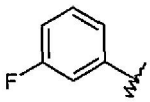
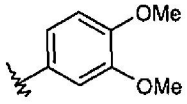
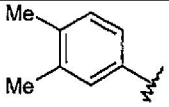
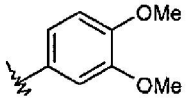
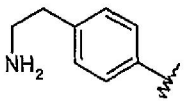
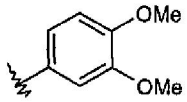
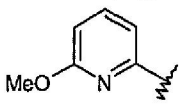
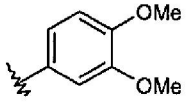
Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1017		H	
1018		H	
1019		H	
1020		H	
1021		H	
1022		H	
1023		H	
1024		H	
1025		H	
1026		H	
1027		H	

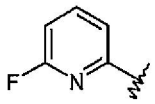
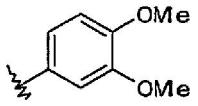
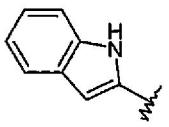
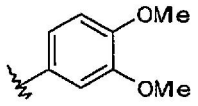
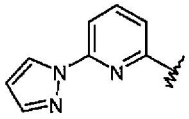
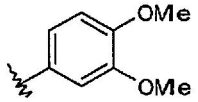
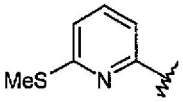
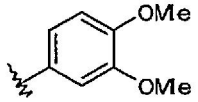
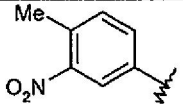
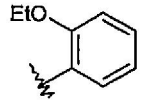
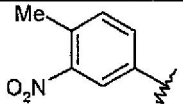
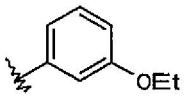
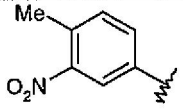
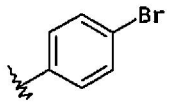
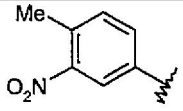
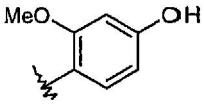
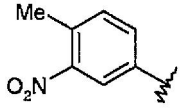
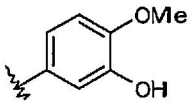
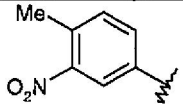
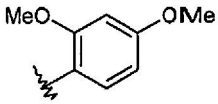
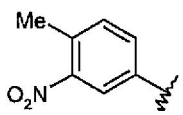
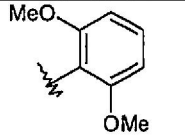
Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1028		H	
1029		H	
1030		H	
1031		H	
1032		H	
1033		H	
1034		H	
1035		H	
1036		H	
1037		H	
1038		H	

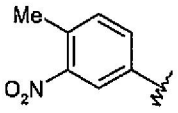
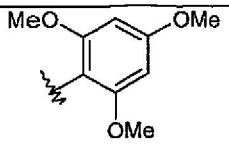
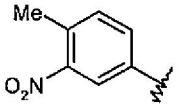
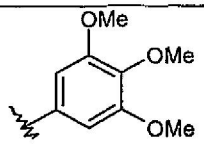
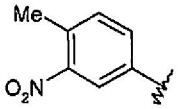
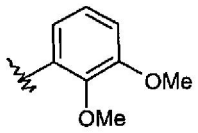
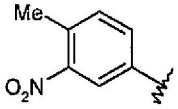
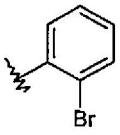
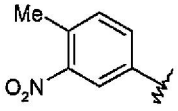
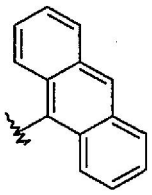
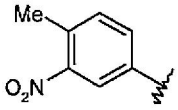
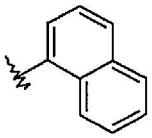
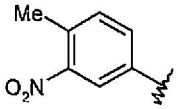
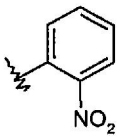
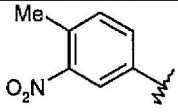
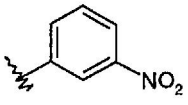
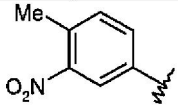
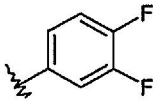
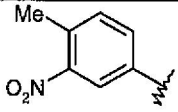
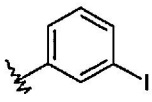
Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1039		H	
1040		H	
1041		H	
1042		H	
1043		H	
1044		H	
1045		H	
1046		Br	
1047		Et	
1048		NH_2	
1049		C≡CH	
1050		NHMe	

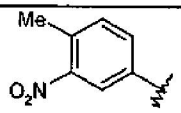
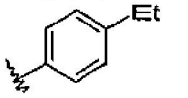
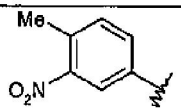
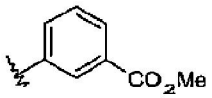
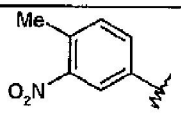
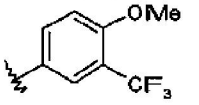
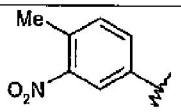
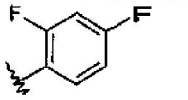
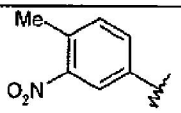
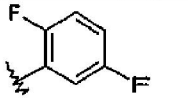
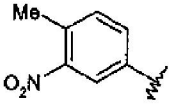
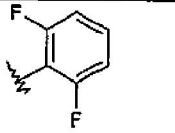
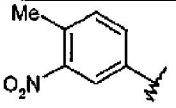
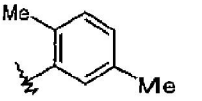
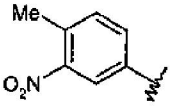
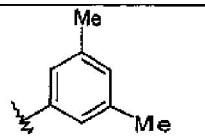
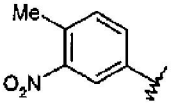
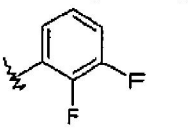
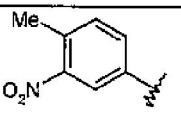
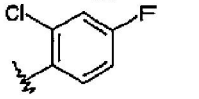
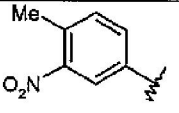
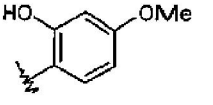
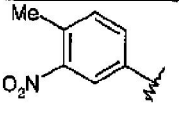
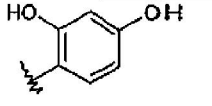
Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1051		Me	
1052		Br	
1053		Br	
1054		Cl	
1055		OH	
1056		Br	
1057		Br	
1058		NH_2	
1059		NH_2	
1060		Br	
1061		Br	
1062		Br	

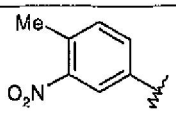
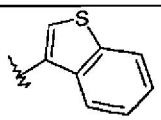
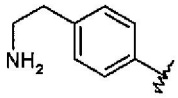
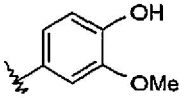
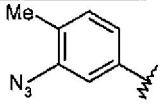
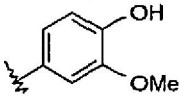
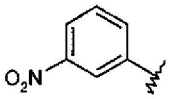
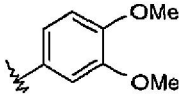
Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1063		Br	
1064		Br	
1065		Br	
1066		Br	
1067		Br	
1068		Br	
1069		Br	
1070		Br	
1071		Br	
1072		Br	
1073		Br	

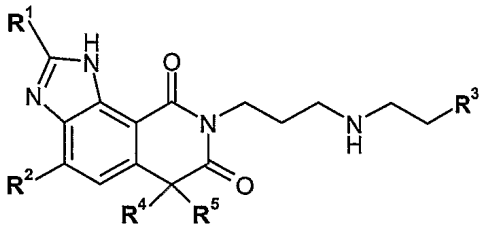
Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1074		Br	
1075		NH_2	
1076		NH_2	
1077		NH_2	
1078		NH_2	
1079		NH_2	
1080		NH_2	
1081		NH_2	
1082		NH_2	
1083		NH_2	
1084		NH_2	
1085		NH_2	

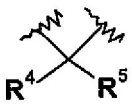
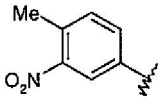
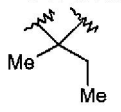
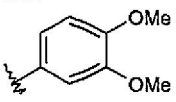
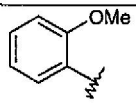
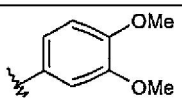
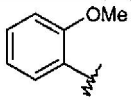
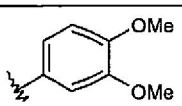
Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1086		NH_2	
1087		NH_2	
1088		NH_2	
1089		NH_2	
1090		Br	
1091		Br	
1092		Br	
1093		Br	
1094		Br	
1095		Br	
1096		Br	

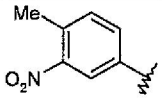
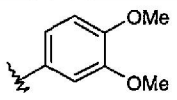
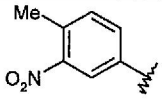
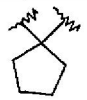
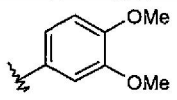
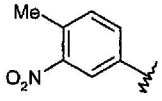
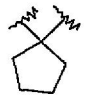
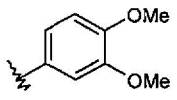
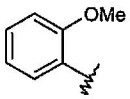
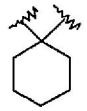
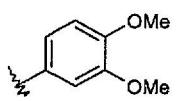
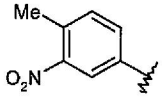
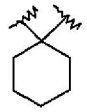
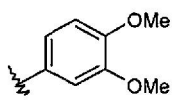
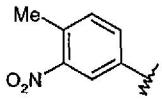
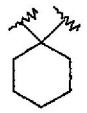
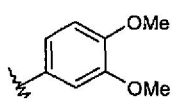
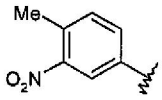
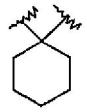
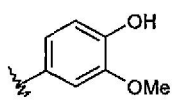
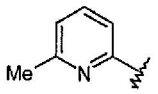
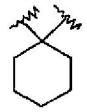
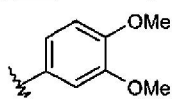
Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1097		Br	
1098		Br	
1099		Br	
1100		Br	
1101		Br	
1102		Br	
1103		Br	
1104		Br	
1105		Br	
1106		Br	

Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1107		Br	
1108		Br	
1109		Br	
1110		Br	
1111		Br	
1112		Br	
1113		Br	
1114		Br	
1115		Br	
1116		Br	
1117		Br	
1118		Br	

Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^3
1129		Br	
1130		NH_2	
1131		NH_2	
1132		H	

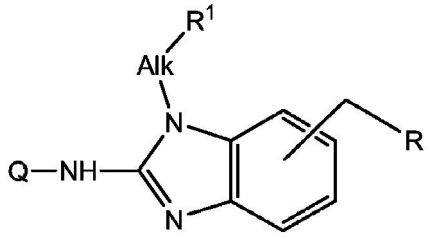


Entrada comp. núm.	R^1	R^2		R^3
2001		H		
2002		H		
2003		H		

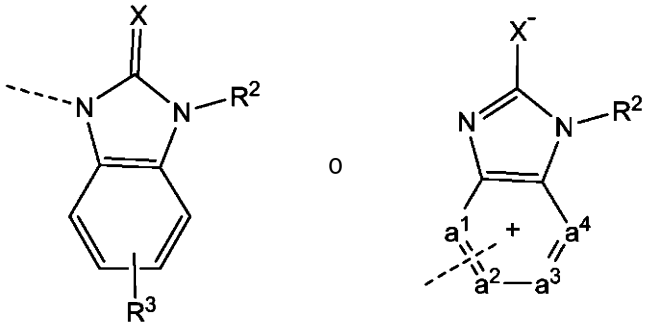
Entrada comp. núm.	R^1	R^2	R^4 R^5	R^3	
2004		H			;
2005		Br			;
2006		NH_2			;
2007		H			;
2008		Br			;
2009		NH_2			;
2010		NH_2			0
2011		NH_2			.

Compuestos de la fórmula (B13)

Los compuestos de la fórmula general (B13) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2006/136561, publicada el 28 de diciembre de 2006, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B13) tiene la estructura:



o una sal o una forma estereoquímicamente isomérica de esta, en donde: R puede ser un radical de fórmula



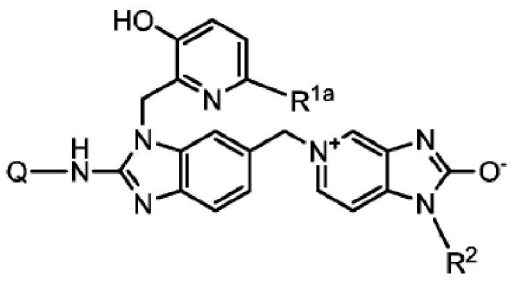
(a) (b)

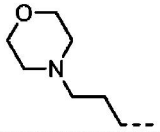
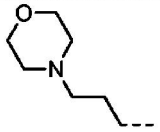
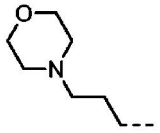
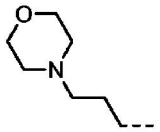
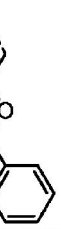
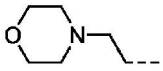
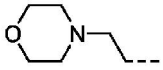
Q puede ser hidrógeno o alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un heterociclo, o Q es alquilo de C_{1-6} sustituido con un radical $-OR^4$ y un heterociclo; en donde el heterociclo se selecciona de oxazolidina, tiazolidina, 1-oxo-tiazolidina, 1,1-dioxotiazolidina, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, hexahidrooxazepina, hexahidrotiazepina, 1-oxo-hexahidrotiazepina, 1,1-dioxo-hexahidrotiazepina, pirrolidina, piperidina, homopiperidina, piperazina; en donde cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-6}, hidroxi-alquilo

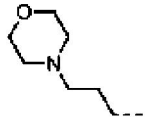
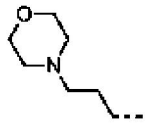
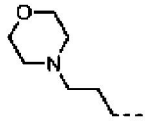
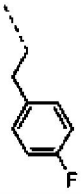
de C_{1-6}, aminocarbonil-alquilo de C_{1-6}, hidroxi, carboxilo, alquiloxicarbonilo de C_{1-6}, aminocarbonilo, mono o di(alquilo de C_{1-6})aminocarbonilo, alquilcarbonilamino de C_{1-6}, aminosulfonilo y mono o di(alquilo de C_{1-6})aminosulfonilo; Alk puede ser alcanodiilo de C_{1-6}; X puede ser O o S; $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ puede ser un radical bivalente de fórmula -N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH- o -CH=CH-CH=N-; en donde uno de los átomos de nitrógeno porta el radical de unión del enlace químico (b) con el resto de la molécula; R^1 puede ser Ar o un heterociclo seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, piridopiridilo, naftiridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-b]-piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridilo; en donde cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, hidroxi, amino, ciano, carboxilo, alquilo de C_{1-6}, alquiloxi de C_{1-6}, hidroxi-alquiloxi de C_{1-6}, (alquiloxi de C_{1-6})alquiloxi de C_{1-6}, alquiltio de C_{1-6}, alquiloxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6}, hidroxi-alquilo de C_{1-6}, mono o di(alquilo de C_{1-6})amino, mono o di(alquilo de C_{1-6})amino-alquilo de C_{1-6}, polihalo-alquilo de C_{1-6}, alquilcarbonilamino de C_{1-6}, alquiloxicarbonilo de C_{1-6}, aminocarbonilo, mono y di-alquilaminocarbonilo de C_{1-6}; R^2 puede ser hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, hidroxi-alquilo de C_{1-6}, alquiloxi de C_{1-6}-alquilo de C_{1-6}, Ar-alquiloxi de C_{1-6}-alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7}, ciano-alquilo de C_{1-6}, Ar-alquilo de C_{1-6}, Het-alquilo de C_{1-6}; R^3 puede ser hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, ciano, aminocarbonilo, polihalo-alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6} o alquinilo de C_{2-6}; R^4 puede ser hidrógeno o

alquilo de C_{1-6}; cada Ar puede ser independientemente fenilo o fenilo sustituido con 1 a 5, tal como 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, amino, mono o di(alquilo de C_{1-6})amino, alquilcarbonilamino de C_{1-6}, alquilsulfonilamino de C_{1-6}, ciano, alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, alquinilo de C_{2-6}, fenilo, hidroxil-alquilo de C_{1-6}, polihalo-alquilo de C_{1-6}, amino-alquilo de C_{1-6}, mono o di(alquilo de C_{1-6})amino-alquilo de C_{1-6}, alquiloxi de C_{1-6}, polihalo-alquiloxi de C_{1-6}, fenoxilo, aminocarbonilo, mono o di(alquilo de C_{1-6})aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo de C_{1-6}, alquilcarbonilo de C_{1-6}, amino sulfonilo, mono y di(alquilo de C_{1-6})- aminosulfonilo; Het puede ser un heterociclo seleccionado de piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, piridopiridilo, naftiridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-b]-piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo y 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridilo; en donde cada Het puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de halo, hidroxi, amino, mono o di(alquilo de C_{1-6})amino, ciano, alquilo de C_{1-6}, hidroxi alquilo de C_{1-6}, polihalo-alquilo de C_{1-6}, alquiloxi de C_{1-6}.

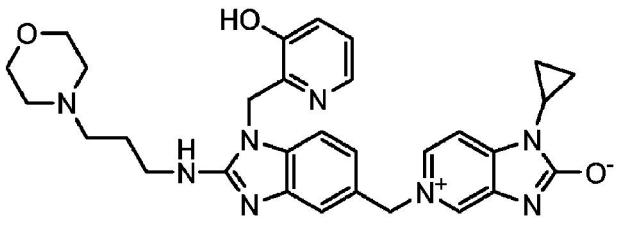
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B13) incluyen:

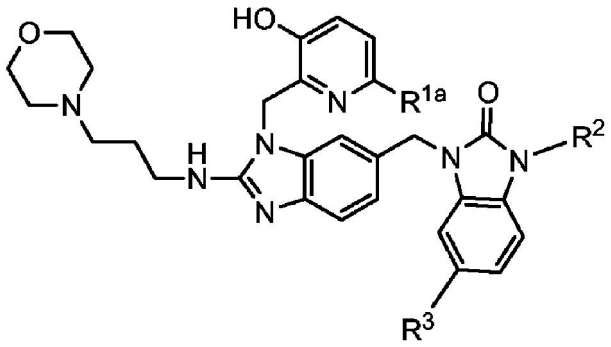


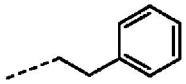
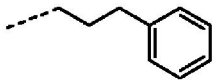
Comp. Núm.	Q	R^{1a}	R^2
a-6	H- -		
c-4			
b-4			
d-5			
e-7			
m-9			
n-7			

Comp. Núm.	Q	R^{1a}	R^2
i-3			
h-4			
o-3			
p-3			
g-7			
q-3			
j-4			

y

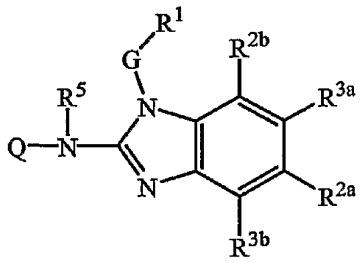




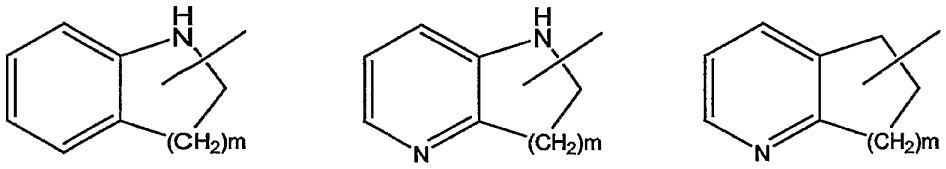
Comp. Núm.	R^{1a}	R^2	R^3
k-3			
l-3			
l-4			
f-6			

Compuestos de la fórmula (B14)

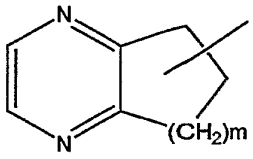
Los compuestos de la fórmula general (B14) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2005/058869, publicada el 30 de junio de 2005, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B14) tiene la estructura:



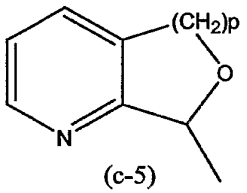
o un profármaco, N-óxido, sal de adición, amina cuaternaria, complejo metálico, o una forma estereoquímicamente isomérica de esta, en donde: G puede ser un enlace directo o alcanodiilo de C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, alquiloxi de C_{1-6}, Ar^1-alquiloxi de C_{1-6}, alquiltio de C_{1-6}, Ar^1-alquiltio de C_{1-6}, $HO(-CH_2-CH_2-O)_n-$, alquiloxi de C_{1-6}-$(-CH_2-CH_2-O)_a-$ o Ar^1-alquiloxi de C_{1-6}-$(-CH_2-CH_2-O)n-$; cada n puede ser independientemente 1, 2, 3 o 4; R^1 puede ser Ar^1 o un heterociclo monocíclico o bicíclico seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, furanilo, tetrahidro-furanilo, tienilo, pinolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, piridopiridilo, naftiridinilo, 1H-imidazo[4,5-b]piridinilo, 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[1,2-a]-piridinilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-b]piridilo o un radical de fórmula



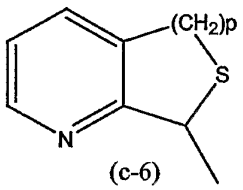
(c-1) (c-2) (c-3)



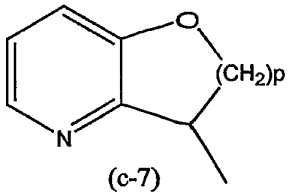
(c-4)



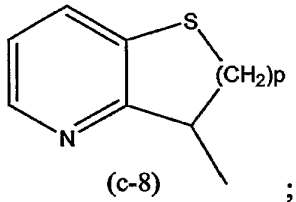
(c-5)



(c-6)



(c-7)



(c-8) ;

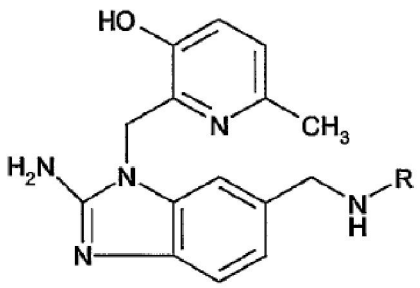
en donde cada uno de dichos heterociclos monocíclico o bicíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 o, cuando sea posible, más, tal como 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxi, amino, ciano, carboxilo, alquilo de C_{1-6}, alquiloxi de C_{1-6}, alquiltio de C_{1-6}, alquiloxi de C_{1-6} Ci-ealquilo, Ar^1, Ar^1-alquilo de C_{1-6}, Ar^1-alquiloxi de C_{1-6}, hidroxi-alquilo de C_{1-6}, mono o di(alquilo de C_{1-6})amino, mono o di(alquilo de C_{1-6})amino-alquilo de C_{1-6}, polihalo-alquilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}-carbonilamino, alquilo de C_{1-6}-SO_2-NR^{5c}-, Ar^1-SO_2-NR^{5c}-, alquiloxicarbonilo de C_{1-6}, -C(=O)-$NR^{5c}R^{5d}$, HO(-CH_2-CH_2-O)$_n$-, halo(-CH_2-CH_2-O)„-, alquiloxi de C_{1-6}-(-CH_2-CH_2-O)„-, Ar^1-alquiloxi de C_{1-6} (-CH_2-CH_2-O)$_n$- y mono o di(alquilo de C_{1-6})amino(-CH_2-CH_2-O)$_n$-; cada m puede ser independientemente 1 o 2; cada p puede ser independientemente 1 o 2; cada t puede ser independientemente 0, 1 o 2; Q puede ser hidrógeno, amino o mono o di(alquilo de C_{1-4}) amino; uno de R^{2a} y R^{3a} puede seleccionarse de halo, alquilo de C_{1-6} opcionalmente mono o polisustituido, alquenilo de C_{2-6} opcionalmente mono o polisustituido, nitro, hidroxi, Ar^2, N($R^{4a}R^4$), N($R^{4a}R^{4b}$)sulfonilo, N($R^{4a}R^4$)carbonilo, alquiloxi de C_{1-6}, Ar^2oxi, Ar^2-alquiloxi de C_{1-6}, carboxilo, alquiloxicarbonilo de C_{1-6} o -

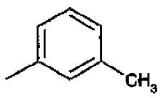
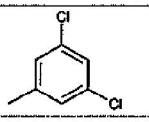
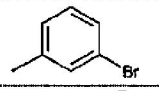
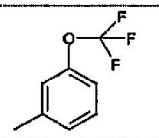
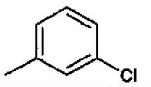
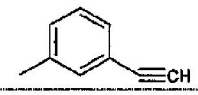
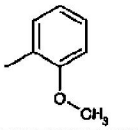
$C(=Z)Ar^2$; y el otro de R^{2a} y R^{3a} es hidrógeno; en donde =Z es =O, =CH-C(=O) -$NR^{5a}R^{5b}$, $=CH_2$, =CH-alquilo de C_{1-6}, =N-OH o =N-O-alquilo de C_{1-6}; y los sustituyentes opcionales de alquilo de C_{1-6} y alquenilo de C_{2-6} pueden ser iguales o pueden ser diferentes entre sí, y cada uno se selecciona independientemente de hidroxi, ciano, halo, nitro, $N(R^{4a}R^{4b})$, $N(R^{4a}R^{4b})$sulfonilo, Het, Ar^2, alquiloxi de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}-$S(=O)_t$, Ar^2oxi, Ar^2-$S(=O)_t$, Ar^2-alquiloxi de C_{1-6}, Ar^2-alquilo de C_{1-6}-$S(=O)_t$, Het-oxi, Het-$S(=O)_t$, Het-alquiloxi de C_{1-6}, Het-alquilo de C_{1-6}-$S(=O)_t$, carboxilo, alquiloxicarbonilo de C_{1-6} y $-C(=Z)Ar^2$; en el caso de que R^{2a} no sea hidrógeno, entonces R^{2b} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o halógeno, y R^{3b} es hidrógeno; en el caso de que R^{3a} no sea hidrógeno, entonces R^{3b} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o halógeno, y R^{2b} es hidrógeno; R^{4a} y R^{4b} pueden ser iguales o pueden ser diferentes entre sí, y cada uno puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, Ar^2-alquilo de C_{1-6}, (Ar^2)(hidroxi)alquilo de C_{1-6}, Het-alquilo de C_{1-6}, hidroxi alquilo de C_{1-6}, mono y di(alquiloxi de C_{1-6})alquilo de C_{1-6}, (hidroxi-alquilo de C_{1-6})oxi-alquilo de C_{1-6}, Ar^1 alquiloxi de C_{1-6}-alquilo de C_{1-6}, dihidroxi alquilo de C_{1-6}, (alquiloxi de C_{1-6})(hidroxi)alquilo de C_{1-6}, (Ar^1 alquiloxi de C_{1-6})(hidroxi)alquilo de C_{1-6}, Ar^1oxi-alquilo de C_{1-6}, (Ar^1oxi)(hidroxi)-alquilo de C_{1-6}, amino alquilo de C_{1-6}, mono y di(alquilo de C_{1-6})amino-alquilo de C_{1-6}, carboxi-alquilo de C_{1-6}, alquiloxicarbonilo de C_{1-6} alquilo de C_{1-6}, aminocarbonil alquilo de C_{1-6}, mono y di(alquilo de C_{1-6})aminocarbonil-alquilo de C_{1-6}, alquilcarbonilo de C_{1-6} alquilo de C_{1-6}, (alquiloxi de $C_{1-4)2}$-P(=O)-alquilo de C_{1-6}, (alquiloxi de $C_{1-4})_2$P(=O)-O-alquilo de C_{1-6}, aminosulfonil-alquilo de C_{1-6}, mono y di(alquilo de C_{1-6})aminosulfonil-alquilo de C_{1-6}, alquilcarbonilo de C_{1-6},

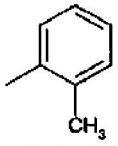
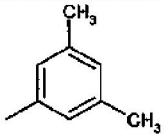
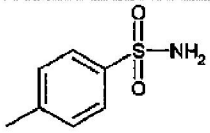
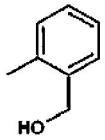
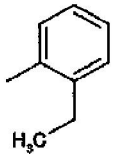
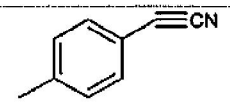
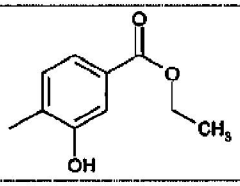
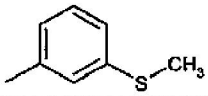
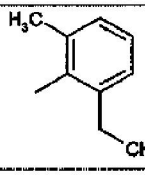
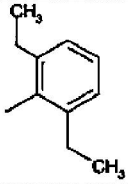
Ar^2carbonilo, Het-carbonilo, Ar^2alquilcarbonilo de C_{1-6}, Het-alquilcarbonilo de C_{1-6}, alquilsulfonilo de C_{1-6}, aminosulfonilo, mono y di(alquilo de C_{1-6})aminosulfonilo, Ar^2sulfonilo, Ar^2-alquilsulfonilo de C_{1-6}, Ar^2, Het, Het-sulfonilo, Het-alquilsulfonilo de C_{1-6}; R^{5a} y R^{5b} pueden ser iguales o pueden ser diferentes entre sí, y cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6}; o R^{5a} y R^{5b} agrupados pueden formar un radical bivalente de fórmula $-(CH_2)_S-$ en donde s es 4 o 5; R^{5c} y R^{5d} pueden ser iguales o pueden ser diferentes entre sí, y cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6}; o R^{5c} y R^{5d} agrupados pueden formar un radical bivalente de fórmula $-(CH_2)_S-$, en donde s es 4 o 5; R^{6a} puede ser hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, Ar^1, Ar^1-alquilo de C_{1-6}, alquilcarbonilo de C_{1-6}, Ar^1-carbonilo, Ar^1 -alquilcarbonilo de C_{1-6}, alquilsulfonilo de C_{1-6}, Ar^1-sulfonilo, Ar^1-alquilsulfonilo de C_{1-6}, alquiloxi de C_{1-6} -alquilo de C_{1-6}, amino-alquilo de C_{1-6}, mono o di(alquilo de C_{1-6})amino-alquilo de C_{1-6}, hidroxi-alquilo de C_{1-6}, (carboxil)-alquilo de C_{1-6}, (alquiloxicarbonilo de C_{1-6})-alquilo de C_{1-6}, aminocarbonil-alquilo de C_{1-6}, mono y di(alquilo de C_{1-6})aminocarbonil-alquilo de C_{1-6}, aminosulfonil-alquilo de C_{1-6}, mono y di(alquilo de C_{1-6})aminosulfonil-alquilo de C_{1-6}, Het, Het-alquilo de C_{1-6}, Het-carbonilo, Het-sulfonilo, Het-alquilcarbonilo de C_{1-6}; R^{6b} puede ser hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, Ar^1 o Ar^1-alquilo de C_{1-6}; R^{6c} puede ser alquilo de C_{1-6}, Ar^1 o Ar^1-alquilo de C_{1-6}; Ar^1 puede ser fenilo o fenilo sustituido con 1 o más, tal como 2, 3 o 4 sustituyentes, seleccionados de halo, hidroxi, alquilo de C_{1-6}, hidroxi-alquilo de C_{1-6}, polihalo-alquilo de C_{1-6} y alquiloxi de C_{1-6}; Ar^2 puede ser fenilo, fenilo unido con cicloalquilo de C_{5-7}, o fenilo sustituido con 1 o más, tal como 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, seleccionados de halo, ciano, alquilo de C_{1-6}, Het-alquilo de C_{1-6}, Ar^1-

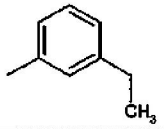
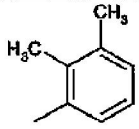
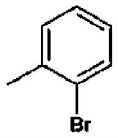
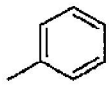
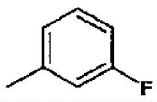
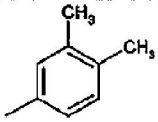
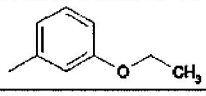
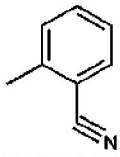
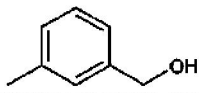
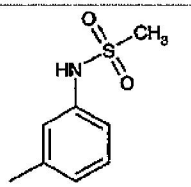
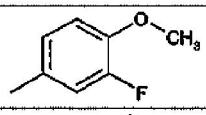
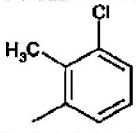
alquilo de C_{1-6}, ciano-alquilo de C_{1-6}, alquenilo de C_{2-6}, ciano-alquenilo de C_{2-6}, R^{6b}-O-alquenilo de C_{3-6}, alquinilo de C_{2-6}, ciano-alquinilo de C_{2-6}, R^{6b}-O-alquinilo de C_{3-6}, Ar^1, Het, R^{6b}-O-, R^{6b}-S-, R^{6c}-SO-, R^{6c}-SO_2-, R^{6b}-O-alquilo de C_{1-6}-SO_2-, -N($R^{6a}R^{6b}$), polihalo-alquilo de C_{1-6}, polihalo-alquiloxi de C_{1-6}, polihalo-alquiltio de C_{1-6}, R^{6c}-C(=O)-, R^{6b}-O-C(=O)-, -N($R^{6a}R^{6b}$)-C(=O)-, R^{6b}-O-alquilo de C_{1-10}, R^{6b}-S-alquilo de C_{1-6}, R^{6c}-S(=O)$_2$-alquilo de C_{1-6}, -N($R^{6a}R^{6b}$)-alquilo de C_{1-6}, R^{6c}-C(=O)-alquilo de C_{1-6}, R^{6b}-O-C(=O)-alquilo de C_{1-6}, N($R^{6a}R^{6}$)-C(=O)-alquilo de C_{1-6}, R^{6c}-C(=O)-NR^{6}-, R^{6c}-C(=O) –O-, R^{6c}-C(=O) –NR^{6b}-alquilo de C_{1-6}, R^{6c}-C(=O) –O-alquilo de C_{1-6}, N($R^{6a}R^{6b}$)-S(=O)$_2$-, H_2N-C(=NH)-; Het puede ser un heterociclo seleccionado de tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pinolidinilo, pinolidinonilo, furanilo, tienilo, pinolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tetrahidroquinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, indolinilo, indolilo; cada uno de dichos heterociclos puede estar opcionalmente sustituido con oxo, amino, Ar^1, alquilo de C_{1-4}, amino-alquilo de C_{1-4}, Ar^1-alquilo de C_{1-4}, mono o di(alquilo de C_{1-6})amo-alquilo de C_{1-6}, mono o di(alquilo de C_{1-6})amino, (hidroxi-alquilo de C_{1-6})amino, y opcionalmente sustituido, además, con uno o dos radicales alquilo de C_{1-4}.

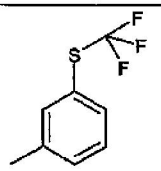
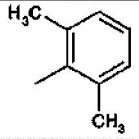
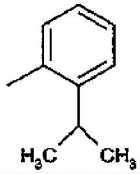
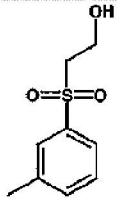
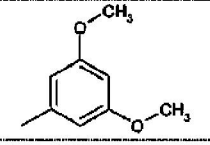
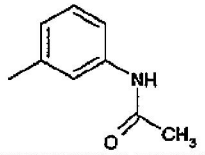
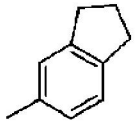
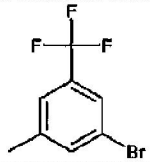
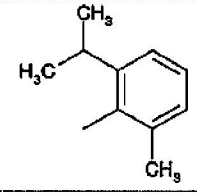
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B14) incluyen:

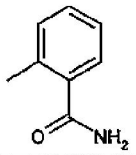
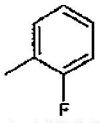
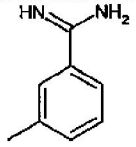
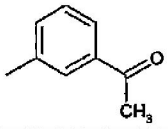
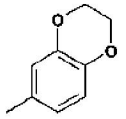
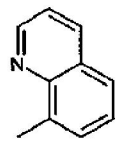
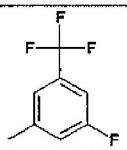
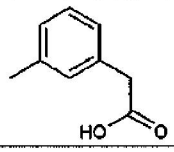
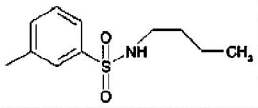
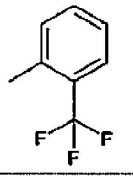

HO
N
CH3
H2N
N
N
N
H
R

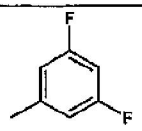
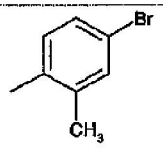
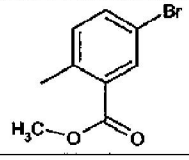
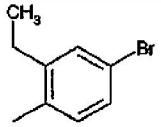
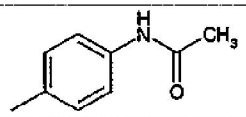
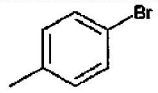
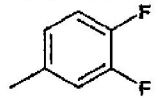
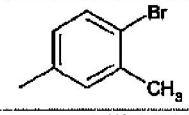
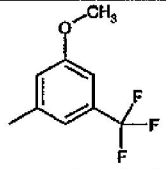
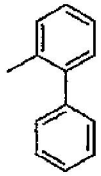
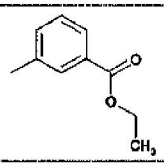
Comp. núm.	R
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

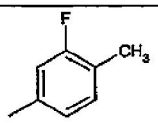
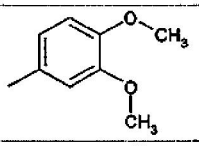
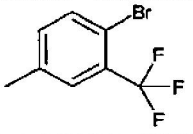
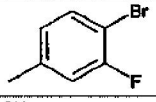
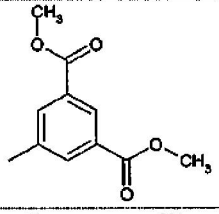
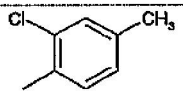
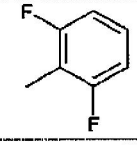
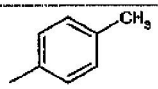
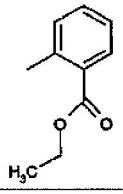
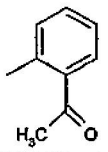
Comp. núm.	R
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	

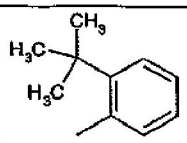
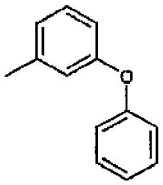
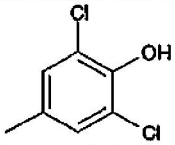
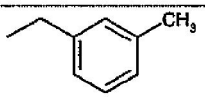
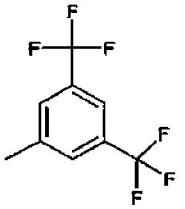
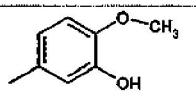
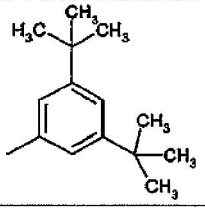
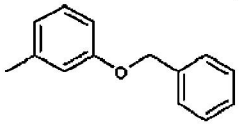
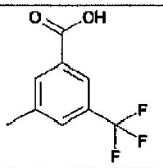
Comp. núm.	R
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

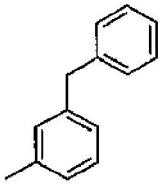
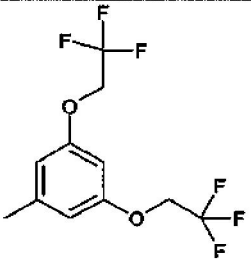
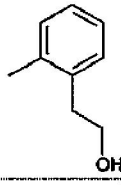
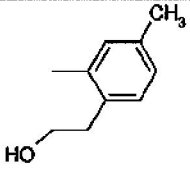
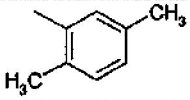
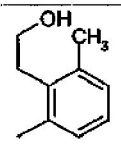
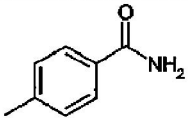
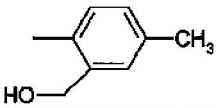
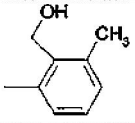
Comp. núm.	R
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

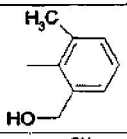
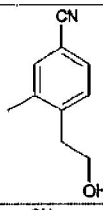
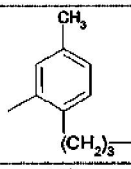
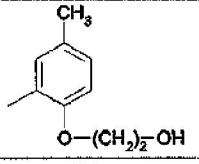
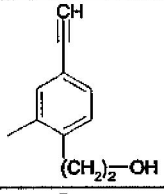
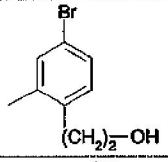
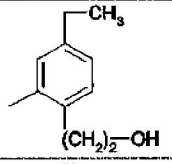
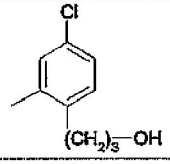
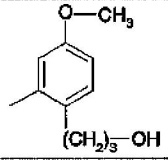
Comp. núm.	R
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

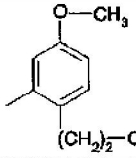
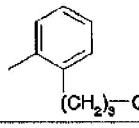
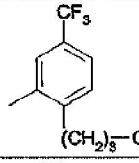
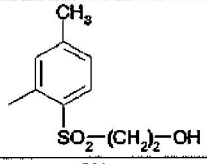
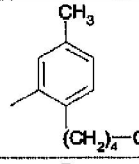
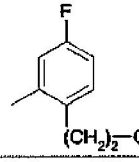
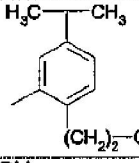
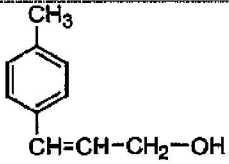
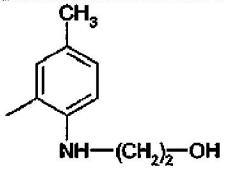
Comp. núm.	R
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

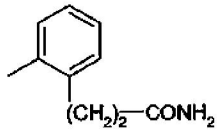
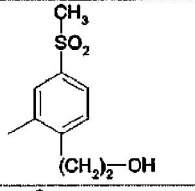
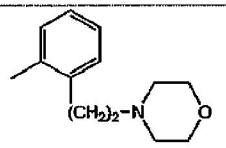
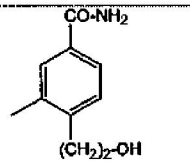
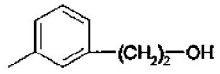
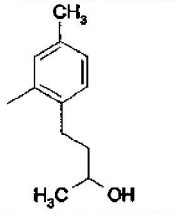
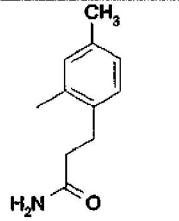
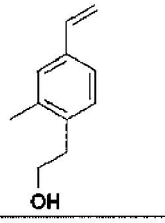
Comp. núm.	R
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

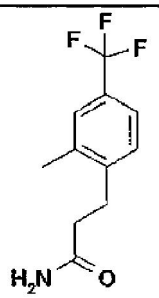
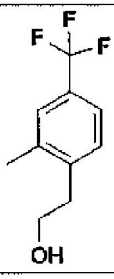
Comp. núm.	R
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

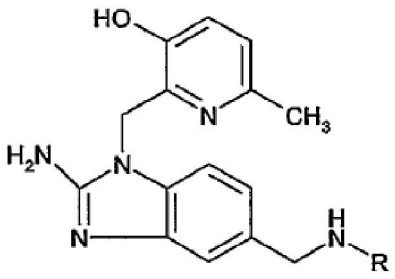
Comp. núm.	R
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	

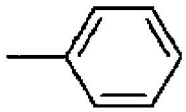
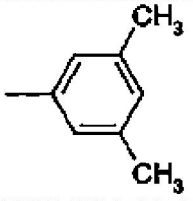
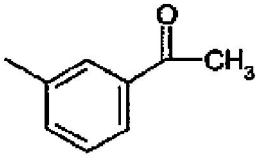
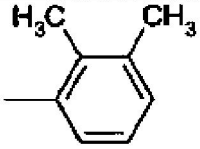
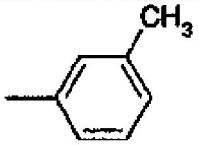
Comp. núm.	R
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

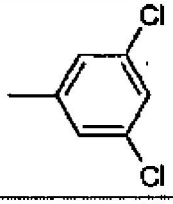
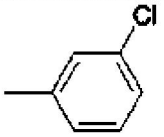
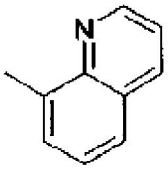
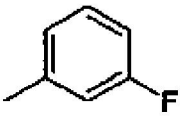
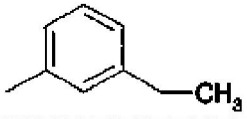
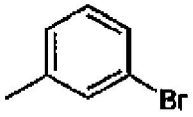
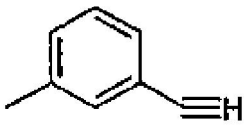
Comp. núm.	R
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	

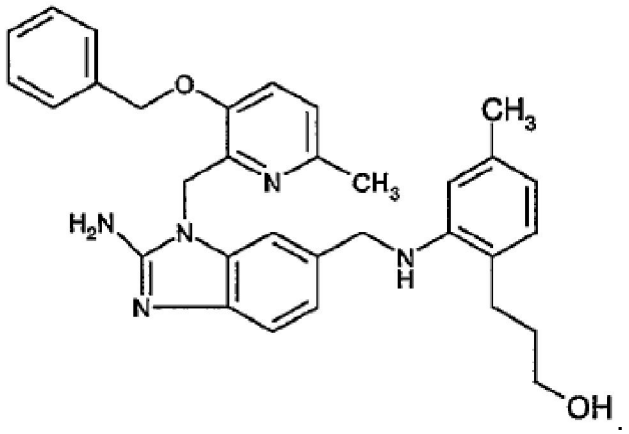
Comp. núm.	R
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

Comp. núm.	R
114	
115	

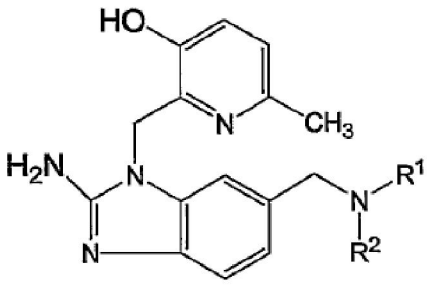


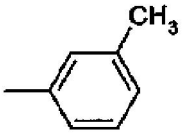
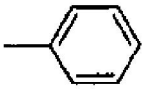
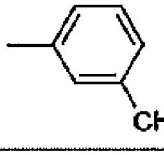
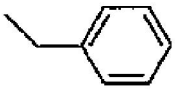
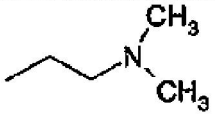
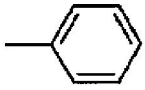
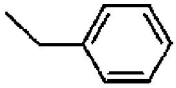
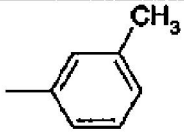
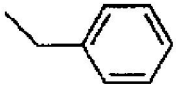
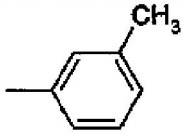
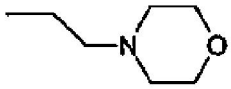
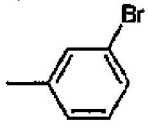
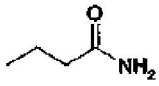
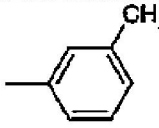
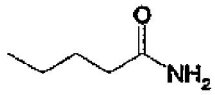
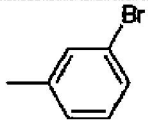
Comp. núm.	R
116	
117	
118	
119	
120	

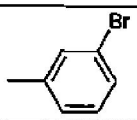
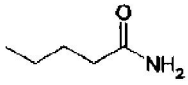
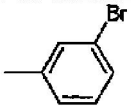
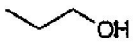
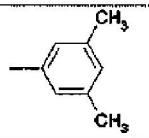
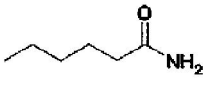
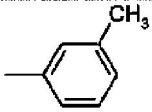
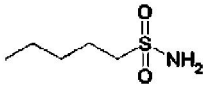
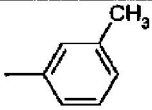
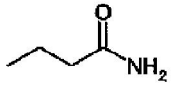
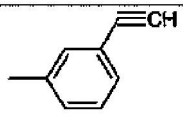
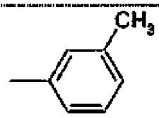
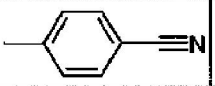
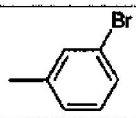
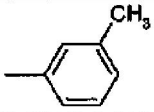
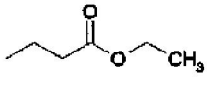
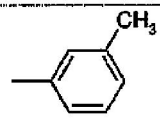
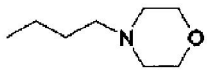
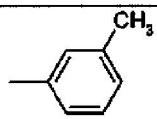
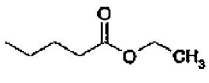
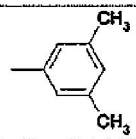
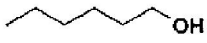
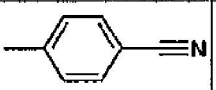
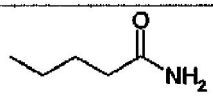
Comp. núm.	R
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

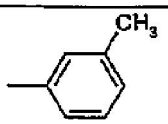
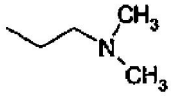
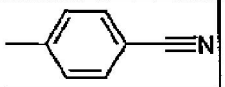
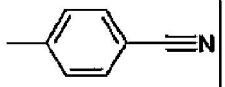
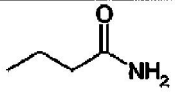
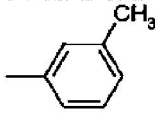
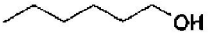
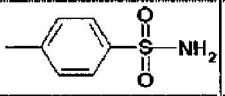
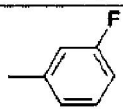
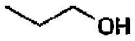
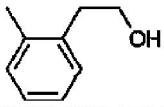
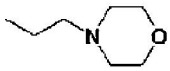
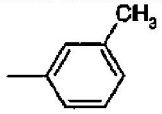
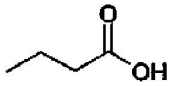
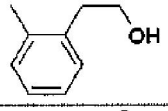
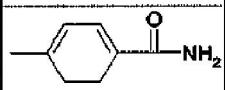
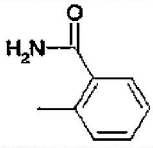
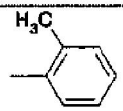
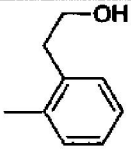
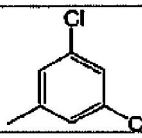


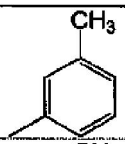
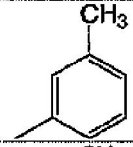
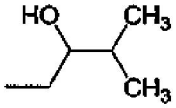
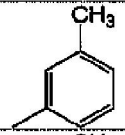
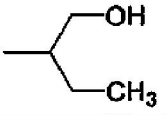
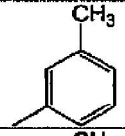
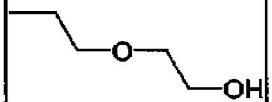
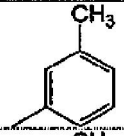
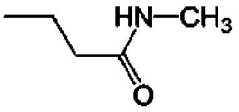
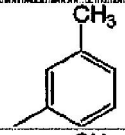
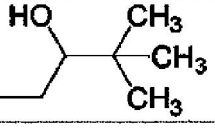
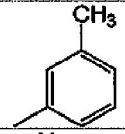
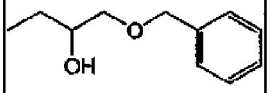
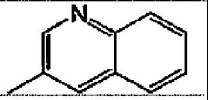
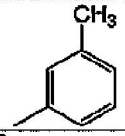
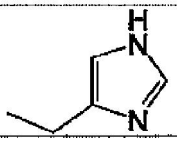
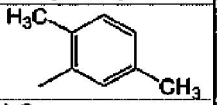
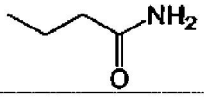
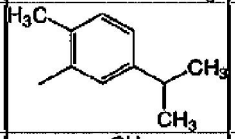
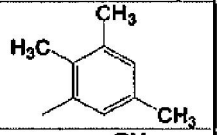
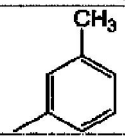
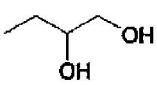
y

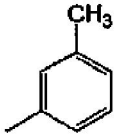
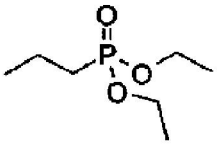
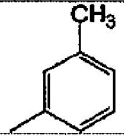
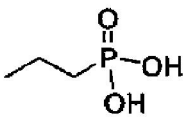


Comp. núm.	R^1	R^2
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		
136		
137		
138		
139		

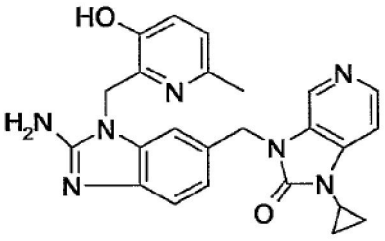
Comp. núm.	R^1	R^2
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		

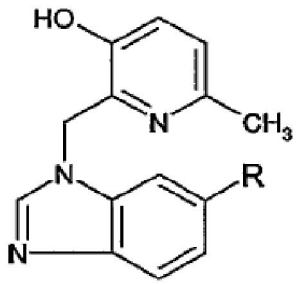
Comp. núm.	R^1	R^2
154		
155		
156		
157		
158		
159		
160		
161		
162		
163		
164		
165		
166		$-CH_3$
167		$-(CH_2)_2-CO-NH_2$

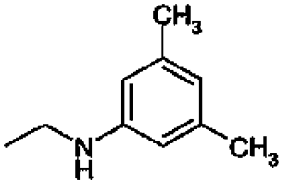
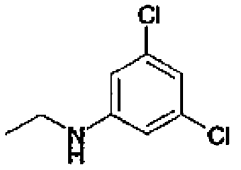
Comp. núm.	R^1	R^2
168		$-(CH_2)_3-SO_2-NH_2$
169		
170		
171		
172		
173		
174		
175		$-(CH_2)_2-OH$
176		
177		
178		$-(CH_2)_2-OH$
179		$-(CH_2)_2-OH$
180		

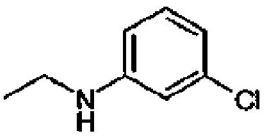
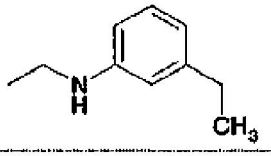
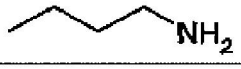
Comp. núm.	R^1	R^2
181		
182		

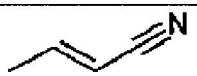
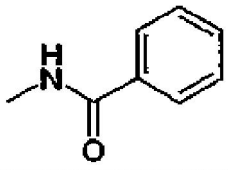
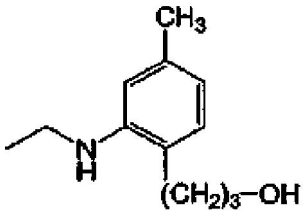
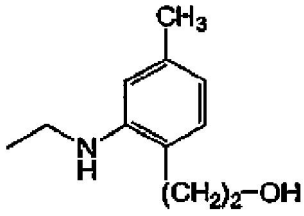
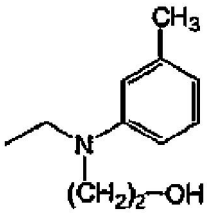
y

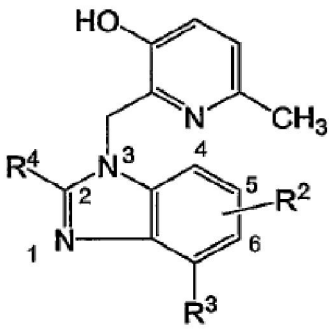


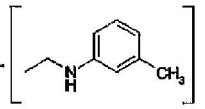
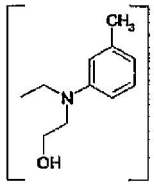
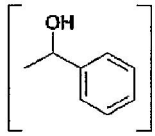
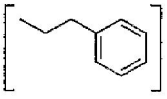
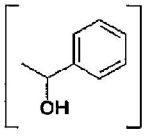
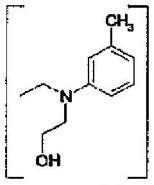


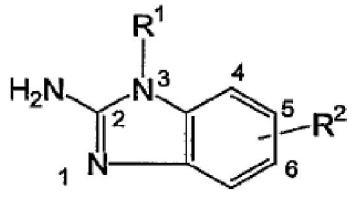
Comp. núm.	R
184	
185	

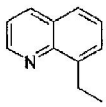
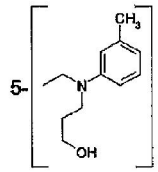
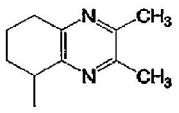
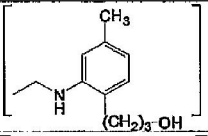
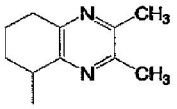
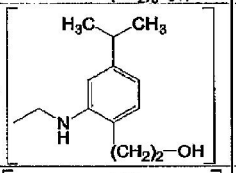
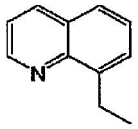
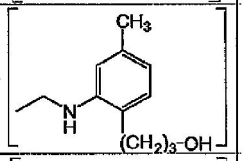
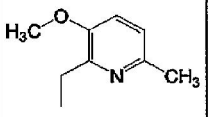
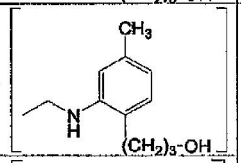
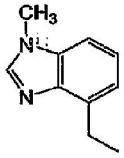
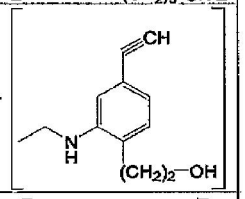
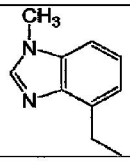
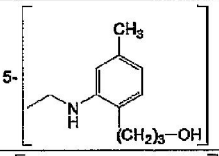
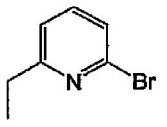
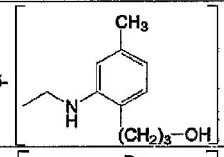
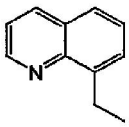
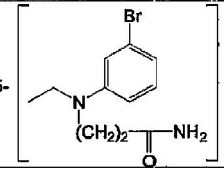
Comp. núm.	R
186	
187	
188	

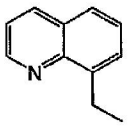
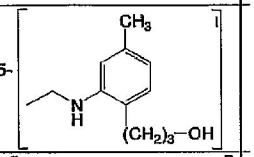
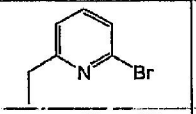
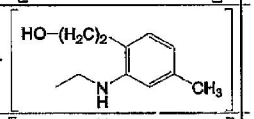
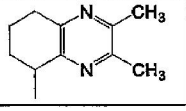
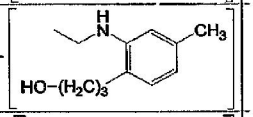
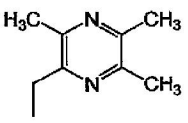
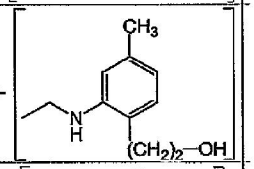
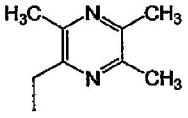
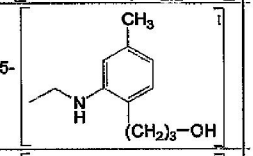
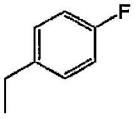
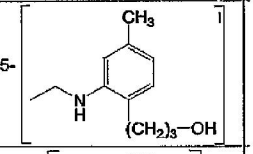
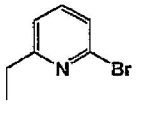
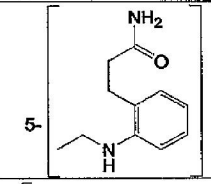
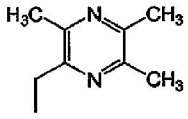
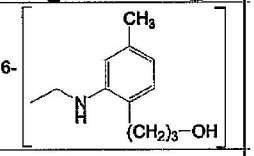
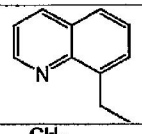
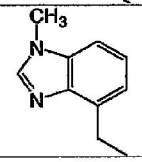
189	
190	
191	
192	
193	

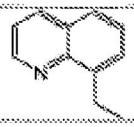
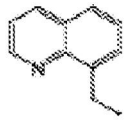
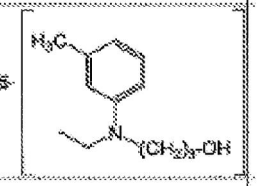
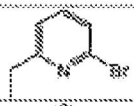
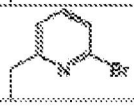
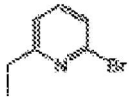
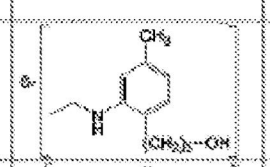
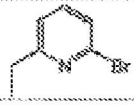
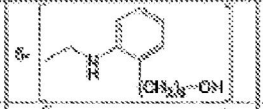
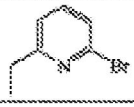
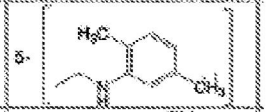
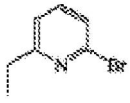
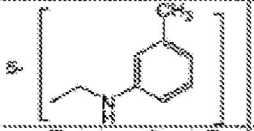
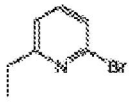
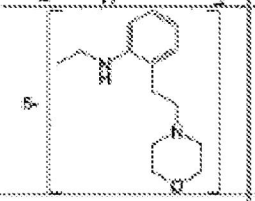
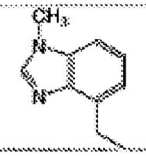
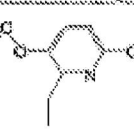
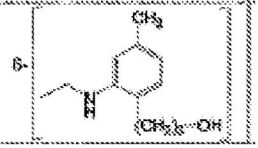


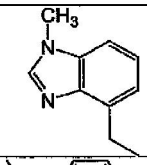
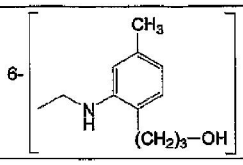
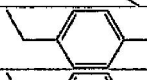
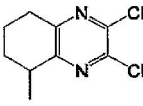
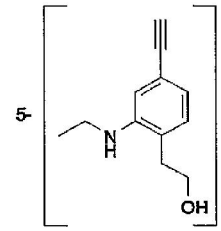
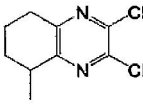
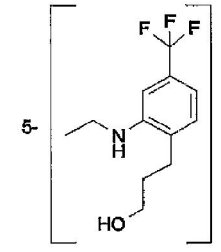
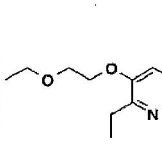
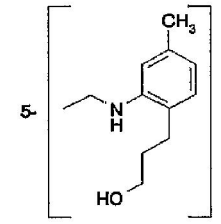
Comp. núm.	R^2	R^3	R^4
194	5- 	$-CH_3$	$-NH_2$
195	5- 	H	$-NH-CH_3$
196	5-[$-(CH_2)_3-NH_2$]	H	$-NH_2$
197	5- 	H	$-NH_2$
198	5- [$-(CH_2)_2-CN$]	H	$-NH_2$
199	5- [$-CH_3$]	$-CH_3$	$-NH_2$
200	5- [$-CH_2-OH$]	H	$-NH-CH_3$
201	6- 	H	$-NH_2$
202	6- [CH_2-OH]	H	$-NH-CH_3$
203	6- 	H	$-NH_2$
204	6- 	H	$-NH-CH_3$

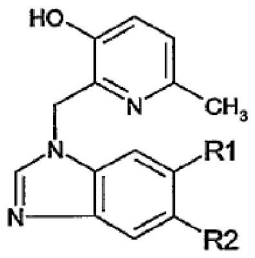


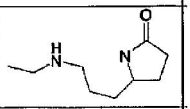
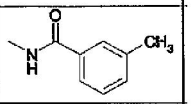
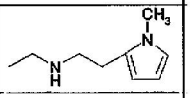
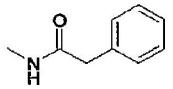
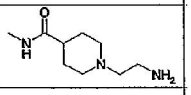
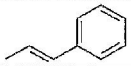
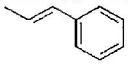
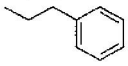
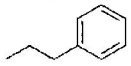
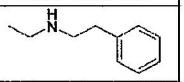
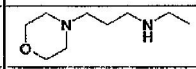
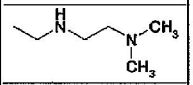
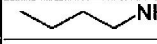
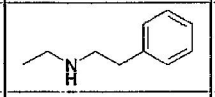
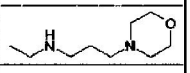
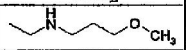
Comp. núm.	R^1	R^2
205		
206		
207		
208		
209		
210		
211		
212		
213		

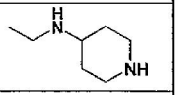
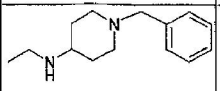
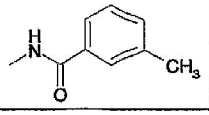
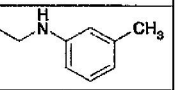
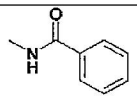
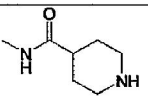
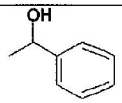
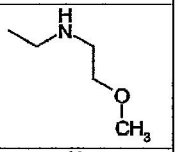
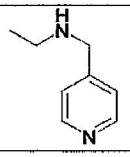
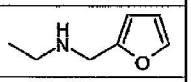
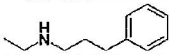
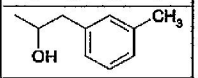
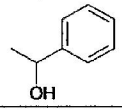
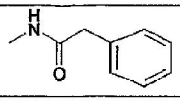
Comp. núm.	R^1	R^2
214		
215		
216		
217		
218		
219		
220		
221		
222		5-(CH_2-OH)
223		5-(CH_2-OH)

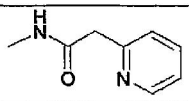
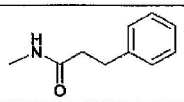
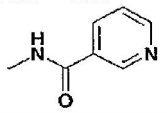
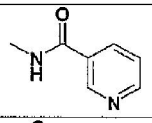
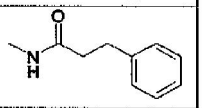
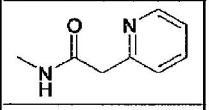
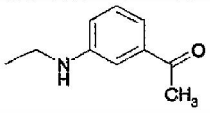
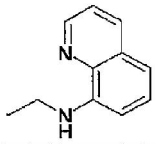
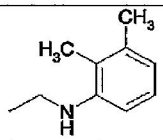
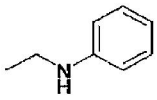
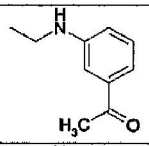
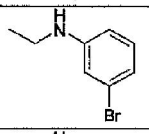
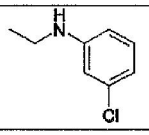
Comp. núm.	R^1	R^2
224		6-(CH_2-OH)
225		
226		5-(CH_2-OH)
227		6-(CH_2-OH)
228		
229		
230		
231		
232		
233		6-(CH_2-OH)
234		

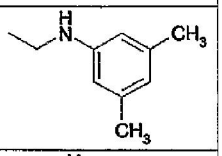
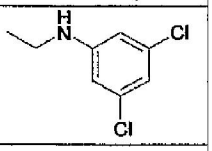
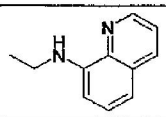
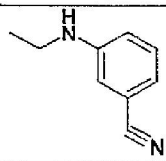
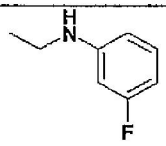
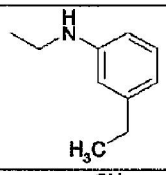
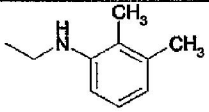
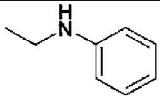
Comp. núm.	R^1	R^2
235		
236		5-(CH_2-OH)
237		6-(CH_2-OH)
238		
239		
240		



Comp. núm.	R1	R2
241	H	
242	H	
243	H	
244	H	
245	H	
246	H	-CH_2-OH
247	-CH_2-OH	H
248		H
249	H	
250	H	
251		H
252	H	-CH=CH-CN
253	H	
254		H
255	H	
256	H	
257		H
258	H	
259	H	-NH_2
260	H	
261	-NH_2	H

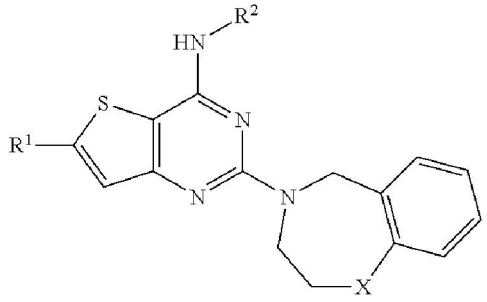
Comp. núm.	R1	R2
262	H	
263		H
264		H
265	H	
266	H	
267	H	
268		H
269	H	
270	H	
271	H	
272	H	
273	H	
274	H	
275		H

Comp. núm.	R1	R2
276		H
277		H
278		H
279	H	
280	H	
281	H	
282		H
283		H
284		H
285		H
286	H	
287	H	
288	H	

Comp. núm.	R1	R2
289	H	
290	H	
291	H	
292	H	
293	H	
294	H	
295	H	
296	H	

Compuestos de la fórmula (B15)

Los compuestos de la fórmula general (B15) se describen en la publicación de los Estados Unidos núm. 2013/0090328, publicada el 11 de abril de 2013, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B15) tiene la estructura:



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, en donde: R^1 puede ser hidrógeno o un alquilo de C_{1-6}; R^2 puede ser (1) amino$(CH_2)_{2-6}$; (2) amino$(CH_2)_{1-6}$difluorometil$(CH_2)_{1-6}$; (3) amino$(CH_2)_{1-6}$fluorometil$(CH_2)_{1-6}$; (4) amino$(CH_2)_{0-6}$oxetanil$(CH_2)_{1-6}$; (5) amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanil$(CH_2)_{0-6}$; o (6) pirrolidin-3-il, no sustituido o sustituido en la posición 4 por halógeno; y X puede ser –O–, –S–, –S(═O) –, –S(O_2) –, –CH_2–, –CF_2– o –NH–.

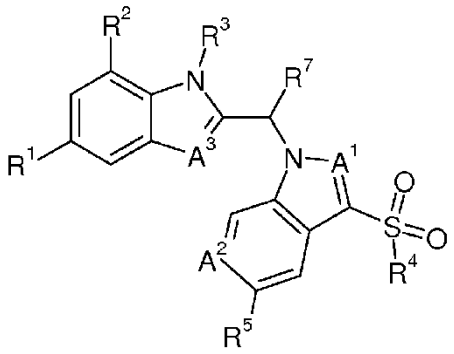
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B15) incluyen: N-[2-(1,1-dióxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]-2,2-difluoropropan-1,3-diamina; N-[2-(1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-

diamina; N-[2-(1,1-dióxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dióxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dióxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-2-(1,1-dióxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[(1R)-1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[(1S)-1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; 2-fluoro-N-[6-metil-2-(1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-[6-metil-2-(1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]etano-1,2-diamina; N-{[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil}-6-metil-2-(1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[6-metil-2-(1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-[trans-(±)-4-fluoropirrolidin-3-il]-6-metil-2-(1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; 6-metil-2-(1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-(pirrolidin-3-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[6-metil-2-(1,2,3,5-tetrahidro-4H-1,4-benzodiazepin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-[2-(1,2,3,5-tetrahidro-4H-1,4-benzodiazepin-4-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-[2-(5,5-

difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-{[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil}-2-(5,5-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-amina; N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; N-[2-(5,5-difluoro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina; y N-[6-metil-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]propan-1,3-diamina.

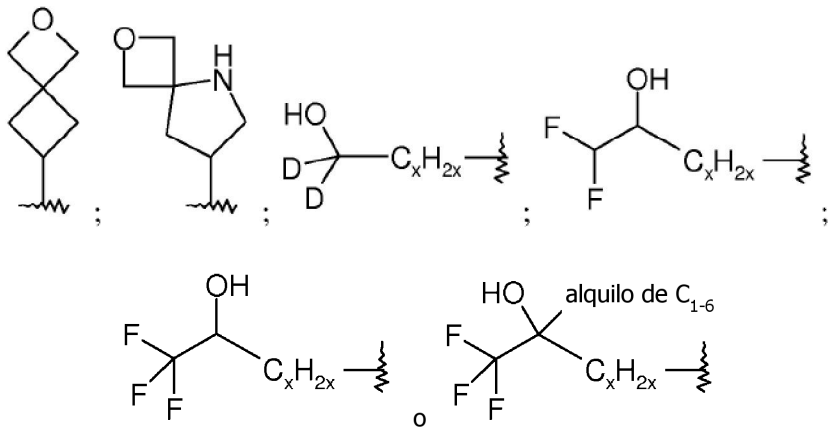
Compuestos de la fórmula (B16)

Los compuestos de la fórmula general (B16) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2014/009302, publicada el 16 de enero de 2014, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B16) tiene la estructura:



o sales farmacéuticamente aceptables de esta, en donde: R^1 puede ser hidrógeno o halógeno; R^2 puede ser hidrógeno o halógeno; R^3 puede ser azetidinilo; alcoxipiridinilo de C_{1-6}; alquilsulfonilo de C_{1-6}-C_xH_{2x}-; carboxicicloalquilo;

difluorocicloalquilo; 1,1-dioxo-tetrahidrotienilo; halopiridinilo; hidroxi-C_yH_{2y}-; hidroxi-C_xH_{2x}-cicloalquilo; hidroxi-C_yH_{2y}-O-C_yH_{2y}-; hidroxicicloalquil-C_zH_{2z}-, sustituido o no sustituido por alquilo de C_{1-3}, hidroxi o hidroxi-C_xH_{2x}-; 4-hidroxipiperidin-1-il-C_yH_{2y}-; 3-hidroxi-pirrolidin-1- il-C_yH_{2y}-; morfolinil-C_yH_{2y}-; oxetanilo; oxetanil-C_xH_{2x}-, sustituido o no sustituido por alquilo de C_{1-3}; piperidinilo; oxo-piperidinilo; oxo-pirrolidinilo; pirrolidinilo, no sustituido o sustituido por alquilcarbonilo de C_{1-6}, alquilsulfonilo de C_{1-6}, hidroxi-C_yH_{2y}-, hidroxi-C_xH_{2x}-carbonilo, amino-C_xH_{2x}-carbonilo o trifluorometil-C_xH_{2x}-; tetrahidrofuran-3-il-C_zH_{2z}-; tetrahidropiranilo; trifluorometil- C_xH_{2x}-;



o

R^4 puede ser alquilo o cicloalquilo de C_{1-6}; R^5 puede ser hidrógeno o halógeno; R^7 puede ser hidrógeno o alquilo de C_{1-6}; A^1 puede ser -N- o -CH; A^2 puede ser -N-, -NO o -CH; A^3 puede ser -N- o -CH; x puede ser 1-6; y puede ser 2-6; z puede ser 0-6.

Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B16) incluyen: 1-[2-(metilsulfonil)-etil]-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil}-1H-bencimidazol; 5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil}-1-[3-(metilsulfonil) propil]-1H-bencimidazol; 5-cloro-2-{[5-fluoro-3-(metilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil}-1-[3-(metilsulfonil) propil]-1H-

bencimidazol; 5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)-propil]-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol; 5-cloro-2-{[3-(etilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil}-1-[3-(metilsulfonil) propil]-1H-bencimidazol; 5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)-propil]-2-{[3-(propan-2-ilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil}-1H-bencimidazol; 5-cloro-2-{[3-(ciclopropilsulfonil)-1H-indol-1-il]metil}-1-[3-(metilsulfonil) propil]-1H-bencimidazol; 1-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil) propil]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 1-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil) propil]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-3-(propan-2-ilsulfonil)-1H-indazol; 1-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil) propil]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-3-(etilsulfonil)-1H-indazol; 1-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil) propil]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-({5-cloro-1-[2-(metilsulfonil) etil]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 1-({5-cloro-1-[2-(metilsulfonil) etil]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-3-(propan-2-ilsulfonil)-1H-indazol; 1-({5-cloro-1-[(3R)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[5-cloro-1-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 1-{[5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 4-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) piperidin-2-ona; 1-{[5-cloro-1-(oxetan-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il] metil}-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 1-{[5-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[5-cloro-1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 1-{[5-cloro-1-(3, 3-difluorociclopentil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 1-{[5-cloro-1-(3, 3-difluorociclopentil)-1H-

bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 4-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) ciclohexanol; 3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-6-óxido-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) ciclopentanol; 1-{[5-cloro-1-(pirrolidin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[1-(azetidin-3-il)-5-cloro-1H-bencimidazol-2-il] metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[5-cloro-1-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 1-[3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) pirrolidin-1-il]etanona; 1-[3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) pirrolidin-1-il]-2-hidroxietanona; 2-amino-1-[3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) pirrolidin-1-il]etanona; 1-({5-cloro-1-[(*3S*) -1-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-({5-cloro-1-[(*3R*)-1-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il] metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[5-cloro-1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-({5-cloro-1-[2-(oxetan-3-il) etil]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[5-cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il] metil}-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 1-{[5-cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[5-cloro-1-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina 6-óxido; 1-{[5-cloro-1-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 1-{[5-

cloro-1-(6-cloropiridin-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 1-{[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-indazol; 1-{[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina 6-óxido; 1-{[5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[5-cloro-7-fluoro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il] metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[5-cloro-7-fluoro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-{[5-cloro-1-(2-oxaespiro[33]hept-6-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-({5-cloro-1-[2-(3-metiloxetan-3-il) etil]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-(metilsulfonil)-3- 1H-pirazolo[3,4-c]piridina; *trans*-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il)-1-metilciclobutanol; 3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il] metil}-1H-bencimidazol-1-il) propan-1-ol; 1-{[5-cloro-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 4-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilbutan-2-ol; 4-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) butan-1-ol; 1-{[5-cloro-1-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; *trans*-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il)ciclobutanol; *cis*-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il)-1-metilciclobutanol; 1-[2-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) etil] ciclopropanol; 2-[2-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) etoxi] etanol; *trans*-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-

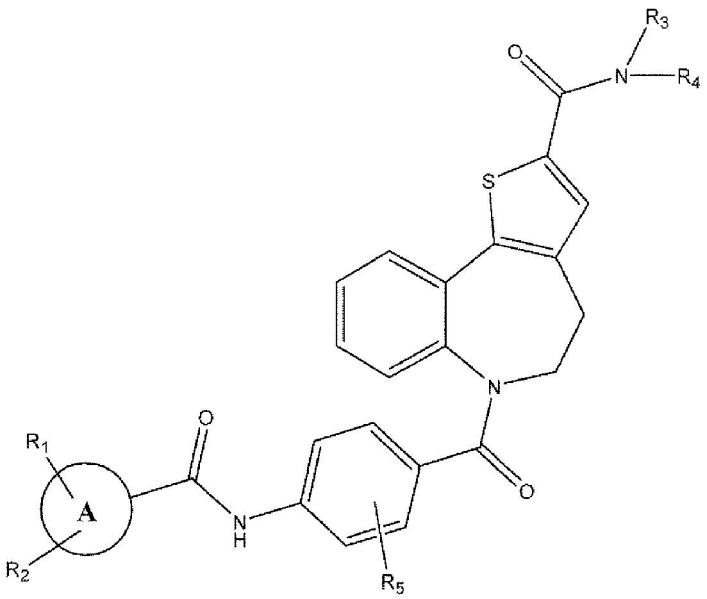
c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) ciclopentanol; *cis*-4-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il)-1-metilciclohexanol; 5-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il] metil}-1H-bencimidazol-1-il)-2-metilpentan-2-ol; 2-[*trans*-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il] metil}-1H-bencimidazol-1-il) ciclobutil]propan-2-ol; 1-({5-cloro-1-[2-(morfolin-4-il) etil]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-(metilsulfonil)-3- 1H-pirazolo[3,4-c]piridina; ácido *trans*-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo [3,4-c]piridin-1-il] metil}-1H-bencimidazol-1-il) ciclobutanocarboxílico; 4-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il] metil}-1H-bencimidazol-1-il)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol; *cis*-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il)-1-metilciclopentanol; 4-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il] metil}-1H-bencimidazol-1-il)-1,1-difluorobutan-2-ol; *trans*-4-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) ciclopentano-1,2-diol; *trans*-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il)-1-(hidroximetil) ciclobutanol; 1-[(*3R*)-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) pirrolidin-1-il]etanona; 1-[3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-indazol-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) pirrolidin-1-il]etanona; 1-[(*3R*)-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-indazol-1-il] metil}-1H-bencimidazol-1-il) pirrolidin-1-il]propan-1-ona; 1-[(*3R*)-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) pirrolidin-1-il]-2-metilpropan-1-ona; 1-[(*3R*)-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) pirrolidin-1-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona; 1-({5-cloro-1-[(*3R*)-1-(metilsulfonil) pirrolidin-3-il]-1H-bencimidazol-2-il} metil)-(metilsulfonil)-3-1H-

pirazolo[3,4-c]piridina; 2-[(*3R*)-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) pirrolidin-1-il]etanol; 4-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) pirrolidin-2-ona; 1-{[5-cloro-1-(2-oxa-5-azaespiro[3.4]oct-7-il)-1H-bencimidazol-2-il]metil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-({5-cloro-1-[2-(metilsulfonil) etil]-1H-indol-2-il} metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil) propil]-1H-indol-2-il} metil) -3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-({5-cloro-7-fluoro-1-[2-(metilsulfonil) etil]-1H-indol-2-il} metil)-(metilsulfonil)-3- 1H-pirazolo[3,4-c]piridina; 1-[2-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) etil]pirrolidin-3-ol; 1-[2-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il] metil}-1H-bencimidazol-1-il) etil]piperidin-4-ol; [*trans*-3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il) ciclobutil] metanol; 1-({5-cloro-1-[(*3R*)-1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il]-7-fluoro-1H-bencimidazol-2-il} metil)-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo [3,4-c]piridina; 3-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il)(1,1-H_2)propan-1-ol; 4-(5-cloro-2-{[3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]metil}-1H-bencimidazol-1-il)-1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-ol; 1-{(*1R*)-1-[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il]etil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina; y 1-{(*1S*)-1-[5-cloro-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-bencimidazol-2-il]etil}-3-(metilsulfonil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina.

Compuestos de la fórmula (B17)

Los compuestos de la fórmula general (B17) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2011/005842, publicada el 13 de enero de 2011,

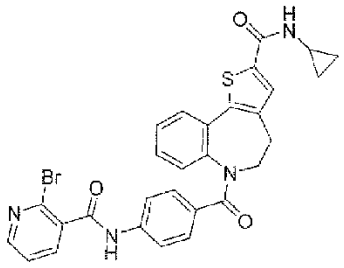
que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B17) tiene la estructura:



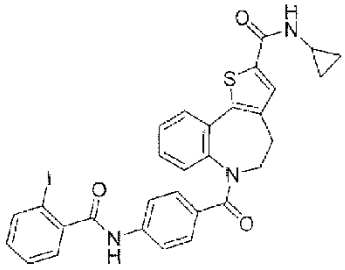
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde A puede ser arilo o heteroarilo; R_1 puede ser alquilo, alcoxi, haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo; dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, alquilo, alcoxi-alquilo, hidroxilo-alquilo, CN, alquil-NH-; dichos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquil-NH-, con la condición de que cuando A es arilo, R_1 es arilo no sustituido; R_2 puede ser hidrógeno, alquilo, alcoxi, amino, alquil-NH-, CN, alquil-SO_2- o halo; R_3 puede ser hidrógeno, alquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo o cicloalquilo; dicho alquilo está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de NH_2-C(O)-, halo,

hidroxilo, NH_2-SO_2-, alcoxi-alquilo, heterociclilo; arilo, heteroarilo, CN, alquilo-NH -; R_4 puede ser hidrógeno o alquilo; o haloalquilo; R_3 y R_4 pueden agruparse con el átomo de nitrógeno al que están unidos opcionalmente para formar un anillo de 3 a 7 miembros; R_5 puede ser hidrógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo o halo.

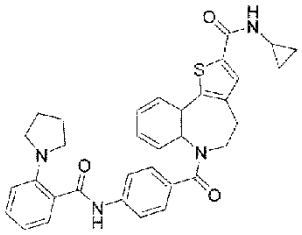
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B17) incluyen:



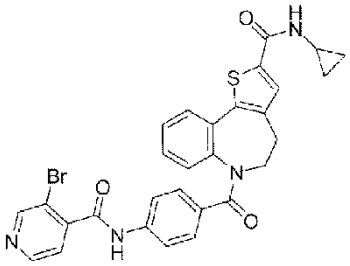
1



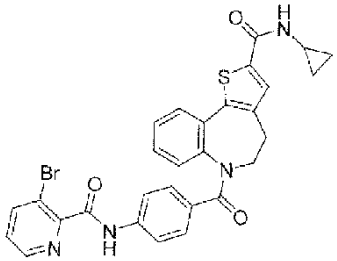
2



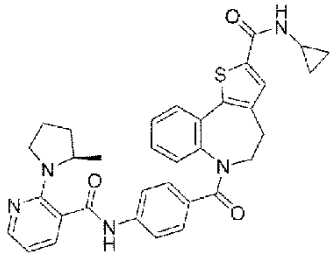
3



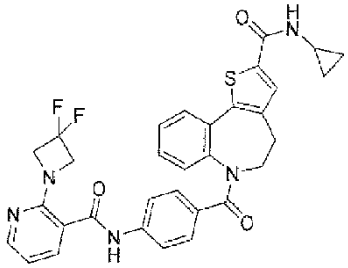
4

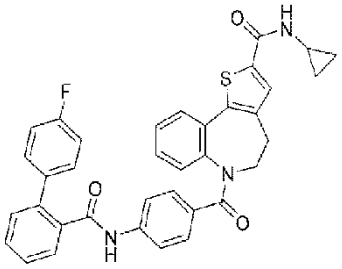


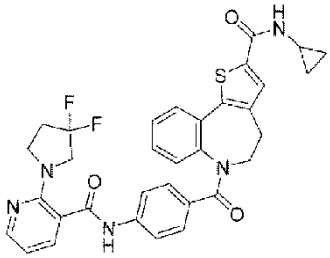
5

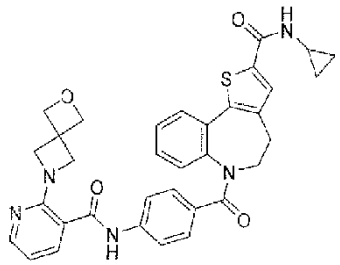


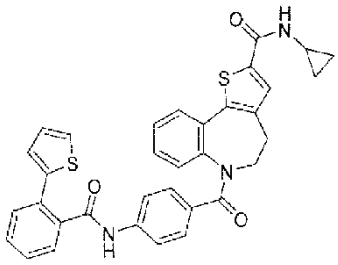
6

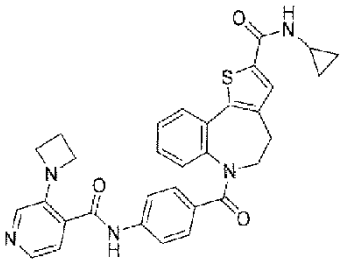


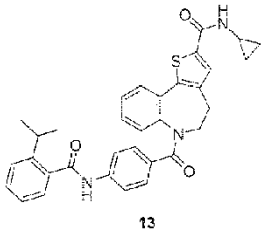




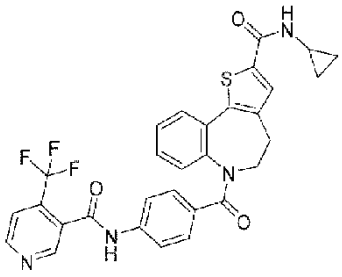


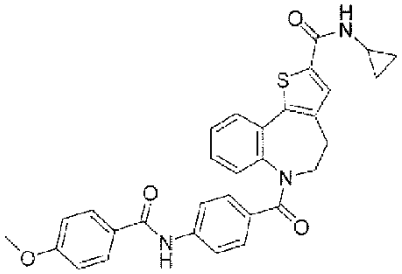


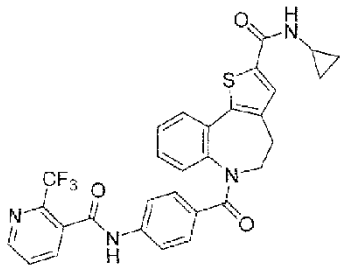


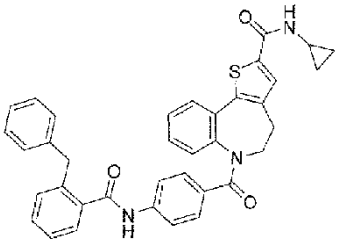


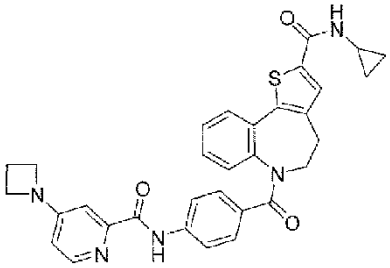
13

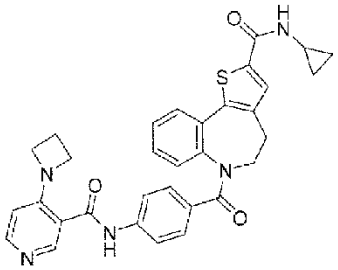


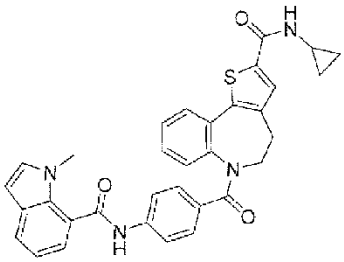


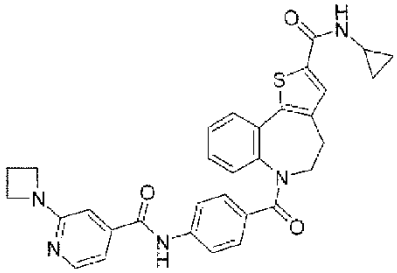


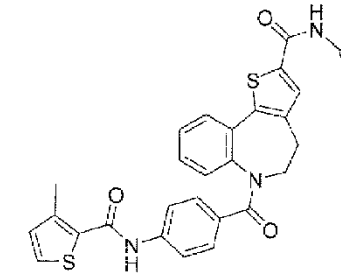


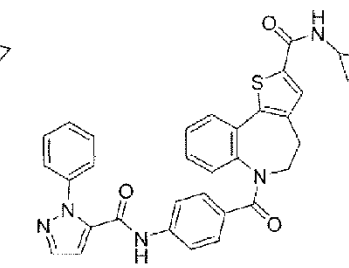


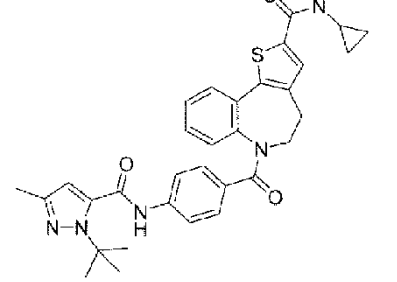


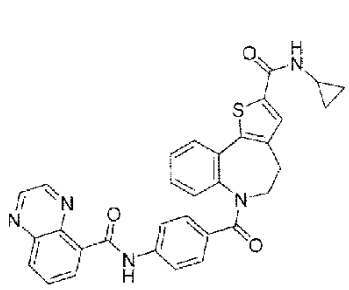
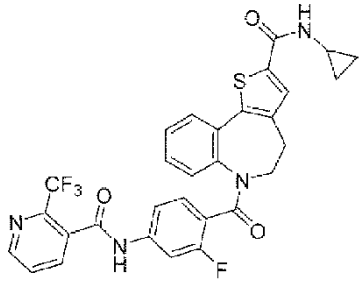
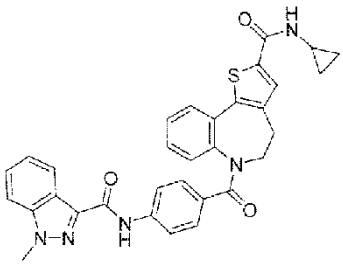
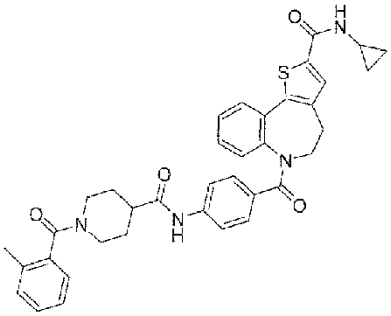
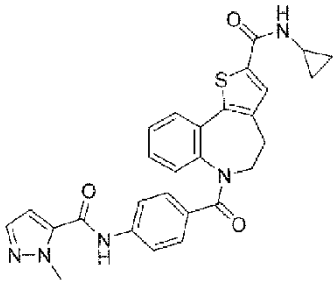
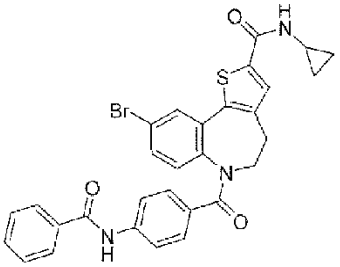
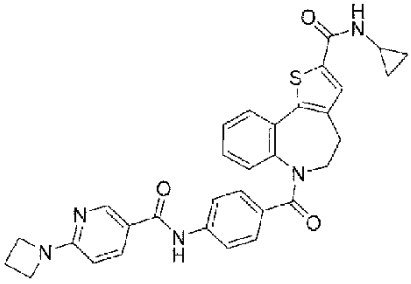
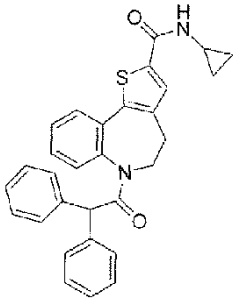
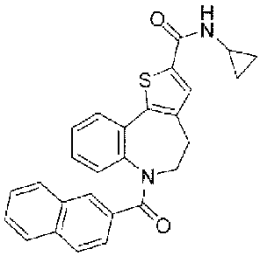
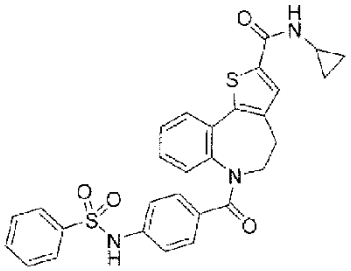
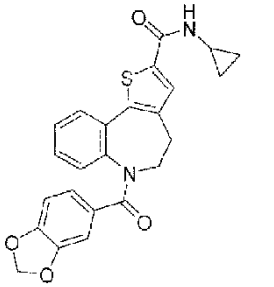
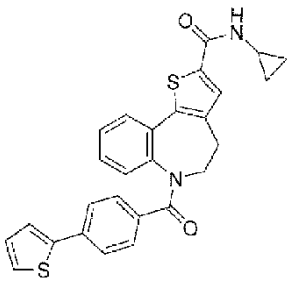
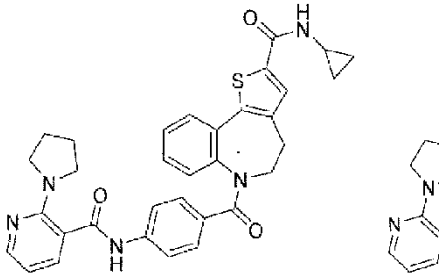
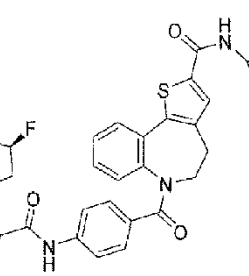
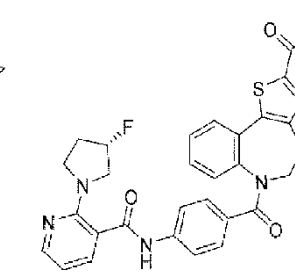


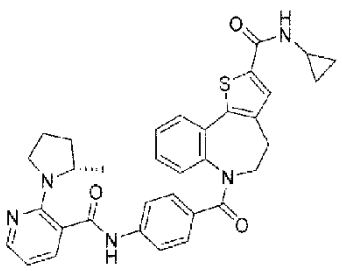


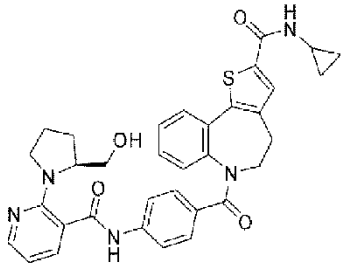


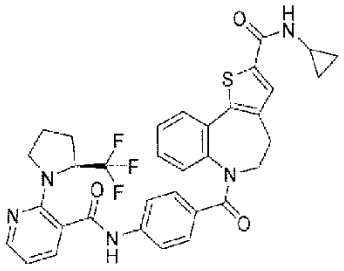


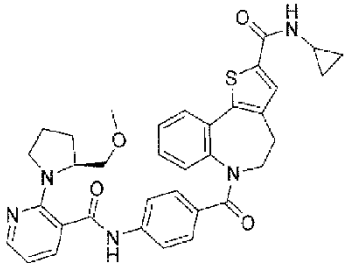


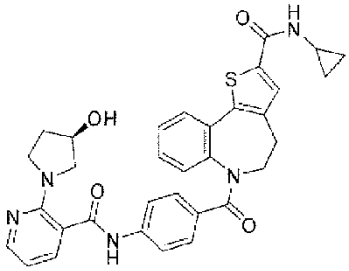
















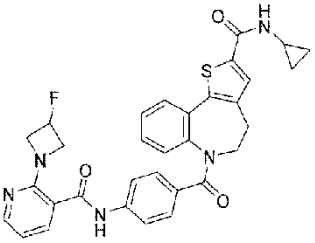


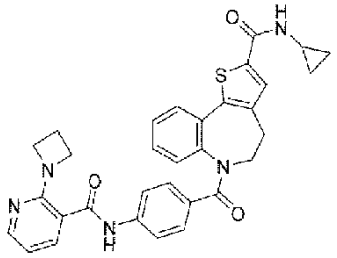


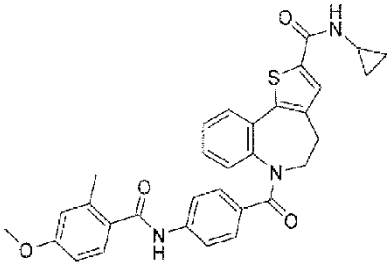


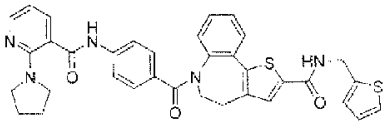




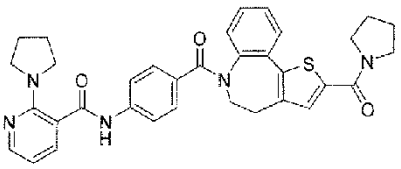


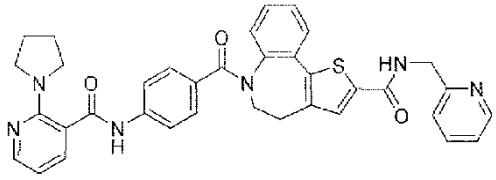


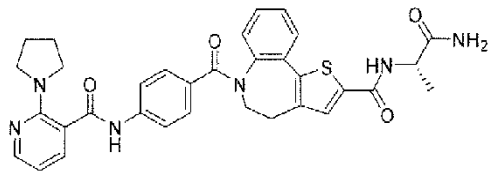


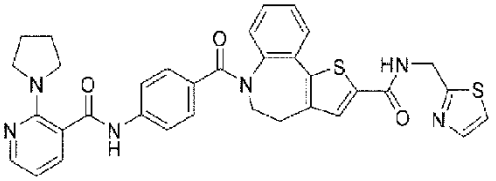


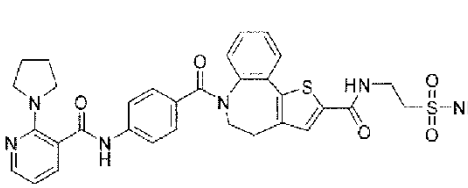
48

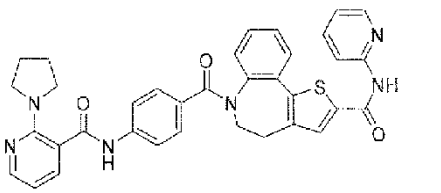


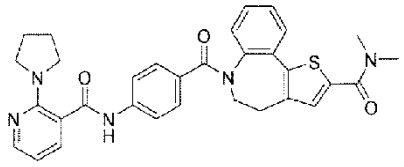


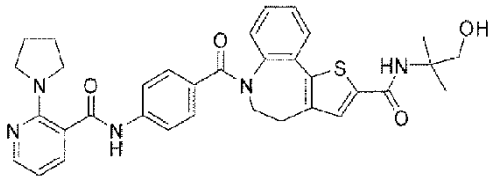


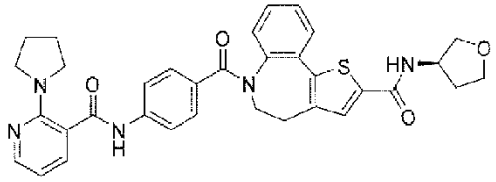


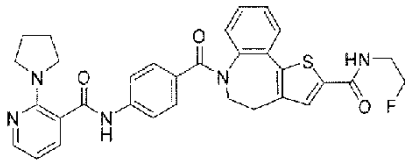


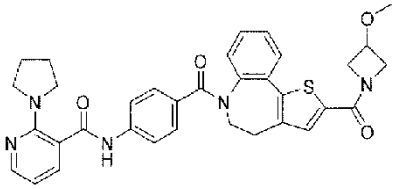


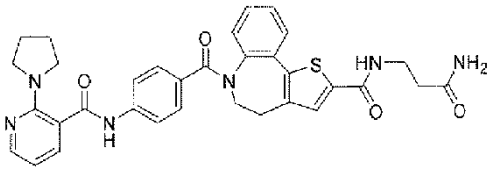


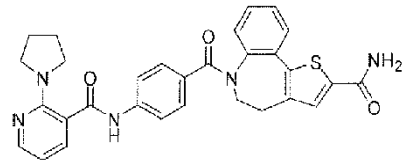


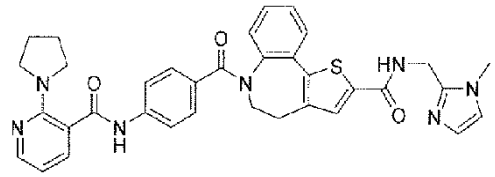


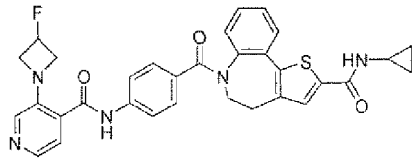




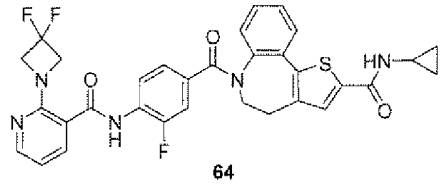




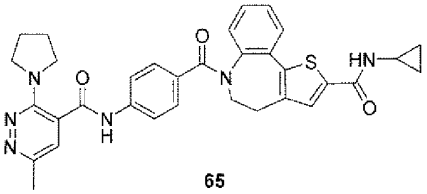




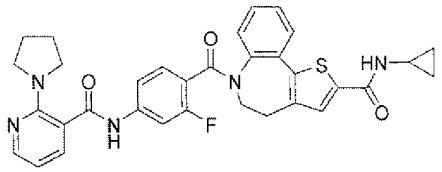
63

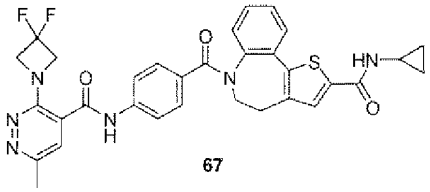


64



65

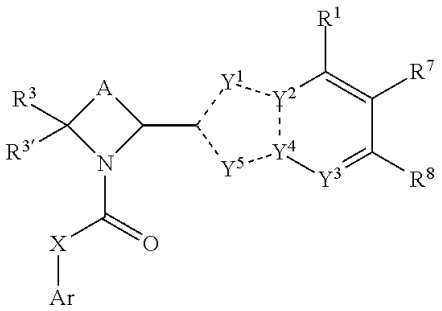




67

Compuestos de la fórmula (B18)

Los compuestos de la fórmula general (B18) se describen en la publicación de los Estados Unidos núm. 2013/0273037, publicada el 17 de octubre de 2013, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B18) tiene la estructura:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde: a) Y^1 puede ser N, NH o CH, Y^2 es C, Y^3 es N o $CR^{8'}$, Y^4 es N o C e Y^5 es N, $NR^{2'}$ o CR^2, en donde al menos dos de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 son independientemente N, NH o $NR^{2'}$; o b) Y^1 puede ser N, NH o CH, Y^2 es N o C, Y^3 es N o $CR^{8'}$, Y^4 es N o C, e Y^5 es N, $NR^{2'}$, en donde al menos dos de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 son independientemente N, NH o $NR^{2'}$; o c) Y^1 puede ser N, NH o CH, Y^2 es N o C, Y^3 es $CR^{8'}$, Y^4 es N o C, e Y^5 es N, $NR^{2'}$ o CR^2, en donde al menos dos de Y^1, Y^2, Y^3, Y^4 e Y^5 son independientemente N, NH o $NR^{2'}$; los enlaces en línea discontinua ---- pueden seleccionarse de enlaces simples y enlaces dobles para proporcionar un sistema de anillo aromático; A puede ser $-(CR^4R^{4'})_n-$ en donde cualquiera de $CR^4R^{4'}$ de dicho $-(CR^4R^{4'})_n-$ puede reemplazarse opcionalmente con –O-, -S-, $-S(O)_p-$, NH o NR^a; n puede ser 3, 4, 5 o 6; cada p puede ser 1 o 2; Ar puede ser un grupo heterociclilo de C_2-C_{20} o un grupo arilo de C_6-C_{20}, en

donde el grupo heterociclilo de C_2-C_{20} o el grupo arilo de C_6-C_{20} están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^6; X puede ser -$C(R^{13})(R^{14})$-, -$N(CH_2R^{14})$- o –NH-, o X está ausente; R^1 puede ser H, -OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(O)R^{11}$, -$NR^{11}C(O)OR^{11}$, -$NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3, CN, NO_2, -R^{11}, -$S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, -$C(=O)R^{11}$, -$C(=O)OR^{11}$, -$C(=O)NR^{11}R^{12}$, -$C(=O)SR^{11}$, -$S(O)_p(OR^{11})$, -$SO_2NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, -$NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo de ($C_1$-$C_8$), alquenilo de ($C_2$-$C_8$), alquinilo de ($C_2$-$C_8$), aril-alquilo de ($C_1$-$C_8$), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8); R^2 puede ser H, CN, NO_2, halógeno o alquilo de (C_1-C_8); $R^{2'}$ puede ser H o alquilo de (C_1-C_8); R^3 puede ser H, -OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(O)R^{11}$, -$NR^{11}C(O)OR^{11}$, -$NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3, CN, NO_2, -SR^{11}, -$S(O)_pR^a$, - $NR^{11}S(O)_pR^a$, -$C(=O)R^{11}$, -$C(=O)OR^{11}$, -$C(=O)NR^{11}R^{12}$, -$C(=O)SR^{11}$, -$S(O)_p(OR^{11})$, -$SO_2NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, -$NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo de ($C_1$-$C_8$), alquenilo de ($C_2$-$C_8$), alquinilo de ($C_2$-$C_8$), aril-alquilo de ($C_1$-$C_8$), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8); $R^{3'}$ puede ser H, -OR^{11}, alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8); cada R^4 puede ser independientemente H, -OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(O)R^{11}$, -$NR^{11}C(O)OR^{11}$, -$NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3, CN, NO_2, -SR^{11}, -$S(O)_pR^a$, - $NR^{11}S(O)_pR^a$, -$C(=O)R^{11}$, -$C(=O)OR^{11}$, -$C(=O)NR^{11}R^{12}$, -$C(=O)SR^{11}$, -$S(O)_p(OR^{11})$, -$SO_2NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, -$NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo de

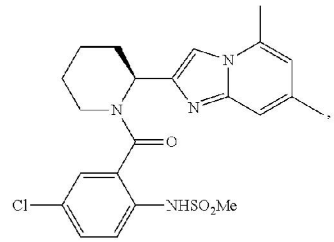
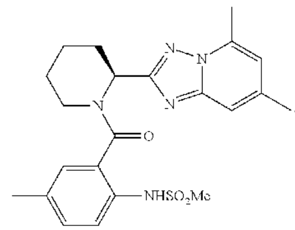
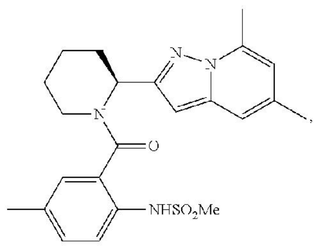
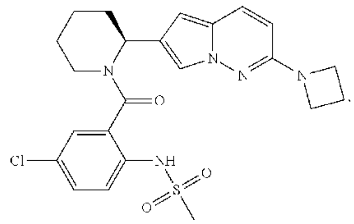
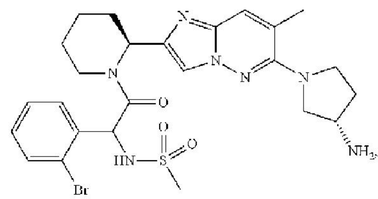
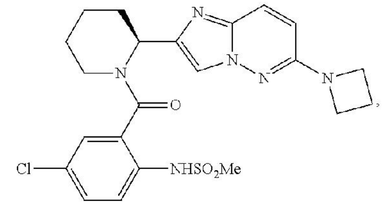
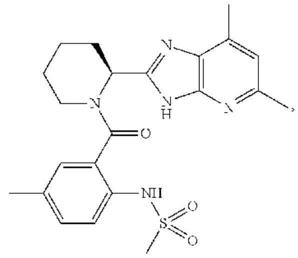
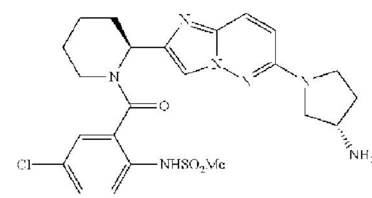
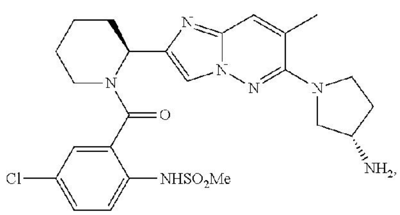
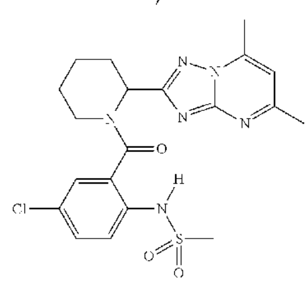
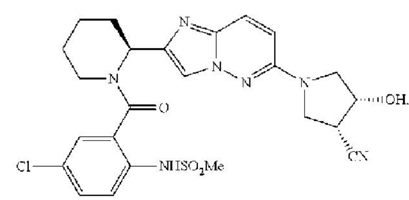
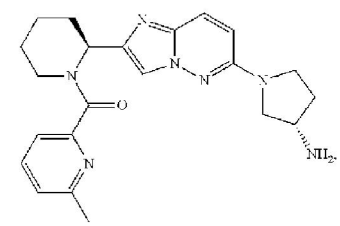
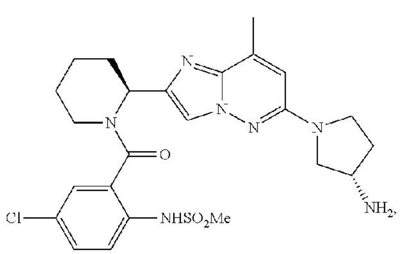
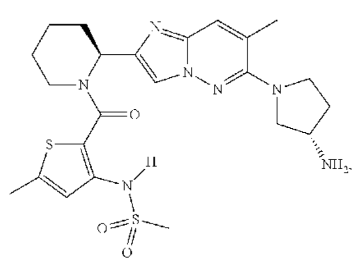
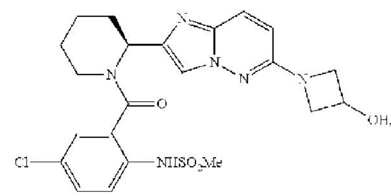
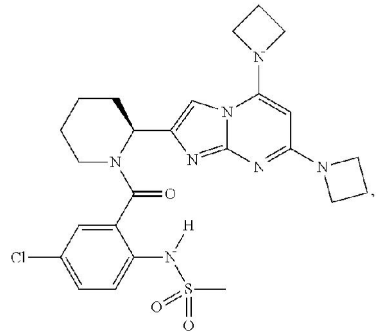
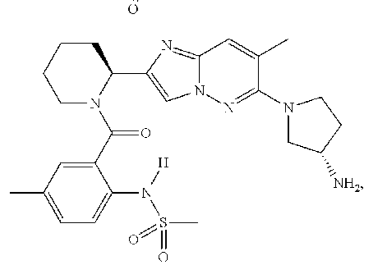
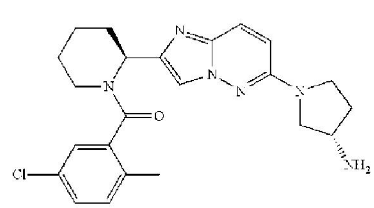
(C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8); y cada $R^{4'}$ puede ser independientemente H, -OR^{11}, alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8); o dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se agrupan, pueden formar un enlace doble entre los dos carbonos a los que están unidos, o pueden formar un anillo cicloalquilo de (C_3-C_7), en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo de (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por –O–, –S–, –$S(O)_P$–, –NH– o –NR^a–; o dos R^4 en átomos de carbono no adyacentes, cuando se agrupan, pueden formar un anillo cicloalquilo de (C_3-C_7), en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo de (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por –O–, –S–, –$S(O)_P$–, –NH– o –NR^a–; o dos R^4 y dos $R^{4'}$ en átomos de carbono adyacentes, cuando se agrupan, pueden formar un anillo arilo de C_6 opcionalmente sustituido; o un R^4 y un $R^{4'}$ en el mismo átomo de carbono, cuando se agrupan, pueden formar un anillo cicloalquilo de (C_3-C_7), en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo de (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por –O–, –S–, –$S(O)_P$–, –NH– o –NR^a–; cada R^5 puede ser independientemente H, -OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(O)R^{11}$, -$NR^{11}C(O)OR^{11}$, -$NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3, CN, NO_2, --SR^{11}, -$S(O)_pR^a$, -$NR^{11}S(O)_pR^a$, -$C(=O)R^{11}$, -$C(=O)OR^{11}$, -$C(=O)NR^{11}R^{12}$, -$C(=O)SR^{11}$, -$S(O)_p(OR^{11})$, -$SO_2NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, -$NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo de ($C_1$-$C_8$), alquenilo de ($C_2$-$C_8$), alquinilo de ($C_2$-$C_8$), aril-alquilo de

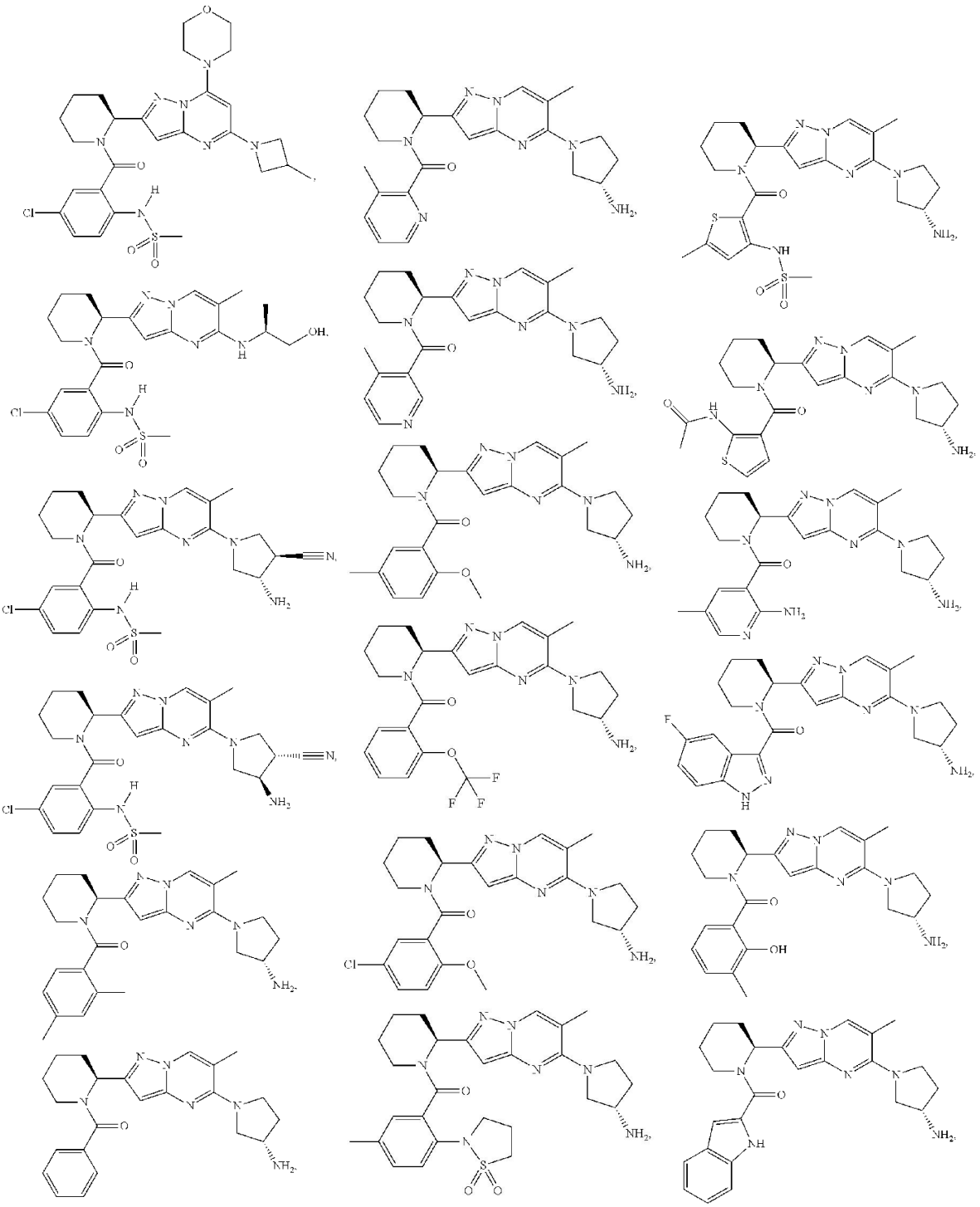
(C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8); y cada $R^{5'}$ puede ser independientemente H, -OR^{11}, alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8); cada R^6 puede ser independientemente H, oxo, -OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(O)R^{11}$, -$NR^{11}C(O)OR^{11}$, -$NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3, CN, NO_2, -SR^{11}, -$S(O)_pR^a$, -$NR^{11}S(O)_pR^a$, -$C(=O)R^{11}$, -$C(=O)OR^{11}$, -$C(=O)NR^{11}R^{12}$, -$C(=O)SR^{11}$, -$S(O)_p(OR^{11})$, -$SO_2NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, -$NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo de ($C_1$-$C_8$), alquenilo de ($C_2$-$C_8$), alquinilo de ($C_2$-$C_8$), aril-alquilo de ($C_1$-$C_8$), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8); o dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se agrupan, pueden formar un anillo cicloalquilo de (C_3-C_7), en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo de (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por –O–, –S–, –$S(O)_P$–, –NH– o –NR^a–; o cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se agrupa con R^3, puede formar un enlace o un grupo -$(CR^5R^{5'})_m$- en donde m es 1 o 2; o cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se agrupa con R^2 o $R^{2'}$ puede formar un enlace; R^7 puede ser H, -OR^{11}, -$NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(O)R^{11}$, -$NR^{11}C(O)OR^{11}$, -$NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3, CN, NO_2, -SR^{11}, -$S(O)_pR^a$, -$NR^{11}S(O)_pR^a$, -$C(=O)R^{11}$, -$C(=O)OR^{11}$, -$C(=O)NR^{11}R^{12}$, -$C(=O)SR^{11}$, -$S(O)_p(OR^{11})$, -$SO_2NR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, -$NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, -$NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo de ($C_1$-$C_8$), alquenilo de ($C_2$-$C_8$), alquinilo de ($C_2$-$C_8$), aril-alquilo de

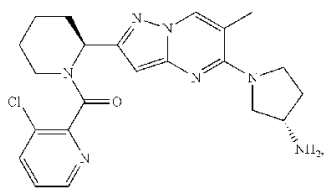
(C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8); R^8 puede ser H, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3, CN, NO_2, $-SR^{11}$, $-S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo de ($C_1$-$C_8$), alquenilo de ($C_2$-$C_8$), alquinilo de ($C_2$-$C_8$), aril-alquilo de ($C_1$-$C_8$), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8); $R^{8'}$ puede ser H, $-OR^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-NR^{11}C(O)OR^{11}$, $-NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3, CN, NO_2, $-SR^{11}$, $-S(O)_pR^a$, $-NR^{11}S(O)_pR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)_p(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $-NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo de ($C_1$-$C_8$), alquenilo de ($C_2$-$C_8$), alquinilo de ($C_2$-$C_8$), aril-alquilo de ($C_1$-$C_8$), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8); cada R^a puede ser independientemente alquilo de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8), en donde cualquier alquilo de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) de R^a está sustituido opcionalmente con uno o más OH, NH_2, CO_2H, heterociclilo de C_2-C_{20}, y en donde cualquier aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8) de R^a está sustituido opcionalmente con uno o más -OH, $-NH_2$,

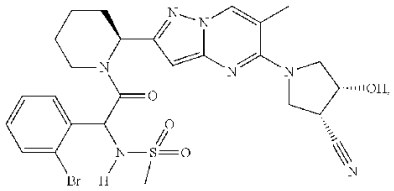
CO_2H, heterociclilo de C_2-C_{20} o alquilo de (C_1-C_8); cada R^{11} o R^{12} puede ser independientemente H, alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo(C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7), cicloalquilo de (C_3-C_7)- alquilo de (C_1-C_8), -C(=O)R^a o -S(O)$_p$$R^a$; o cuando R^{11} y R^{12} están unidos a un nitrógeno, pueden opcionalmente agruparse con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con –O–, –S–, –S(O)$_p$–, –NH–, –NR^a– o –C(O)–; R^{13} puede ser H o alquilo de (C_1-C_8); R^{14} puede ser H, alquilo de (C_1-C_8), $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $–NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$ o $NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$; y en donde opcionalmente cada alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}-alquilo de (C_1-C_8), cicloalquilo de (C_3-C_7) o cicloalquilo de (C_3-C_7)-alquilo de (C_1-C_8) de cada R^1, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$, R^4, $R^{4'}$, R^5, $R^{5'}$, R^6, R^7, R^8, $R^{8'}$ o R^{12} puede estar independientemente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxi, $–NH_2$, CN, N_3, $–N(R^a)_2$, $–NHR^a$, –SH, $–SR^a$, $–S(O)_pR^a$, $–OR^a$, alquilo de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), $–C(O)R^a$, –C(O)H, $–C(=O)OR^a$, –C(=O)OH, $–C(=O)N(R^a)_2$, $–C(=O)NHR^a$, $–C(=O)NH_2$, $–NHS(O)_pR^a$, $–NR^aS(O)_pR^a$, $–NHC(O)R^a$, $–NR^aC(O)R^a$, $–NHC(O)OR^a$, $–NR^aC(O)OR^a$, $–NR^aC(O)NHR^a$, $–NR^aC(O)N(R^a)_2$, $–NR^aC(O)NH_2$, $–NHC(O)NHR^a$, $–NHC(O)N(R^a)_2$, $–NHC(O)NH_2$, =NH, =NOH, $=NOR^a$, $–NR^aS(O)_pNHR^a$, $—NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $—NR^aS(O)_pNH_2$, $—NHS(O)_pNHR^a$, $—NHS(O)_pN(R^a)_2$, $—NHS(O)_pNH_2$, $–OC(=O)R^a$, $–OP(O)(OH)_2$ o R^a.

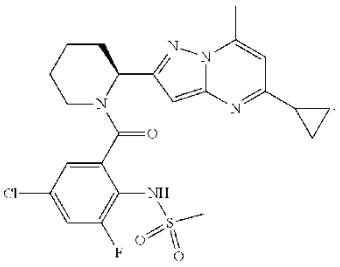
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B18) incluyen:

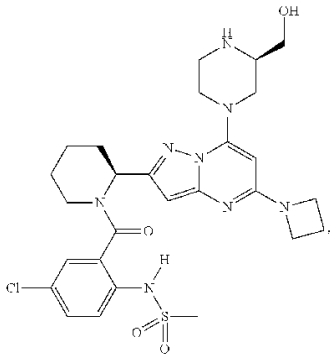

















y


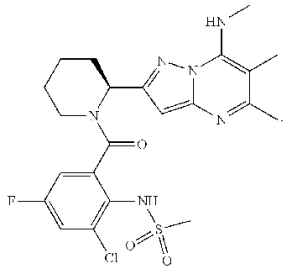


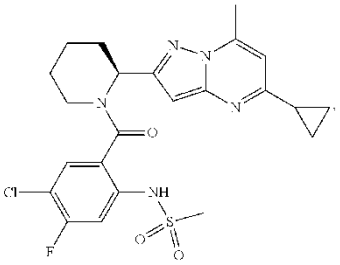


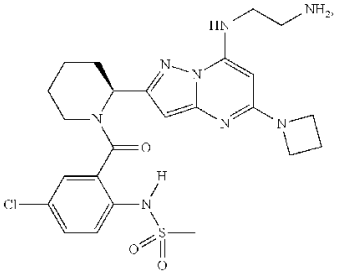


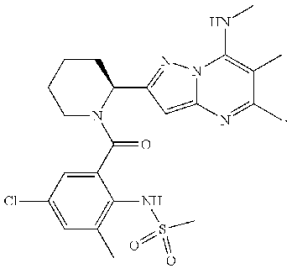


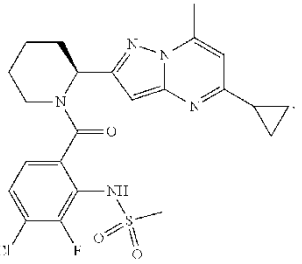


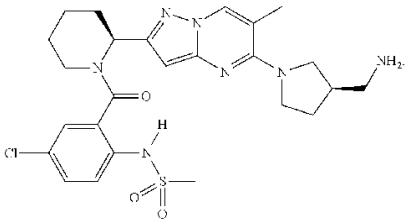


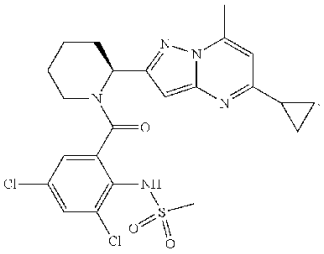


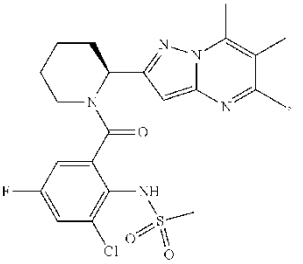


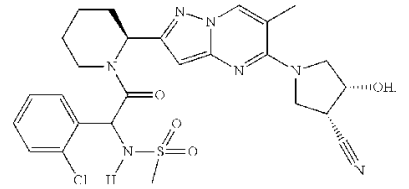


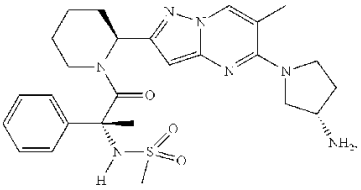


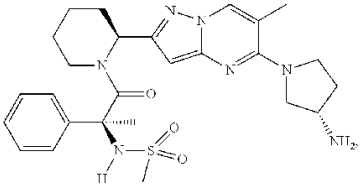


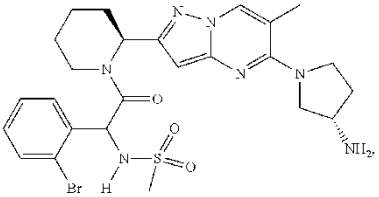


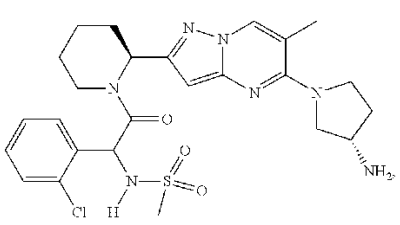
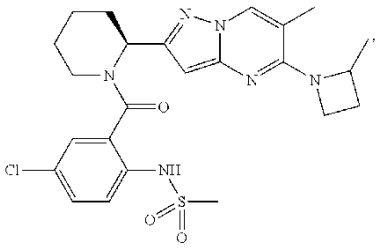
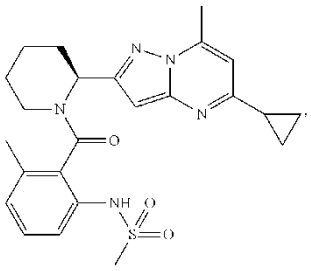
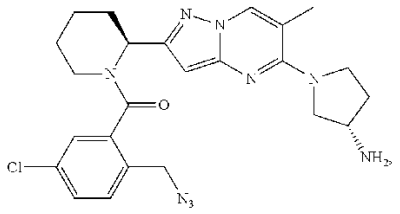
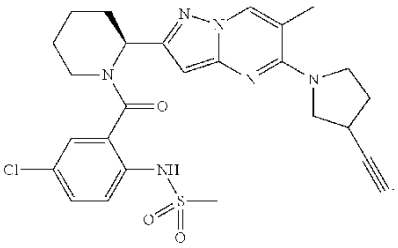
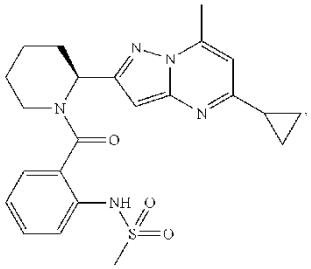
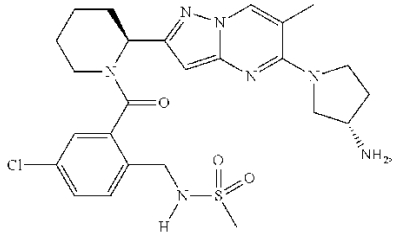
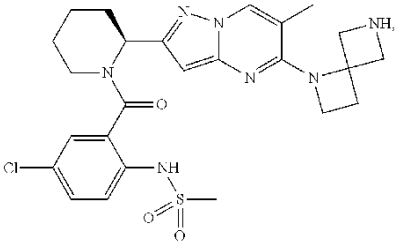
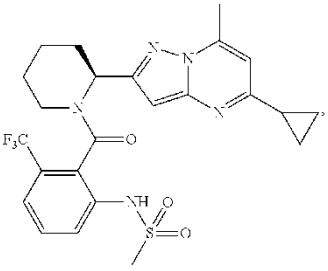
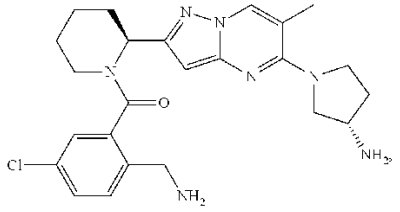
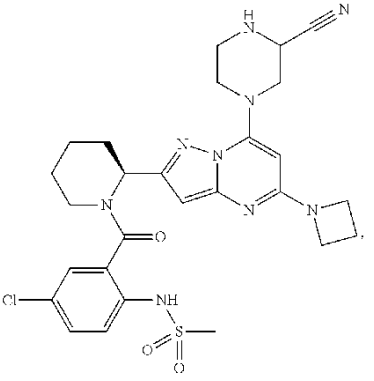
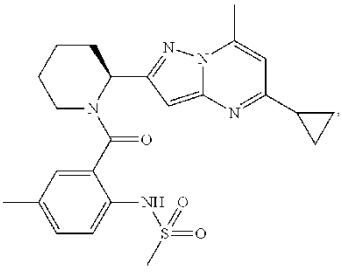
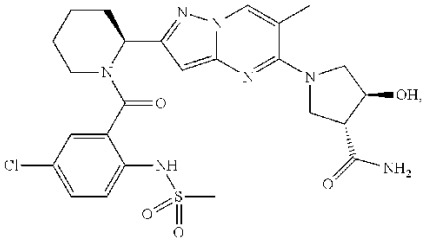


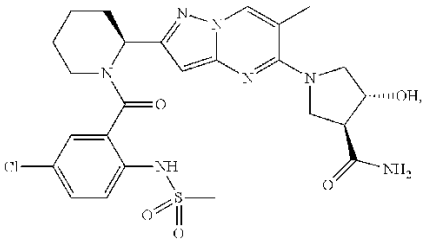
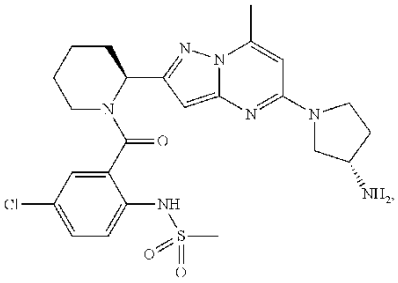
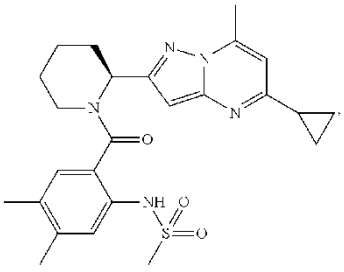


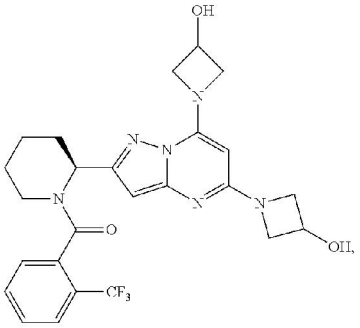


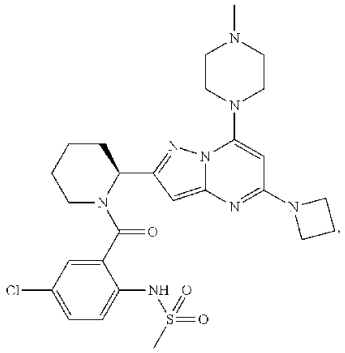


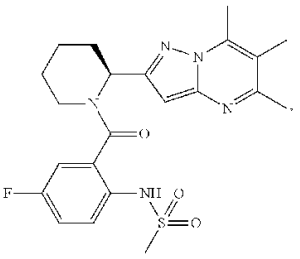


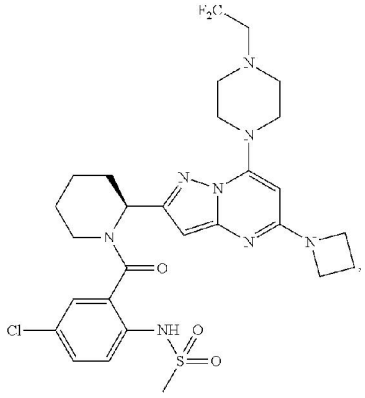














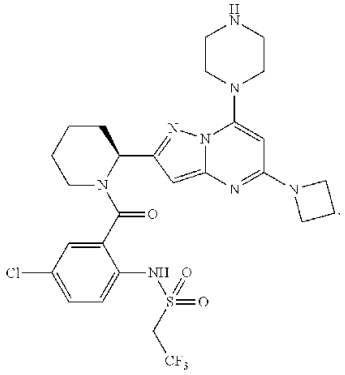




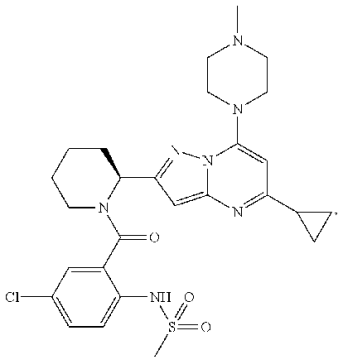


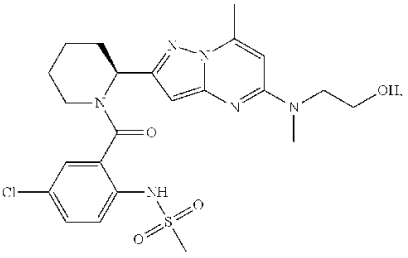


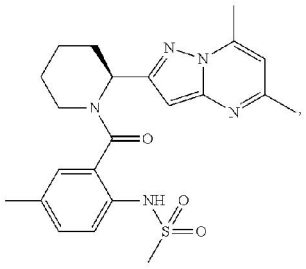


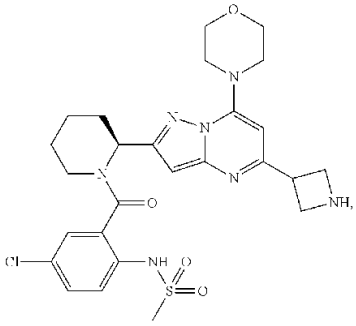


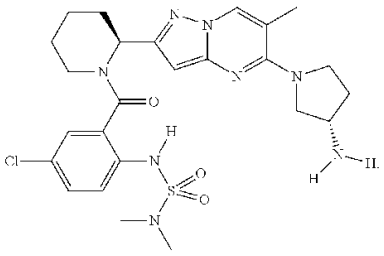


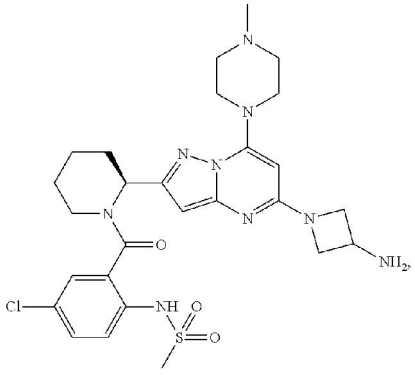


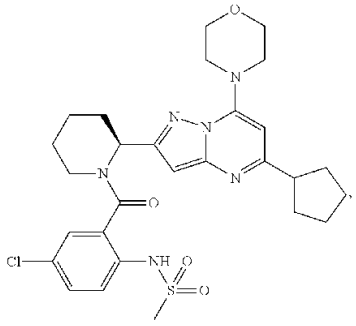


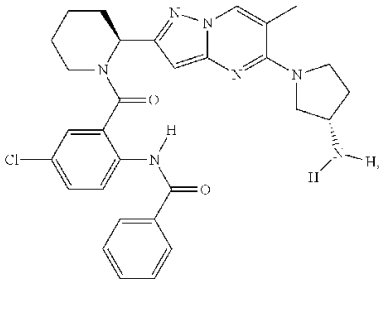


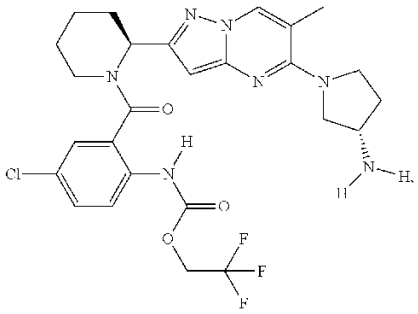


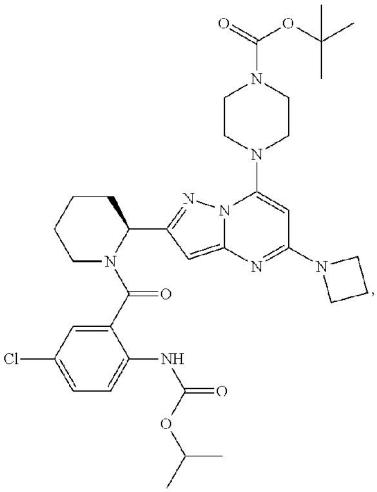


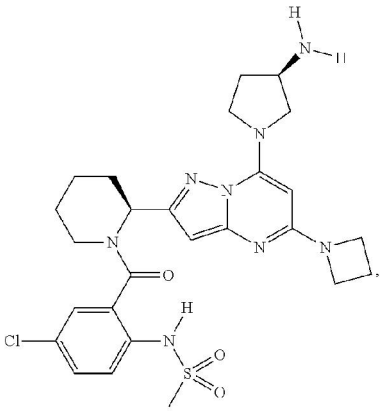


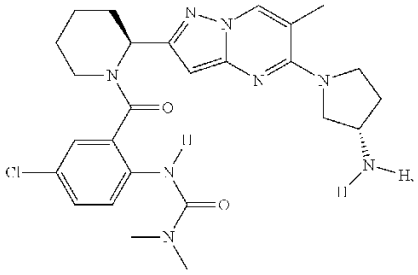


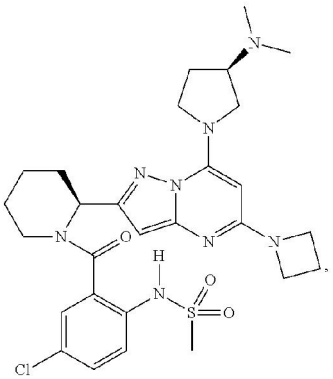


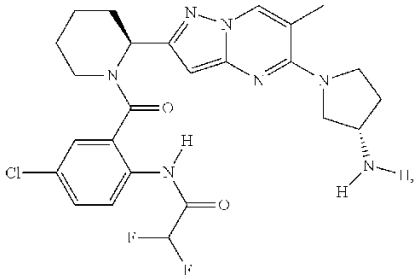


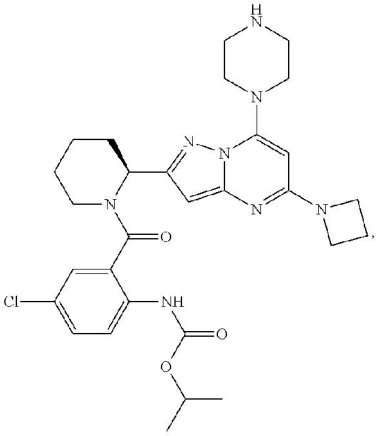


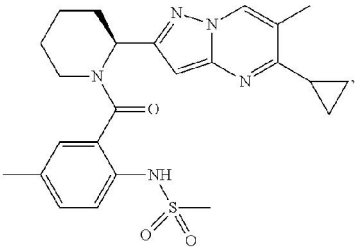


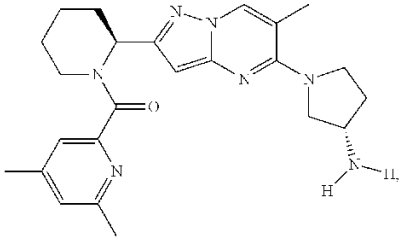


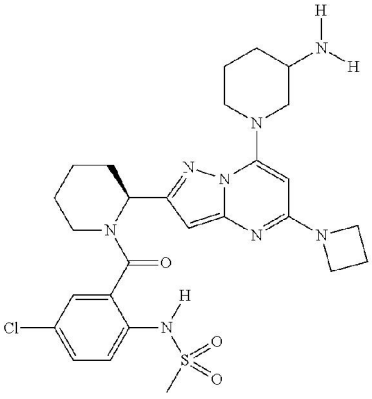


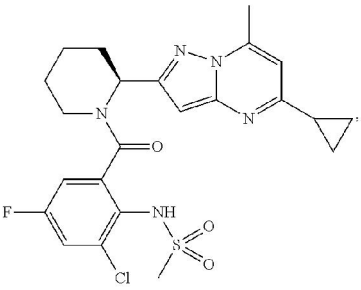


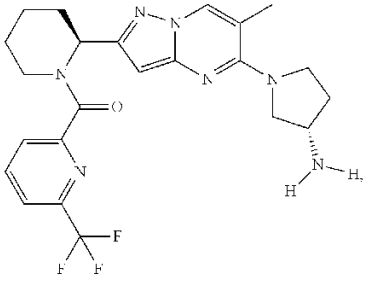


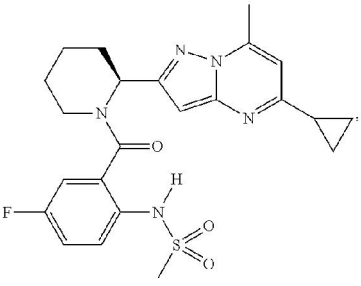


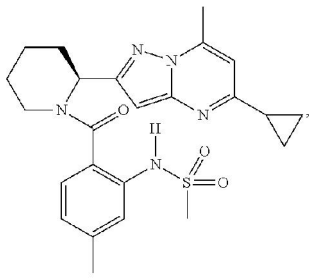
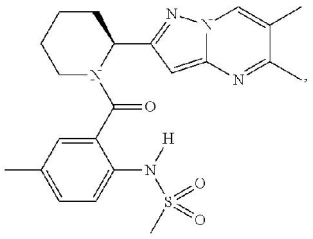
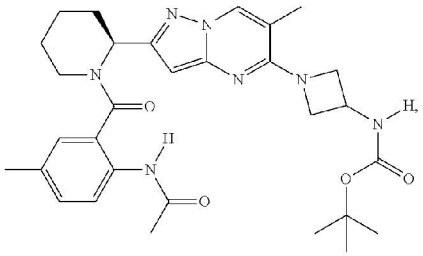
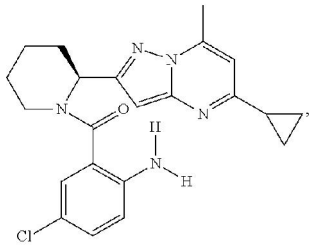
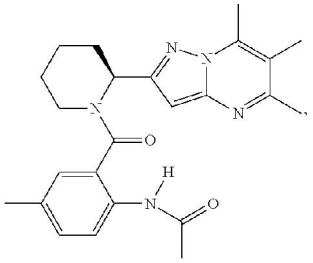
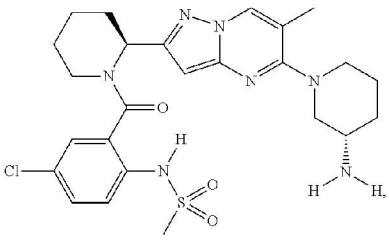
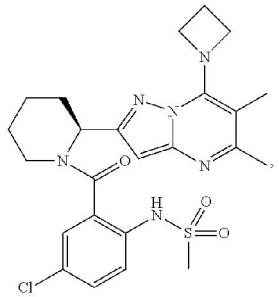
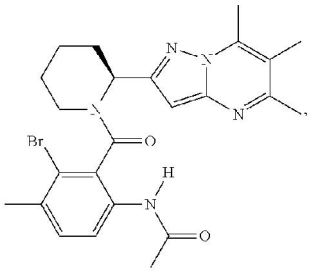
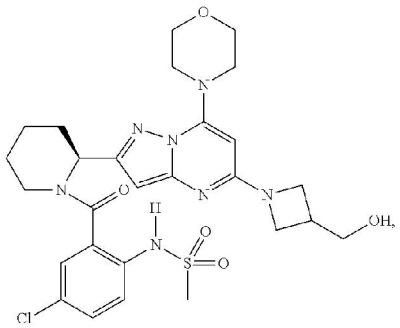
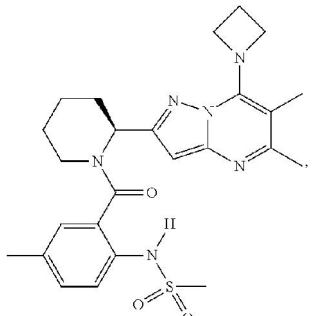
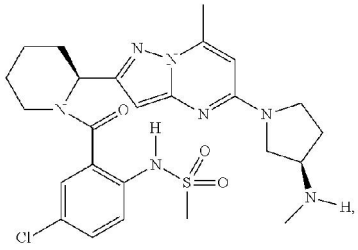
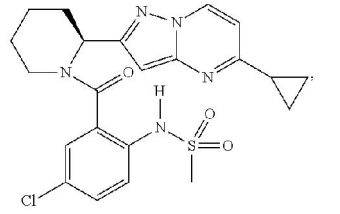
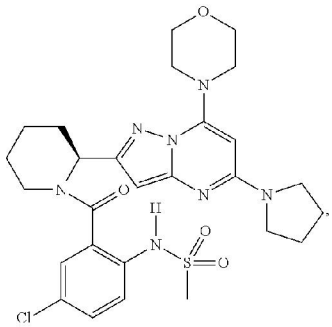


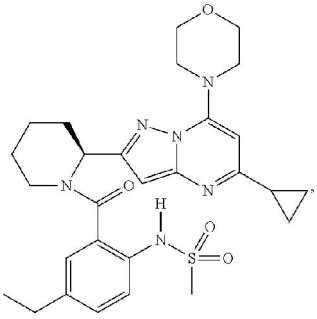
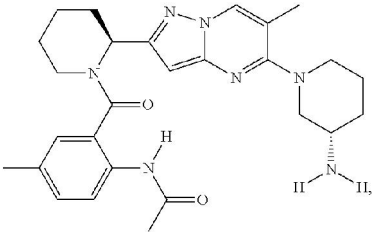
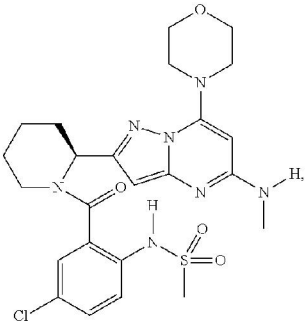


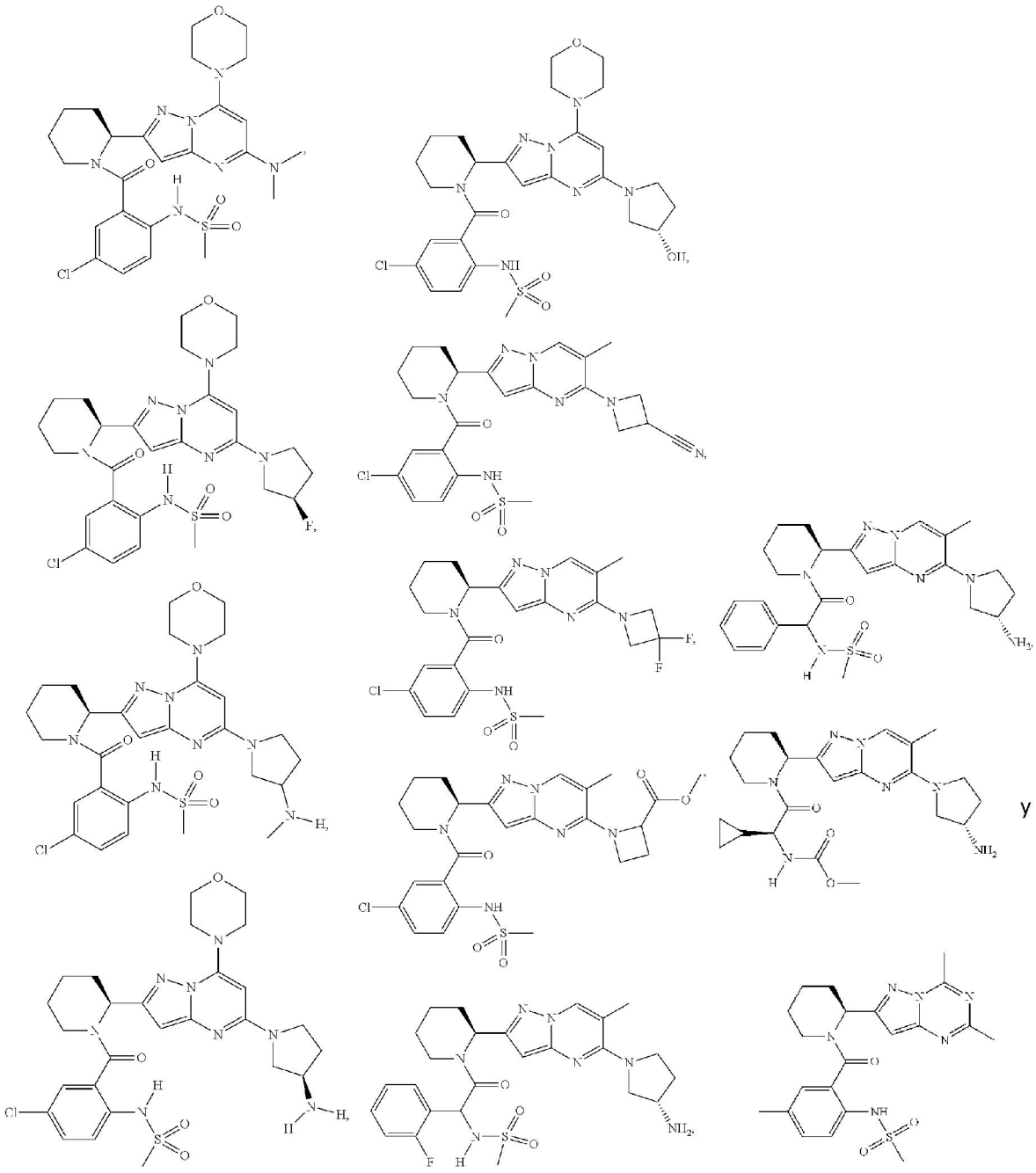






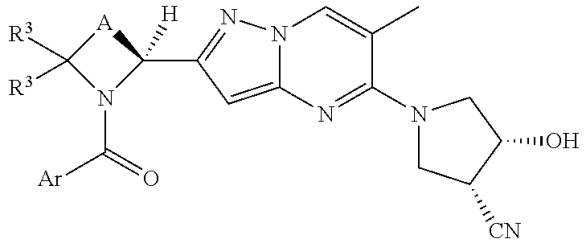


y

Compuestos de la fórmula (B19)

Los compuestos de la fórmula general (B19) se describen en la publicación de los Estados Unidos núm. 2013/0164280, publicada el 27 de junio

de 2013, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B19) tiene la estructura:



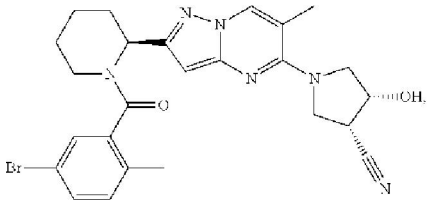
I

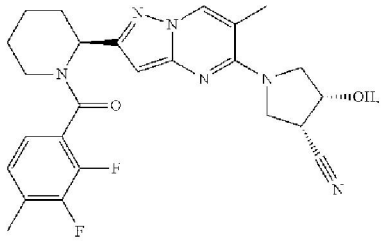
o una sal o éster de esta, en donde: A puede ser $-(C(R^4)_2)_n-$, en donde cualquier $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede reemplazarse opcionalmente con –O–, –S–, $–S(O)_P–$, NH o NR^a; n puede ser 3, 4, 5 o 6; cada p puede ser 1 o 2; Ar puede ser un grupo heterociclilo de C_2-C_{20} o un grupo arilo de C_6-C_{20}, en donde el grupo heterociclilo de C_2-C_{20} o el grupo arilo de C_6-C_{20} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 R^6; cada R^3, R^4 o R^6 puede ser independientemente H, oxo, $-OR^{11}$, $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3, CN, NO_2, SR^{11}, $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $–C(=O)R^{11}$, $–C(=O)OR^{11}$, $–C(=O)NR^{11}R^{12}$, $–C(=O)SR^{11}$, $–S(O)_p(OR^{11})$, $–SO_2NR^{11}R^{12}$, $–NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $–NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo de ($C_1$-$C_8$), alquenilo de ($C_2$-$C_8$), alquinilo de ($C_2$-$C_8$), aril-alquilo de ($C_1$-$C_8$), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7) o carbociclilalquilo de (C_4-C_8); o dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se agrupan, pueden formar opcionalmente un enlace doble entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo de (C_3-C_7), en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo de (C_3-C_7) puede

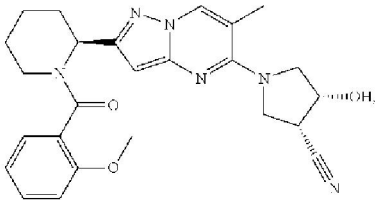
reemplazarse opcionalmente por –O–, –S–, –S(O)$_P$–, –NH– o –NR^a–; o cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se agrupan, pueden formar opcionalmente un anillo arilo de C_6 opcionalmente sustituido; o dos R^4 en el mismo átomo de carbono, cuando se agrupan, pueden formar un anillo cicloalquilo de (C_3-C_7), en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo de (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por –O–, –S–, –S(O)$_P$–, –NH– o –NR^a–; o dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se agrupan, pueden formar opcionalmente un anillo cicloalquilo de (C_3-C_7), en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo de (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por –O–, –S–, –S(O)$_P$–, –NH– o –NR^a–; cada R^a puede ser independientemente alquilo de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7) o carbociclilalquilo de (C_4-C_8), en donde cualquier alquilo de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8) de R^a está sustituido opcionalmente con uno o más OH, NH_2, CO_2H, heterociclilo de C_2-C_{20}, y en donde cualquier aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7) o carbociclilalquilo de (C_4-C_8) de R^a está sustituido opcionalmente con uno o más OH, NH_2, CO_2H, heterociclilo de C_2-C_{20} o alquilo de (C_1-C_8); cada R^{11} o R^{12} puede ser independientemente H, alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7), carbociclilalquilo de (C_4-C_8), —C(═O)R^a, —S(O)$_p$R^a o aril-alquilo de (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} pueden agruparse con un nitrógeno al cual ambos están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede

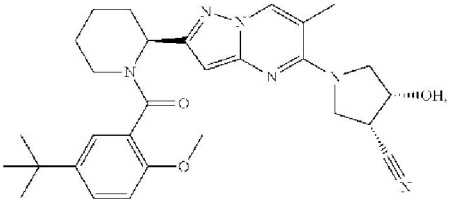
estar opcionalmente sustituido con –O–, –S–, –$S(O)_P$–, –NH–, –NR^a–; o –C(O) –; y en donde opcionalmente cada alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7) o carbociclilalquilo de (C_4-C_8) de cada R^6, R^{11} o R^{12} puede estar independientemente, sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxi, NH_2, CN, N_3, $N(R^a)_2$, NHR^a, SH, SR^a, $S(O)_pR^a$, OR^a, alquilo de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), –$C(O)R^a$, –C(O)H, –$C(=O)OR^a$, –C(=O)OH, –$C(=O)N(R^a)_2$, –$C(=O)NHR^a$, –$C(=O)NH_2$, $NHS(O)_pR^a$, $NR^aS(O)_pR^a$, $NHC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^a$, $NHC(O)OR^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NHR^a$, $NR^aC(O)N(R^a)_2$, $NR^aC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^a$, $NHC(O)N(R^a)_2$, $NHC(O)NH_2$, =NH, =NOH, $=NOR^a$, $NR^aS(O)_pNHR^a$, $NR^aS(O)_pN(R^a)_2$, $NR^aS(O)_pNH_2$, $NHS(O)_pNHR^a$, $NHS(O)_pN(Ra)_2$, $NHS(O)_pNH_2$, –$OC(=O)R^a$, –$OP(O)(OH)_2$ o R^a.

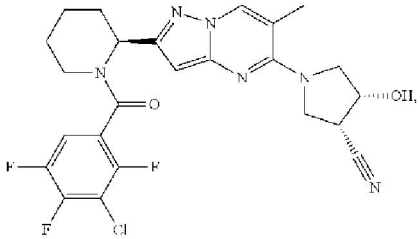
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B19) incluyen:

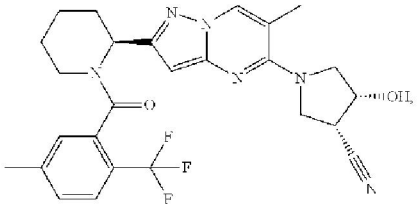


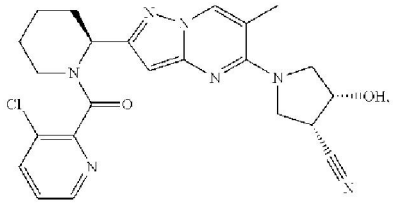


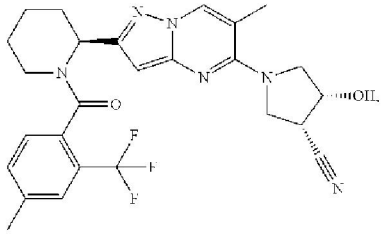


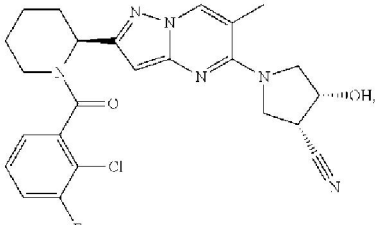


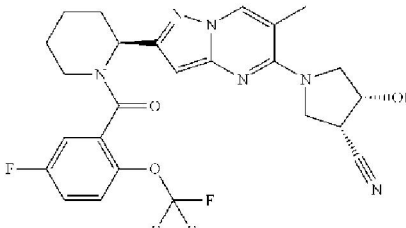


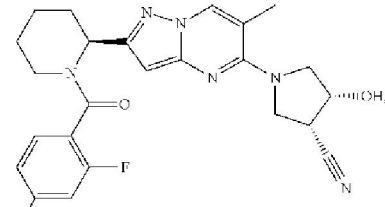




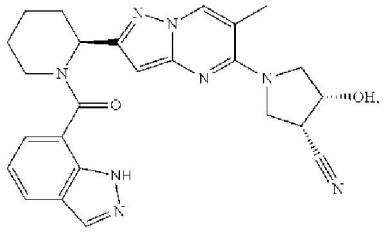


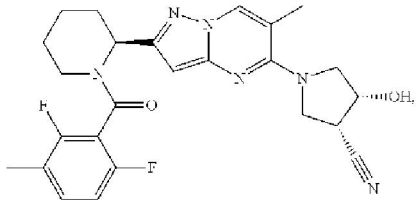


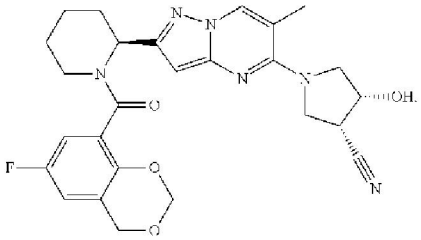


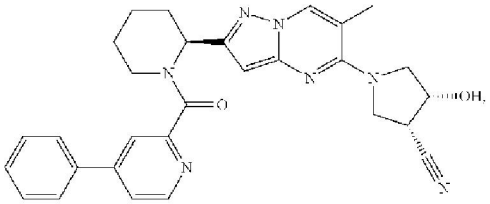


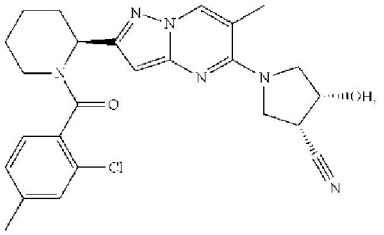


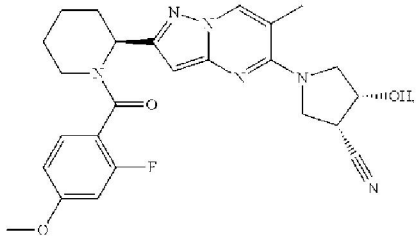


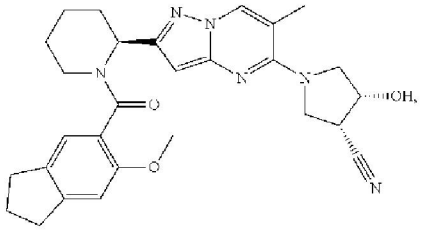


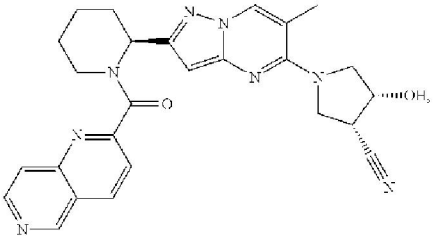


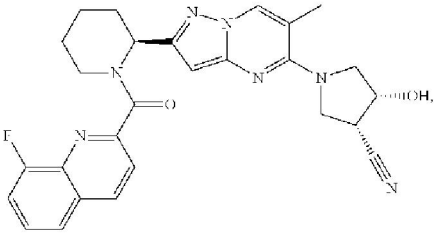


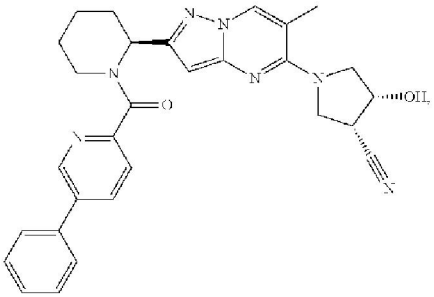


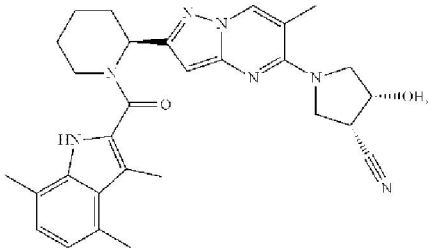


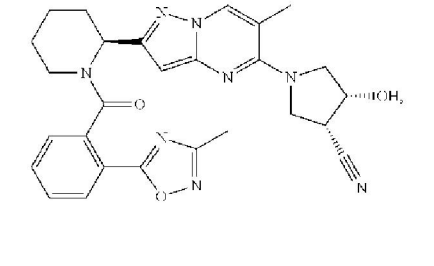


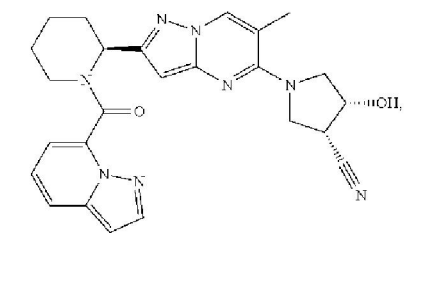


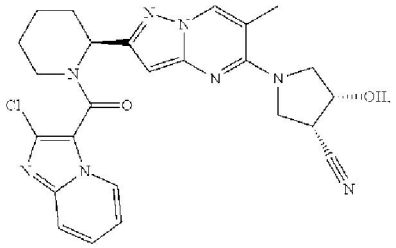


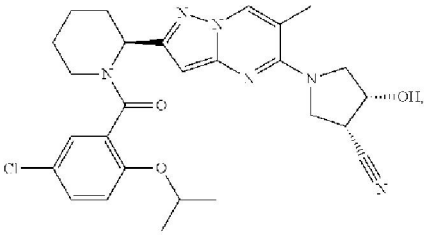


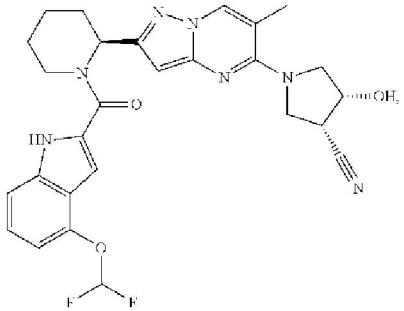


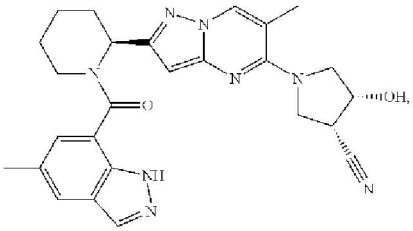


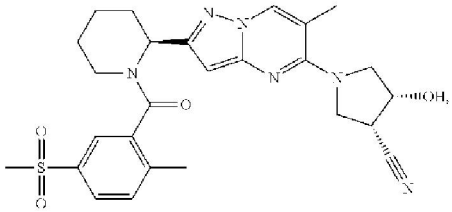


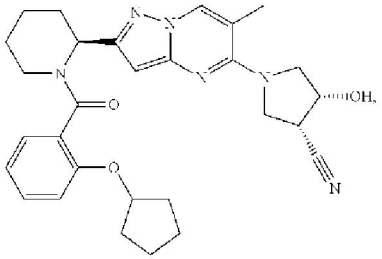


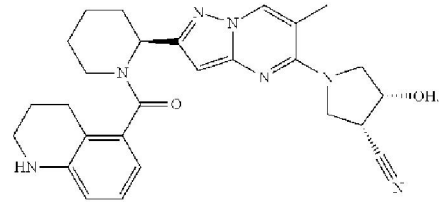


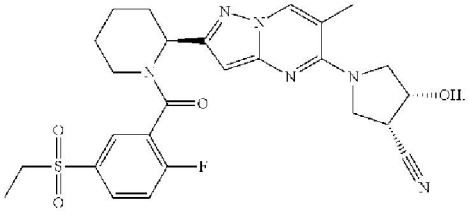


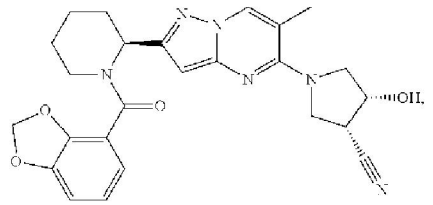


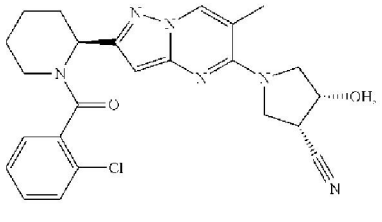


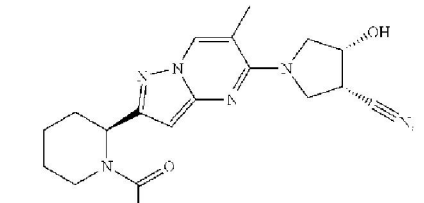


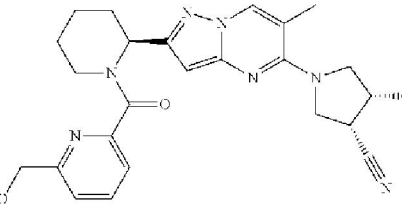


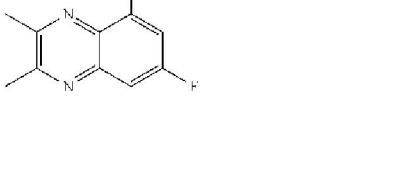


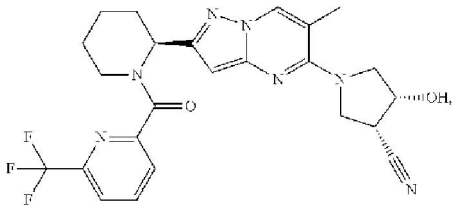


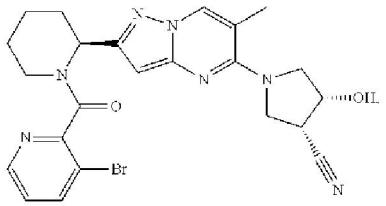


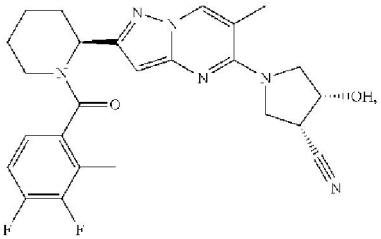


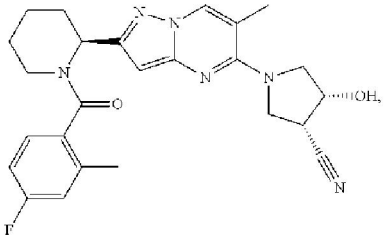


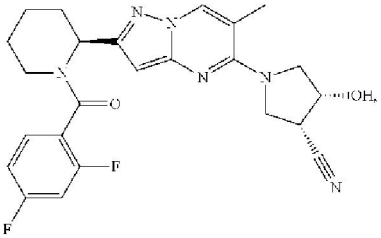


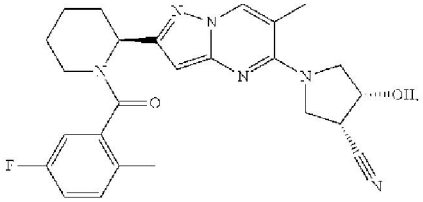


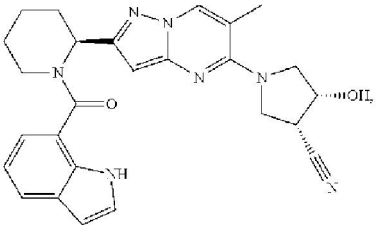


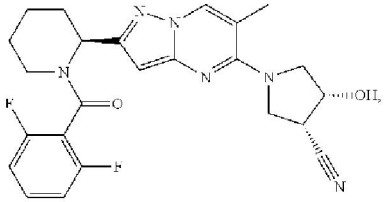


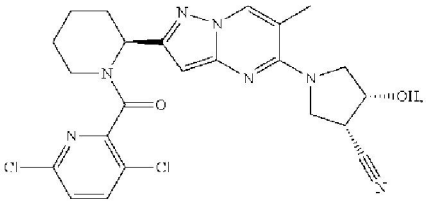


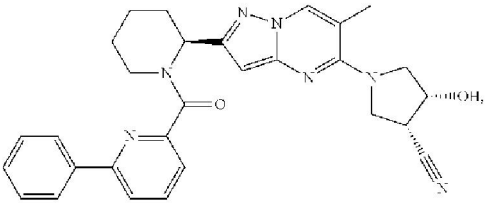


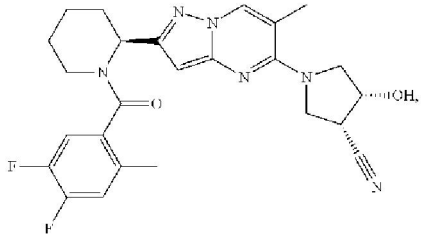


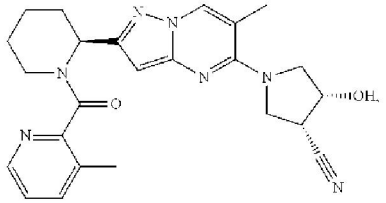


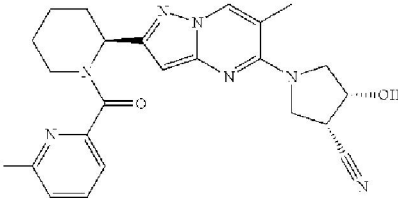


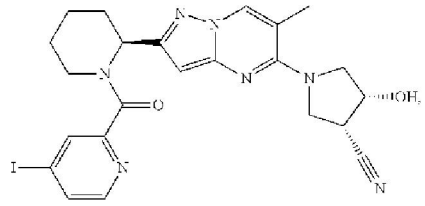


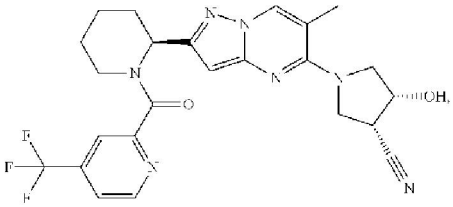


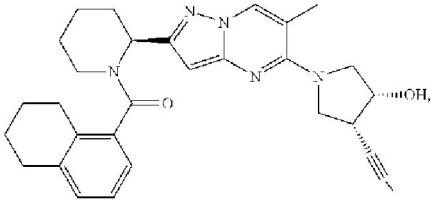


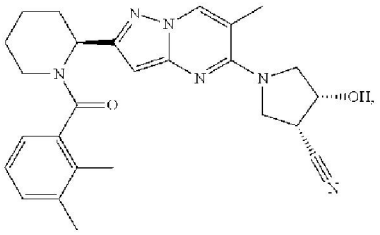


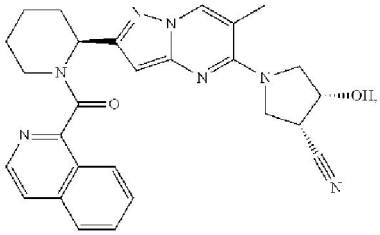


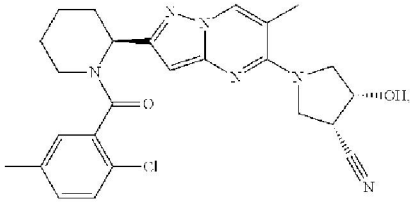


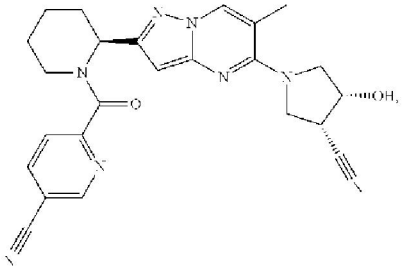


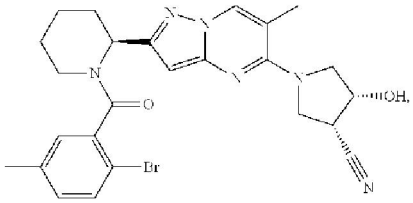


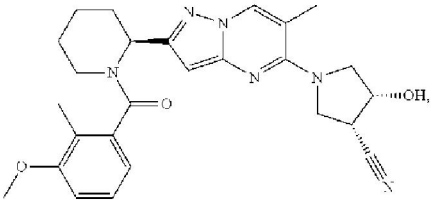


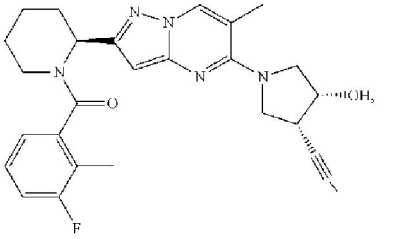


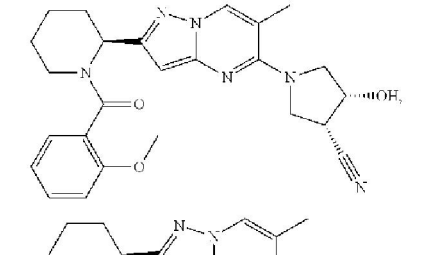


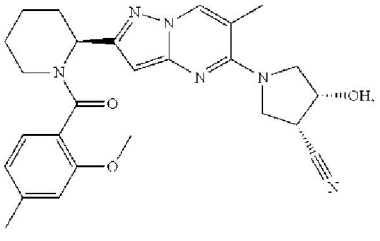


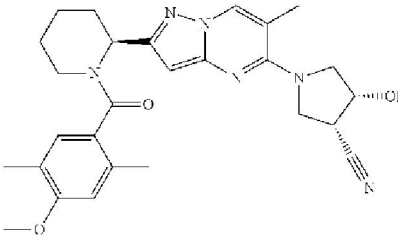


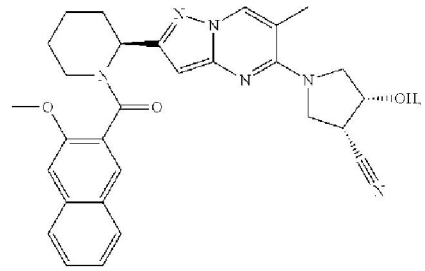


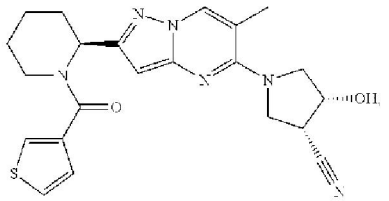


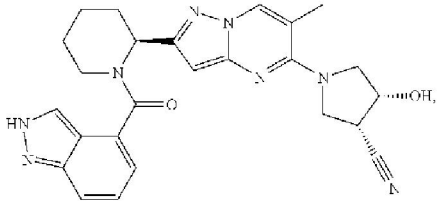


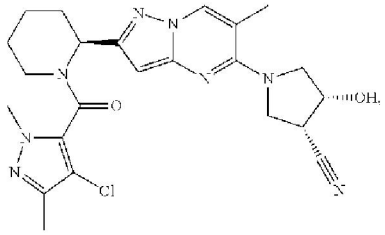


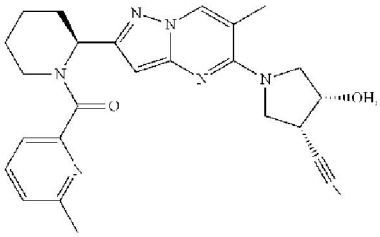


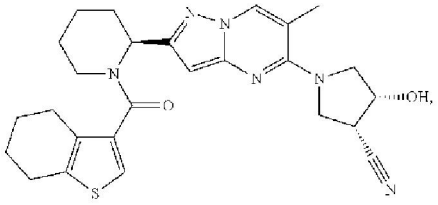


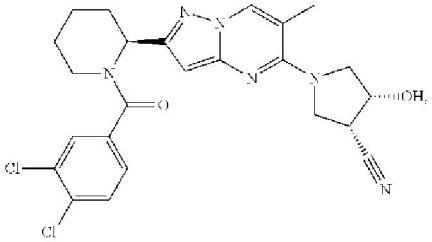


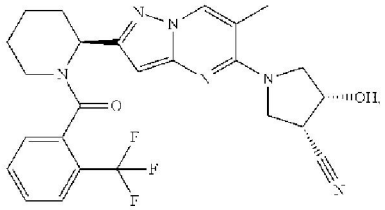


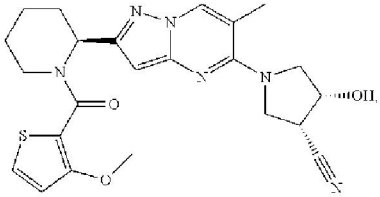


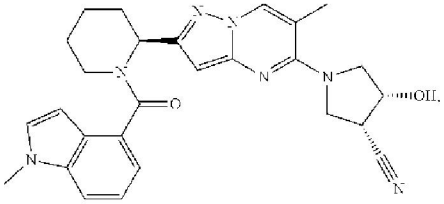


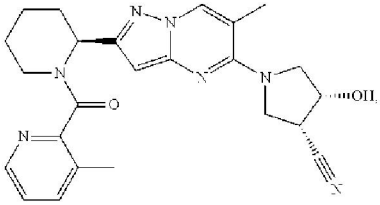


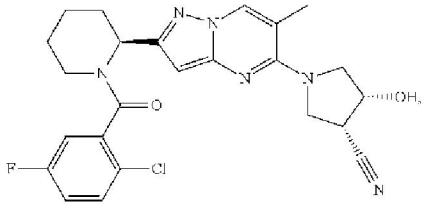


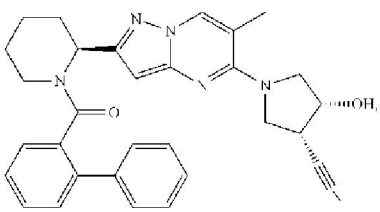


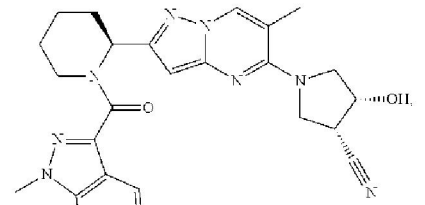




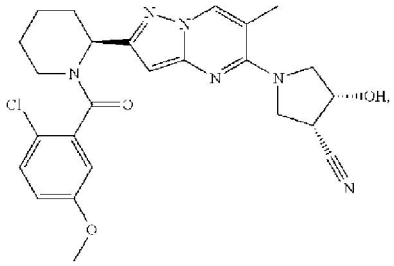


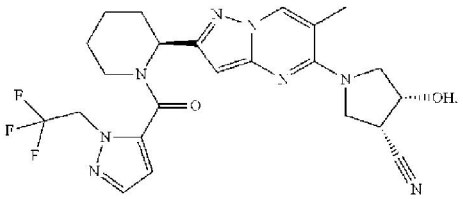


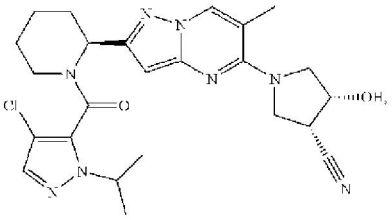




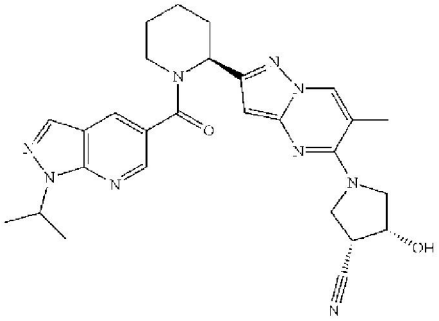


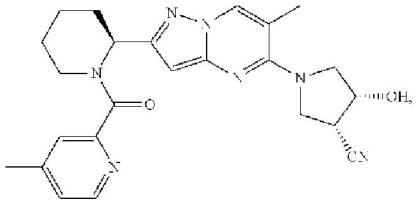


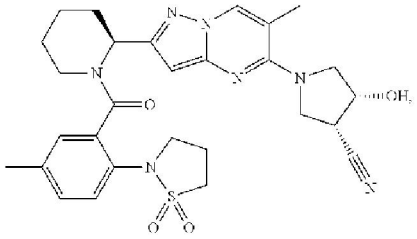


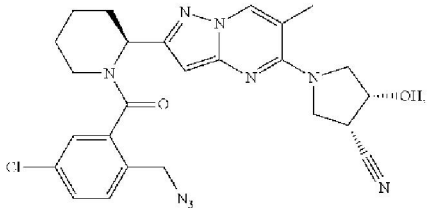


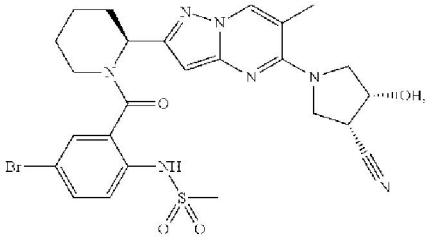
y

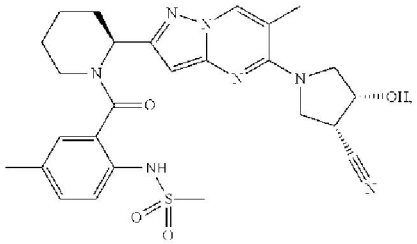


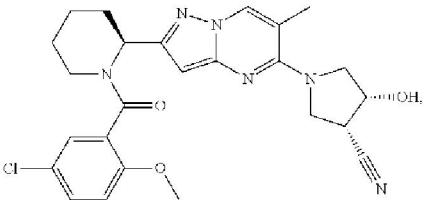


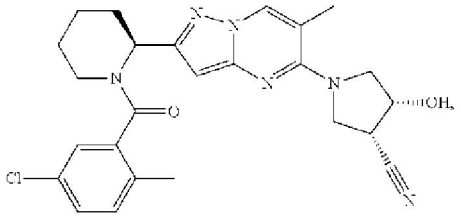


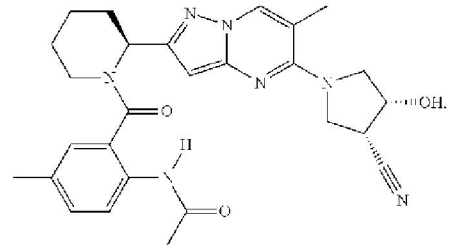


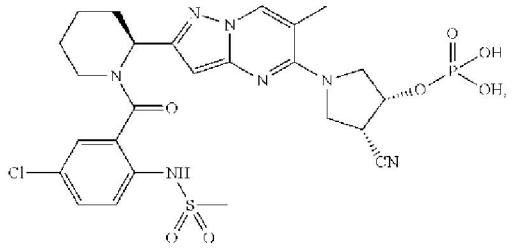


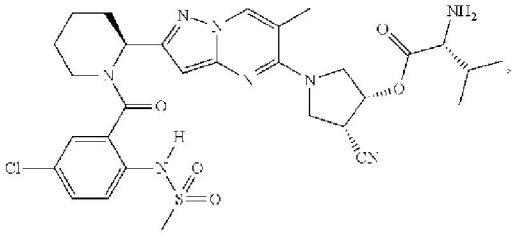


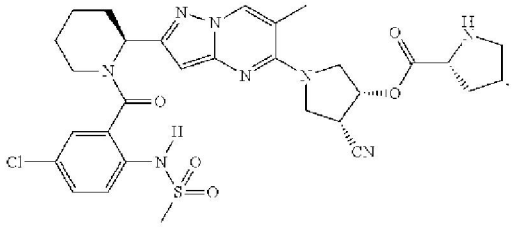


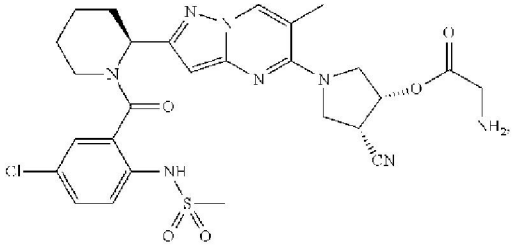


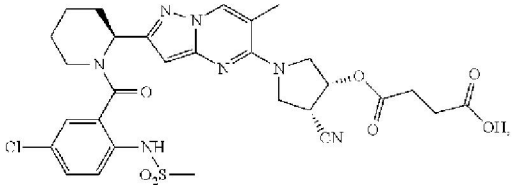


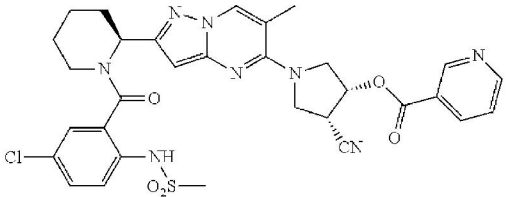




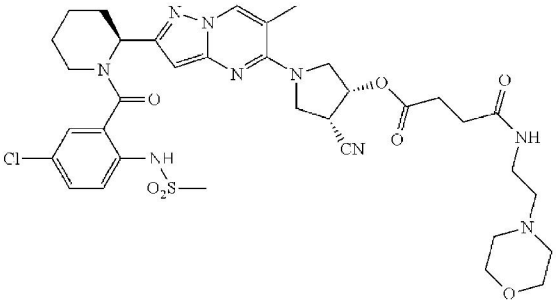


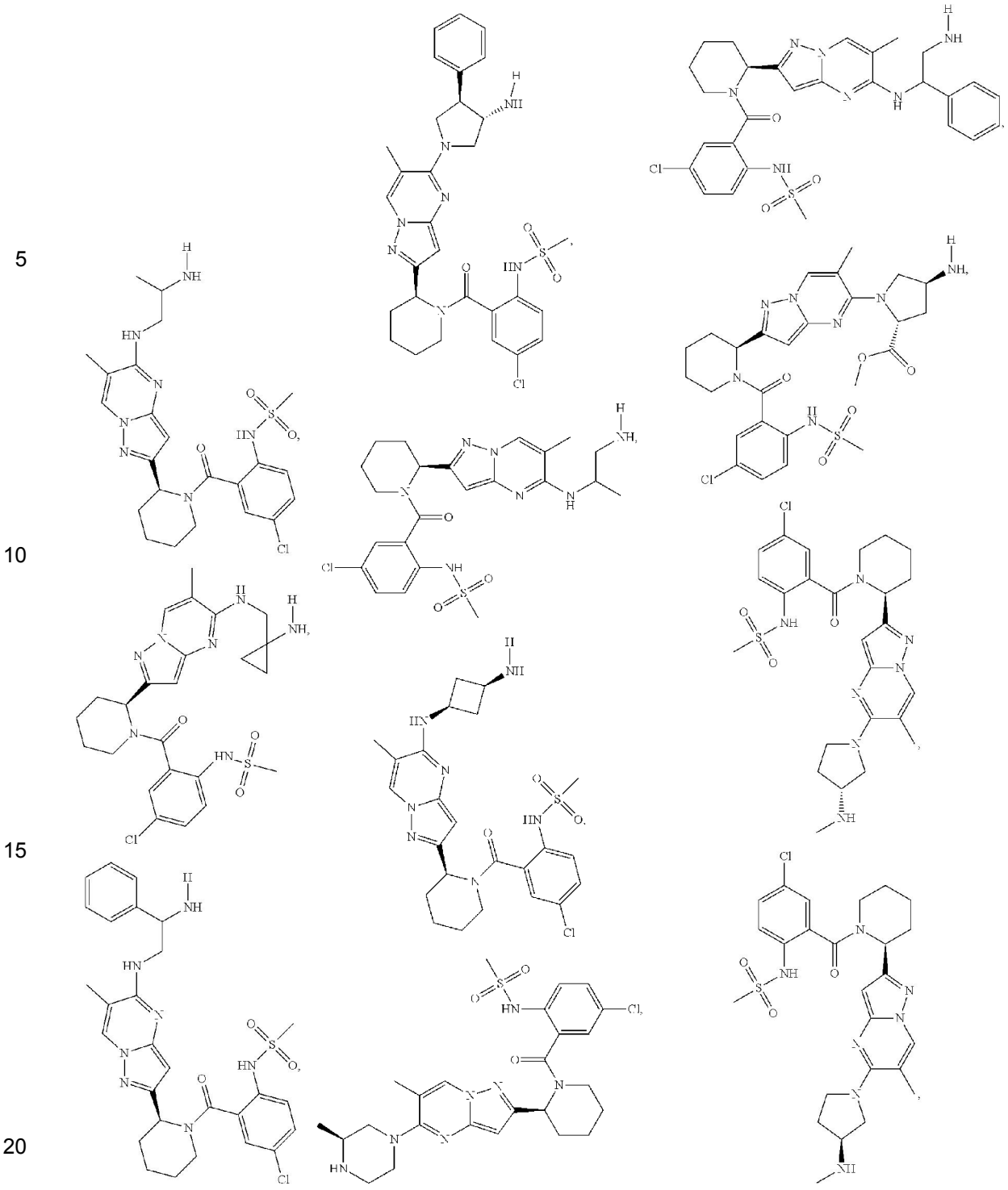


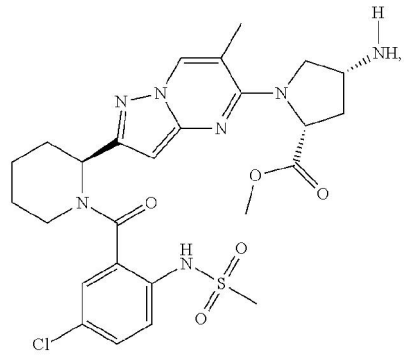


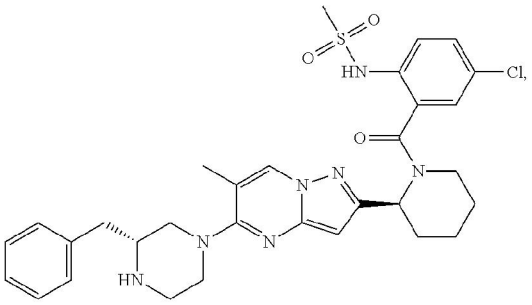


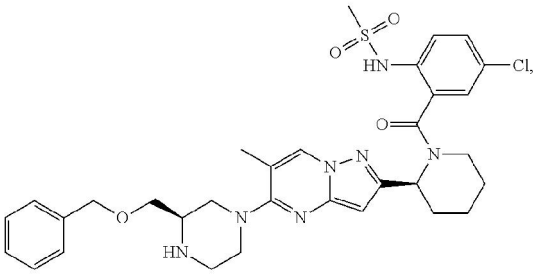
y

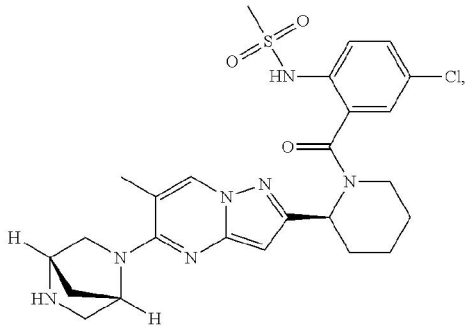


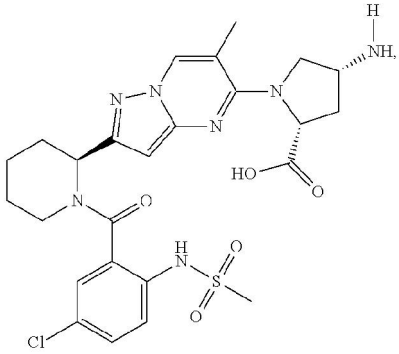


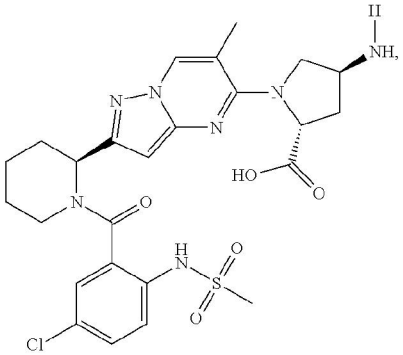


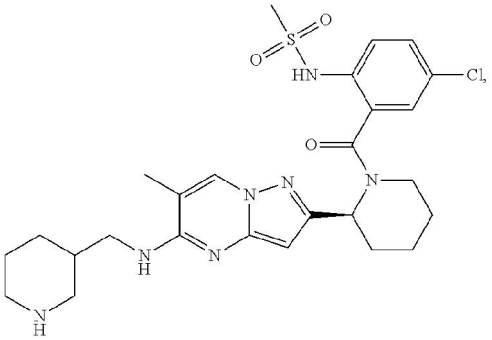


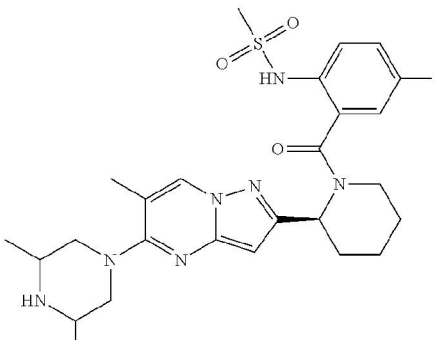


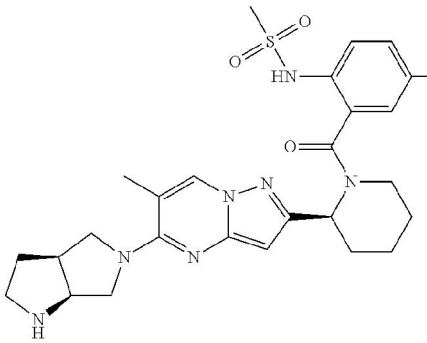


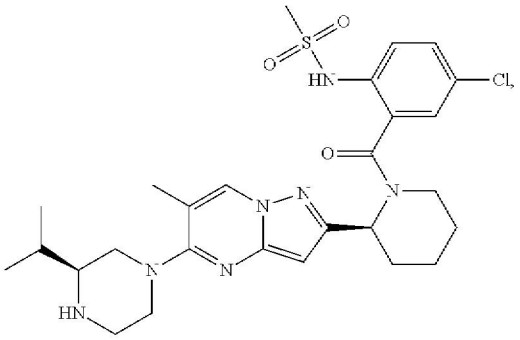


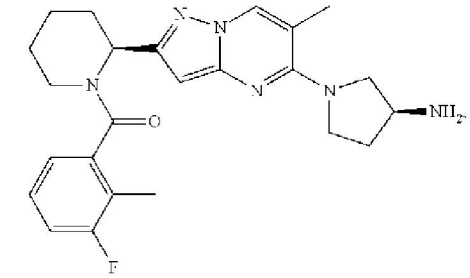


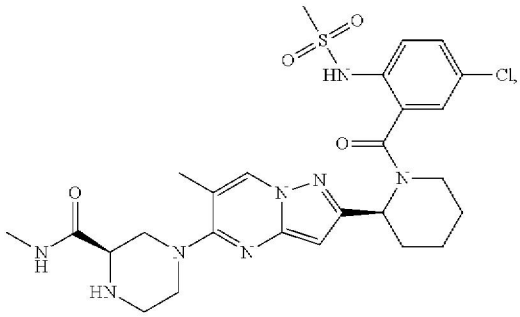




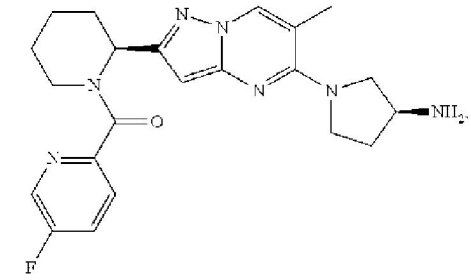


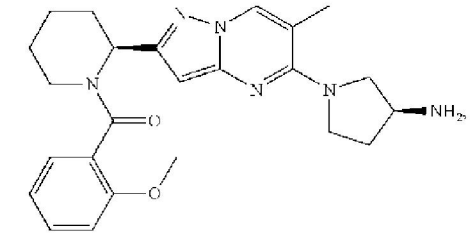


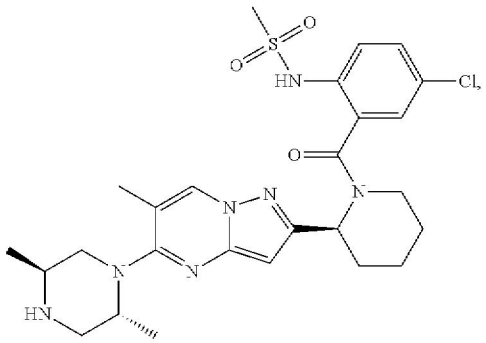


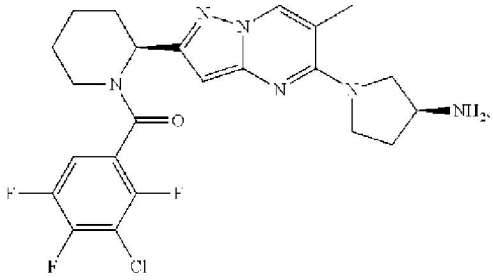


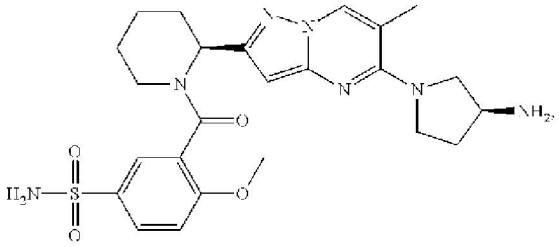
y

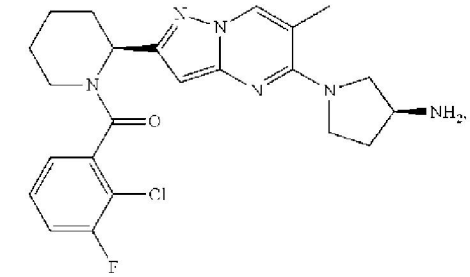


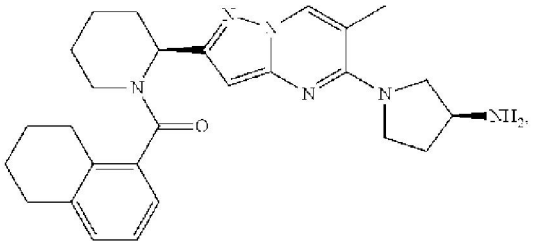


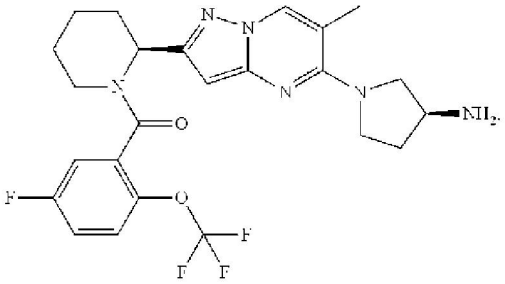


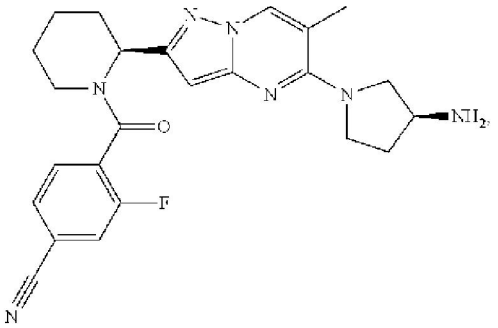


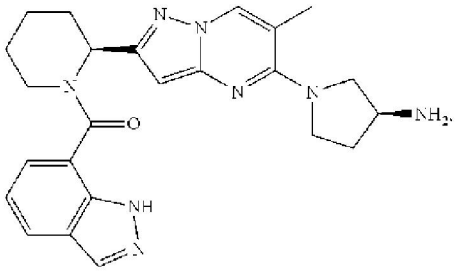


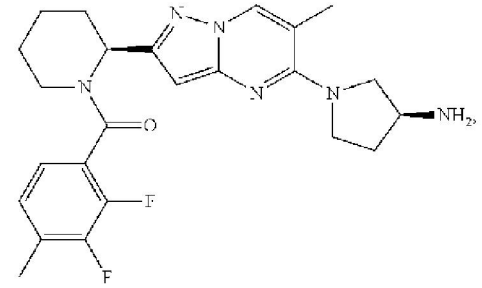


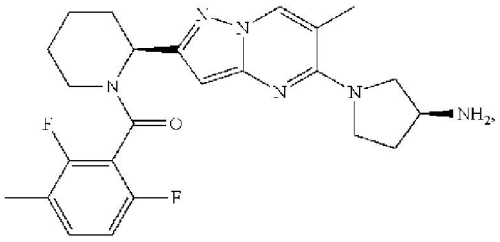


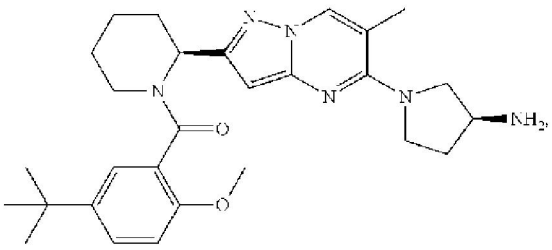


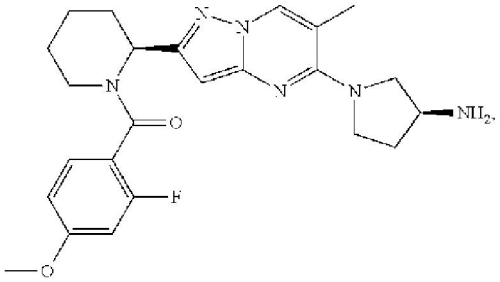


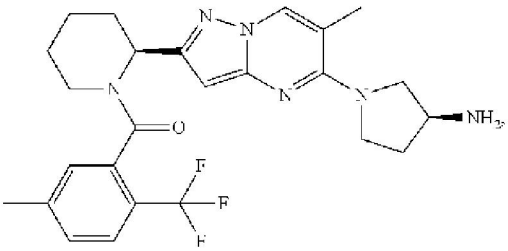


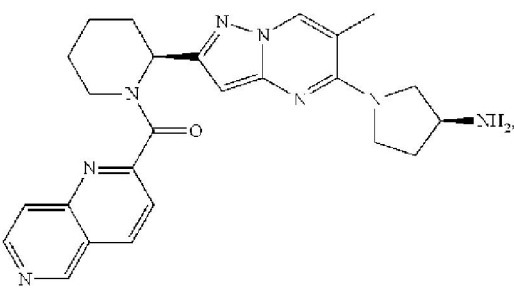


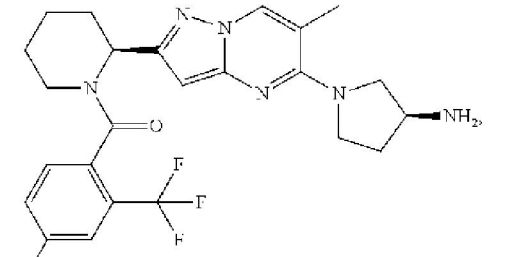


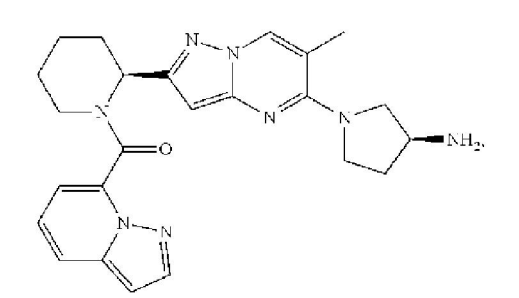


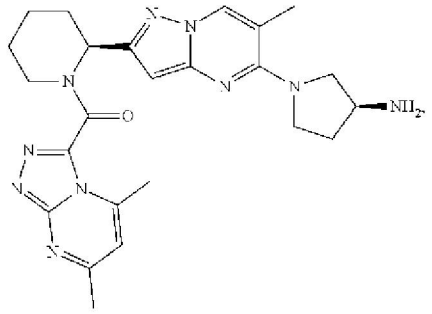


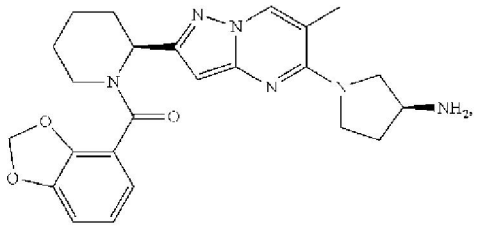


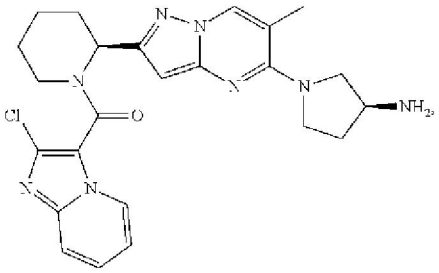


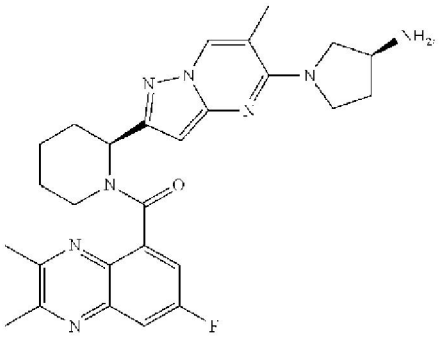


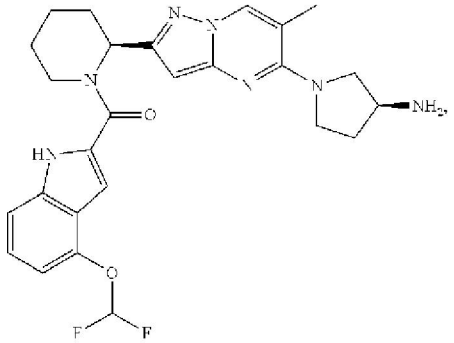


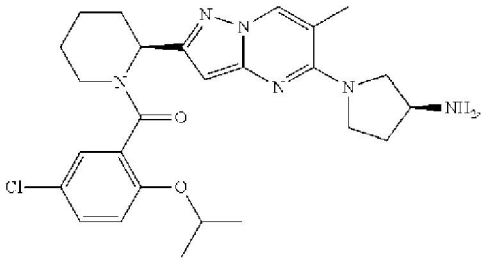


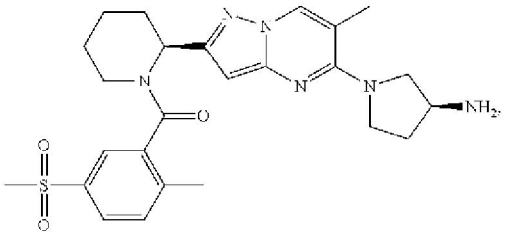


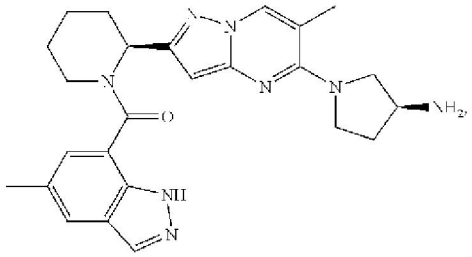


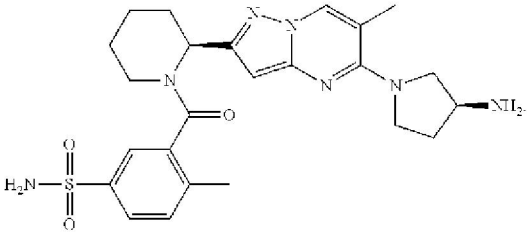


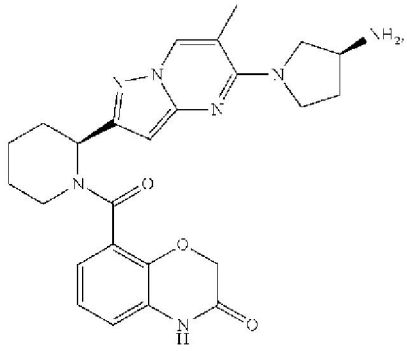


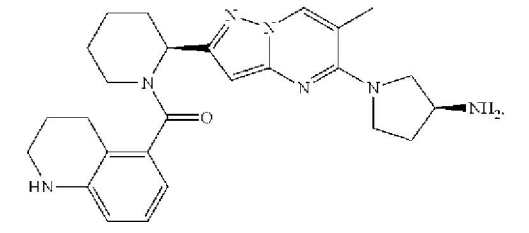


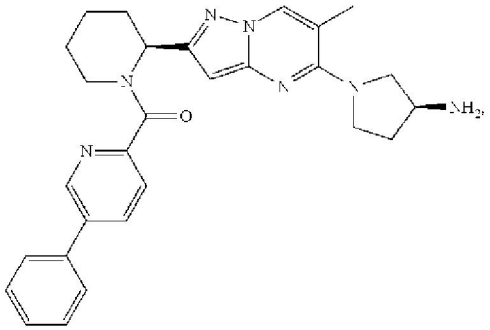


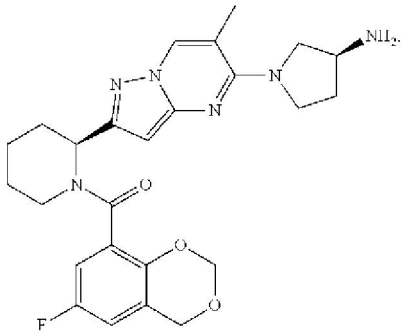


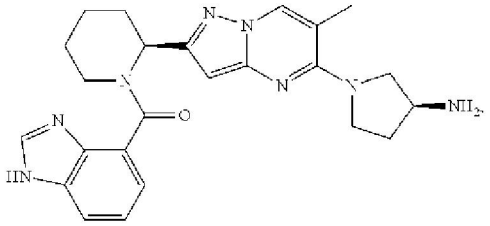


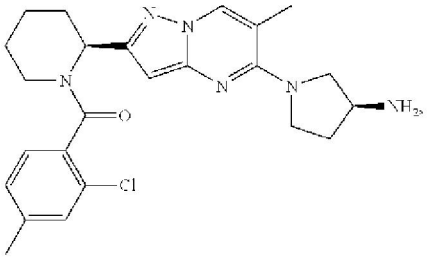


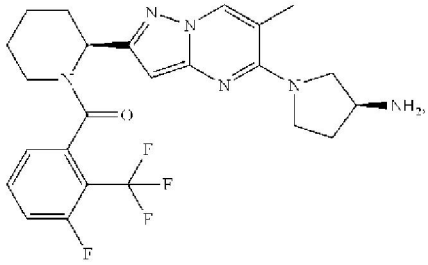


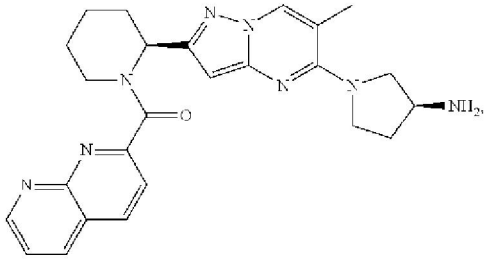


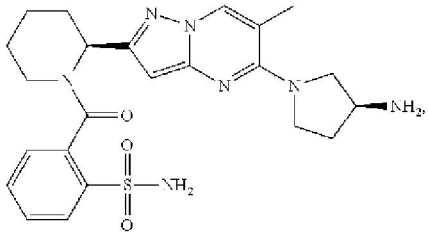


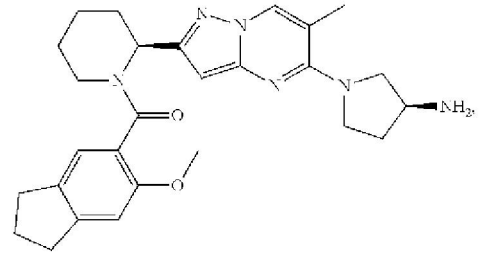


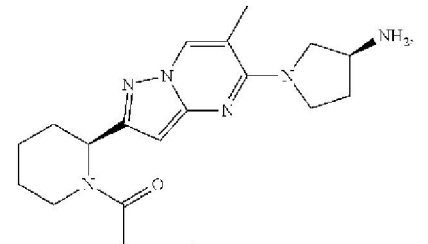


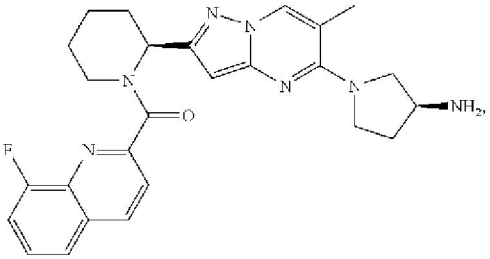


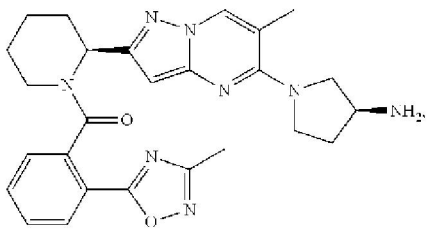


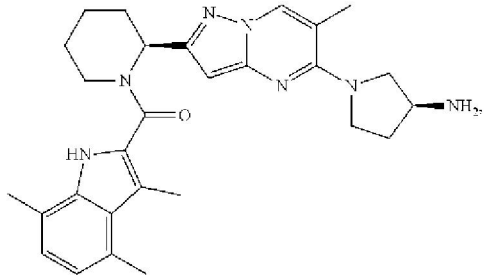


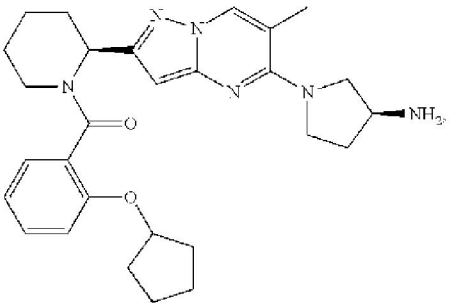


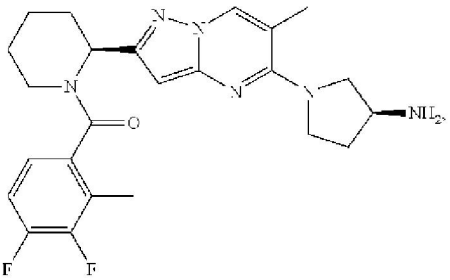


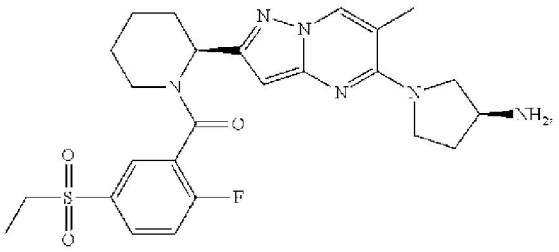


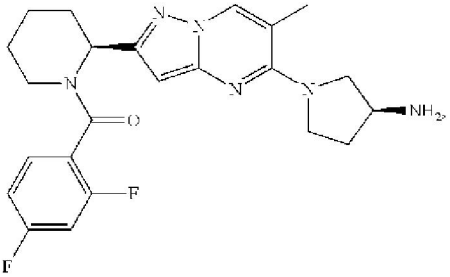


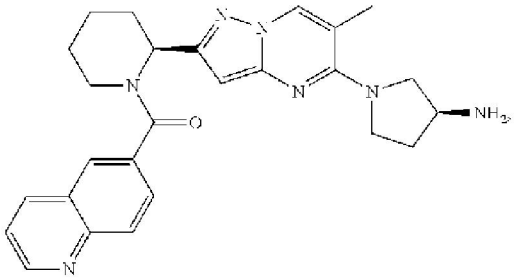


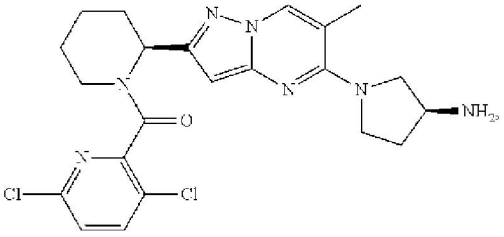


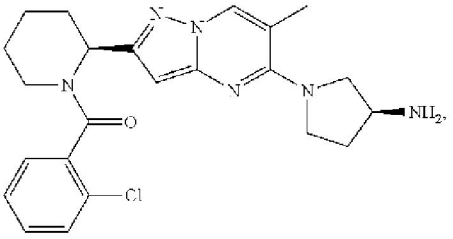


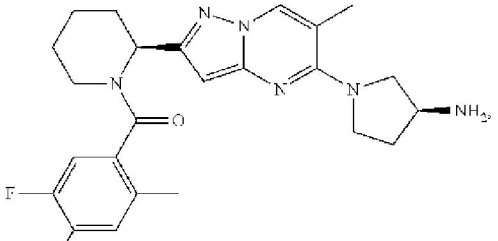


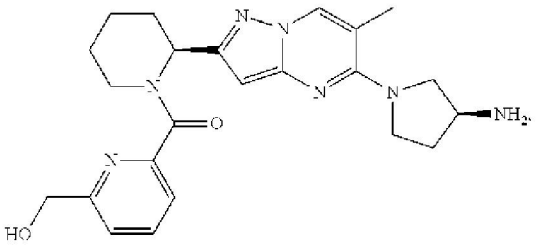


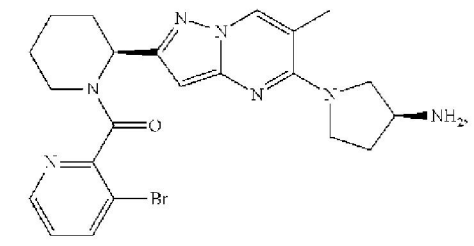


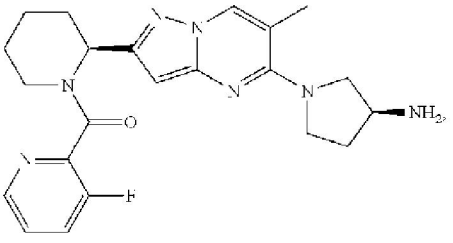


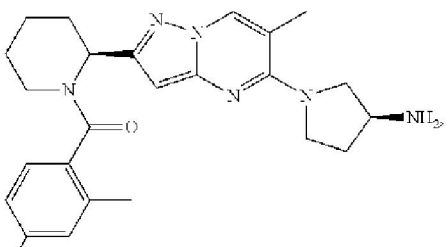


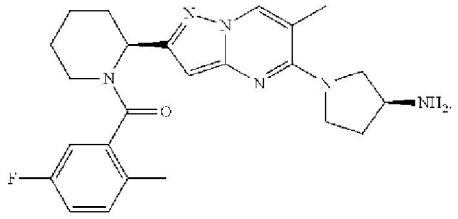


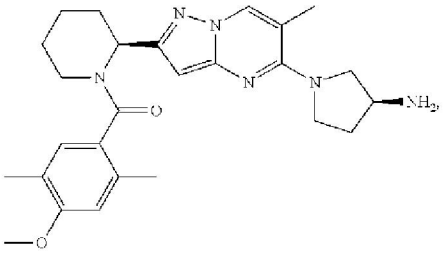


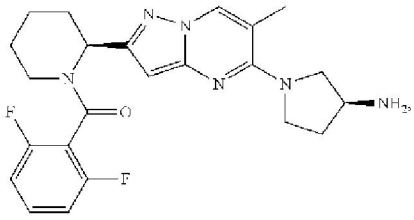


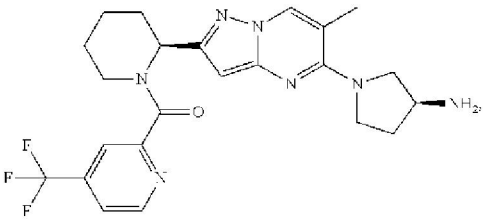


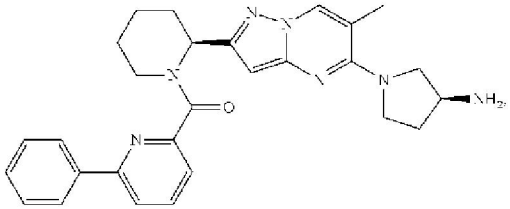


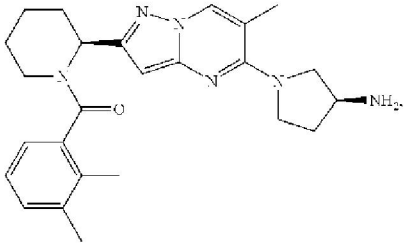


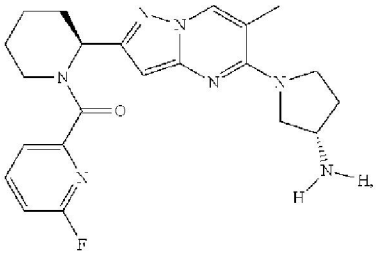


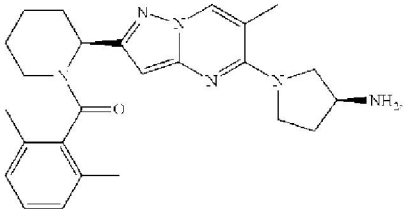


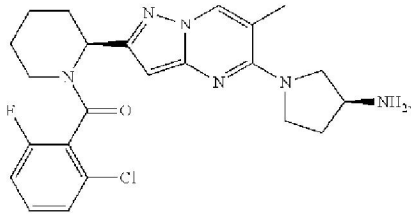


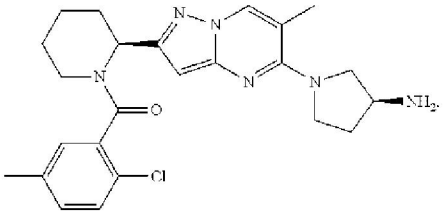


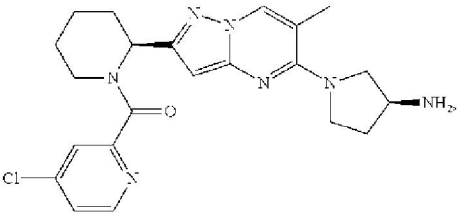


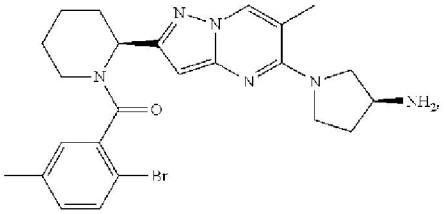


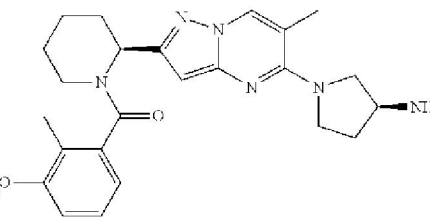


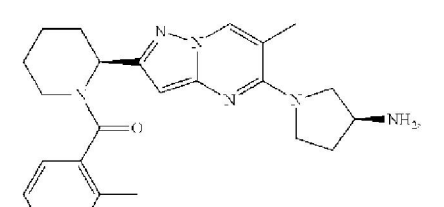


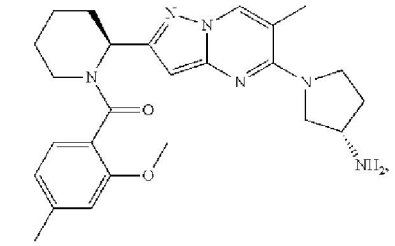


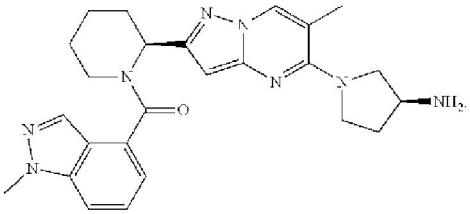


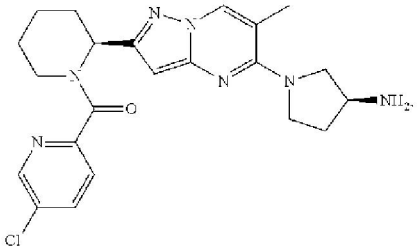


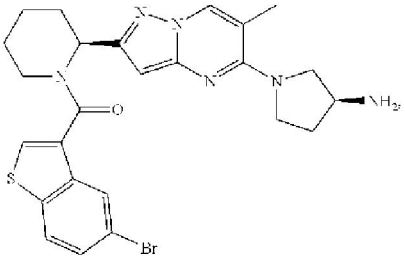


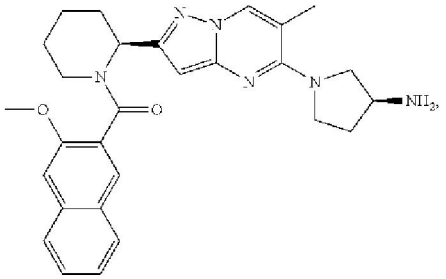


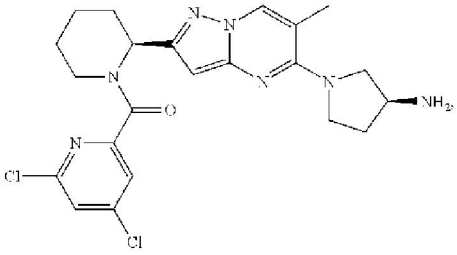


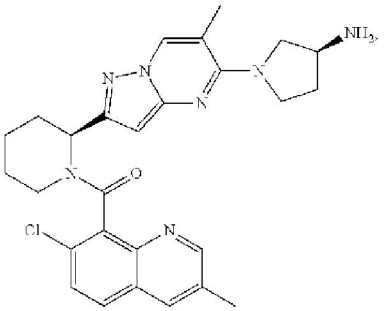


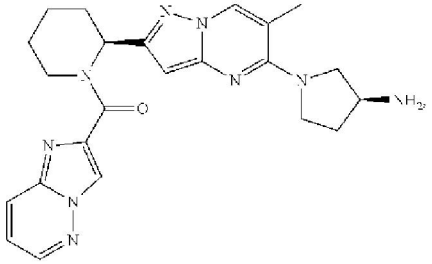


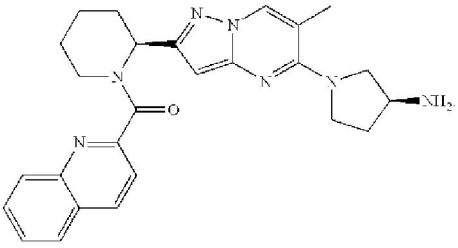


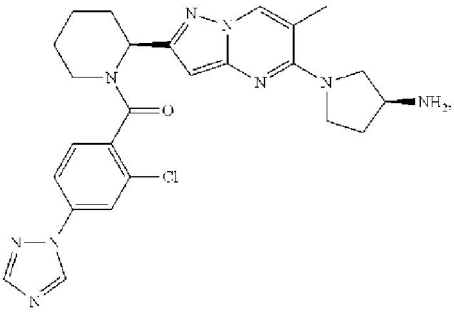


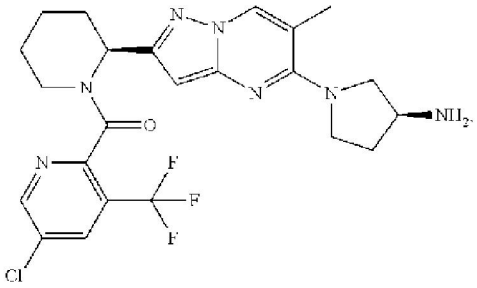


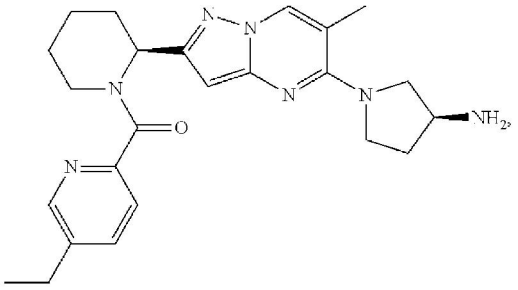




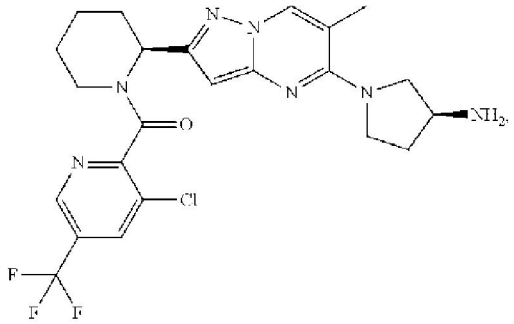


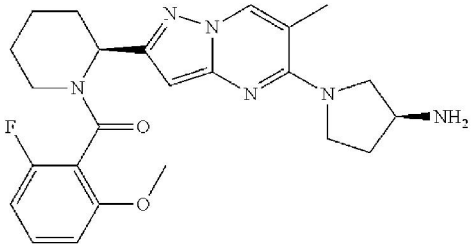


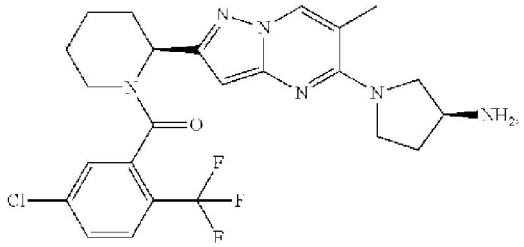


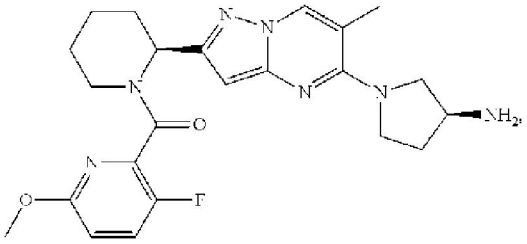


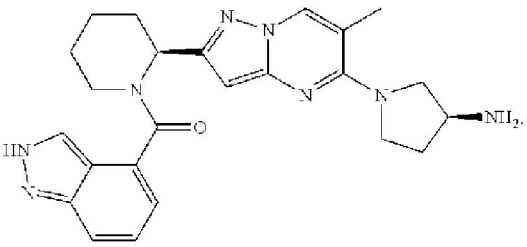
y

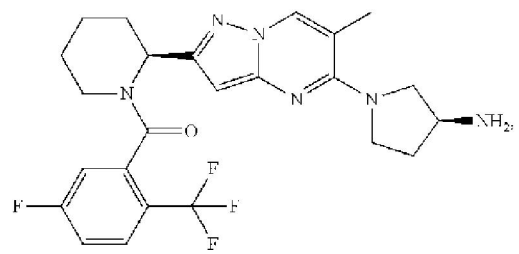






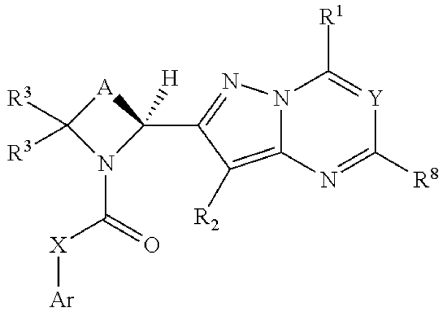




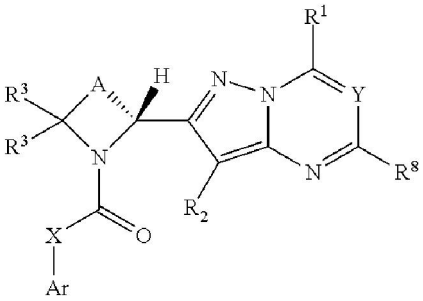


Compuestos de la fórmula (B20)

Los compuestos de la fórmula general (B20) se describen en la publicación de los Estados Unidos núm. 2014/0072554, publicada el 13 de marzo de 2014, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B20) tiene una estructura seleccionada de:



y

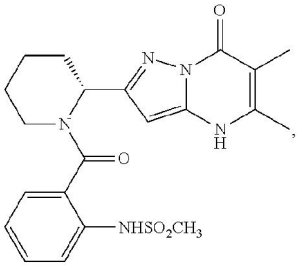


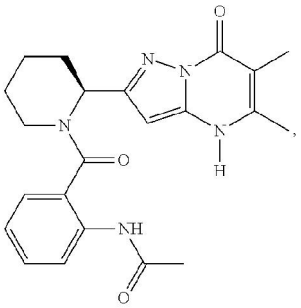
o una sal o éster farmacéuticamente aceptables, en donde: A puede ser $-(C(R^4)_2)_n-$, en donde cualquier $C(R^4)_2$ de dicho $-(C(R^4)_2)_n-$ puede reemplazarse opcionalmente con –O–, –S–, $–S(O)_P–$, NH o NR^a; n puede ser 3, 4, 5 o 6; cada p puede ser 1 o 2; Ar puede ser un grupo heterociclilo de C_2-C_{20} o un grupo arilo de C_6-C_{20}, en donde el grupo heterociclilo de C_2-C_{20} o el grupo arilo de C_6-C_{20} están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 R^6; X puede ser $–C(R^{13})(R^{14})$ –, $–N(CH_2R^{14})$ – o X está ausente; Y puede ser N o CR^7; cada R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 o R^8 puede ser independientemente H, oxo, OR^{11}, $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(O)R^{11}$, $NR^{11}C(O)OR^{11}$, $NR^{11}C(O)NR^{11}R^{12}$, N_3, CN, NO_2, SR^{11}, $S(O)_pR^a$, $NR^{11}S(O)_pR^a$, $–C(=O)R^{11}$, $–C(=O)OR^{11}$, $–C(=O)NR^{11}R^{12}$, $–C(=O)SR^{11}$, $–S(O)_p(OR^{11})$, $–SO_2NR^{11}R^{12}$, $–NR^{11}S(O)_p(OR^{11})$, $–NR^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$, $NR^{11}C(=NR^{11})NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo de

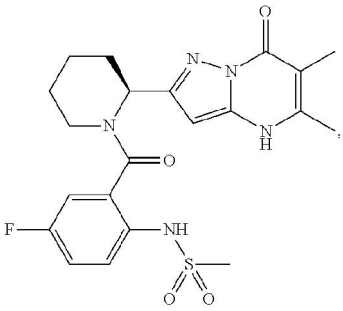
(C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7) o carbociclilalquilo de (C_4-C_8); dos R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se agrupan, pueden formar un enlace doble entre los dos carbonos a los que están unidos o pueden formar un anillo cicloalquilo de (C_3-C_7), en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo de (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por –O–, –S–, –S(O)$_P$–, –NH– o –NR^a–; cuatro R^4 en átomos de carbono adyacentes, cuando se agrupan, pueden formar un anillo arilo de C_6 opcionalmente sustituido; dos R^4 en el mismo átomo de carbono, cuando se agrupan, pueden formar un anillo cicloalquilo de (C_3-C_7), en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo de (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por –O–, –S–, –S(O)$_P$–, –NH– o –NR^a–; dos R^6 en átomos de carbono adyacentes, cuando se agrupan, pueden formar un anillo cicloalquilo de (C_3-C_7), en donde un átomo de carbono de dicho anillo cicloalquilo de (C_3-C_7) puede reemplazarse opcionalmente por –O–, –S–, –S(O)$_P$–, –NH– o –NR^a–; cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se agrupa con R^3, puede formar un enlace o un grupo –(C(R^5)$_2$)$_m$–, en donde m es 1 o 2; cualquier R^6 adyacente al grupo carbonilo obligado de dicho Ar, cuando se agrupa con R^2, puede formar un enlace; cada R^a puede ser independientemente alquilo de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7) o carbociclilalquilo de (C_4-C_8), en donde cualquier alquilo de (C_1-C_8), haloalquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8) de R^a está sustituido opcionalmente con uno o más OH, NH_2, CO_2H, heterociclilo de C_2-C_{20}, y en donde cualquier aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo

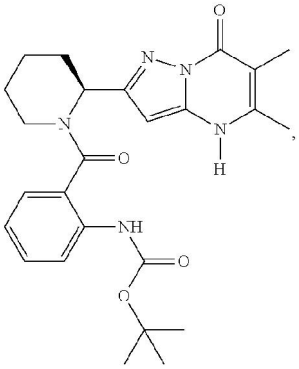
de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7) o carbociclilalquilo de (C_4-C_8) de R^a está sustituido opcionalmente con uno o más OH, NH_2, CO_2H, heterociclilo de C_2-C_{20} o alquilo de (C_1-C_8); cada R^{11} o R^{12} puede ser independientemente H, alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7), carbociclilalquilo de (C_4-C_8), –C(=O)R^a, –S(O)$_p$$R^a$ o aril-alquilo de (C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} pueden agruparse con un nitrógeno al cual ambos están unidos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede reemplazarse opcionalmente con –O–, –S–, –S(O)$_p$–, –NH–, –NR^a– o –C(O) –; R^{13} puede ser H o alquilo de (C_1-C_8); R^{14} puede ser H, alquilo de (C_1-C_8), N$R^{11}R^{12}$, NR^{11}C(O)R^{11}, NR^{11}C(O)OR^{11}, NR^{11}C(O)N$R^{11}R^{12}$, NR^{11}S(O)$_p$$R^a$, –N$R^{11}$S(O)$_p$(O$R^{11}$) o N$R^{11}SO_pNR^{11}R^{12}$; y en donde opcionalmente cada alquilo de (C_1-C_8), alquenilo de (C_2-C_8), alquinilo de (C_2-C_8), aril-alquilo de (C_1-C_8), arilo de C_6-C_{20}, heterociclilo de C_2-C_{20}, cicloalquilo de (C_3-C_7) o carbociclilalquilo de (C_4-C_8) de cada R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{11} o R^{12} puede estar independientemente sustituido con uno o más oxo, halógeno, hidroxi, NH_2, CN, N_3, N(R^a)$_2$, NHR^a, SH, SR^a, S(O)$_p$$R^a$, O$R^a$, alquilo de ($C_1$-$C_8$), haloalquilo de ($C_1$-$C_8$), –C(O)$R^a$, –C(O)H, –C(=O)O$R^a$, –C(=O)OH, –C(=O)N($R^a$)$_2$, –C(=O)NH$R^a$, –C(=O)$NH_2$, NHS(O)$_p$$R^a$, N$R^a$S(O)$_p$$R^a$, NHC(O)$R^a$, N$R^a$C(O)$R^a$, NHC(O)O$R^a$, N$R^a$C(O)O$R^a$, N$R^a$C(O)NH$R^a$, N$R^a$C(O)N($R^a$)$_2$, N$R^a$C(O)$NH_2$, NHC(O)NH$R^a$, NHC(O)N($R^a$)$_2$, NHC(O)$NH_2$, =NH, =NOH, =NO$R^a$, N$R^a$S(O)$_pNHR^a$, N$R^a$S(O)$_p$N($R^a$)$_2$, N$R^a$S(O)$_p$$NH_2$, NHS(O)$_pNHR^a$, NHS(O)$_p$N($R^a$)$_2$, NHS(O)$_p$$NH_2$, –OC(=O)$R^a$, –OP(O)(OH)$_2$ o R^a.

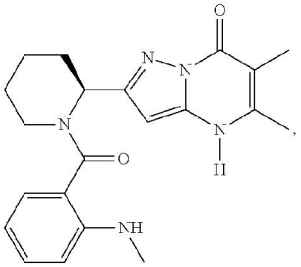
Los ejemplos de compuestos de la fórmula (B20) incluyen:

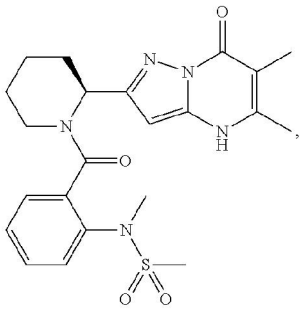


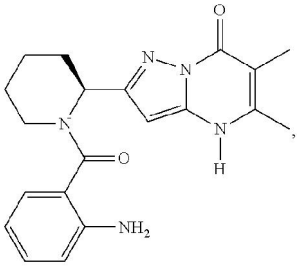


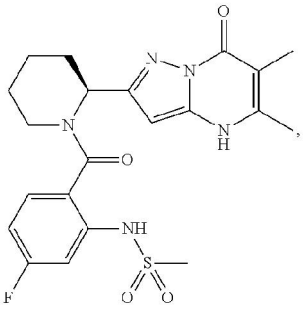


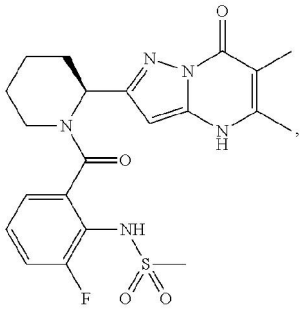


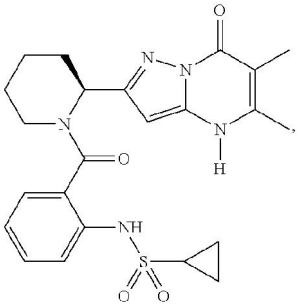


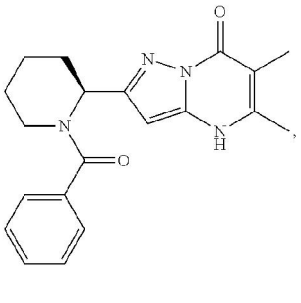


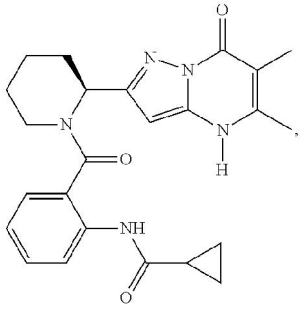


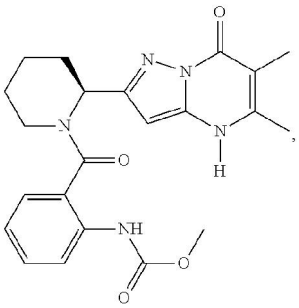


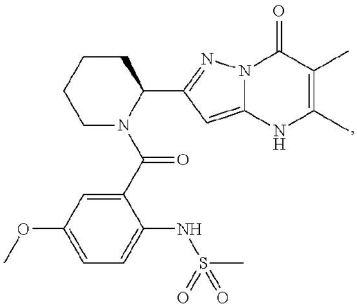


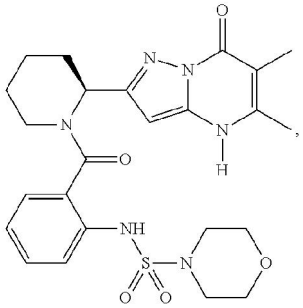


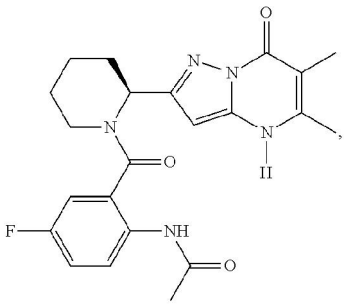


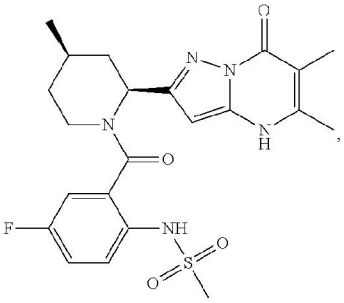


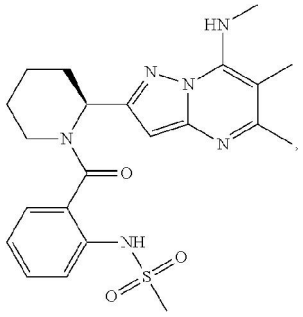


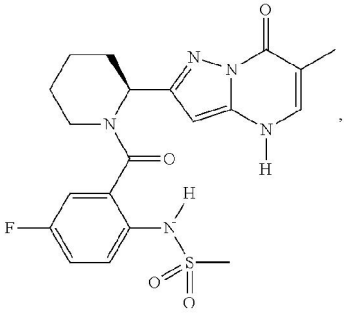


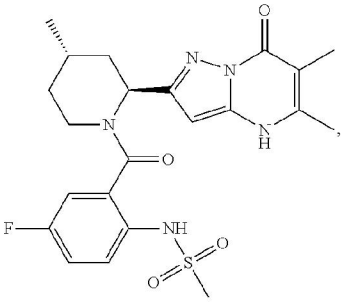


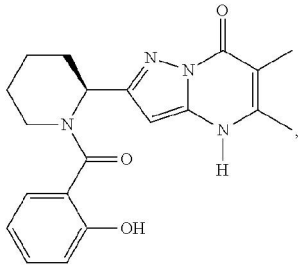


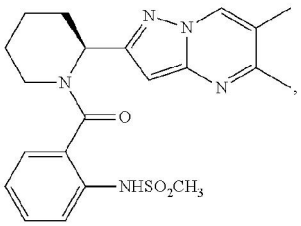


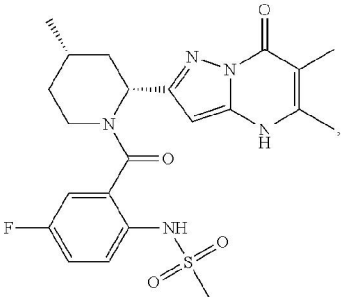


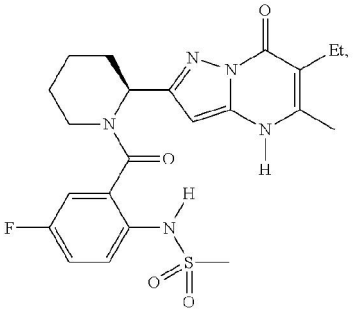


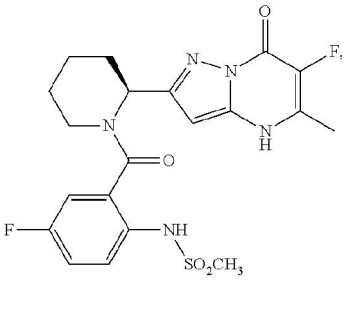


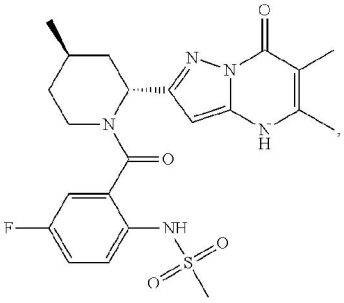


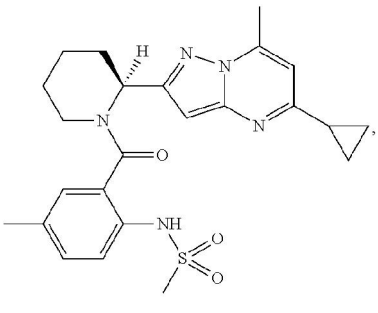


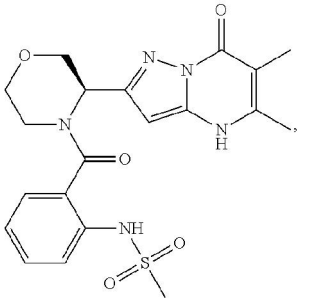


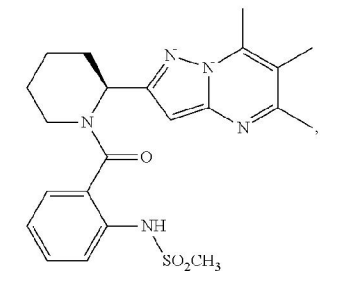


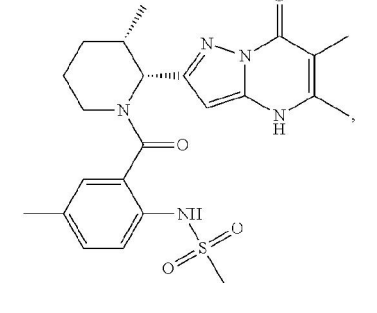


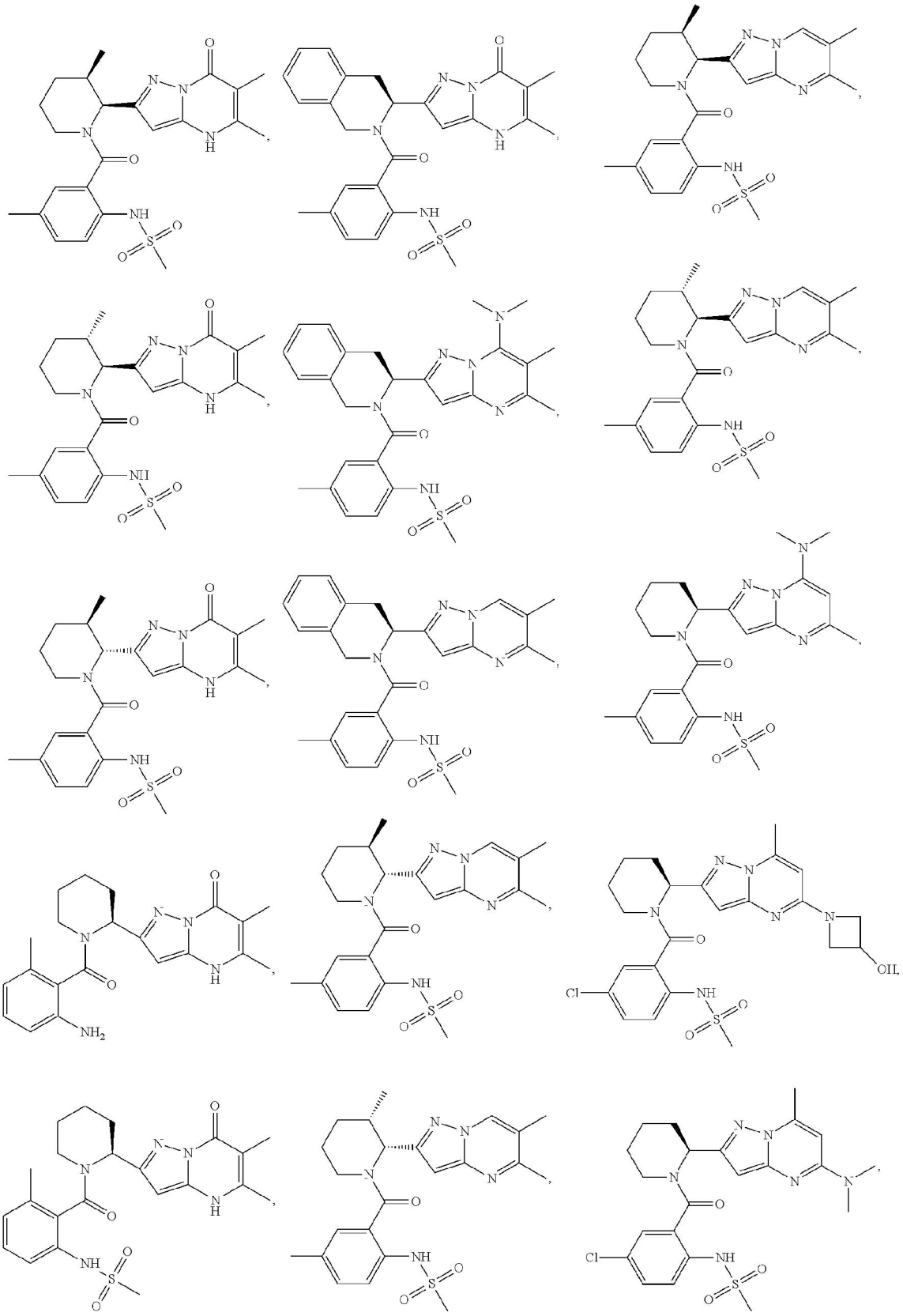


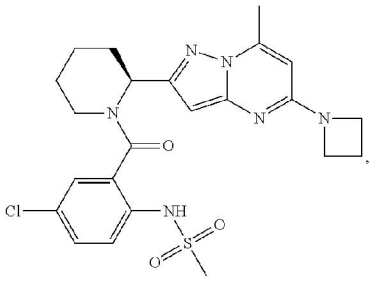


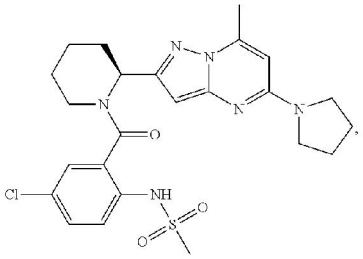


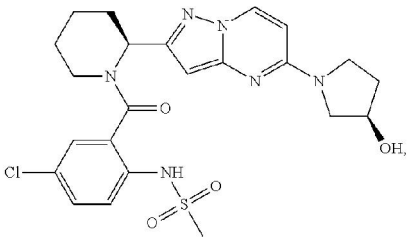


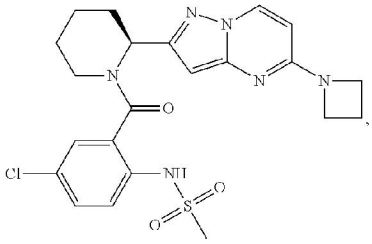


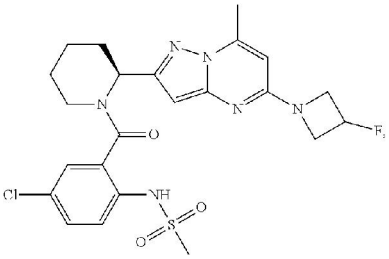


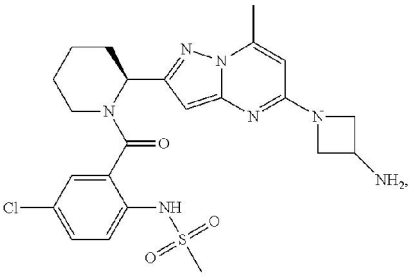


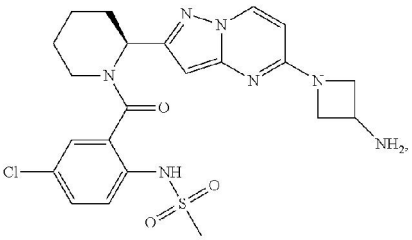


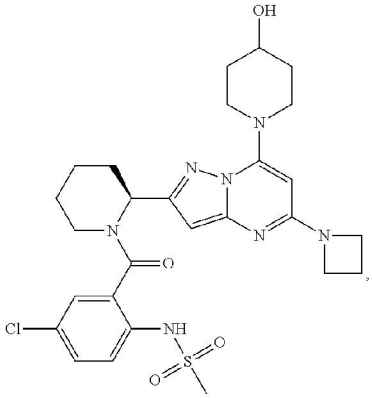


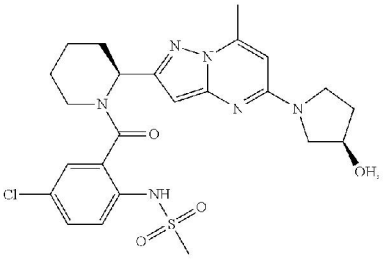


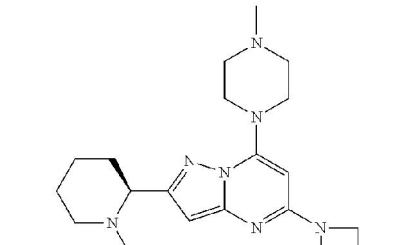


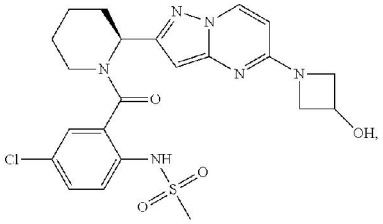


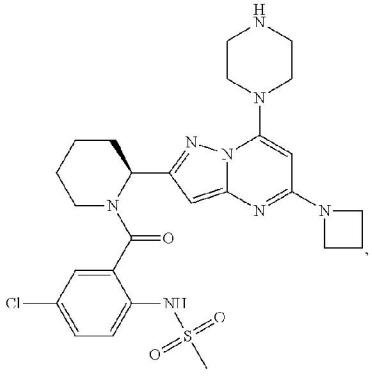


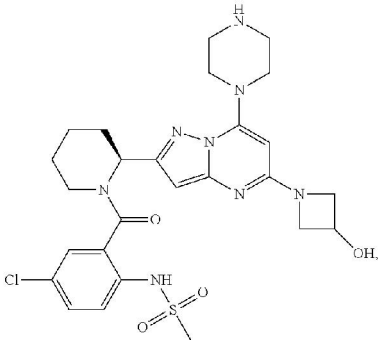


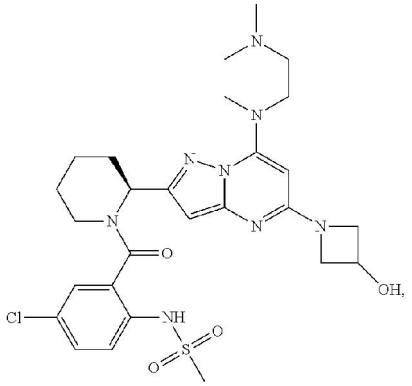


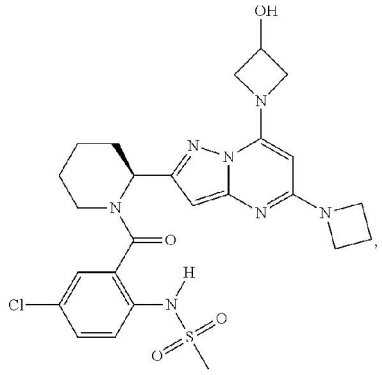


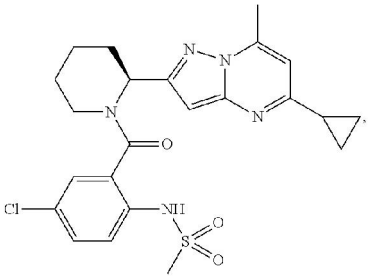


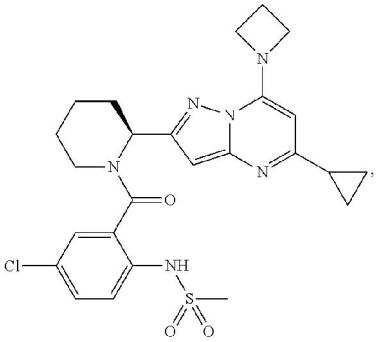


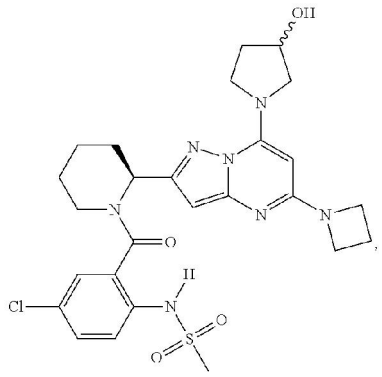


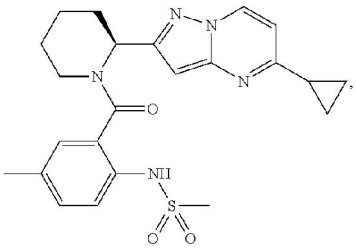


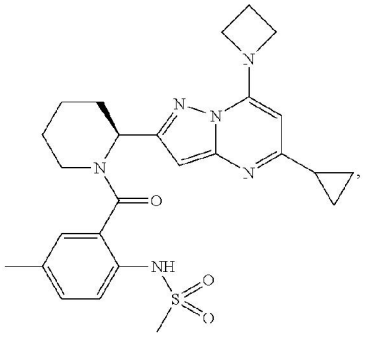


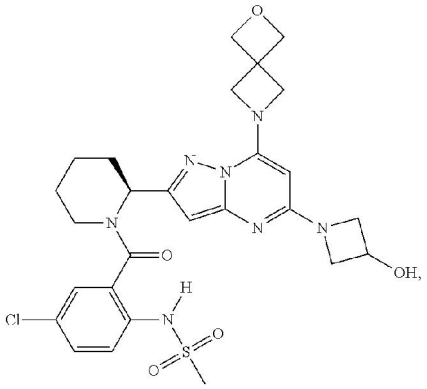


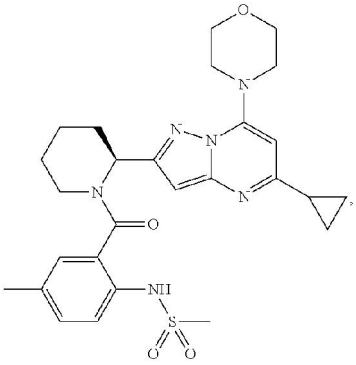


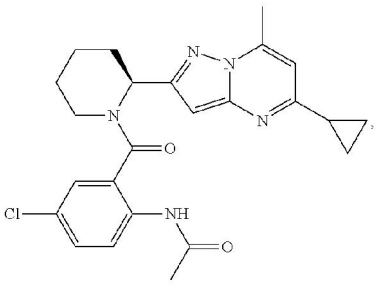


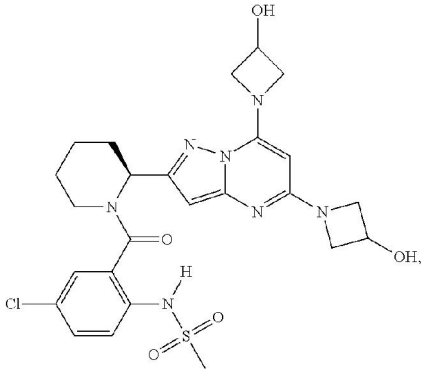


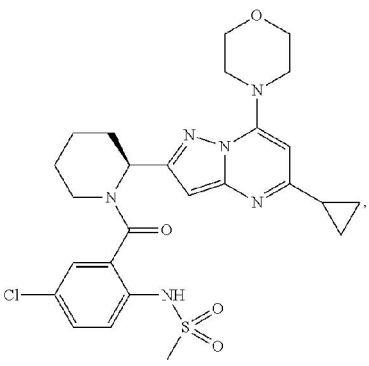


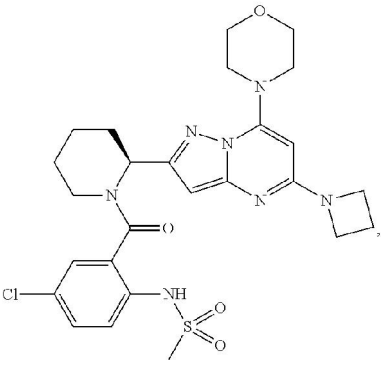


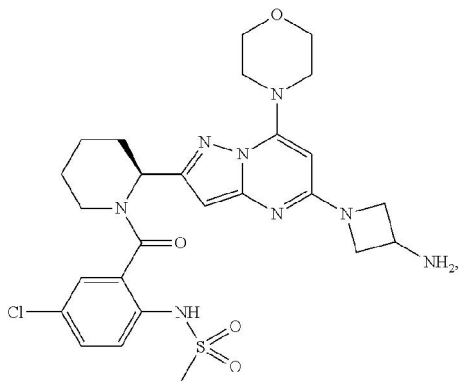


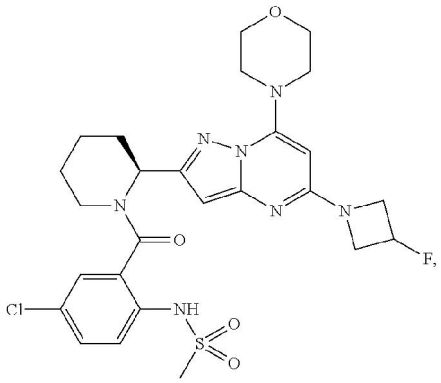


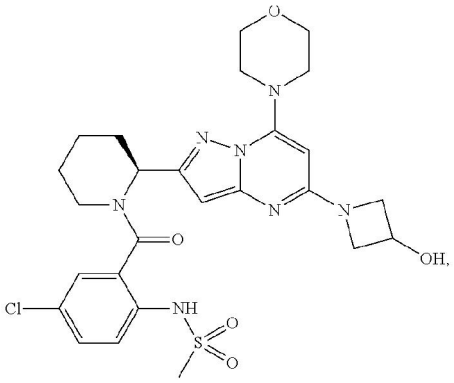


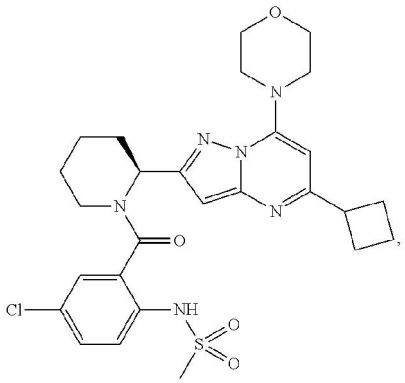


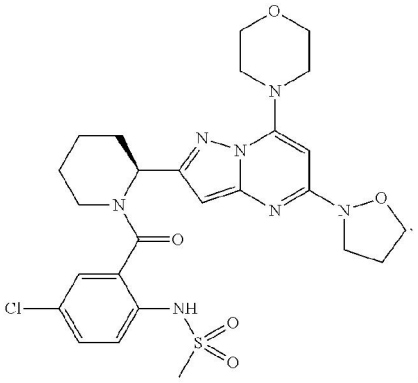


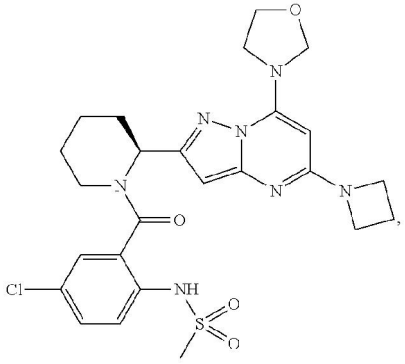


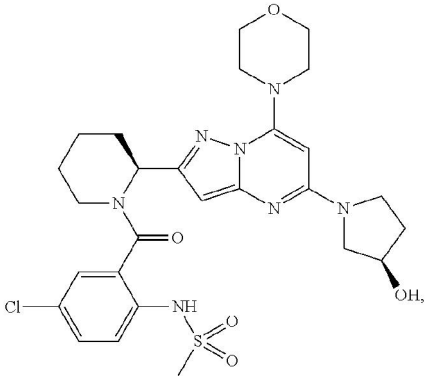


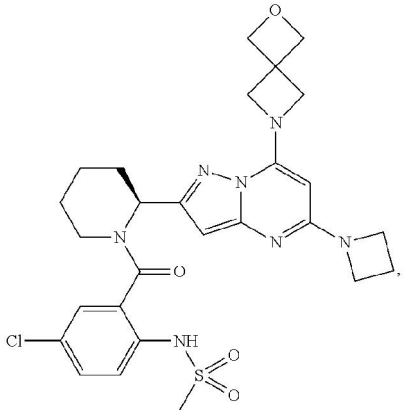


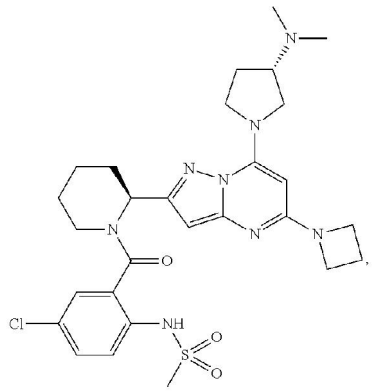


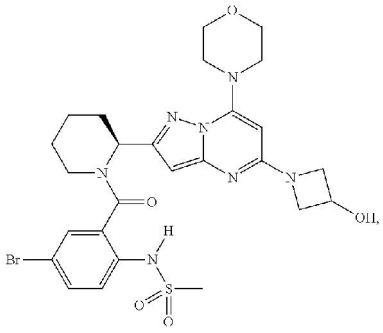


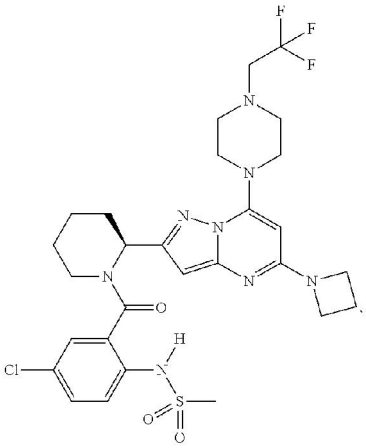


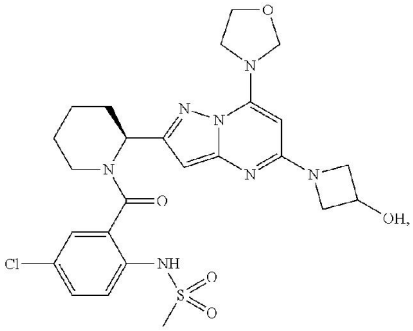


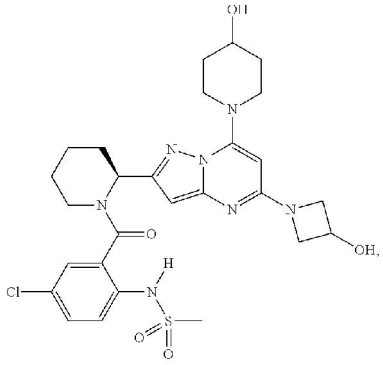


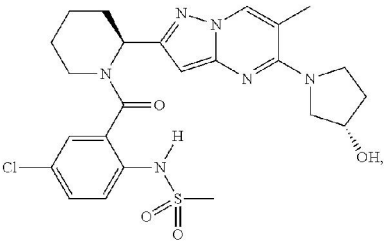


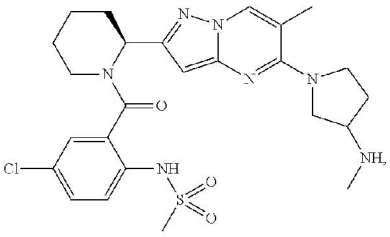


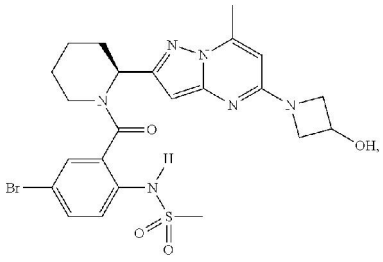


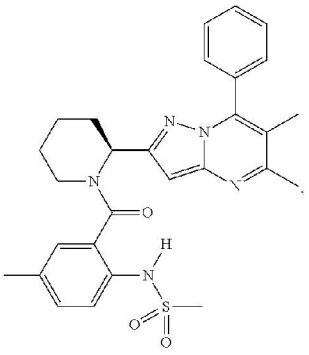


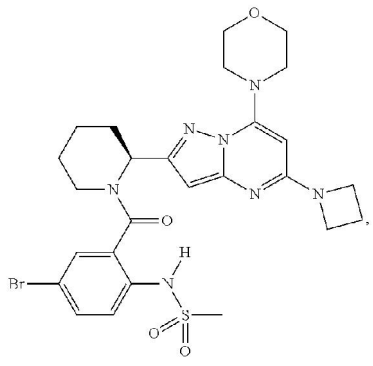


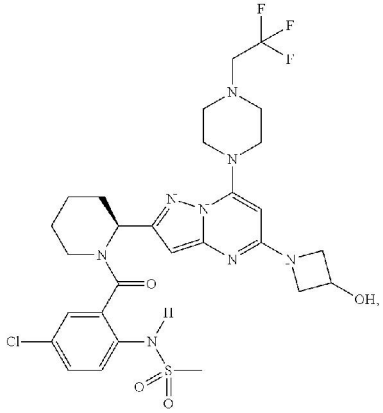


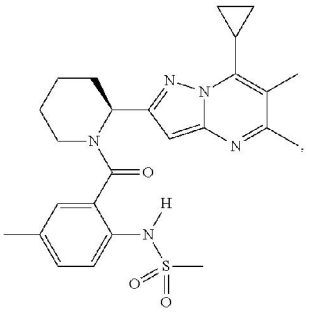


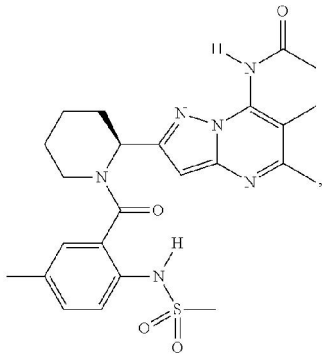


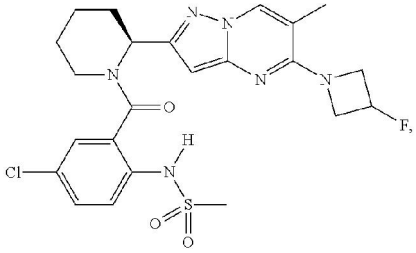


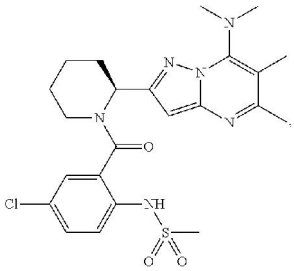


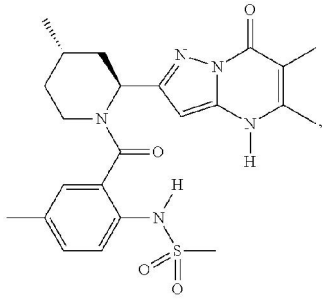


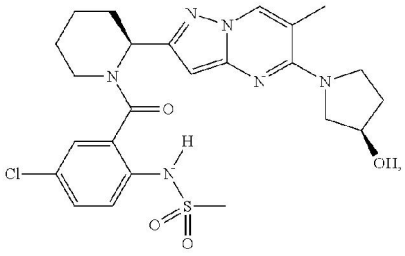


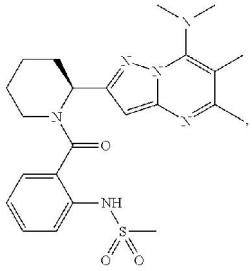


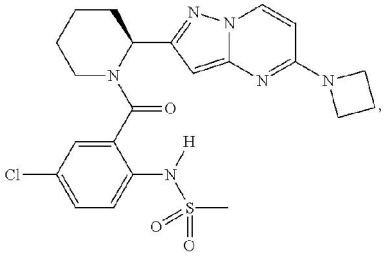


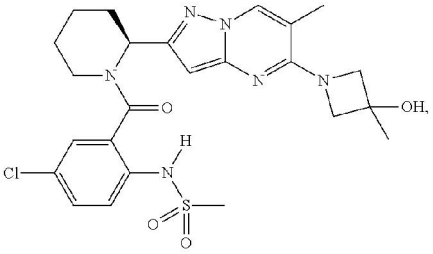


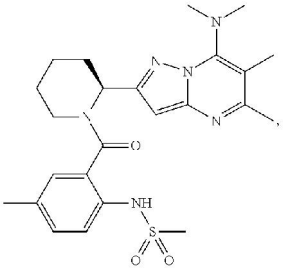


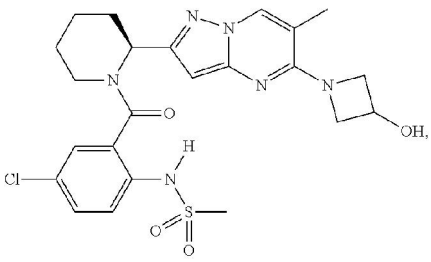


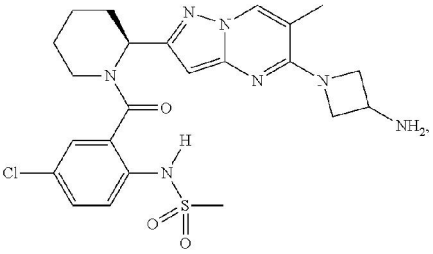


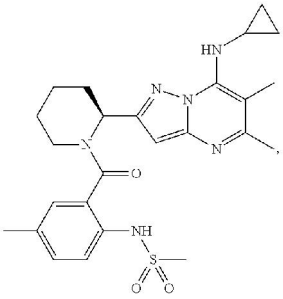


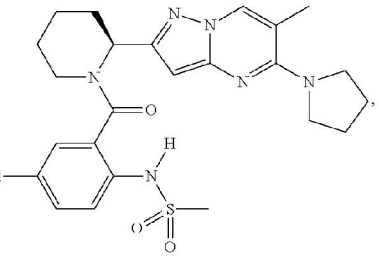


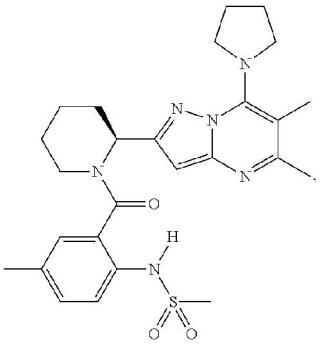


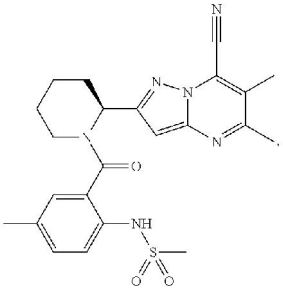


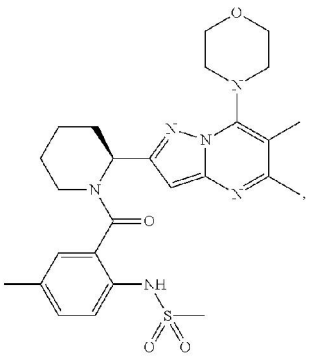


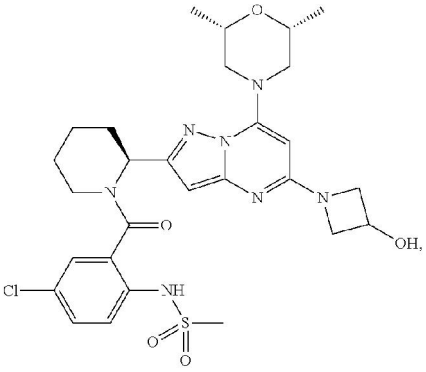


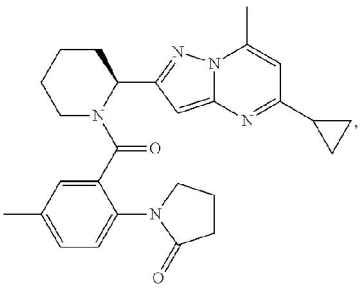


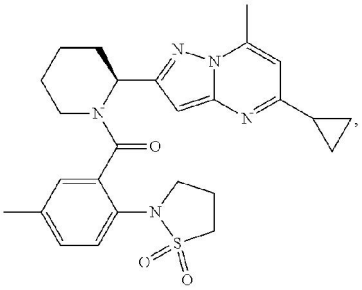


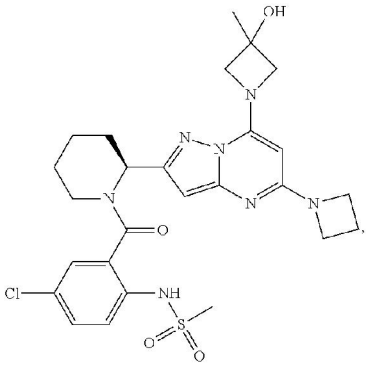


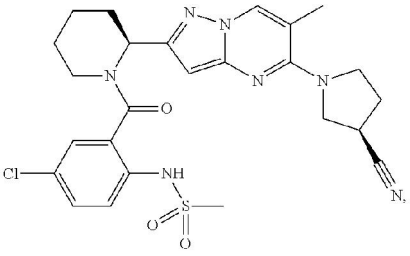


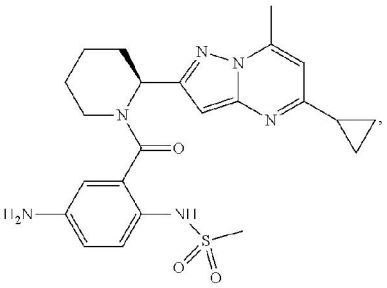


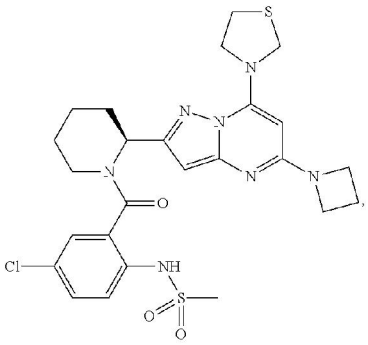


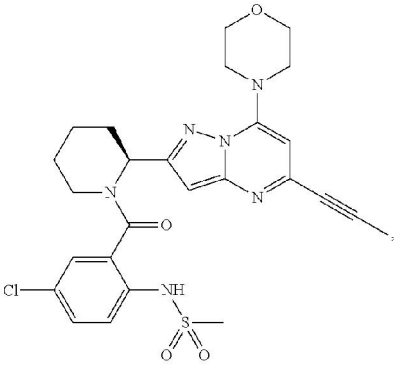


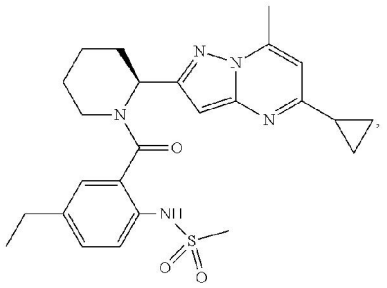


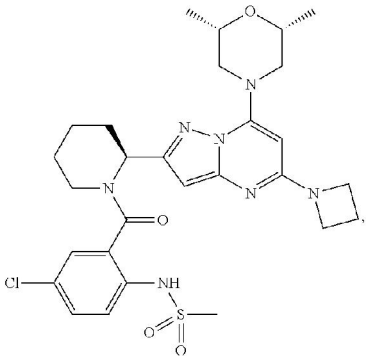


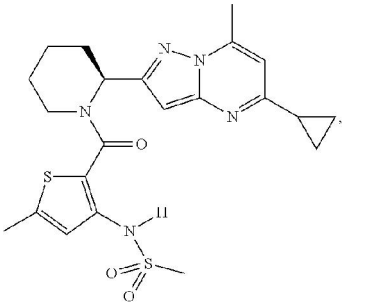


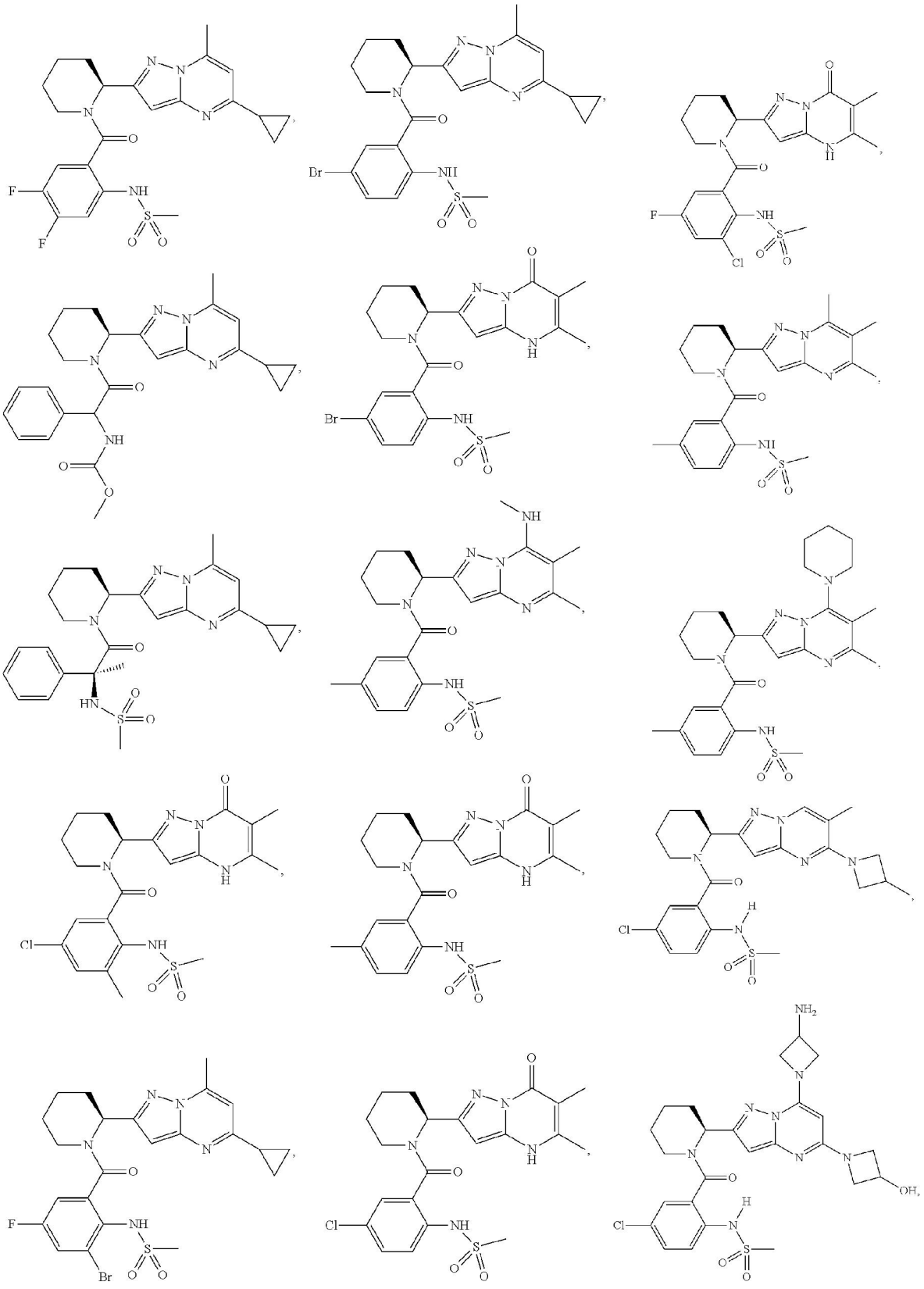


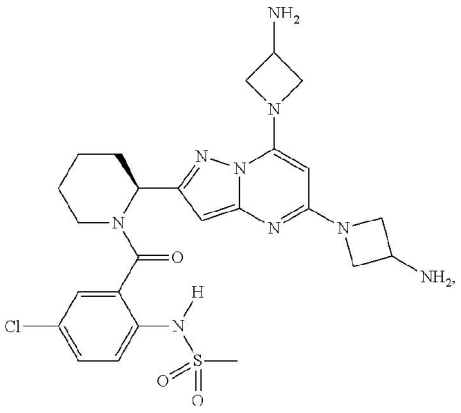


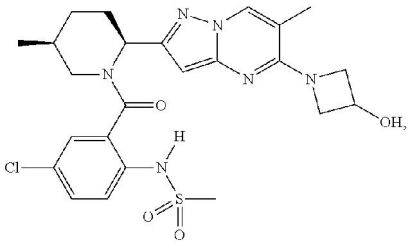


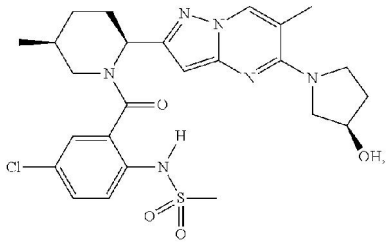


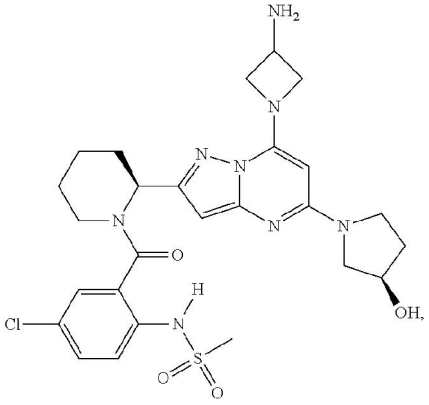


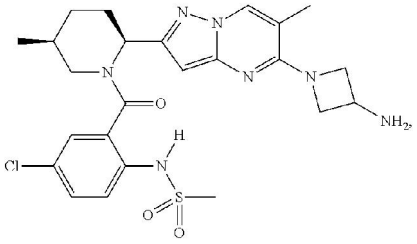


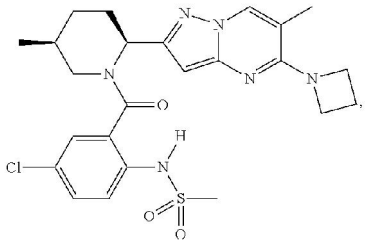


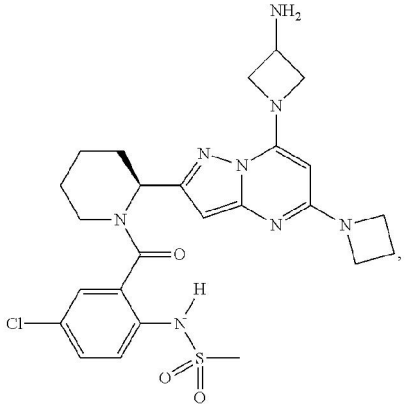


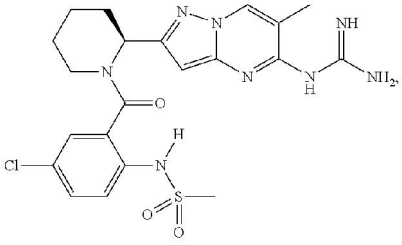


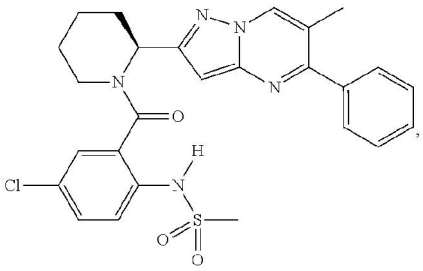


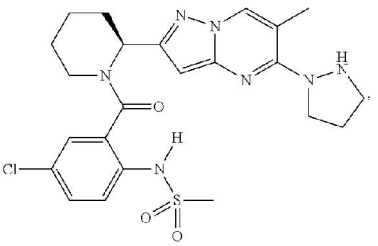


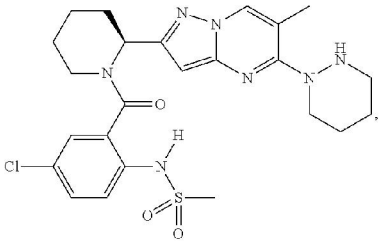


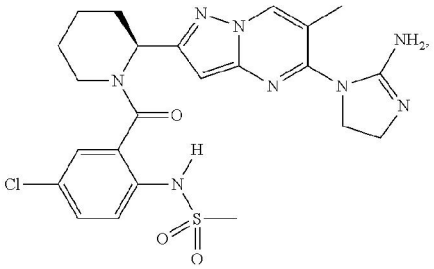


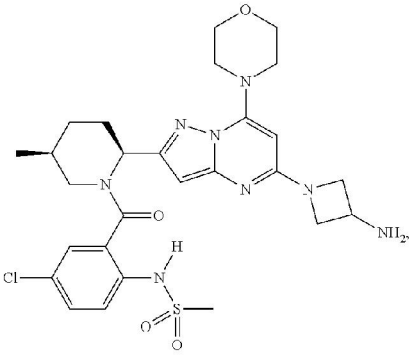


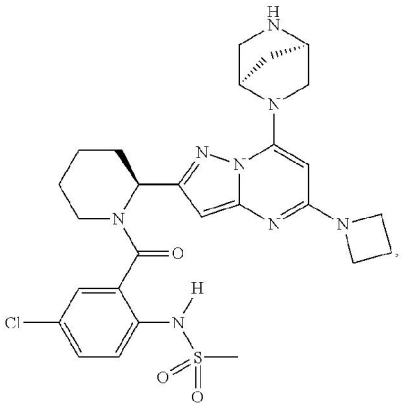


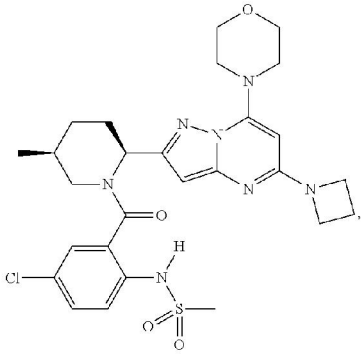


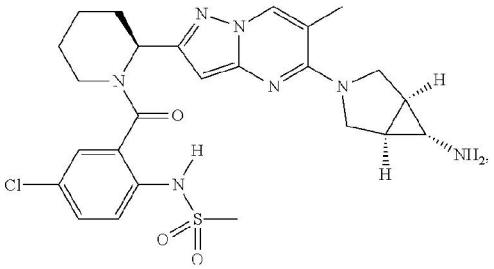


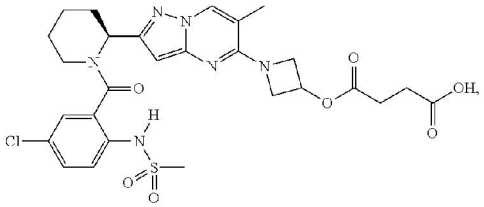


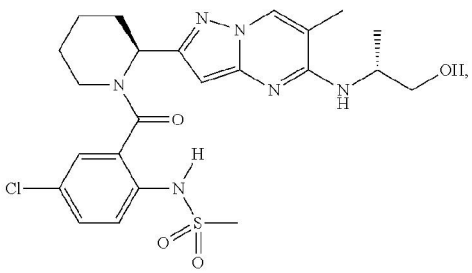


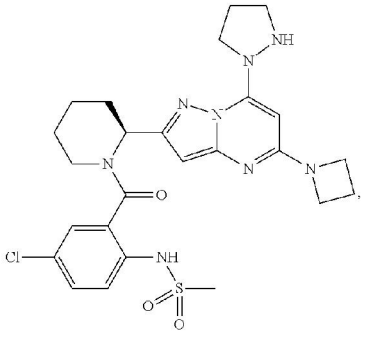


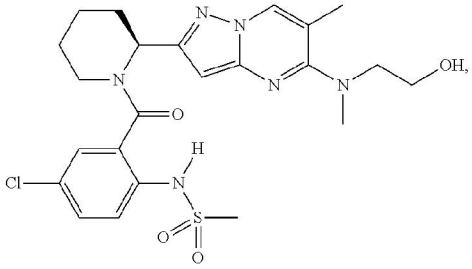


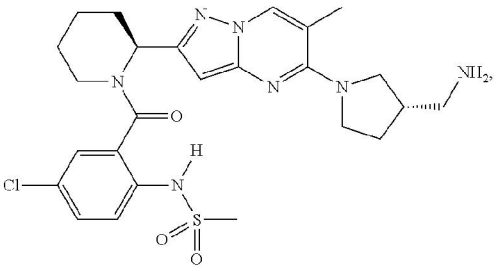


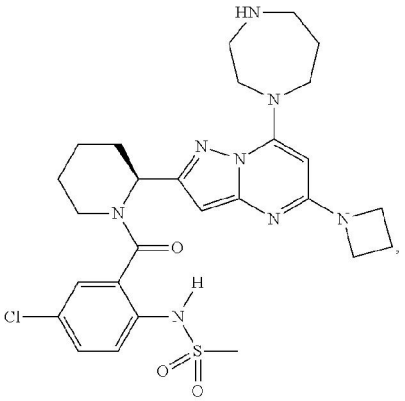


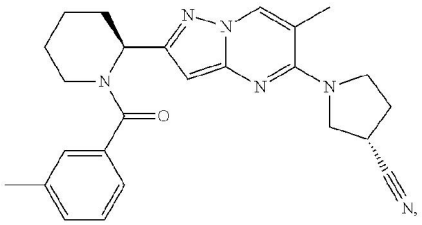


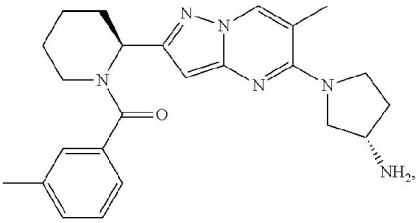


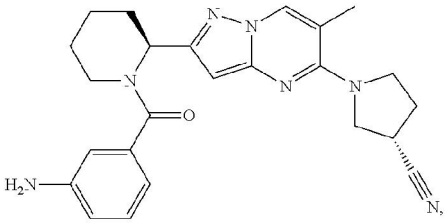


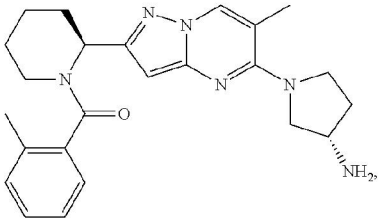


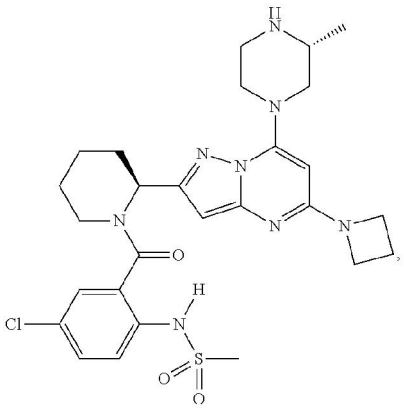


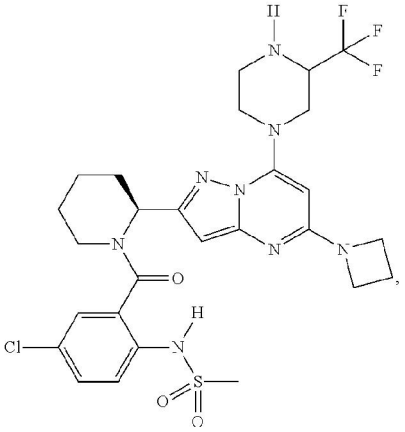


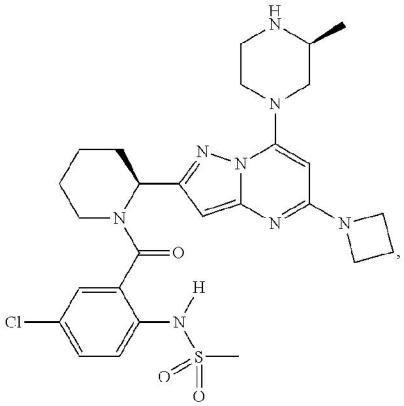


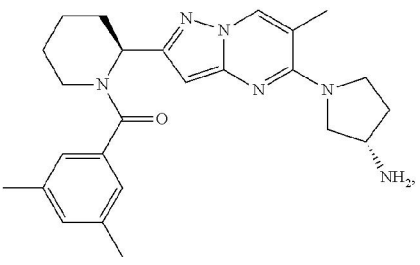


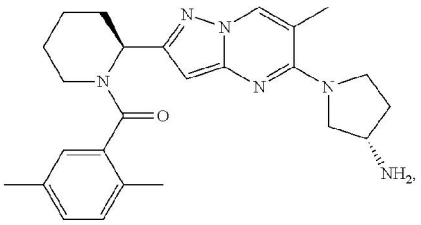


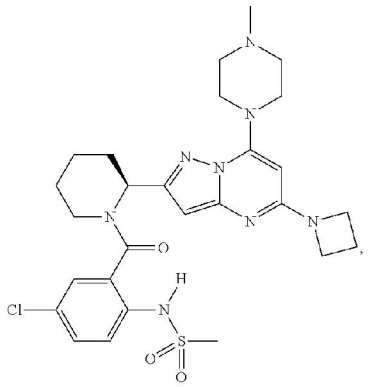


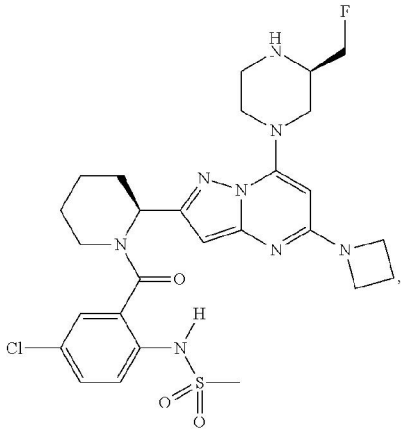


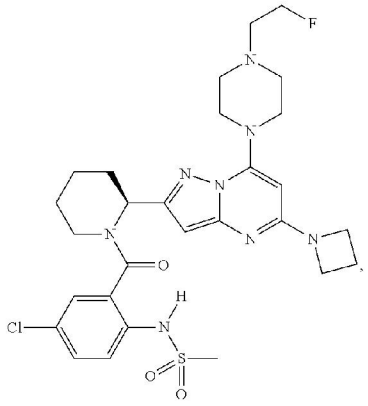


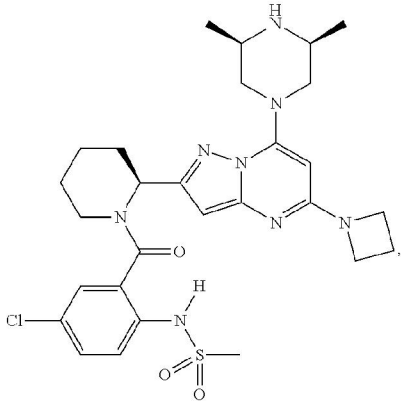


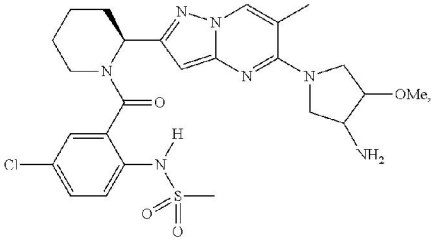


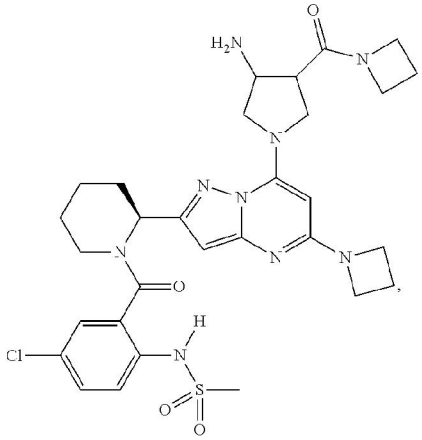


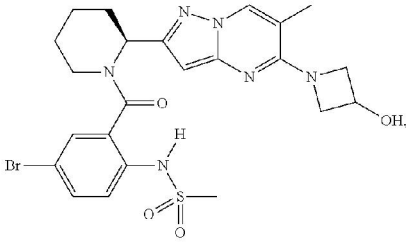


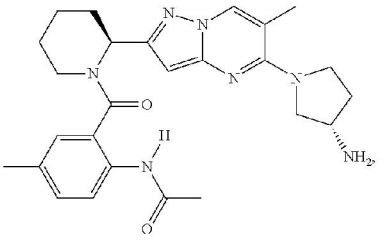


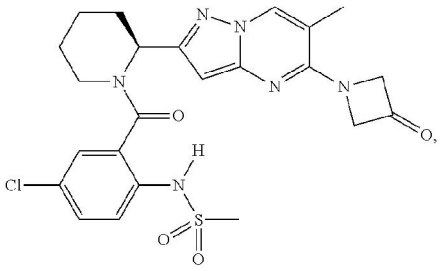


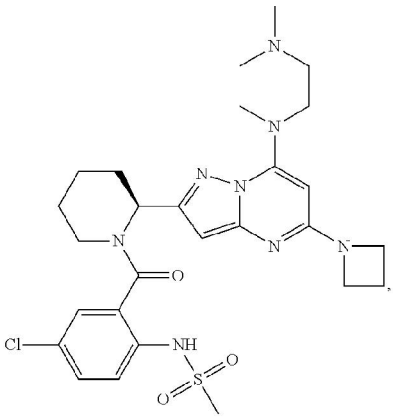


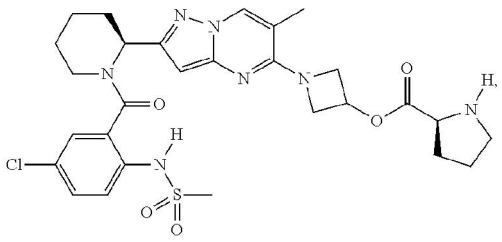


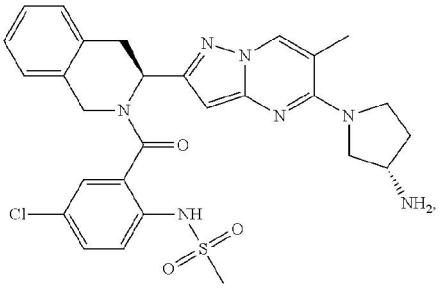


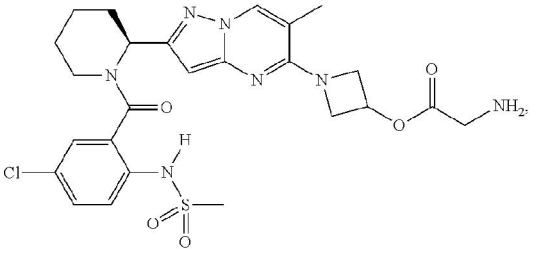


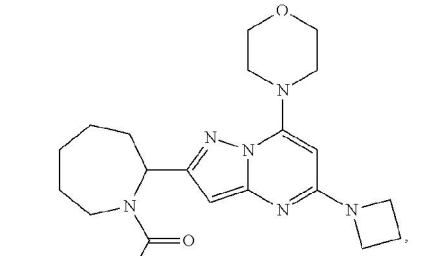


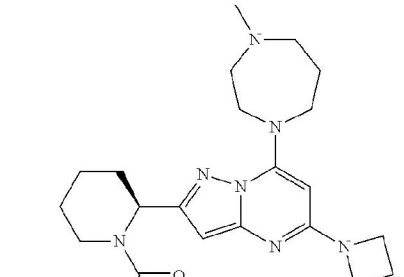


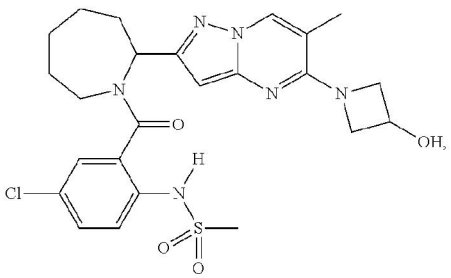


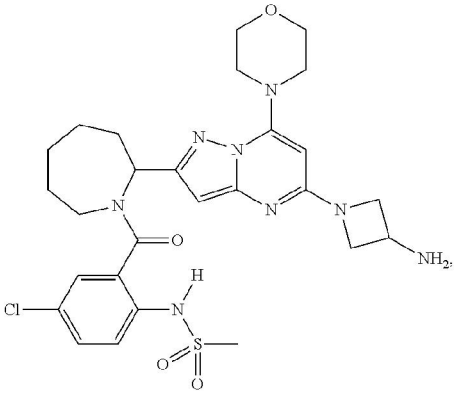


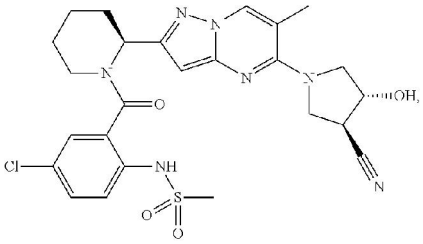


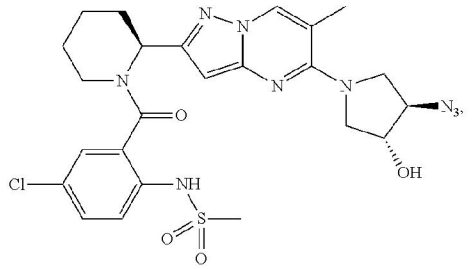


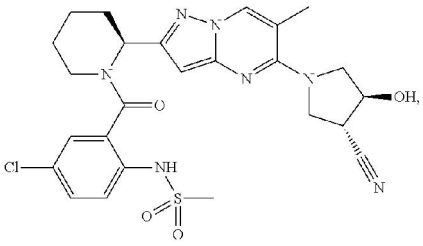


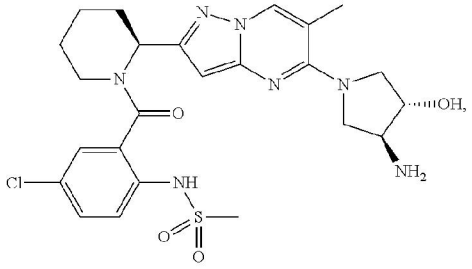


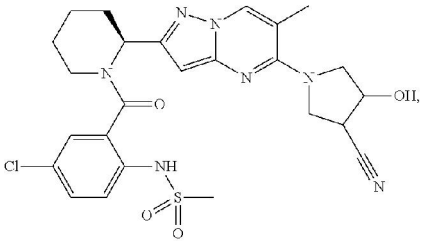


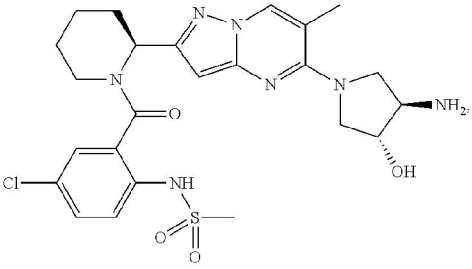


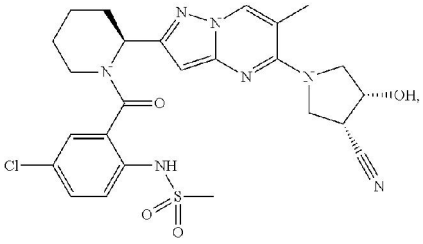


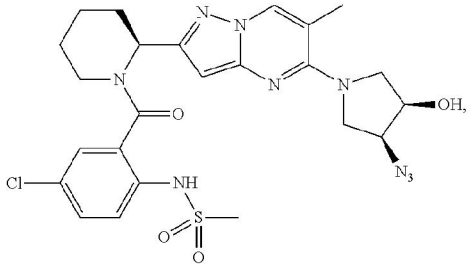


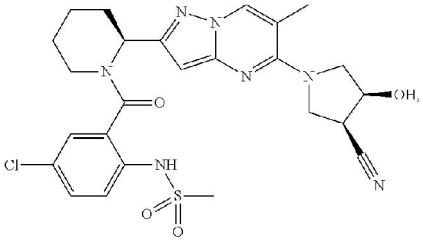


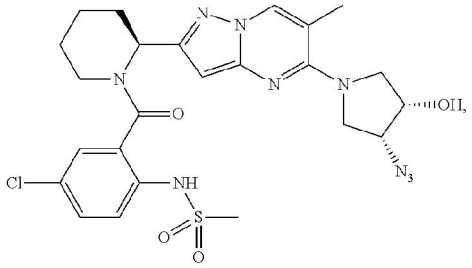


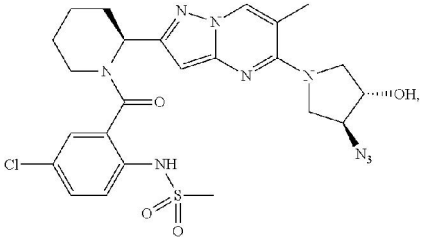


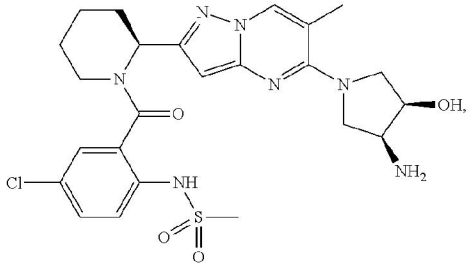


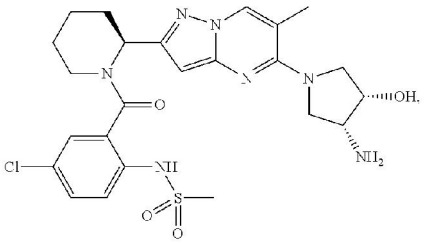


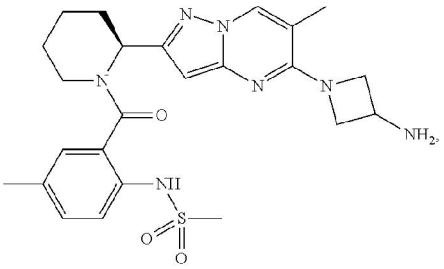


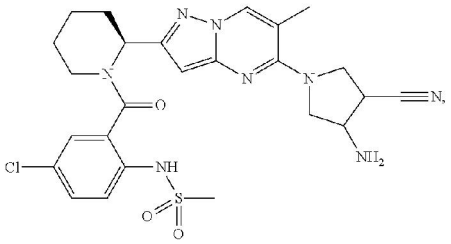


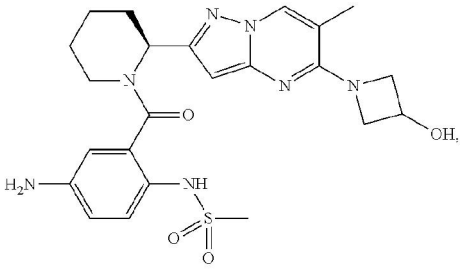


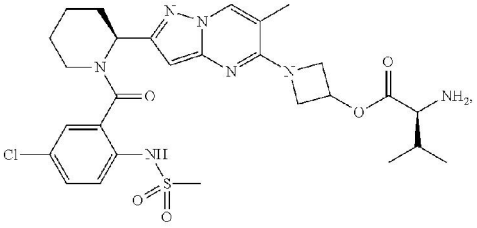


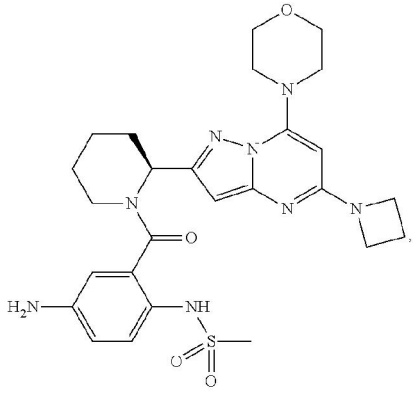


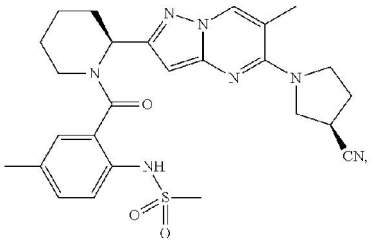


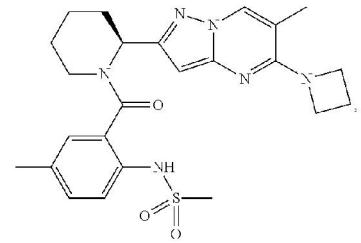


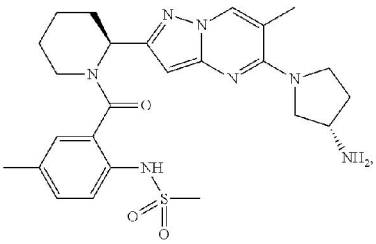


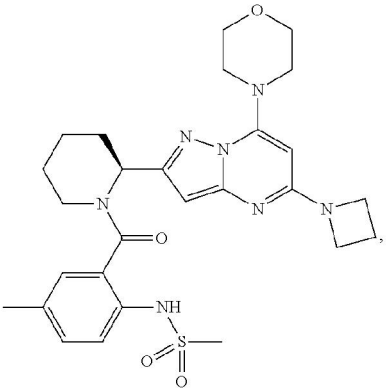


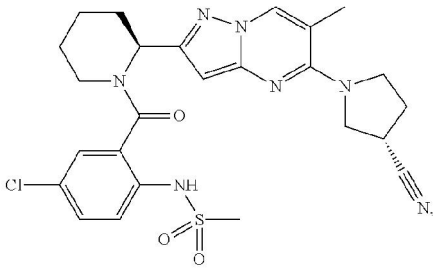


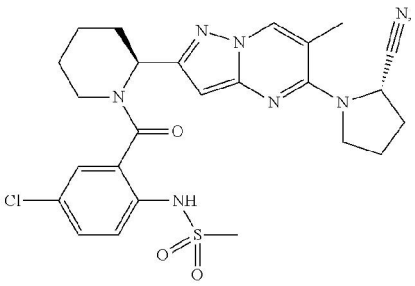


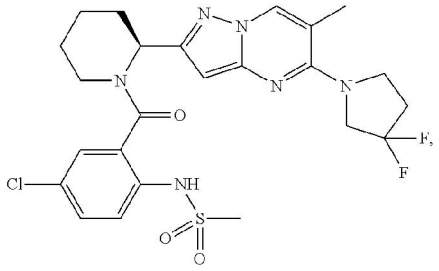


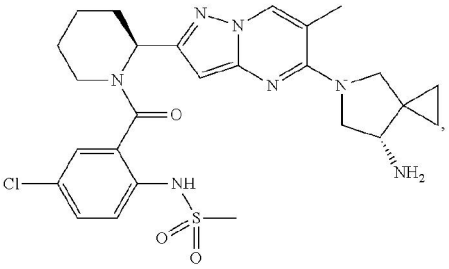


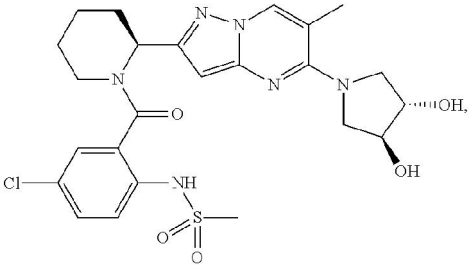


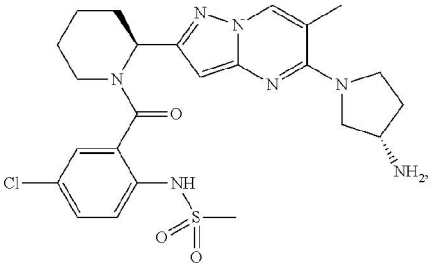


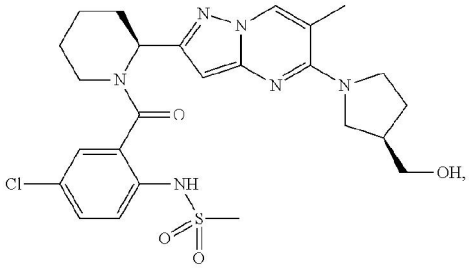


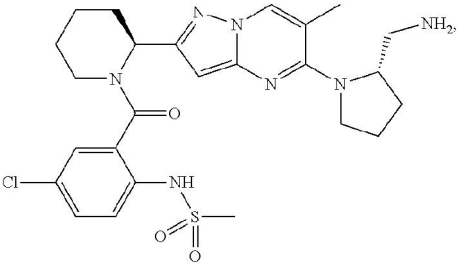


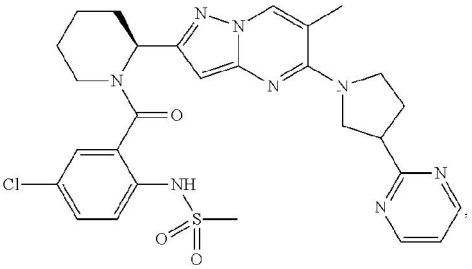


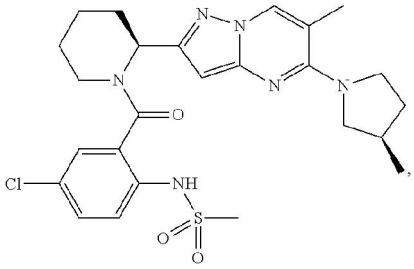


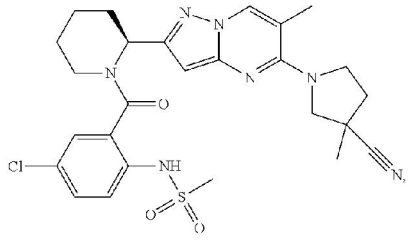


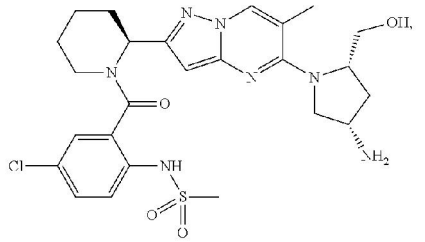


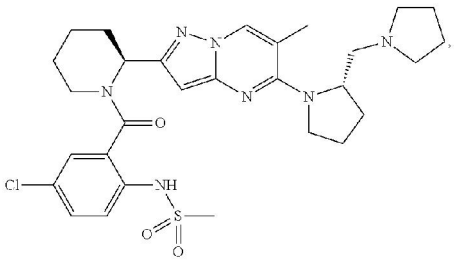


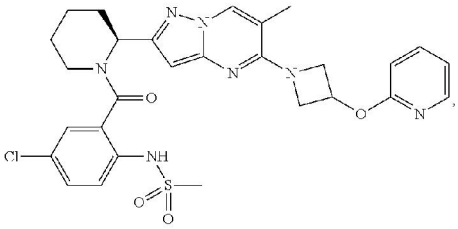


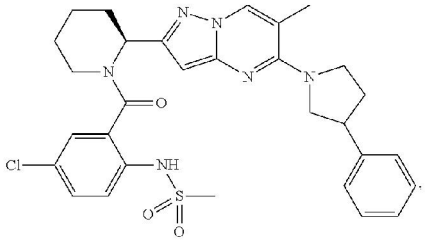


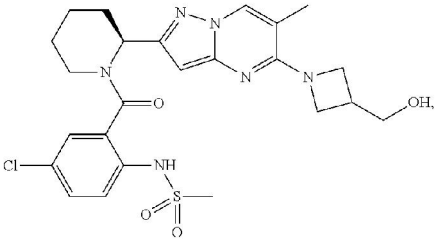


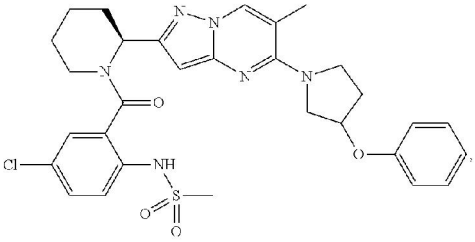


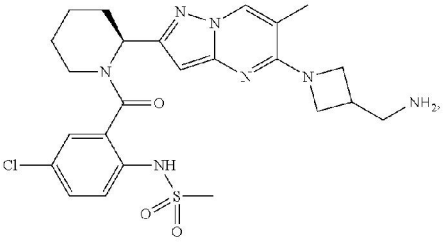


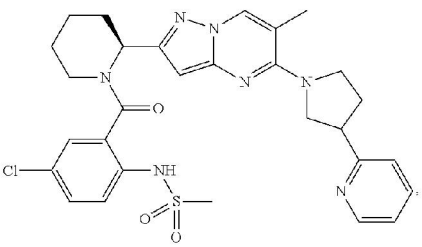


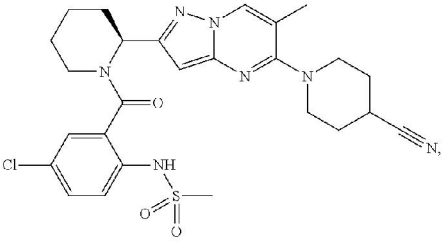


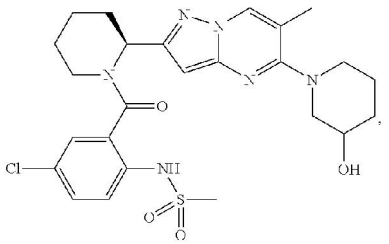


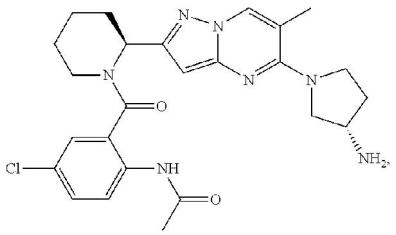


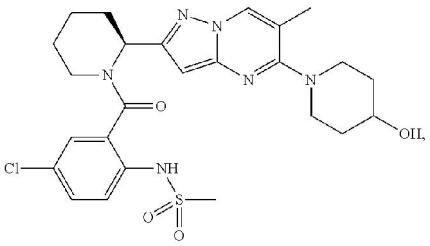


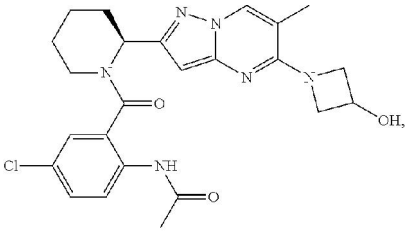


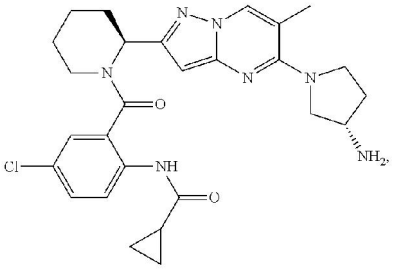


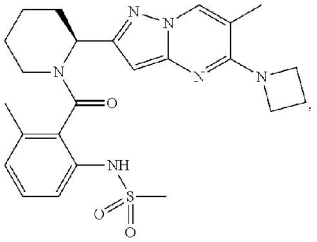


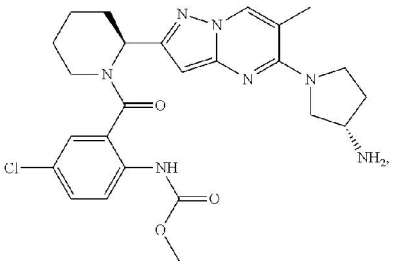


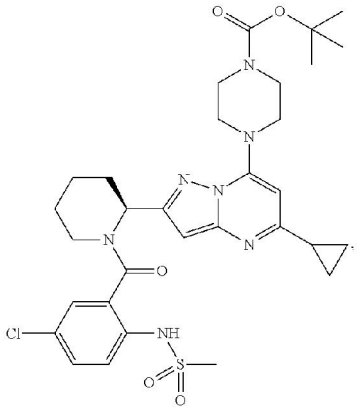


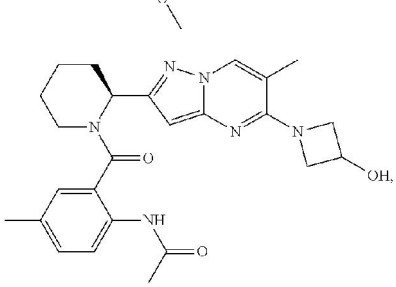


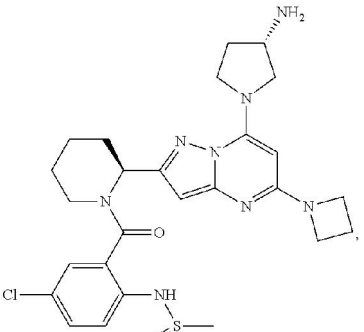


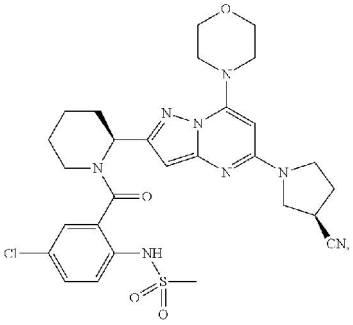


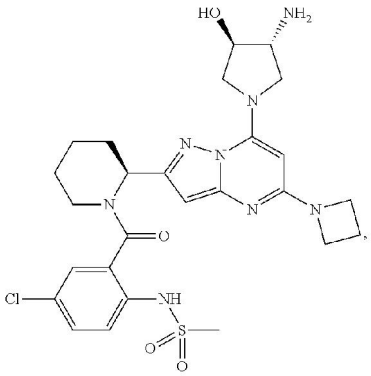


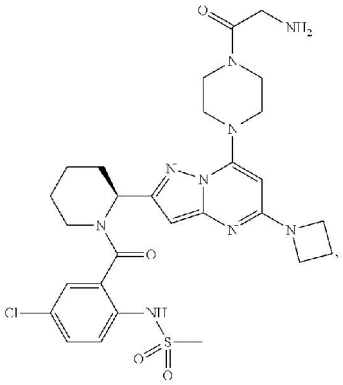


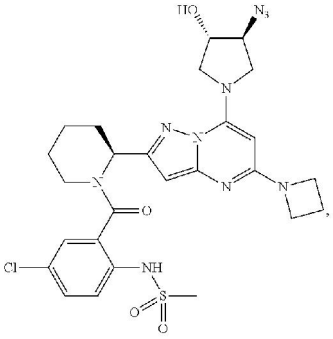


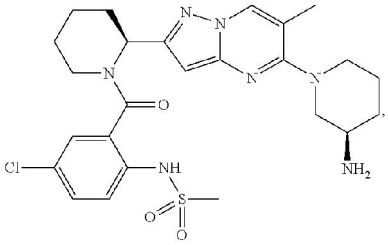


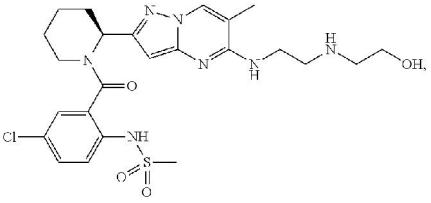


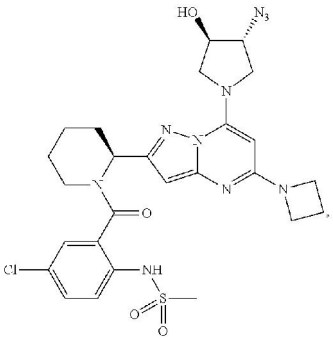


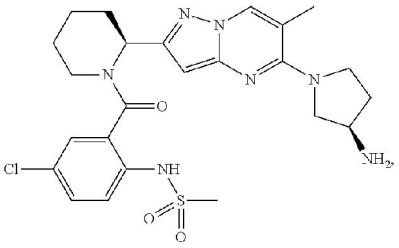


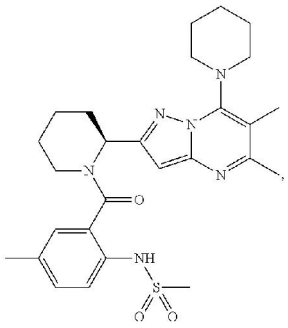


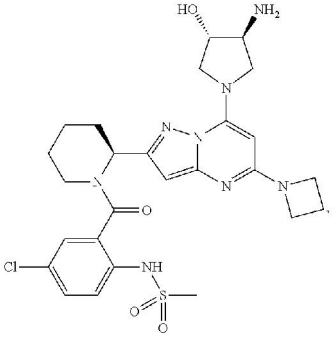


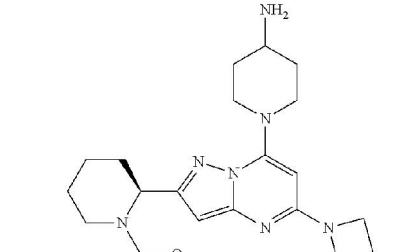


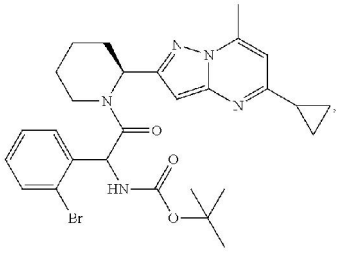


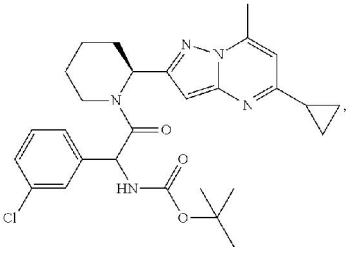


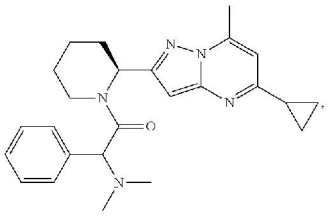
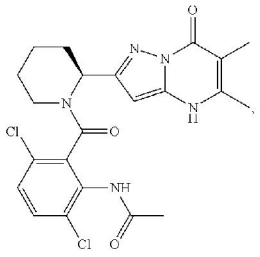
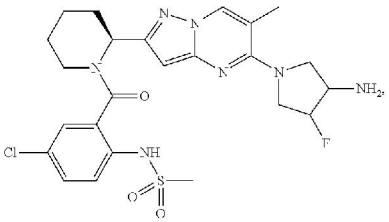
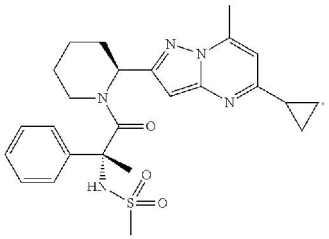
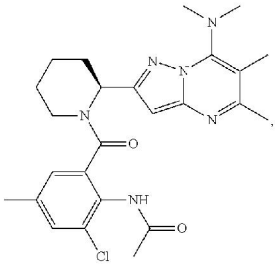
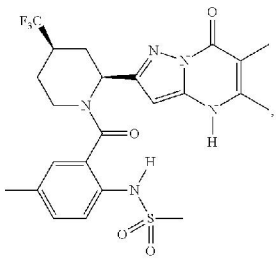
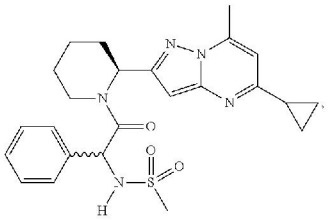
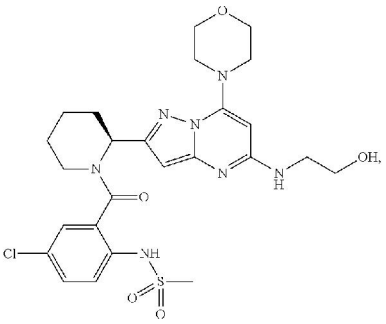
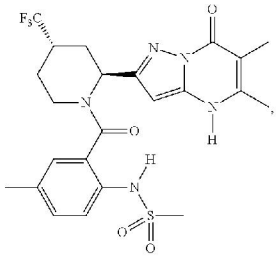
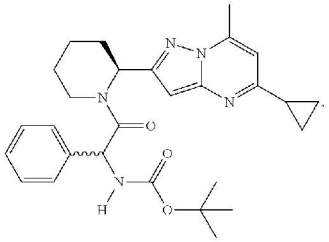
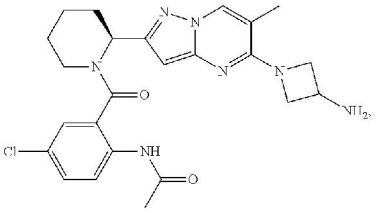
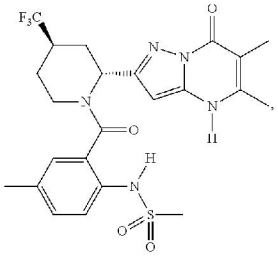
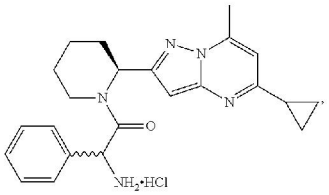
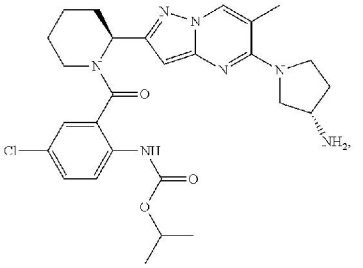


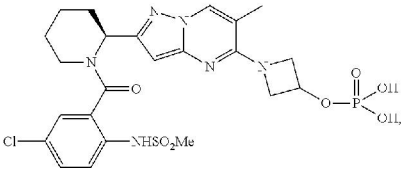


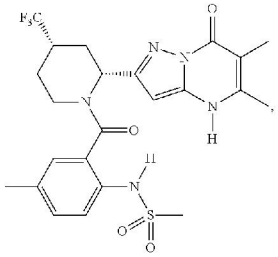


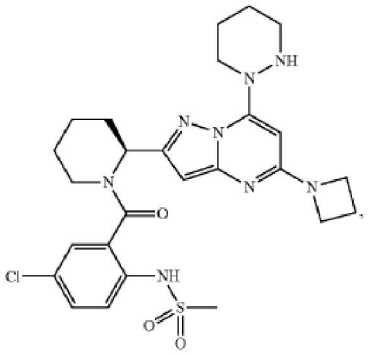


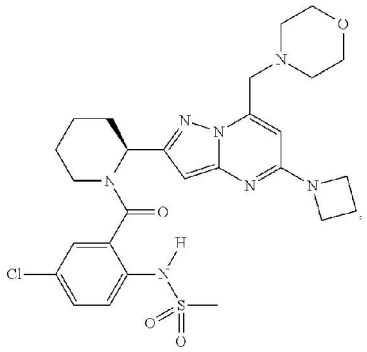


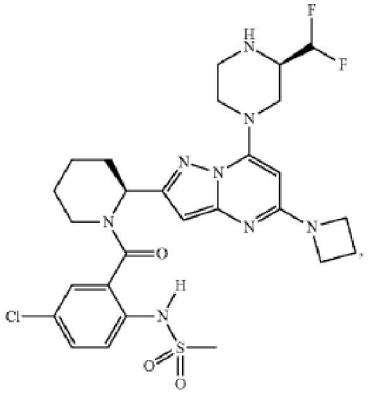















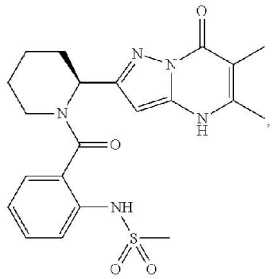


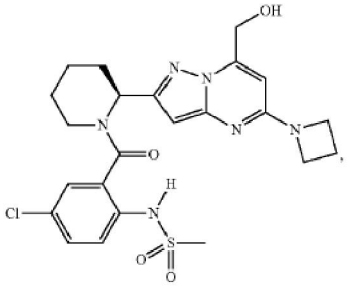


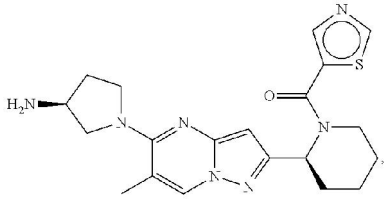


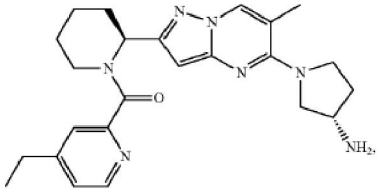


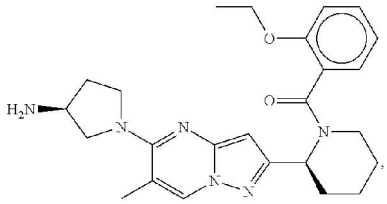


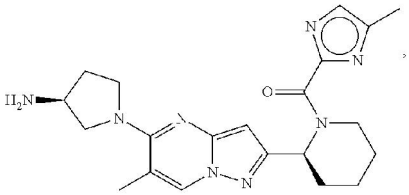


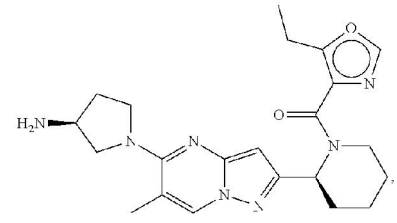


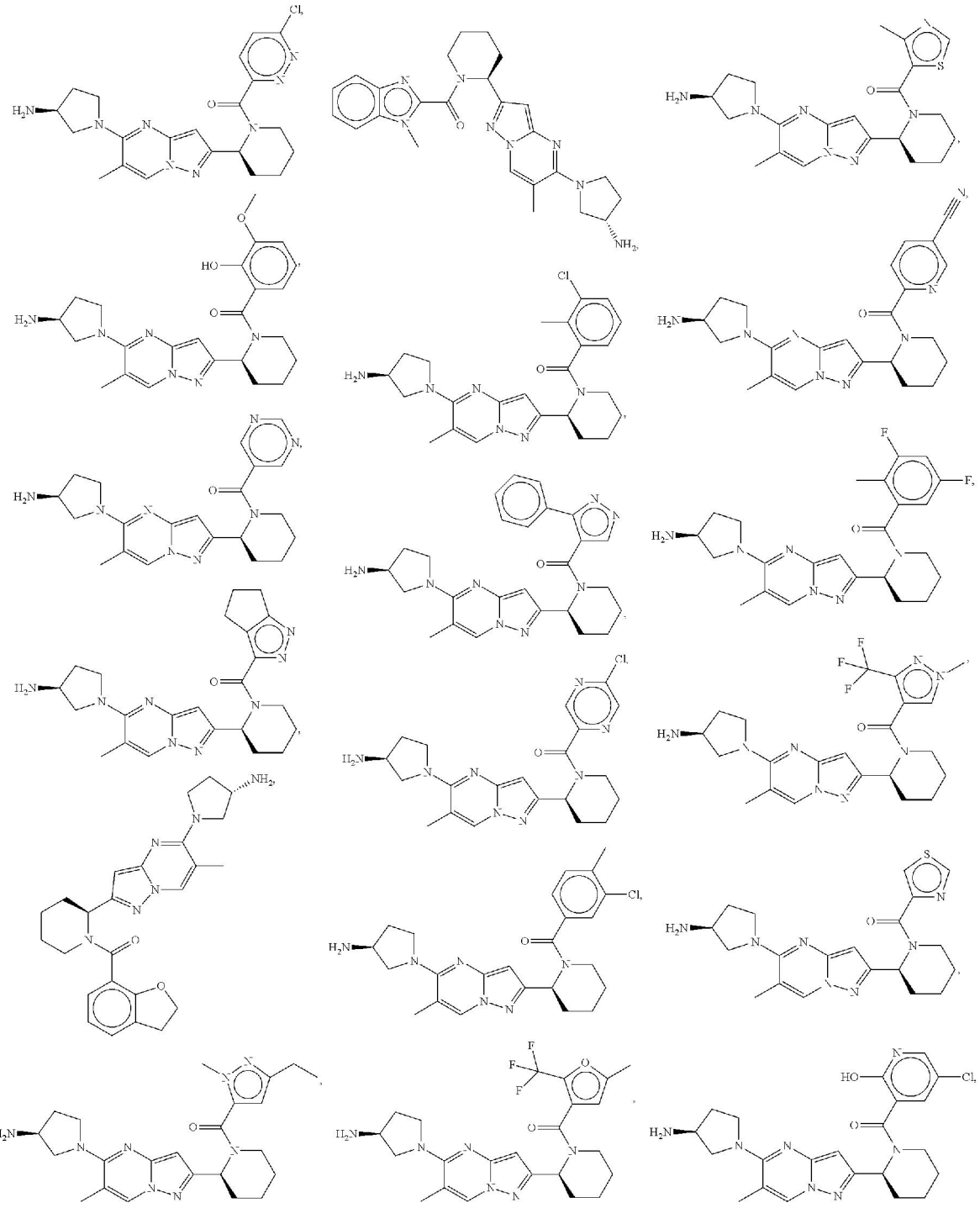


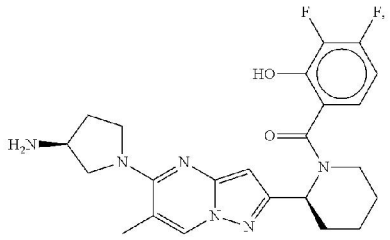


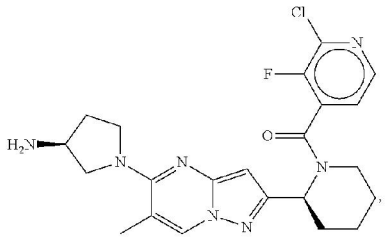


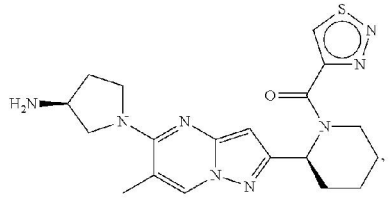


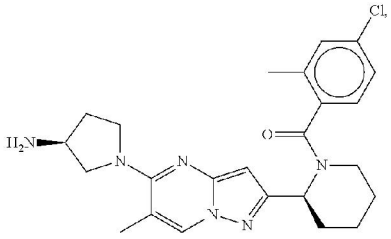


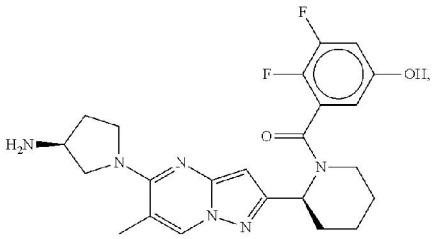


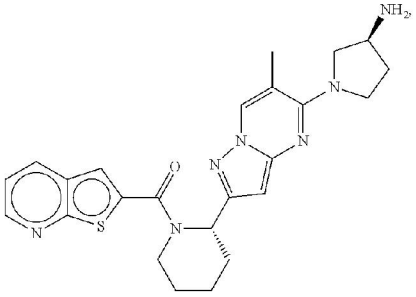


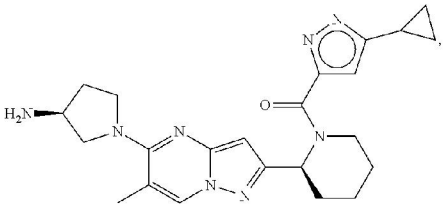


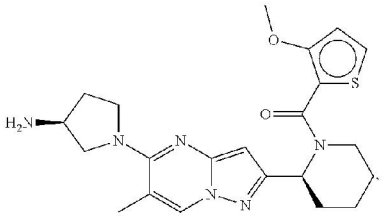


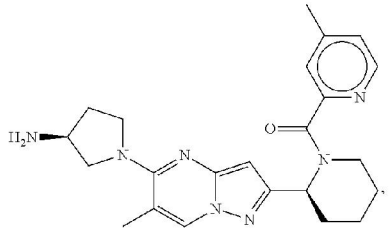


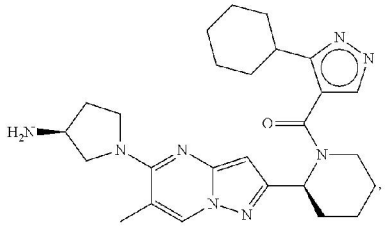


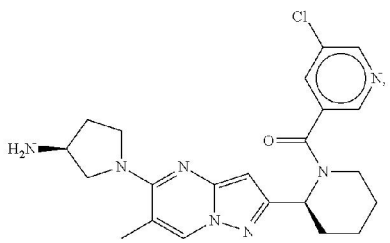


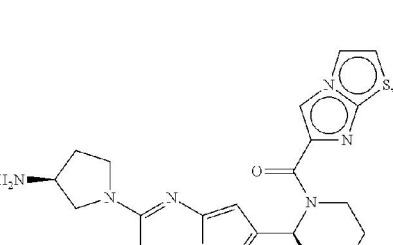


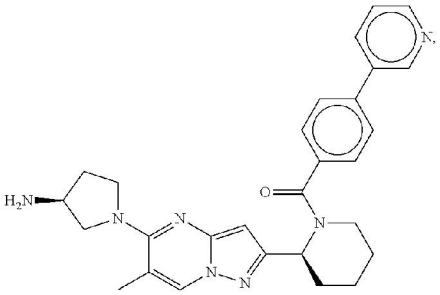


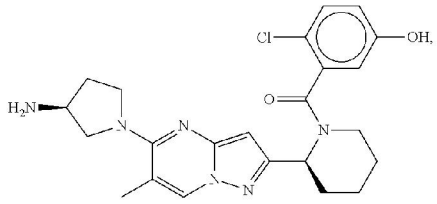


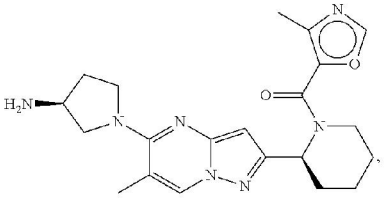


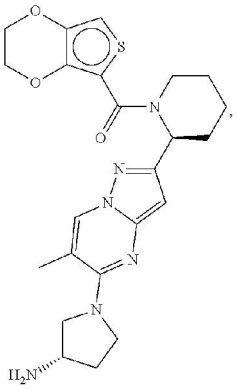


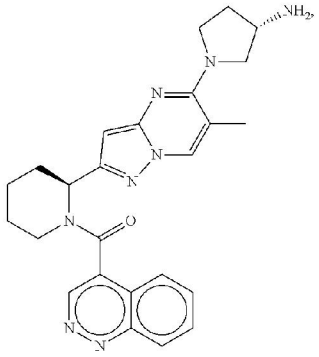


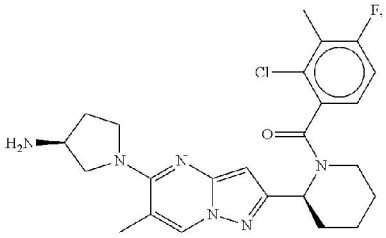


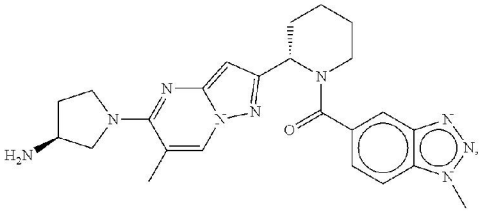


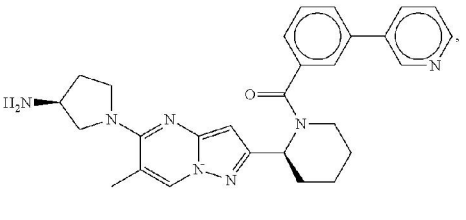


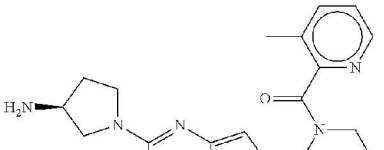


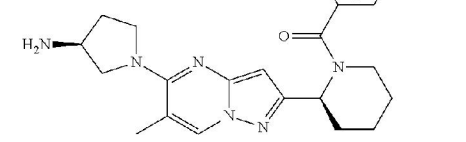


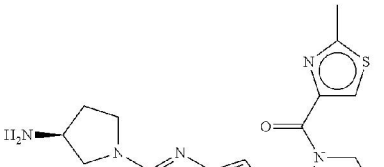


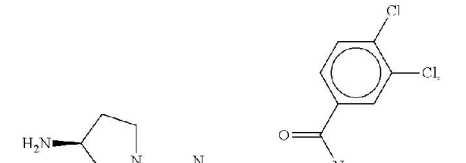


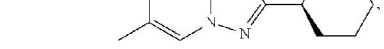


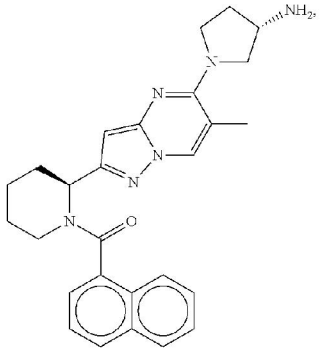


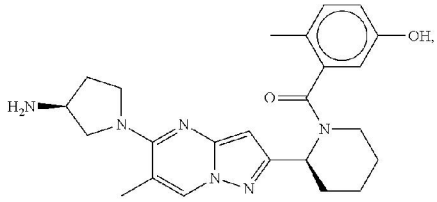


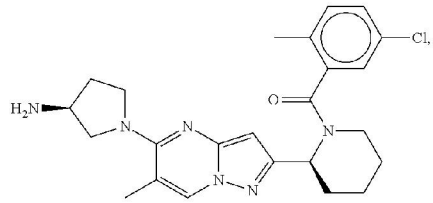


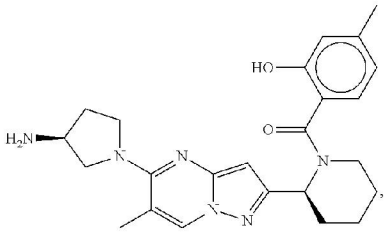


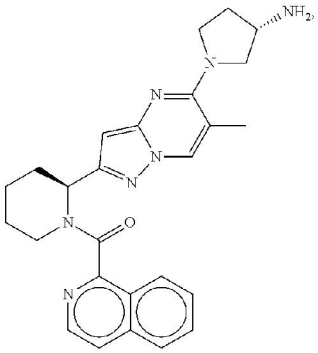


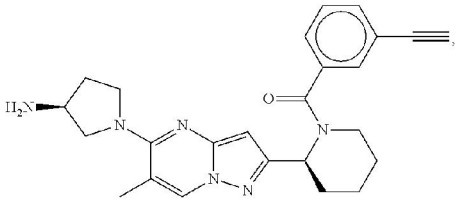


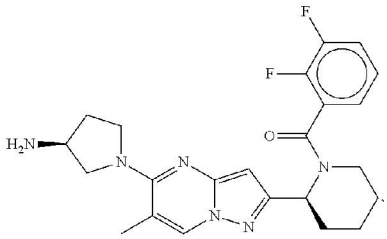


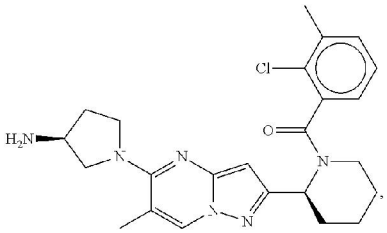


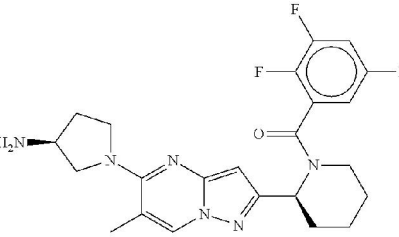


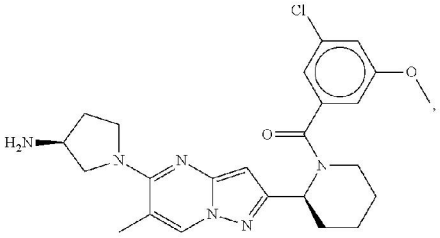


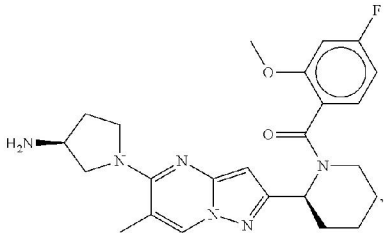


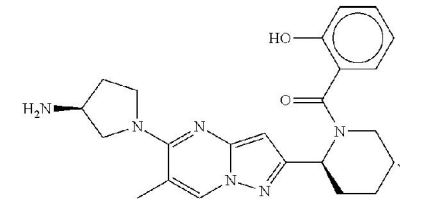


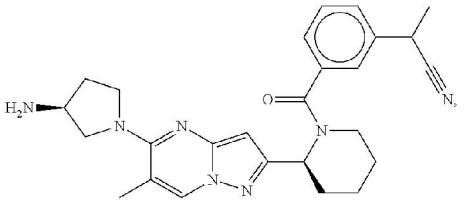


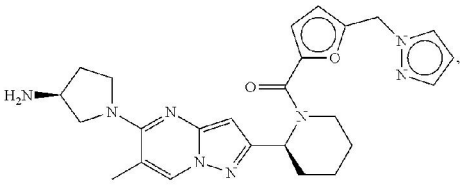


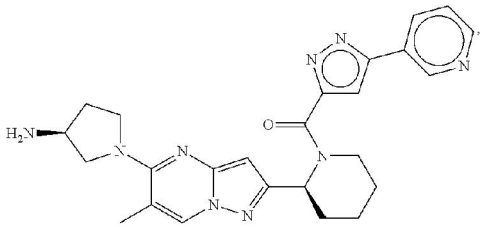


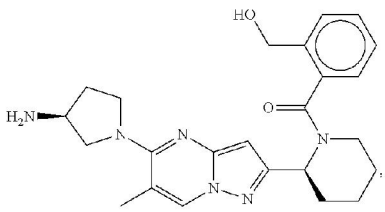


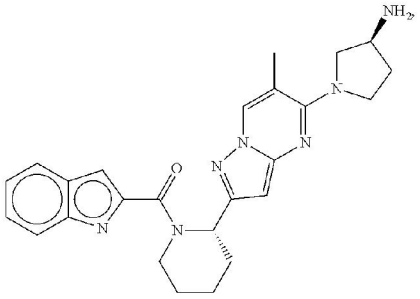


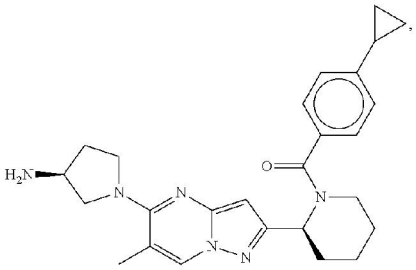


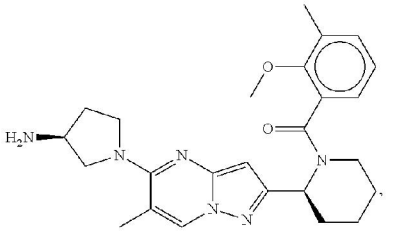


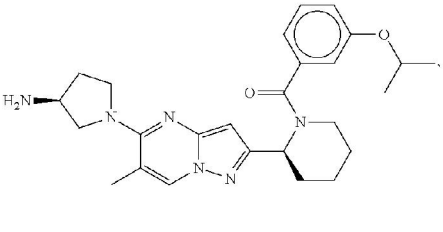


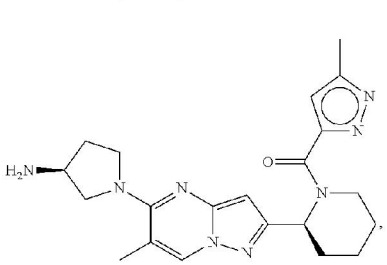


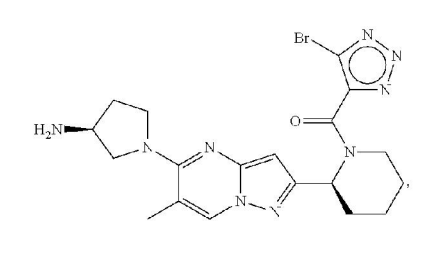


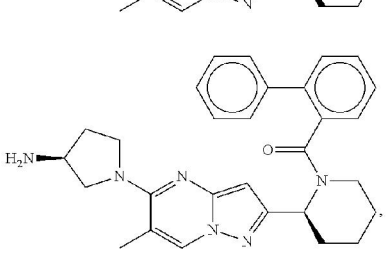


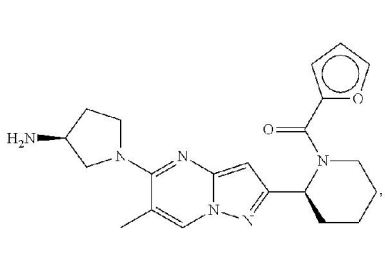


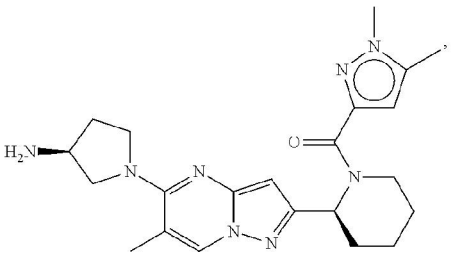


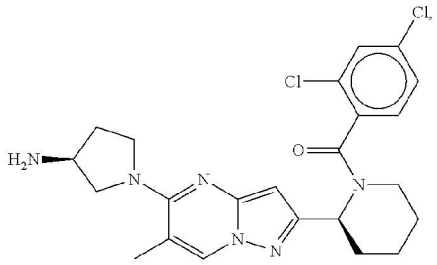


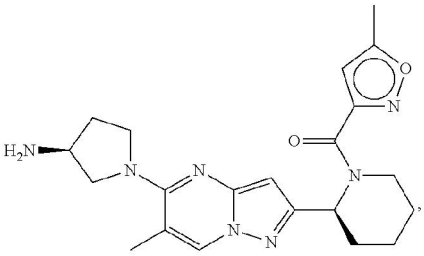


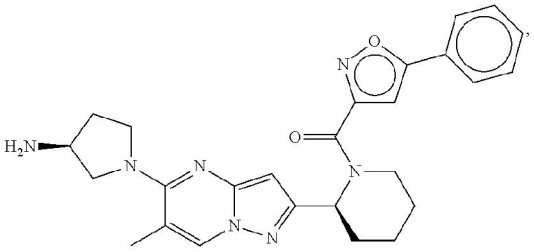


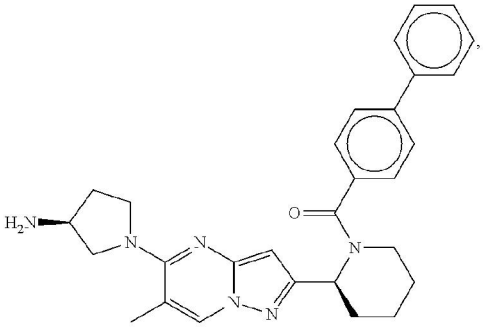


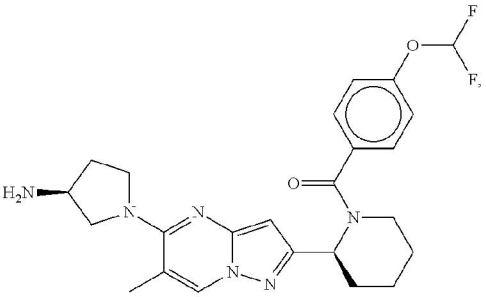


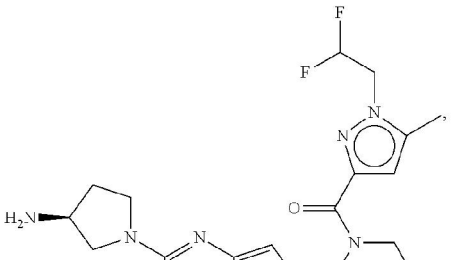


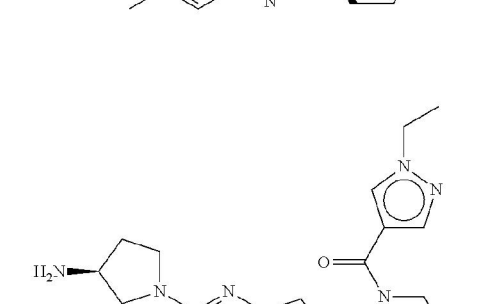


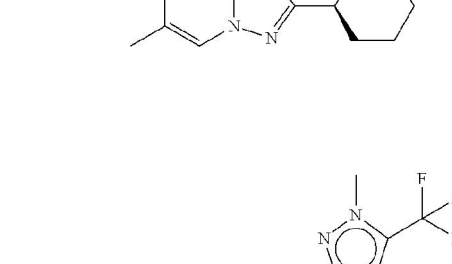


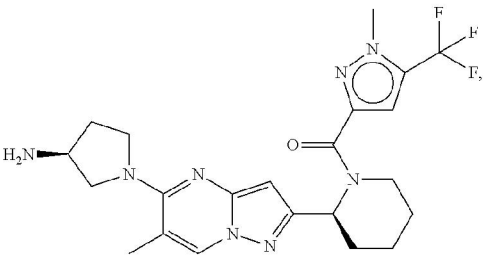


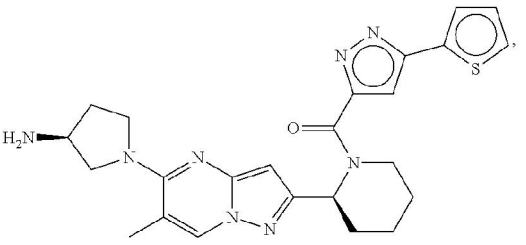


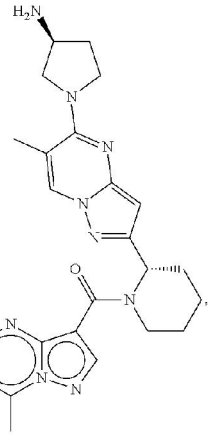


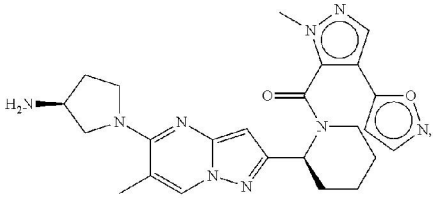


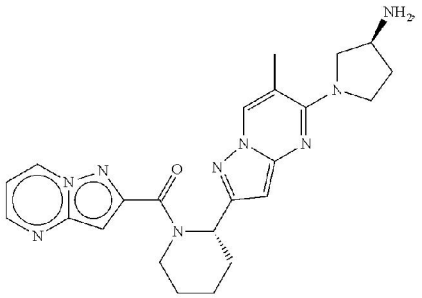


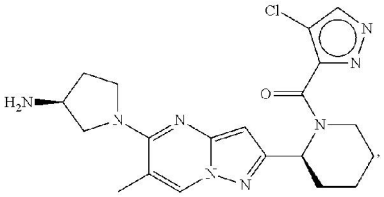


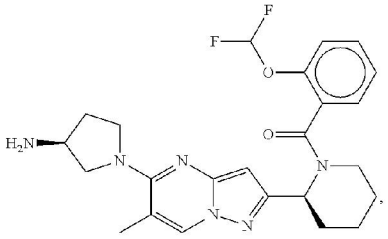


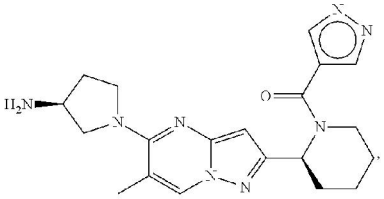


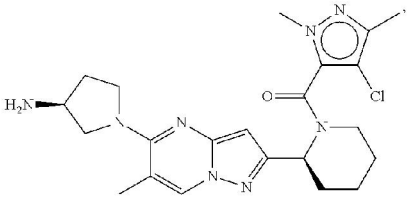


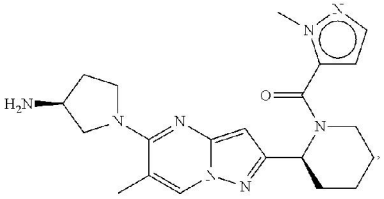


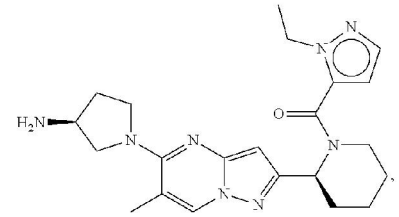


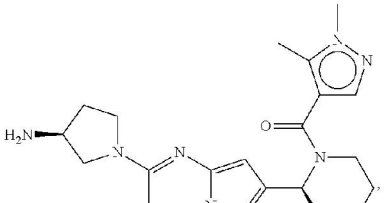


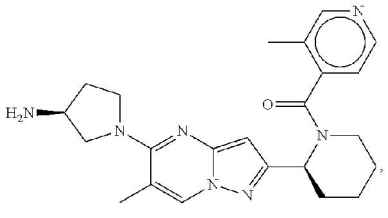


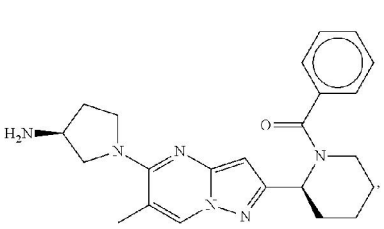


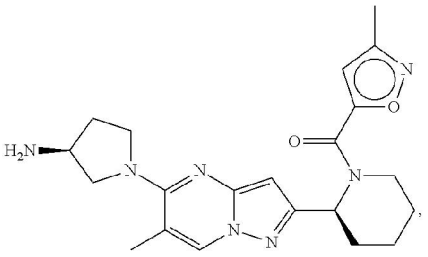


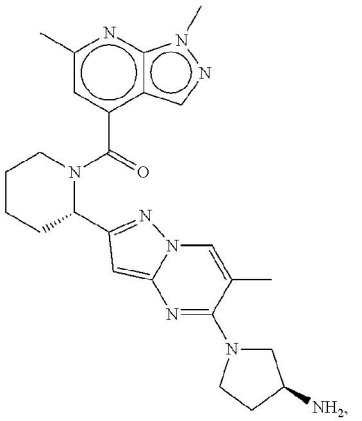


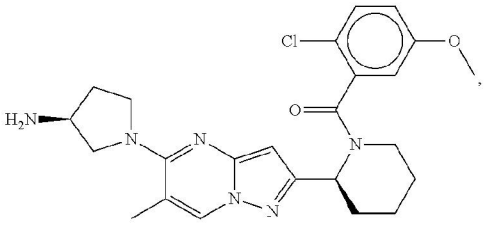


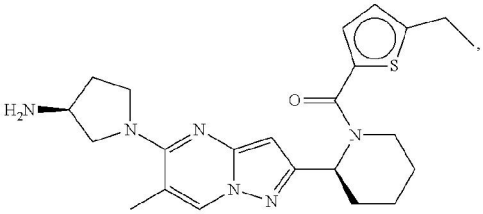


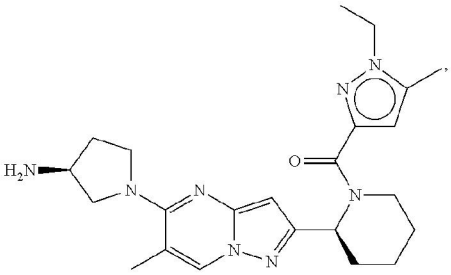


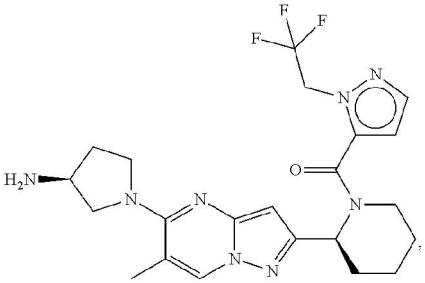


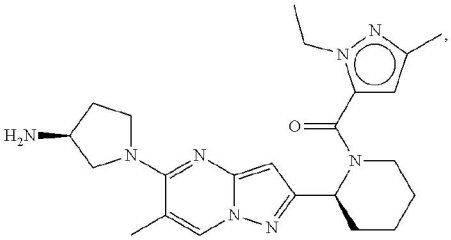


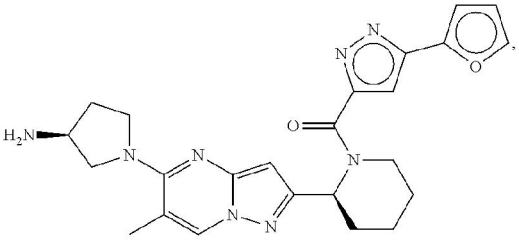


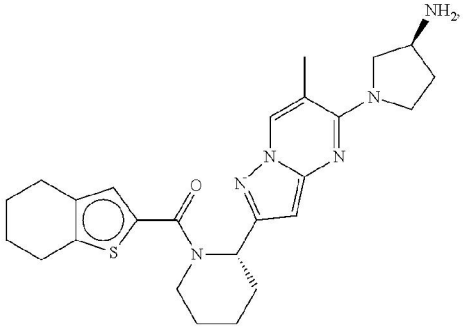


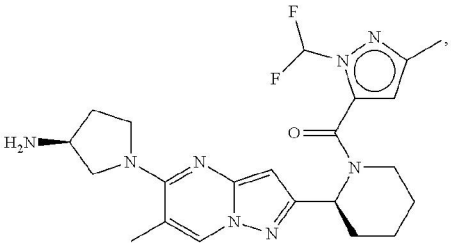


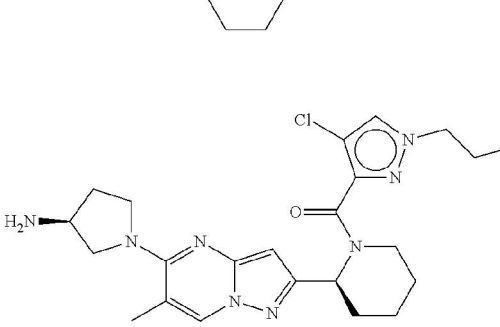


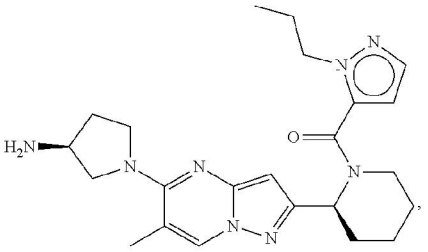


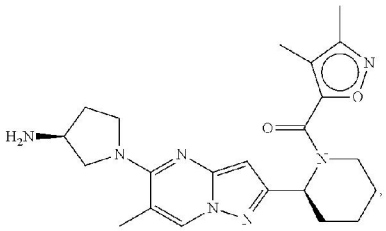


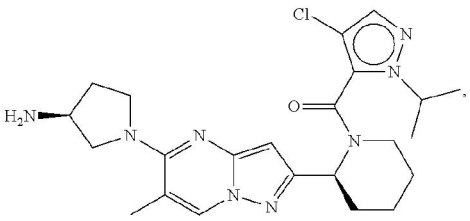


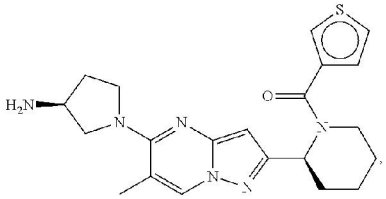


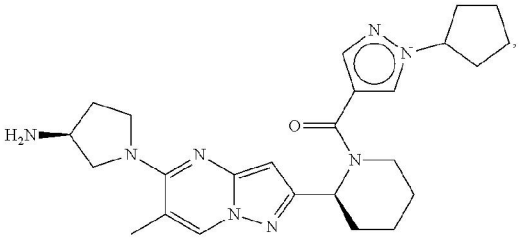


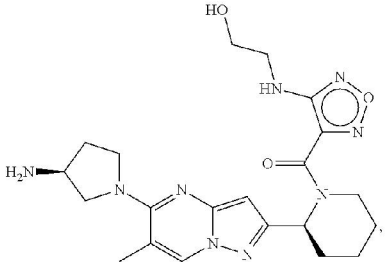


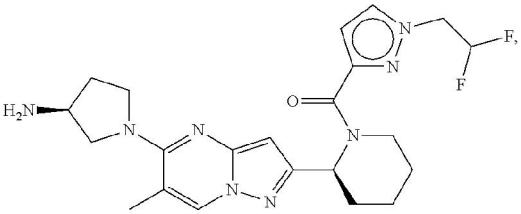


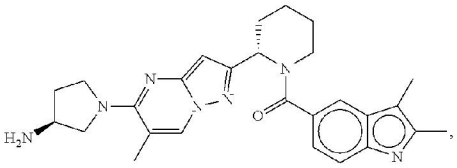


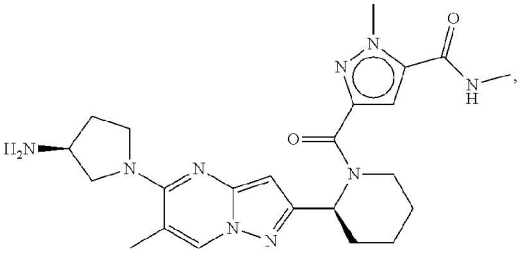


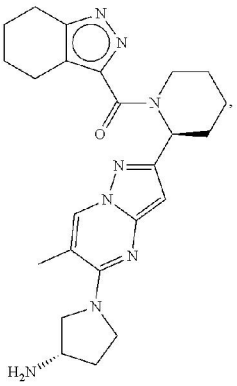


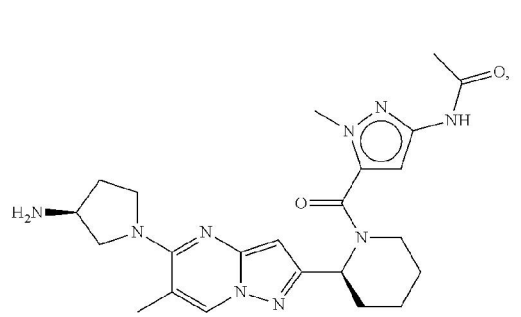


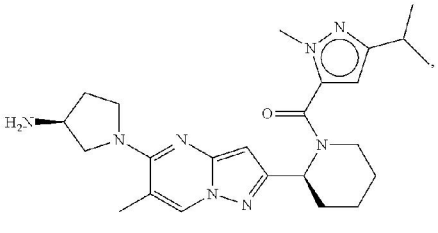


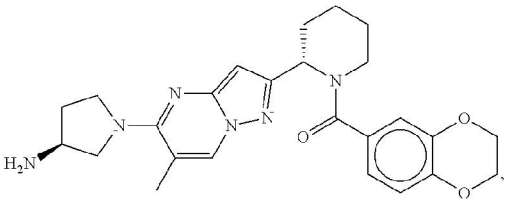


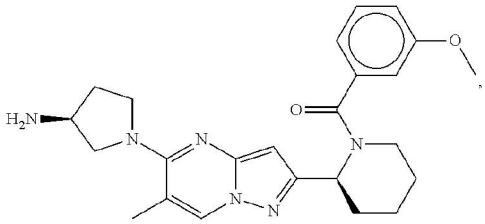


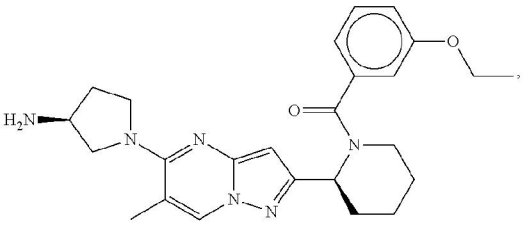


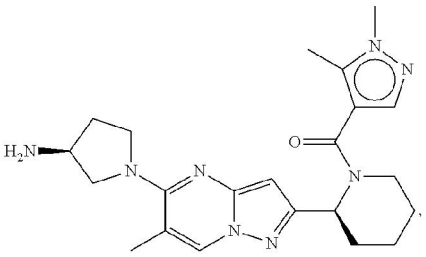


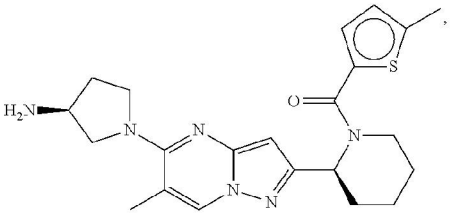


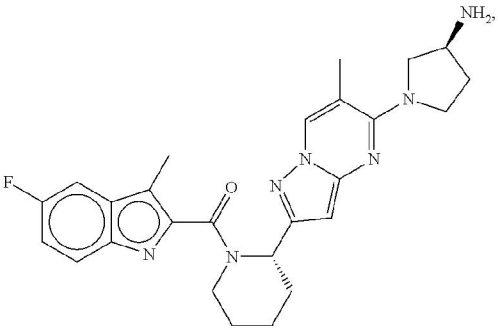


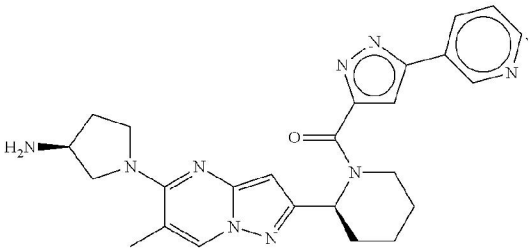


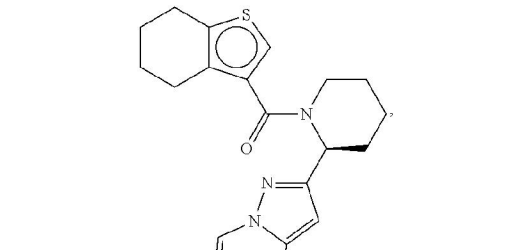


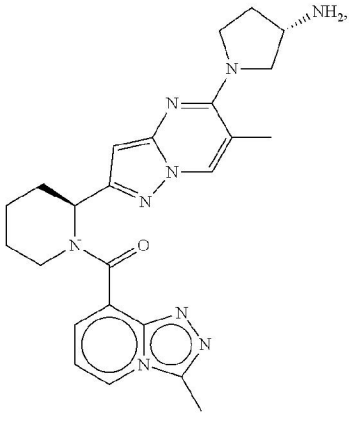


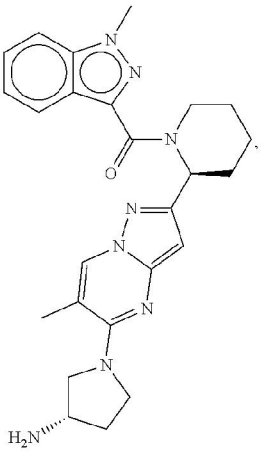


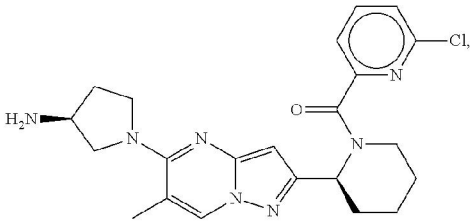


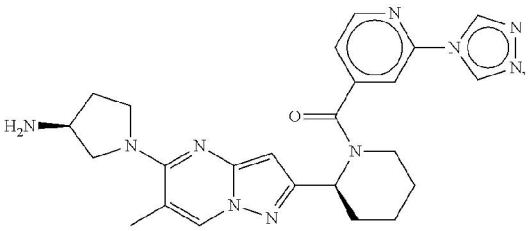


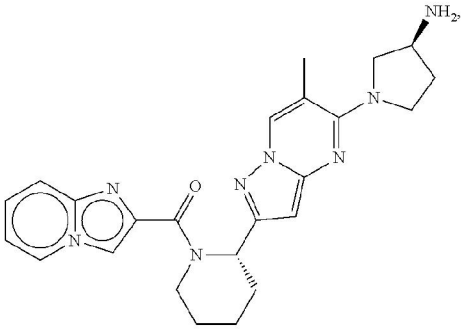


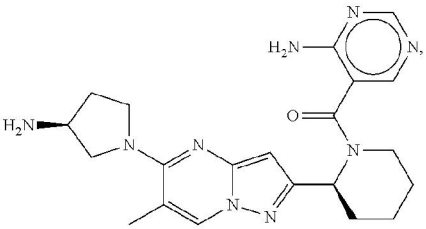


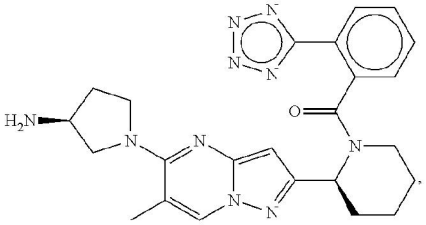


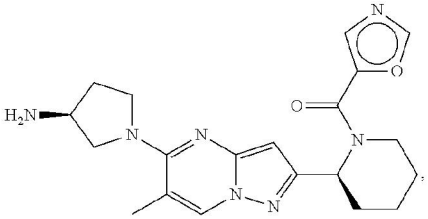


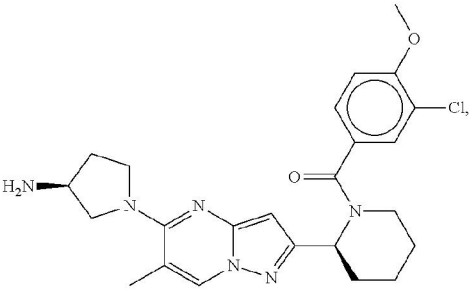


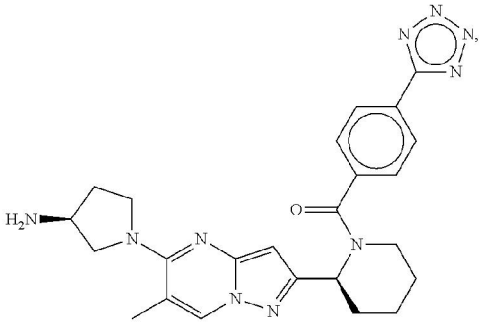


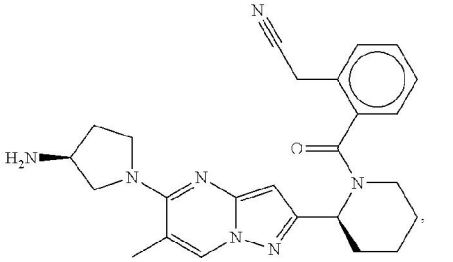


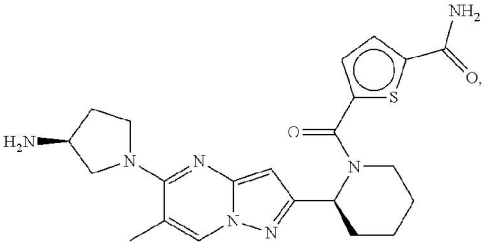


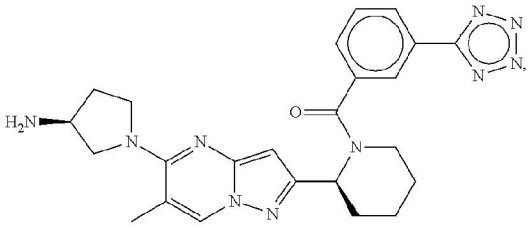


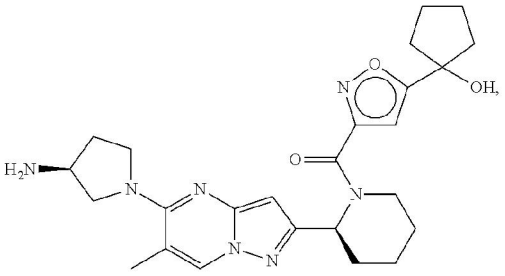


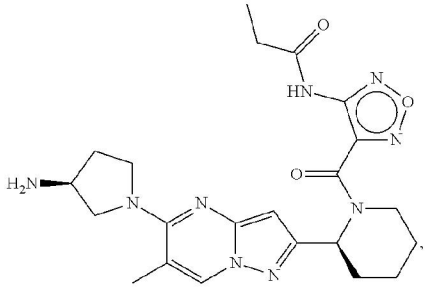


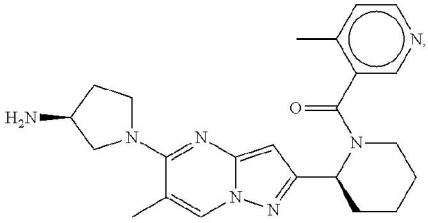


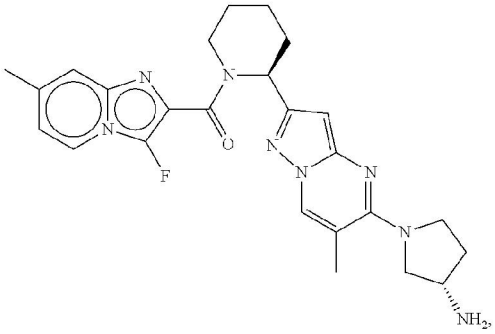


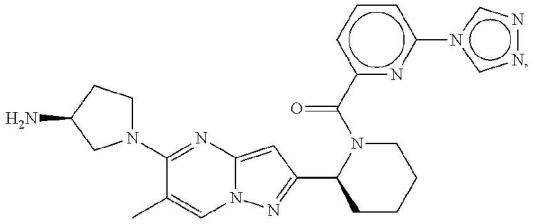


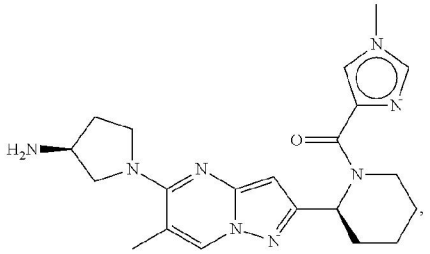


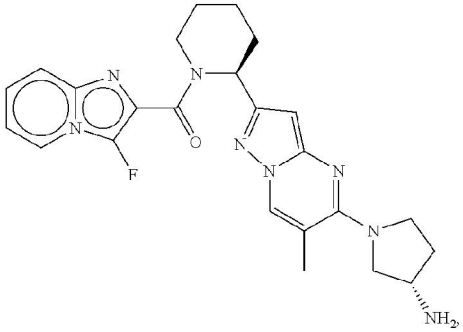


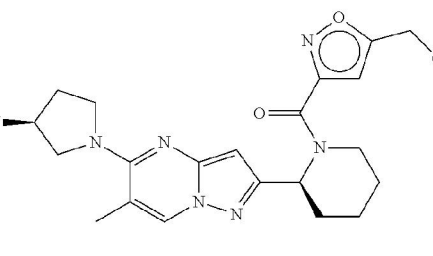


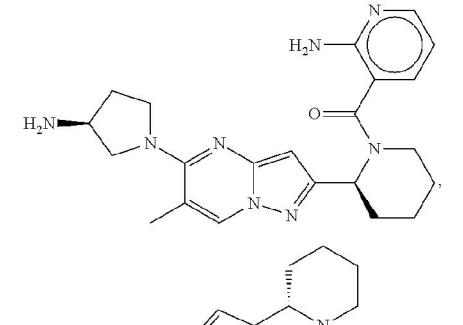


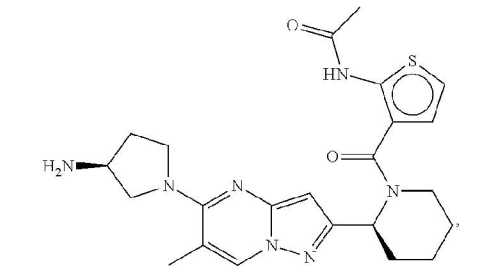


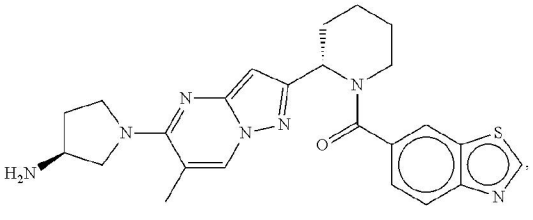


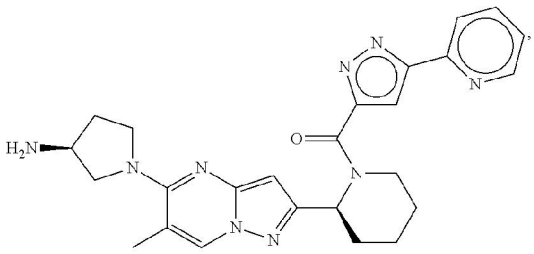


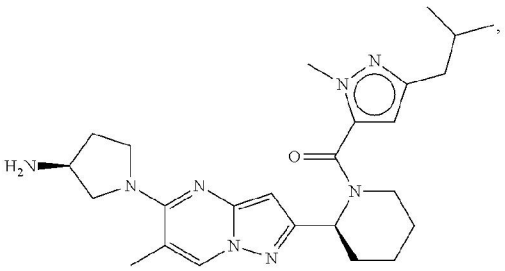


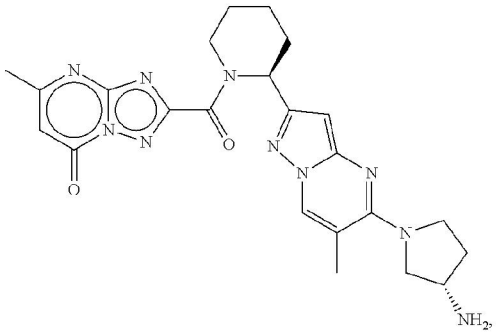


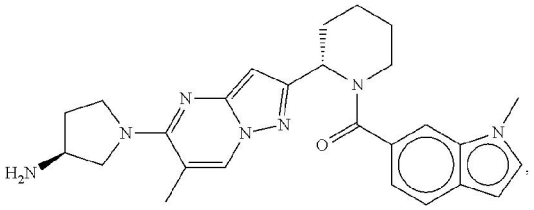


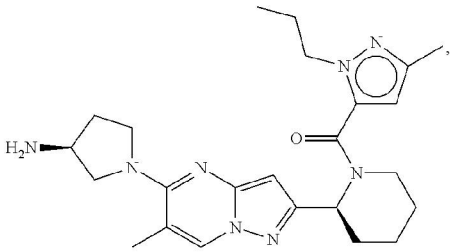


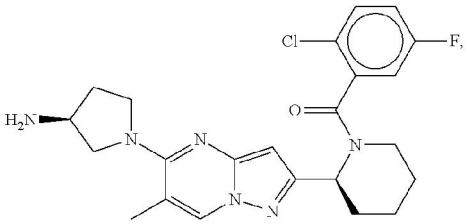


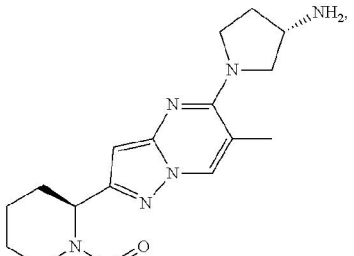


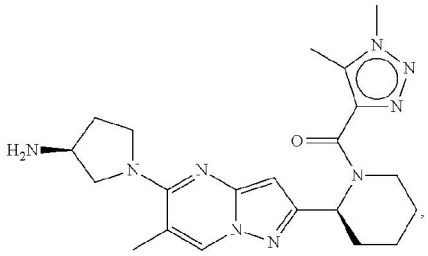


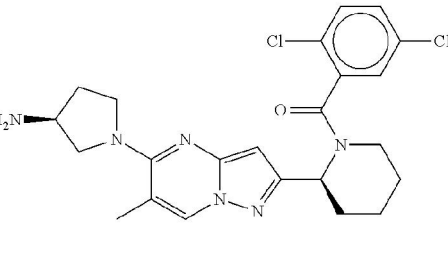


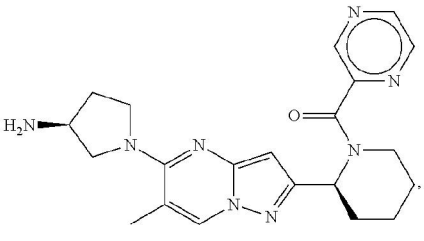


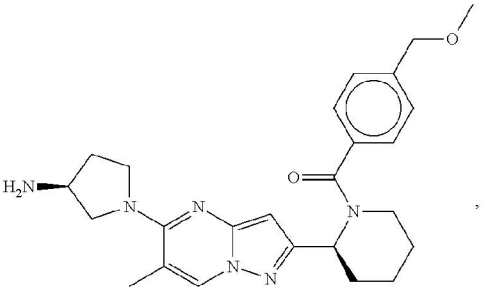


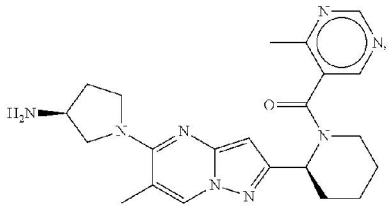


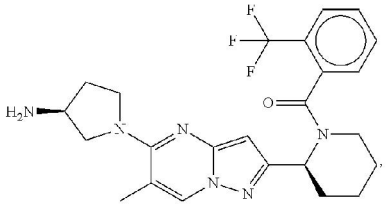


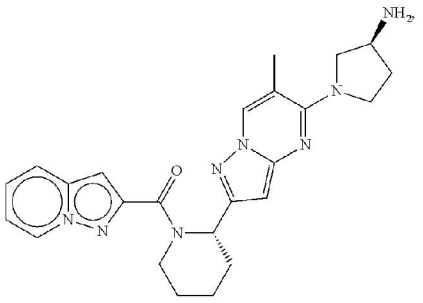


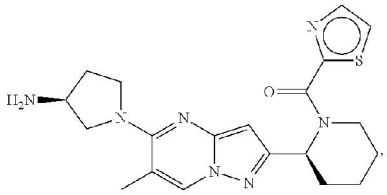


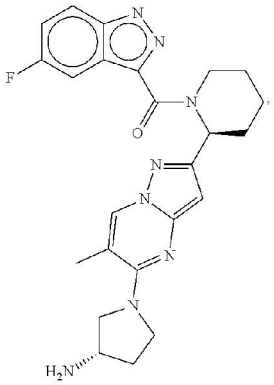


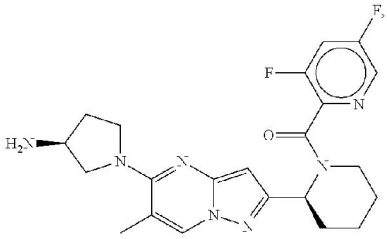


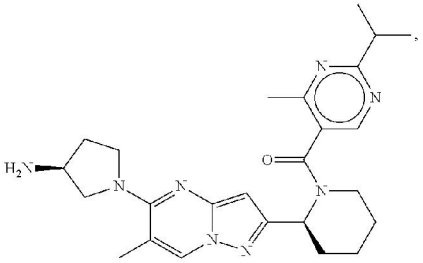


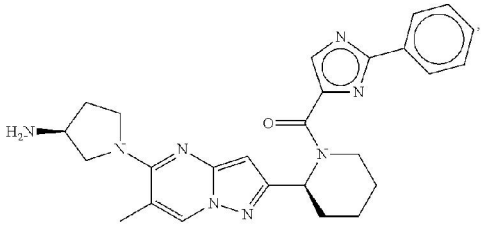


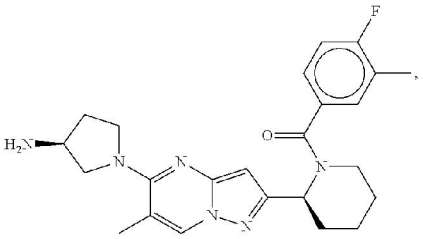


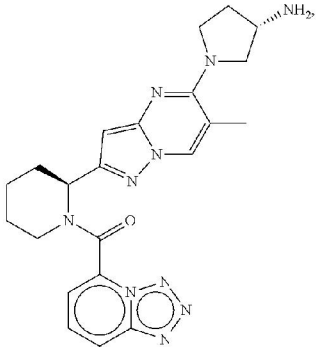


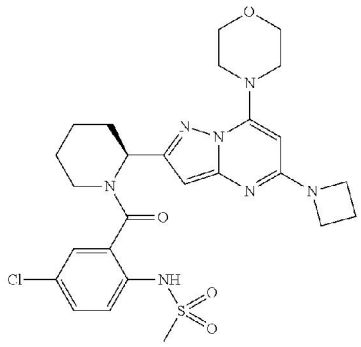


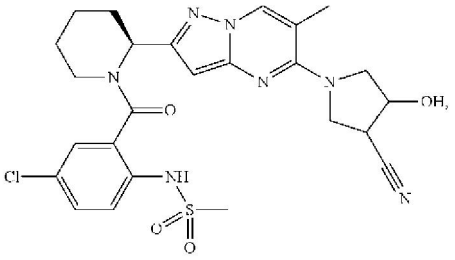


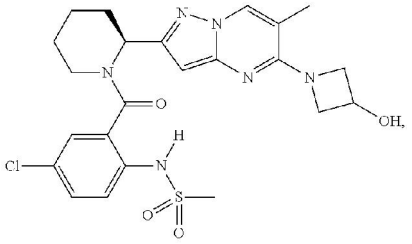


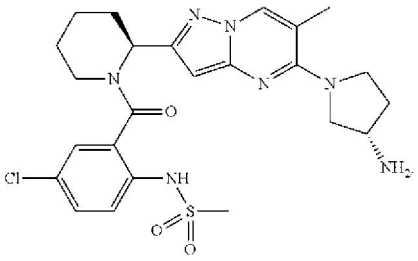


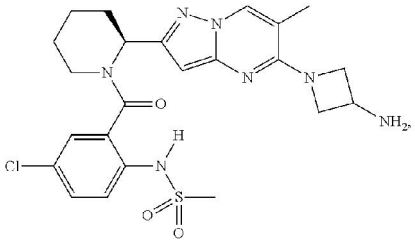


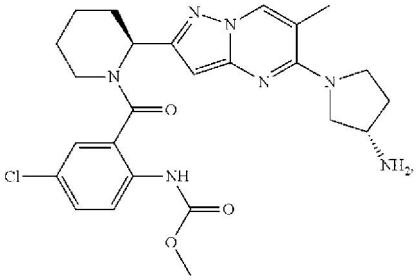


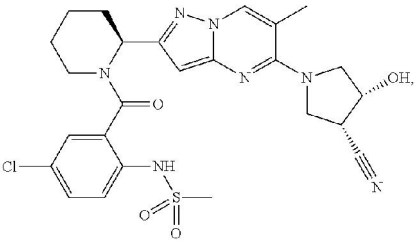


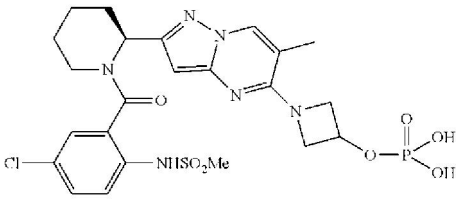


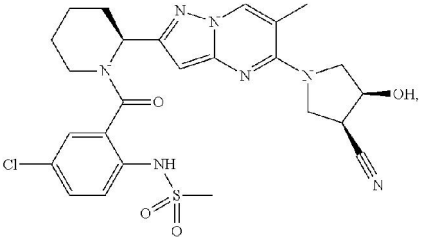


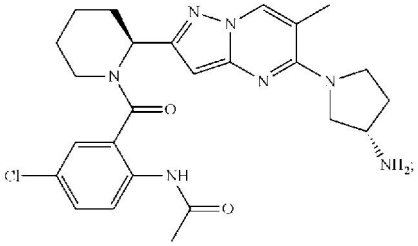


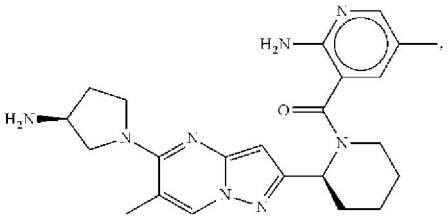


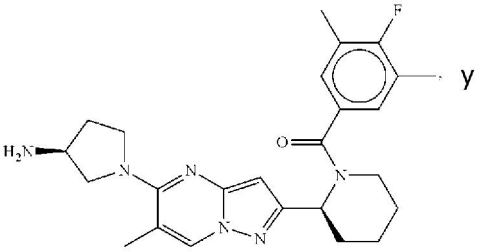



y

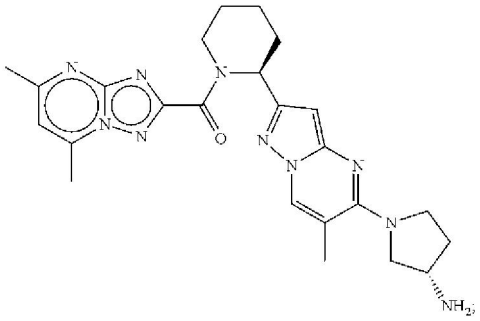






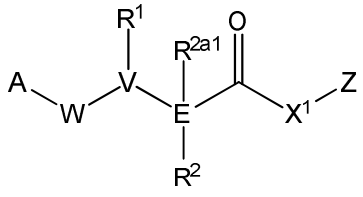


y



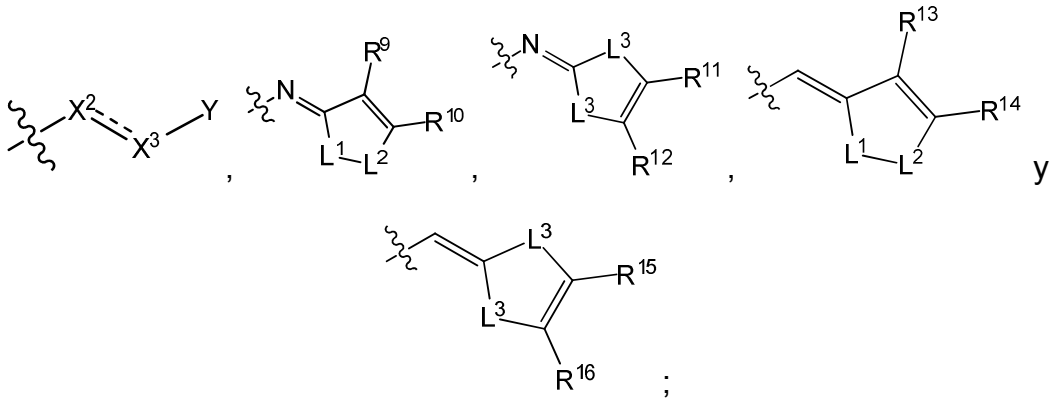
Compuestos de la fórmula (B21)

Los compuestos de la fórmula general (B21) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2014/031784, publicada el 27 de febrero de 2014, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B21) tiene la estructura:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde A puede seleccionarse de un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo de C_{1-2}) opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido; W puede ser O, S, C=O, C=S, NR^{3a3}, S=O, $S(=O)_2$ o $–C(R^{1a1})(R^{1a2})–$; V puede ser N o CH; E puede ser C o N; siempre que cuando E es N, entonces R^{2a1} está ausente; Z puede seleccionarse de



y

Y puede seleccionarse de un acilalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido; ------- entre X^2 y X^3 puede representar un enlace simple o doble entre X^2 y X^3; en donde, cuando ------ es un enlace doble, entonces X^1 puede ser NR^{3a1} o $CR^{3a2}R^6$, X^2 es N (nitrógeno) o CR^{7a1}, y X^3 puede ser N (nitrógeno) o CR^4; y cuando ------- es un enlace simple, entonces X^1 puede ser NR^{3a1} o $CR^{3a2}R^6$, X^2 puede ser O, NR^7, C(=O) o $C(R^{7a2})(R^{7a3})$, y X^3 puede ser NR^4, C(=O), CR^4R^8 o $CH_2CH_2C(=O)$; o cada X^1, X^2 y X^3 puede ser independientemente C (carbono), N

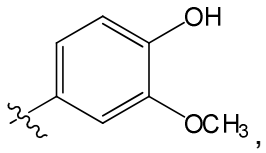
(nitrógeno), O (oxígeno) o C(=O), y formar un anillo monocíclico seleccionado de un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido y un heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido al unir X^1 y X^3 entre sí; y siempre que al menos uno de X^1, X^2 y X^3 comprenda un átomo de nitrógeno, con la condición de que las valencias de X^1, X^2 y X^3 se satisfagan con un sustituyente seleccionado de hidrógeno y un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido; y X^1, X^2 y X^3 no tengan carga; L^1 puede ser $-C(R^{17})_2-$, $-C(R^{18})_2C(R^{18a1})_2-$, $-C(R^{18a2})=C(R^{18a3})-$ o $-C(R^{19})_2N(R^{19a1})-$; L^2 puede ser $-C(R^{20})_2-$, $-N(R^{21})-$, S u O; cada L^3 puede ser independientemente $-C(R^{22})_2-$, $-C(R^{23})_2C(R^{23a1})_2-$ o $-C(R^{23a2})=C(R^{23a3})-$; siempre que cuando L^1 sea $-C(R^{19})_2N(R^{19a1})-$, entonces L^2 sea $-C(R^{20})_2-$; R^1 puede ser hidrógeno o un alquilo no sustituido de C_{1-4}; cada R^{1a1} y R^{1a2} puede ser independientemente hidrógeno, hidroxi o un alquilo no sustituido de C_{1-4}; cada R^2 y R^{2a1} puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxi, un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido; o R^1 y R^2, junto con los átomos a los que están unidos, pueden unirse para formar un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido, R^{2a1} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, hidroxi, un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido; cada R^{3a1}, R^{3a2} y R^{3a3} puede ser independientemente hidrógeno o un alquilo no sustituido de C_{1-4}; R^4 puede

seleccionarse de hidrógeno, un alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido, un alquenilo de C_{2-8} opcionalmente sustituido, un alquinilo de C_{2-8} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de C_{3-6}-(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heterociclil(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, halo(alquilo de C_{1-8}), un hidroxialquilo opcionalmente sustituido, un alcoxialquilo opcionalmente sustituido y ciano; cada R^6, R^7 y R^{7a1} puede ser independientemente hidrógeno o un alquilo de C_{1-4} no sustituido; cada R^{7a2} y R^{7a3} puede ser independientemente hidrógeno o un alquilo de C_{1-4} no sustituido; R^8 puede ser hidrógeno o un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido; cada R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} y R^{16} puede ser independientemente hidrógeno o un alquilo de C_{1-4} no sustituido; o cada R^9 y R^{10}, R^{11} y R^{12}, R^{13} y R^{14}, y R^{15} y R^{16} se agrupa independientemente para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido; y cada R^{17}, cada R^{18}, cada R^{18a1}, R^{18a2}, R^{18a3}, cada R^{19}, R^{19a1}, cada R^{20}, R^{21}, cada R^{22}, cada R^{23}, cada R^{23a1}, R^{23a2} puede ser independientemente hidrógeno o un alquilo de C_{1-4} no sustituido;

En algunas modalidades, la fórmula (B21) incluye lo siguiente: siempre que cuando X^1 sea NR^{3a1}, X^2=X^3 sea $N=CR^4$, Y sea un indolilo opcionalmente sustituido, entonces R^4 se selecciona de hidrógeno, ciano, un alquilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido, un acilalquilo opcionalmente sustituido, un hidroxialquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi(alquilo) opcionalmente sustituido, un alquenilo de

C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido, haloalquilo, un cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de C_{3-6}-(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, la fórmula (B21) incluye lo siguiente: siempre que cuando X^1 sea NR^{3a1}, X^2---X^3 sea $N=CR^4$, Y sea



entonces R^4 se selecciona de ciano, halo(alquilo de C_{1-8}), un acilalquilo opcionalmente sustituido, un alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido, un hidroxialquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi(alquilo) opcionalmente sustituido, un alquenilo de C_{2-8} opcionalmente sustituido, un alquinilo de C_{2-8} opcionalmente sustituido, haloalquilo, un cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de C_{3-6}-(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (B21) puede seleccionarse de los siguientes: 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109,

110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 242, 244, 245, 246A, 246B, 247, 300, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 415, 416, 417, 419, 422, 423, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 448A, 448B, 449, 450, 453, 454, 455A, 455B, 456, 457, 458A, 458B, 459, 460, 461, 462A, 462B, 463A, 463B, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 400-1, 400-2, 400-3, 400-4, 400-5, 400-6, 400-7, 400-8, 400-9, 400-10, 400-11, 400-12, 400-13, 400-14, 400-15, 400-16, 400-17, 400-18, 400-19, 400-20, 400-21, 400-22, 400-24, 400-25, 400-26, 400-27, 400-28, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514A, 514B, 600, 601, 602, 603A, 603B, 604, 605, 606, 650, 651, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 901, 1206, 1352, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2400, 2401, 4105, 4304, 4305, 4306, 4307, 4308, 4309, 4310, 4311, 4312, 4313 y 4314.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (B21) puede seleccionarse de los siguientes: 1200, 1202, 1204, 1209, 1211, 1213, 1214, 1216, 1217, 1220, 1221, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1255, 1256, 1257, 1258, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318,

1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1340, 1341, 1343, 1344, 1345, 1346, 1359, 1360, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1501, 1502, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1515, 1516, 1517, 1518, 1519, 1520, 1521, 1522, 1523, 1524, 1525, 1526, 1527, 1528, 1529, 1530, 1531, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1537, 1538, 1539, 1540, 1541, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1620, 1621, 1622, 1623, 1800, 1802, 1803, 1804, 1805, 1806, 1807, 1808, 1809, 1810, 1811, 1812, 1813, 1814, 1815, 1816, 1817, 1818, 1819, 1820, 1821, 1822, 1823, 1824, 1825, 1826, 1829, 1830, 1831, 1832, 1833, 1834, 1835, 1836, 1837, 1838, 1839, 1900, 1901, 1902, 1903, 2000, 2100, 2101, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2504, 2506, 2507, 2508, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2613, 2615, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2624, 2626, 2627, 2638, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2654, 3302, 3800, 3903, 4002, 4201, 4202, 4203, 4204, 4205, 4206, 4207, 4208, 4209, 4210, 4212 y 4216.

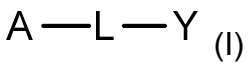
En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (B21) puede seleccionarse de los siguientes: 840, 1100, 1101, 1201, 1205, 1210, 1215, 1219, 1222, 1228, 1240, 1241, 2204, 2205, 2800, 2801, 3200, 3401, 3500, 3501, 3900 y 4303.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (B21) puede seleccionarse de los siguientes: 900, 902, 903, 904, 908, 910, 917, 1000, 2803, 3300 y 4302.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (B21) puede seleccionarse de los siguientes: 239, 240, 241, 2305, 2306 y 2802.

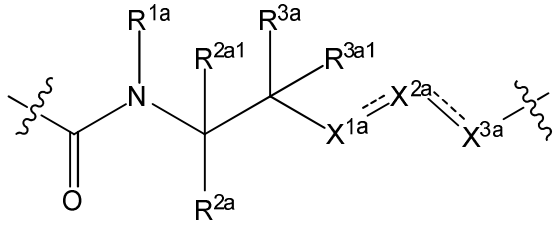
Compuestos de la fórmula (B22)

Los compuestos de la fórmula general (B22) se describen en la publicación del PCT núm. WO 2015/026792, presentada el 19 de agosto de 2014, que se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. La fórmula (B22) tiene la estructura:

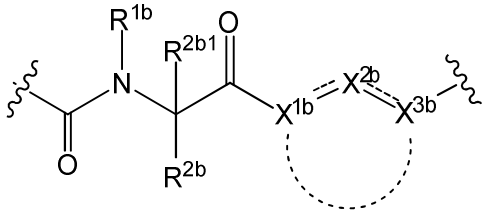


(I)

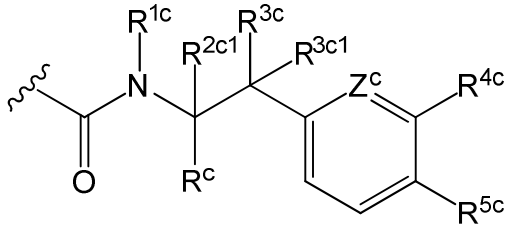
o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde: L puede seleccionarse de:



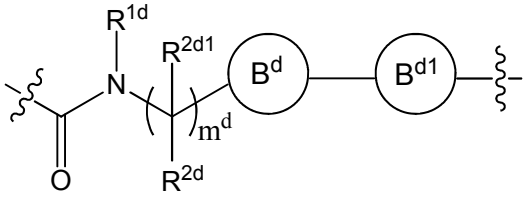
(Ia),



(Ib),



(Ic) y

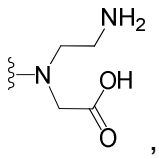


(Id);

A puede seleccionarse de un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo de C_{1-2}) opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente

sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido; Y puede seleccionarse de un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido; cada R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} puede ser independientemente hidrógeno o un alquilo de C_{1-4} no sustituido; cada R^{2a}, R^{2a1}, R^{2b}, R^{2b1}, R^{2c}, R^{2c1}, R^{2d} y R^{2d1} puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, un aril(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heterociclil(alquilo de C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un alcoxialquilo, aminoalquilo, un hidroxialquilo e hidroxi; o R^{2a1} puede ser hidrógeno, y R^{1a} y R^{2a} pueden unirse entre sí con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, R^{2b1} puede ser hidrógeno, y R^{1b} y R^{2b} pueden unirse entre sí con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido; -------- entre X^{1a} y X^{2a} puede representar un enlace simple o doble entre X^{1a} y X^{2a}; -------- entre X^{2a} y X^{3a} puede representar un enlace simple o doble entre X^{2a} y X^{3a}; siempre que -------- entre X^{1a} y X^{2a} y -------- entre X^{2a} y X^{3a} no pueden ser ambos enlaces dobles y al menos uno de -------- es un enlace doble; cuando -------- entre X^{1a} y X^{2a} representa un enlace doble y -------- entre X^{2a} y X^{3a} representa un enlace simple, entonces X^{1a} puede ser N o CR^{4a1}, X^{2a} puede ser N o CR^{5a} y X^{3a} puede ser NR^{6a1}, C(=O) o $CR^{6a2}R^{6a3}$; y cuando -------- entre X^{1a} y X^{2a} representa un enlace simple y -------- entre X^{2a} y X^{3a} representa

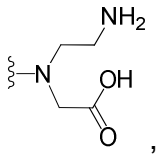
un enlace doble, entonces X^{1a} puede ser NR^{4a} o $CR^{4a2}R^{4a3}$, X^{2a} puede ser N o CR^{5a} y X^{3a} puede ser N o CR^{6a}; o cada X^{1a}, X^{2a} y X^{3a} puede ser independientemente C, N, O o C(=O), y formar un anillo o sistema de anillo seleccionado de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido al unir X^{1a} y X^{3a} entre sí; con la condición de que las valencias de X^{1a}, X^{2a} y X^{3aa} puedan satisfacerse independientemente con un sustituyente seleccionado de hidrógeno y un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, y X^{1a}, X^{2a} y X^{3a} no tengan carga; cada R^{3a} y R^{3a1} puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, hidroxi, halógeno, amino, un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, un alquenilo de C_{2-4} opcionalmente sustituido, un alquinilo de C_{2-4} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, un alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido, -O-carboxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, CHF_2, CF_3 y



,

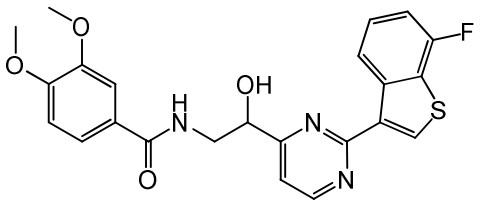
siempre que R^{3a} y R^{3a1} no puedan ser ambos hidrógeno; o R^{3a} y R^{3a1} pueden formar juntos =N-OR^a; o R^{3a} y R^{3a1} junto con el átomo al que están unidos pueden unirse para formar un anillo de 3 miembros opcionalmente sustituido, un anillo de 4 miembros opcionalmente sustituido, un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido o un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^{4a}, R^{4a1}, R^{4a2} y R^{4a3} puede ser independientemente hidrógeno o un alquilo de C_{1-4} no sustituido; cada R^{5a} y R^{5a1} puede ser independientemente hidrógeno o un alquilo no sustituido de C_{1-4}; cada R^{6a} y R^{6a1} puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido o un alcoxialquilo opcionalmente sustituido; cada R^{6a2} y R^{6a3} puede ser independientemente hidrógeno o un alquilo no sustituido de C_{1-4}; X^{1b}, X^{2b} y X^{3b} pueden ser independientemente C, N, O o C(=O), y la forma indica un anillo bicíclico seleccionado de un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido y un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido al unir X^{1b} y X^{3b} entre sí, en donde -------- entre X^{1b} y X^{2b}representa un enlace simple o doble entre X^{1b} y X^{2b}; -------- entre X^{2b} y X^{3b} representa un enlace simple o doble entre X^{2b} y X^{3b}; y siempre que al menos uno de X^{1b}, X^{2b} y X^{3b} comprenda un átomo de nitrógeno y ambos -------- no puedan ser enlaces dobles; con la condición de que las valencias de X^{1b}, X^{2b} y $X^{3\,b}$ pueden satisfacerse independientemente con un sustituyente seleccionado de hidrógeno y un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido; y X^{1b}, X^{2b} y X^{3b} no tengan carga; cada R^{3c} y R^{3c1} puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, hidroxi, halógeno, amino, un alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido, un alquenilo de C_{2-4} opcionalmente sustituido, un alquinilo de C_{2-4} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, un alcoxi de C_{1-4} opcionalmente sustituido, -O-carboxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, CHF_2, CF_3 y



siempre que R^{3c} y R^{3c1} no puedan ser ambos hidrógeno; o R^{3c} y R^{3c1} forman juntos =N-OR^c; o R^{3c} y R^{3c1} junto con el átomo al cual están unidos pueden unirse para formar un anillo de 3 miembros opcionalmente sustituido, un anillo de 4 miembros opcionalmente sustituido, un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido o un anillo de 6 miembros opcionalmente sustituido; cada R^a y R^c puede ser independientemente hidrógeno o un alquilo no sustituido de C_{1-4}; R^{4c} y R^{5c} pueden agruparse para formar un arilo no sustituido, un heteroarilo no sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido; Z^c puede ser N o CH; m^d puede ser 0 o 1; el anillo B^d puede ser un cicloalquilo de C_5 opcionalmente sustituido; el anillo B^{d1} puede ser un piridinilo opcionalmente sustituido; y con la condición de que cuando L es la fórmula (IIc), entonces Y esté ausente.

En algunas modalidades, la fórmula (B22) no es



.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (B22) puede seleccionarse de los siguientes: 1, 13-1, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 116a, 116b, 117, 117a, 117b, 118, 118a, 118b,

119, 120, 120a, 120b, 121, 122, 122a, 122b, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 138, 139, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 151, 152, 153, 154, 155, 158, 159, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 221, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 306, 307, 308, 309, 310, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498a, 498b, 498c, 498d, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526,

527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604a, 604b, 604c, 604d, 605a, 605b, 605c, 605d, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623a, 623b, 624a, 624b, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633a, 633b, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 680, 681 y 682, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (B22) puede seleccionarse de los siguientes: 629, 630, 631 y 632, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (B22) puede seleccionarse de los siguientes: 149, 150, 156, 157, 160, 217, 220, 222, 229, 287, 302, 303, 304, 305, 311, 401, 473 y 474, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (B22) puede seleccionarse de los siguientes: 130, 135, 140 y 141, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (B22) puede ser 104 o 161, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, como se describe en (B22).

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (B22) puede ser 136 o 137, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, como se describe en (B22).

Métodos de uso

En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) para tratar y/o aliviar una infección por paramixovirus. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para prevenir una infección por paramixovirus. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir la replicación de un paramixovirus. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir el complejo polimerasa del paramixovirus.

En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) para tratar y/o aliviar una infección por virus sincicial respiratorio (RSV). En algunas modalidades, puede

usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para prevenir una infección por virus sincicial respiratorio. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir la replicación de un virus sincicial respiratorio. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir el complejo polimerasa del RSV. En algunas modalidades, el RSV puede ser tipo A. En otras modalidades, el RSV puede ser tipo B. En todavía otras modalidades, el RSV puede ser tipo A y B.

En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) para tratar y/o aliviar una infección por HPIV-1 y/o una infección por HPIV-3. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para prevenir una infección por HPIV-1 y/o una infección por HPIV-3. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir la replicación de HPIV-1 y/o HPIV-3. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir el complejo polimerasa del HPIV-1 y/o complejo polimerasa del HPIV-3.

En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal

farmacéuticamente aceptable de los anteriores) para tratar y/o aliviar una infección por HPIV-2 y/o una infección por HPIV-4. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para prevenir una infección por HPIV-2 y/o una infección por HPIV-4. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir la replicación de HPIV-2 y/o HPIV-4. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir el complejo polimerasa del HPIV-2 y/o complejo polimerasa del HPIV-4.

En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) para tratar y/o aliviar una infección metapneumoviral. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para prevenir una infección metapneumoviral. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir la replicación de un metapneumovirus. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para inhibir el complejo polimerasa del metapneumovirus. En algunas modalidades, que incluyen las de este párrafo, el metapneumovirus puede ser un metapneumovirus humano.

En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación

de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) para tratar y/o aliviar una infección viral respiratoria superior causada por una infección por paramixovirus. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para tratar y/o aliviar una infección viral respiratoria inferior causada por una infección por paramixovirus. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para tratar y/o aliviar uno o más síntomas de una infección causada por una infección de paramixovirus (tal como los descritos en la presente descripción). Las infecciones respiratorias incluyen resfriados, crup, neumonía, bronquitis y bronquiolitis. Los síntomas pueden incluir tos, rinorrea, congestión nasal, dolor de garganta, fiebre, dificultad para respirar, respiración anormalmente rápida, sibilancias, vómitos, diarrea e infecciones del oído. En algunas modalidades, puede usarse una combinación descrita en la presente descripción para tratar y/o aliviar uno o más síntomas de una infección causada por un virus seleccionado de un virus RSV, un virus de la parainfluenza y un metapneumovirus (tales como los descritos en la presente descripción).

En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) para tratar y/o aliviar la bronquiolitis y/o la traqueobronquitis debidas a una infección por paramixovirus. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos

en la presente descripción para tratar y/o aliviar la neumonía debida a una infección por paramixovirus. En algunas modalidades, puede usarse una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción para tratar y/o aliviar el crup debido a una infección por paramixovirus.

Como se usa en la presente descripción, los términos “prevenir” y “que previene” significan disminuir la eficiencia de la replicación viral y/o inhibir la replicación viral en un mayor grado en un sujeto que recibe el compuesto en comparación con un sujeto que no recibe el compuesto. Los ejemplos de formas de prevención incluyen la administración profiláctica a un sujeto que se ha expuesto o puede estar expuesto a un agente infeccioso, tal como un paramixovirus (p. ej., RSV).

Como se usan en la presente descripción, los términos “tratar”, “que trata”, “tratamiento”, “terapéutico” y “terapia” no significan, necesariamente, la cura total o la supresión de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma no deseado de una enfermedad o afección en cualquier grado puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación general de bienestar o la apariencia del sujeto.

Los términos “cantidad terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” se usan para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto puede ser la cantidad necesaria para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto tratado. Esta respuesta puede tener lugar en un tejido, sistema, animal o humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la

enfermedad que se trata. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la capacidad de aquellos con experiencia en la materia, en vista de la descripción proporcionada en la presente invención. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en la presente invención requerida como dosis dependerá de la ruta de administración, el tipo de animal, que incluye seres humanos, que se va a tratar, y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis puede adaptarse para lograr un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación concurrente y otros factores que serán reconocidos por aquellos con experiencia en la materia.

Varios indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar una infección viral por paramixovirus son conocidos por aquellos con experiencia en la materia. Un ejemplo de indicadores adecuados incluye, pero no se limita a, una reducción en la carga viral, una reducción en la replicación viral, una reducción en el tiempo de seroconversión (virus indetectables en el suero de un paciente), una reducción de la morbilidad o la mortalidad en los resultados clínicos y/u otro indicador de respuesta de la enfermedad.

En algunas modalidades, una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede reducir los títulos virales a niveles no detectables, por ejemplo, menos de 1,7 $\log_{10}$ equivalentes de unidades formadoras de placas (PFUe)/mL, o menos de 0,3 $\log_{10}$ equivalentes de unidades formadoras de placas (PFUe)/mL. En algunas modalidades, una

combinación de los compuestos descritos en la presente descripción puede reducir la carga viral en comparación con la carga viral antes de administrar la combinación (por ejemplo, 60 horas después de recibir la dosis inicial de la combinación). En algunas modalidades, una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción puede reducir la carga viral a menos de 1,7 $\log_{10}$ (PFUe)/mL, o menos de 0,3 $\log_{10}$ (PFUe)/mL. En algunas modalidades, una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción puede lograr una reducción en el título viral en el suero del sujeto en el intervalo de aproximadamente una reducción de 1,5-log a aproximadamente 2,5-log, de aproximadamente 3-log a aproximadamente 4-log, o una reducción mayor que aproximadamente 5-log en comparación con la carga viral antes de administrar la combinación. Por ejemplo, la carga viral se mide antes de administrar la combinación, y varias horas después de recibir la dosis inicial de la combinación (por ejemplo, 60 horas después de recibir la dosis inicial de la combinación).

En algunas modalidades, una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede producir una reducción de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más de la replicación de un paramixovirus en relación con los niveles de pretratamiento en un sujeto, determinada varias horas después de recibir la dosis inicial de la combinación (por ejemplo, 60 horas después de recibir la dosis inicial de la combinación). En algunas modalidades, una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción puede

producir una reducción de la replicación de un paramixovirus en relación con los niveles de pretratamiento en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 veces, de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 veces o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 veces. En algunas modalidades, una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción puede producir una reducción de la replicación de un paramixovirus en el intervalo de 1 a 1,5 log, 1,5 log a 2 log, 2 log a 2,5 log, 2,5 a 3 log, 3 log a 3,5 log o 3,5 a 4 log en comparación con la reducción del paramixovirus obtenida por ribavirina (Virazole®), o puede lograr la misma reducción que el tratamiento con terapia de ribavirina (Virazole®) en un período de tiempo menor, por ejemplo, en un día, dos días, tres días, cuatro días o cinco días, en comparación con la reducción obtenida después de 5 días de tratamiento con terapia de ribavirina (Virazole®).

Después de un período de tiempo, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término “resistencia”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una cepa viral que presenta una respuesta retardada, disminuida y/o nula a uno o más agentes terapéuticos. Por ejemplo, después del tratamiento con un agente antiviral, la carga viral de un sujeto infectado con un virus resistente puede reducirse a un grado menor, en comparación con la cantidad de reducción de la carga viral exhibida por un sujeto infectado con una cepa no resistente. En algunas modalidades, una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación de uno o más del compuesto (A) y

uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede administrarse a un sujeto infectado con RSV que es resistente a uno o más agentes anti-RSV diferentes (por ejemplo, ribavirina). En algunas modalidades, el desarrollo de cepas resistentes al RSV puede retardarse cuando los sujetos se tratan con una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción en comparación con el desarrollo de cepas resistentes al RSV con respecto a otros fármacos anti-RSV administrados como monoterapia.

En algunas modalidades, una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede disminuir el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones de una infección viral por RSV en comparación con el porcentaje de sujetos tratados con ribavirina que experimentan complicaciones. Por ejemplo, el porcentaje de sujetos tratados con una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción que experimentan complicaciones puede ser 10 %, 25 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % y 90 % menor en comparación con sujetos tratados con ribavirina.

En algunas modalidades, una combinación de compuestos puede incluir uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, una combinación de compuestos puede incluir uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse con uno o más del

compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una sola composición farmacéutica. En algunas modalidades, uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse con uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como dos o más composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, el compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden administrarse en una composición farmacéutica, y el compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden administrarse en una segunda composición farmacéutica. En algunas modalidades, uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse con al menos uno del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El orden de administración del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con el compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede variar. En algunas modalidades, uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse antes de administrar el compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse con al menos un compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse con al menos uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En aún todavía otras modalidades, uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, puede administrarse después de administrar al menos un compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse después de administrar la totalidad del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una ventaja potencial del uso de una combinación de los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, una combinación de uno o más del compuesto (A) y uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores) puede ser una reducción en la o las cantidades requeridas de uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es eficaz para tratar una enfermedad descrita en la presente descripción (por ejemplo, RSV) en comparación con la cantidad requerida para lograr el mismo resultado terapéutico cuando se administra uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por ejemplo, la cantidad de uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser menor en comparación con la cantidad de los compuestos mencionados anteriormente que es necesaria para lograr la misma reducción de la carga viral cuando se administran como monoterapia. Otra ventaja potencial de usar una combinación descrita en la presente descripción es que el uso de dos o más compuestos que tienen mecanismos de acción diferentes puede crear una barrera

más alta para el desarrollo de cepas virales resistentes en comparación con la barrera creada cuando un compuesto se administra como monoterapia. Otras ventajas de usar una combinación descrita en la presente descripción pueden incluir una resistencia cruzada escasa o nula entre los compuestos de la combinación; vías diferentes para la eliminación de los compuestos de la combinación; y/o superposición escasa o nula de toxicidades entre los compuestos de la combinación; poco o ningún efecto significativo en el citocromo P450; y/o una interacción farmacocinética mínima o nula entre los compuestos de la combinación.

Tal como será evidente para una persona con experiencia en la materia, la dosis útil *in vivo* a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, peso, gravedad de la afección y las especies de mamífero tratadas, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles eficaces de dosis, es decir los niveles de dosis necesarios para lograr el resultado deseado, puede realizarse por una persona con experiencia en la materia mediante el uso de métodos de rutina, por ejemplo, ensayos clínicos y estudios *in vitro* en humanos.

La dosis puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y de la indicación terapéutica. Alternativamente, las dosis pueden basarse y calcularse sobre el área de superficie del paciente, como entienden los expertos en la materia. Aunque la dosis exacta se determinará en función de cada fármaco, en la mayoría de los casos pueden efectuarse algunas generalizaciones con respecto a la dosis. El régimen de dosis diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,01 mg y 3000 mg de cada

ingrediente activo, preferentemente entre 1 mg y 700 mg, p. ej., 5 a 200 mg. La dosis puede ser una sola o una serie de dos o más, administradas en el transcurso de uno o más días, según las necesidades del sujeto. En algunas modalidades, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

En los casos en los cuales se establecieron dosis de compuestos para humanos durante al menos alguna situación, pueden usarse esas mismas dosis o dosis que estén entre aproximadamente 0,1 % y 500 %, con mayor preferencia entre aproximadamente 25 % y 250 % de la dosis establecida para humanos. Cuando no hay una dosis para humanos establecida, como es el caso de las composiciones farmacéuticas recién descubiertas, puede inferirse una dosis adecuada para humanos a partir de los valores de ED_{50} o ID_{50}, u otros valores adecuados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, según estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis pueden calcularse como base libre. Como comprenderán aquellos con experiencia en la materia, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos descritos en la presente descripción en cantidades que exceden, o incluso exceden ampliamente, el intervalo de dosis preferido indicado anteriormente, a los efectos de tratar con eficacia y agresividad las enfermedades o infecciones particularmente agresivas.

El intervalo y la cantidad de dosis pueden ajustarse individualmente a fin de proporcionar niveles de la entidad activa en plasma que sean suficientes para

mantener los efectos moduladores, o la concentración mínima efectiva (MEC, por sus siglas en inglés). La MEC varía para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de datos in vitro. Las dosis necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, pueden usarse ensayos o bioensayos por HPLC para determinar las concentraciones en plasma. Los intervalos de dosis pueden determinarse, además, con el uso del valor de la MEC. Las composiciones deben administrarse mediante un régimen que mantenga los niveles en plasma por encima de la MEC durante 10-90 % del tiempo, preferentemente entre 30-90 % y, con la máxima preferencia, entre 50-90 %. En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma.

Cabe señalar que el médico tratante sabrá cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones de los órganos. A la inversa, el médico tratante también sabrá ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (sin considerar la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. Por ejemplo, la gravedad de la afección puede evaluarse, en parte, mediante métodos estándar de evaluación del pronóstico. Además, la dosis, y posiblemente la frecuencia de la dosis, también variará según la edad, el peso corporal y la respuesta de cada paciente. En medicina veterinaria puede usarse un programa comparable al descrito anteriormente.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden evaluarse para determinar su eficacia y toxicidad con el uso de métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los compuestos, que comparten ciertas entidades químicas, puede establecerse mediante la determinación de la toxicidad *in vitro* frente a una línea celular, tal como de un mamífero y, preferentemente, una línea celular humana. Los resultados de esos estudios son, frecuentemente, predictivos de la toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, humanos. Alternativamente, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos, o monos, puede determinarse con el uso de métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse mediante el uso de varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en humanos. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el técnico con experiencia puede guiarse por el estado de la técnica para escoger un modelo, dosis, vía de administración y/o régimen adecuados.

Composiciones farmacéuticas

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se refieren a una o más composiciones farmacéuticas, que pueden incluir uno o más del compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o uno o más del compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador, diluyente, excipiente, o combinación de estos, que sea farmacéuticamente aceptable.

El término “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción con otros componentes químicos, tales como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Además, las composiciones farmacéuticas pueden obtenerse mediante la reacción de los compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido salicílico. Generalmente, las composiciones farmacéuticas se adaptarán a la vía de administración específica prevista.

El término “fisiológicamente aceptable” define un portador, diluyente o excipiente que no abroga la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Como se usa en la presente descripción, un “portador” se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Como ejemplo no limitante, el sulfóxido de dimetilo (DMSO, por sus siglas en inglés) es un portador que se usa comúnmente que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un sujeto.

Como se usa en la presente descripción, un “diluyente” se refiere a un ingrediente de una composición farmacéutica que no tiene actividad farmacológica, pero puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, un diluyente puede usarse para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para la elaboración y/o administración. Además, puede ser un líquido para disolver un fármaco a administrar por inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la materia es

una solución acuosa tamponada, tal como, sin limitarse a, una solución salina tamponada con fosfato, que imita la composición de la sangre humana.

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

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden administrarse a un paciente humano solas o en composiciones farmacéuticas, en las que se mezclan con otros ingredientes activos, como en la terapia de combinación, o portadores, diluyentes, excipientes o combinaciones de estos. La formulación apropiada es dependiente de la vía de administración escogida. Las técnicas para formulación y administración de los compuestos descritos en la presente descripción son conocidas por aquellos con experiencia en la materia.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden elaborarse de una manera que sea conocida, *por ejemplo*, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o formación de tabletas. Además, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado. Muchos de los compuestos usados en las combinaciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

En la materia existen diversas técnicas de administración de un compuesto, que incluyen, pero no se limitan a, administración oral, rectal, tópica, en aerosol, por inyección y parenteral, que incluyen inyección intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal e intraocular.

El compuesto también puede administrarse en forma local en vez de sistémica, por ejemplo, por medio de la inyección del compuesto directamente en el área infectada, frecuentemente en una formulación de liberación prolongada o de depósito. Además, el compuesto puede administrarse en un sistema dirigido de administración de fármacos, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas serán dirigidos al órgano y absorbidos selectivamente por este.

Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un empaque o dispensador que puede contener una o más formas de dosis unitaria que contienen el ingrediente activo. Por ejemplo, el empaque puede comprender una lámina de metal o plástico, tal como un empaque tipo burbuja. El empaque o dispensador puede estar acompañado por instrucciones para la administración. El empaque o dispensador también puede estar acompañado con un aviso asociado con el envase en forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la elaboración, el uso o la venta de productos farmacéuticos; ese aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para la administración humana o veterinaria. Ese aviso, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE. UU. para los medicamentos

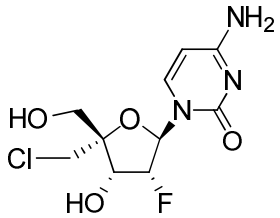
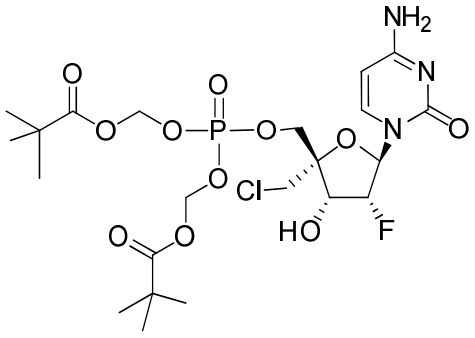
de venta con receta, o el inserto de producto aprobado. Además, es posible preparar composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en la presente descripción formulado en un portador farmacéutico compatible, colocado en un envase adecuado, y etiquetado para el tratamiento de una enfermedad indicada.

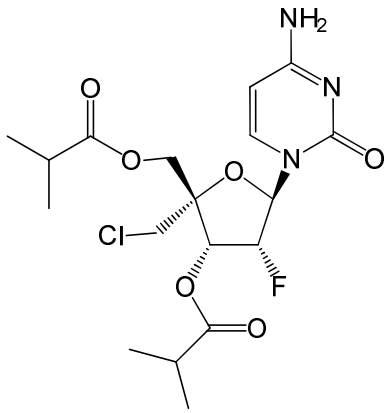
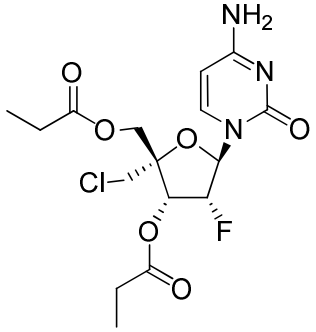
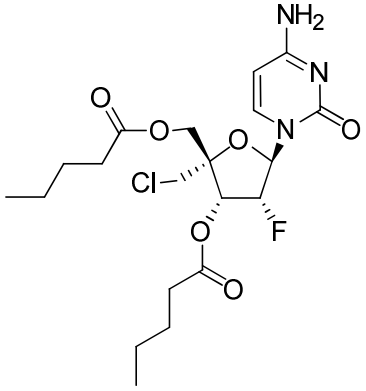
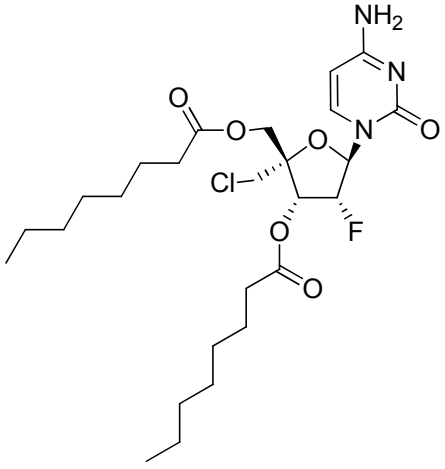
EJEMPLOS

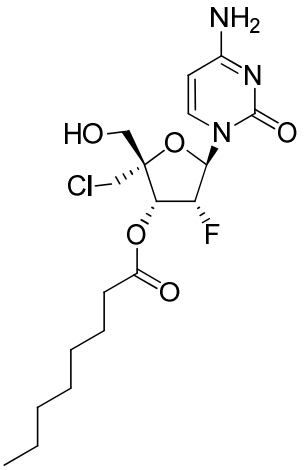
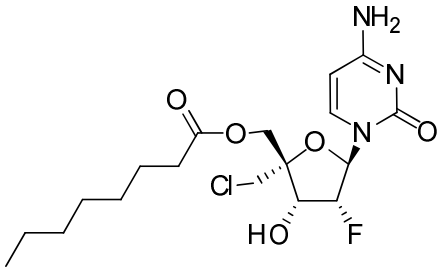
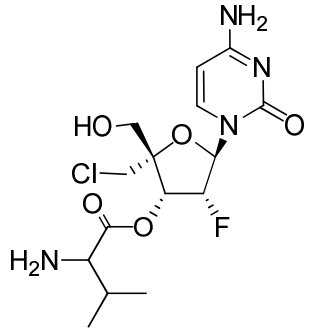
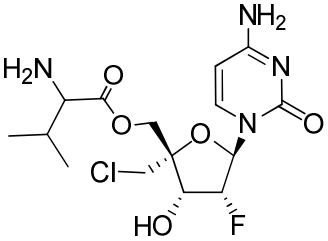
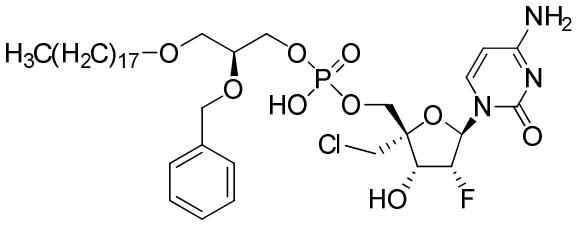
En los ejemplos siguientes, que no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones, se describen modalidades adicionales con más detalle.

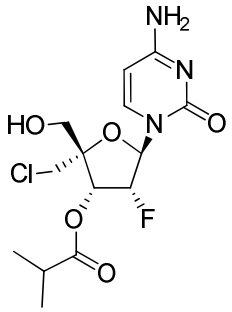
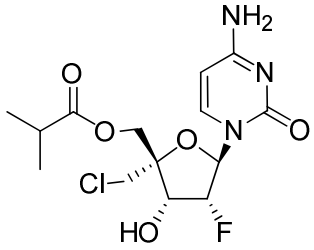
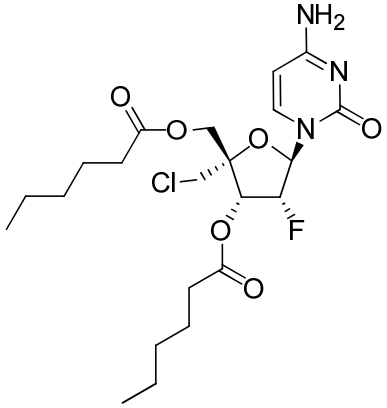
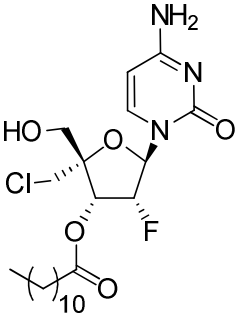
EJEMPLO 1

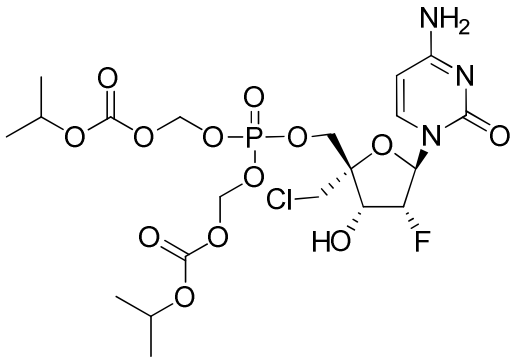
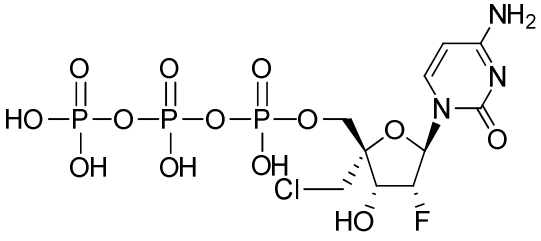
Preparación de los compuestos 1-17

Compuesto núm.	Estructura	Datos analíticos
1		294 $[M+H]^+$, 587 $[2M+H]^+$
2		646 [M+46-1].

Compuesto núm.	Estructura	Datos analíticos
3		434 [M+1]
4		404 [M-1]
5		462 [M+1]
6		544 [M-1]

Compuesto núm.	Estructura	Datos analíticos
7		418 [M-1]
8		418 [M-1]
9		391 [M-1]
10		391 [M-1]
11		788,3 $[M-H]^+$

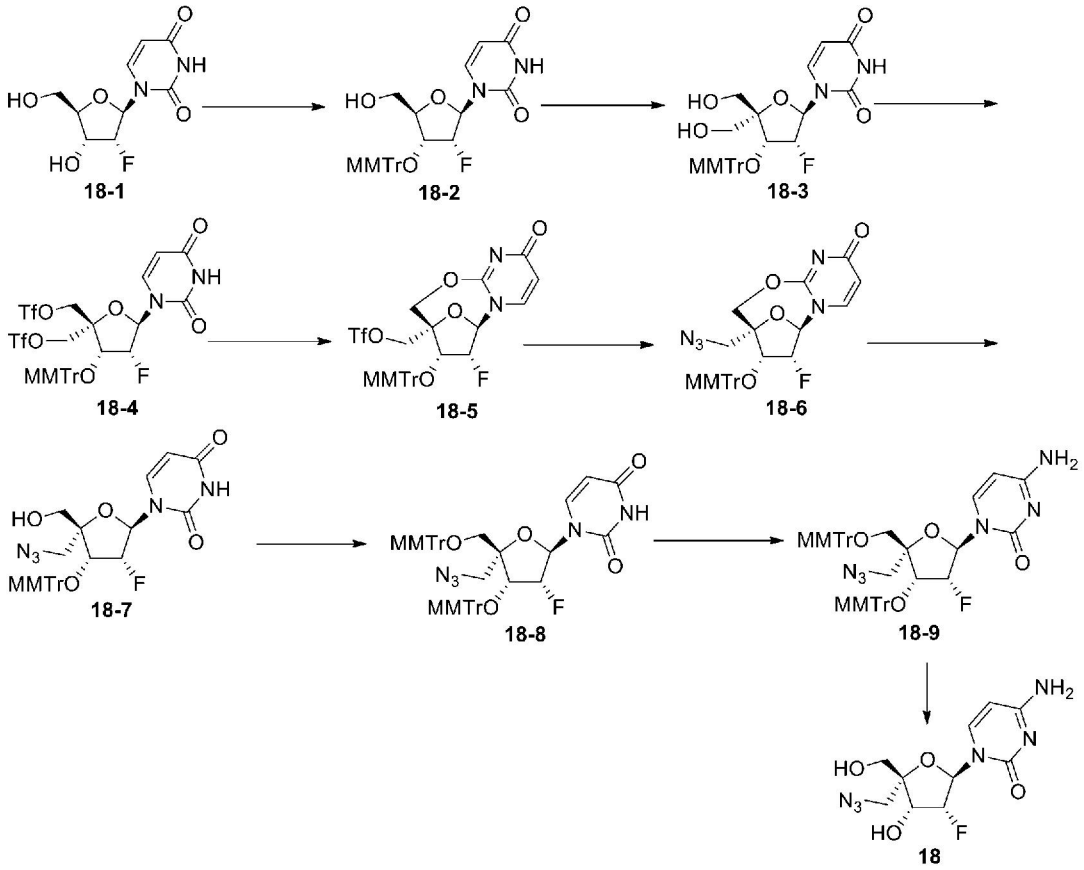
Compuesto núm.	Estructura	Datos analíticos
12		362,1 [M+1]
13		364 [M+1]
14		488 [M-1]
15		474 [M-1]

Compuesto núm.	Estructura	Datos analíticos
16		606 [M+1]
17		532,1 [M-1]

Los compuestos 1-17 se prepararon como se describe en la publicación de los Estados Unidos núm. 2013/0165400, presentada el 20 de diciembre de 2012, la publicación del PCT WO 2013/096679, presentada el 20 de diciembre de 2012, y la publicación núm. WO 2013/142525, presentada el 19 de marzo de 2013, incorporadas en su totalidad en la presente descripción como referencia.

EJEMPLO 2

Preparación del compuesto 18



Preparación de (**18-2**): A una solución de **18-1** (50 g, 203 mmol) en piridina anhidra (200 mL) se añadió TBDPS-Cl (83,7 g, 304 mmol). La reacción se dejó continuar durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró a baja presión para dar un residuo, el cual se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para producir éter 5'-OTBDPS como una espuma blanca (94 g).

A una solución del éter 5'-OTBDPS (94,0 g, 194,2 mmol) en DCM anhidro (300 mL) se añadió nitrato de plata (66,03 g, 388,4 mmol) y colidina (235 mL, 1,94 mol). La solución se agitó a temperatura ambiente. Después de

15 min, la mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió cloruro de monometoxitritilo (239,3 g, 776,8 mmol) en una sola porción. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se diluyó con TBME. La solución se lavó sucesivamente con ácido cítrico 1 M, salmuera diluida y bicarbonato de sodio al 5 %. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el producto intermedio totalmente protegido como una espuma amarilla.

El producto intermedio totalmente protegido se disolvió en tolueno (100 mL) y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF anhidro (250 mL) y se trató con TBAF (60 g, 233 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recolectó en acetato de etilo y la solución se lavó primero con bicarbonato de sodio saturado y después con salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (50 % de EA en PE) para dar **18-2** (91 g, 86,4 %) como una espuma blanca.

Preparación de (**18-3**): A una solución de **18-2** (13,5 g, 26 mmol) en DCM (100 mL) se añadió piridina (6,17 mL, 78 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C, y se añadió peryodinano de Dess-Martin (33,8 g, 78 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, y se inactivó con la adición de una solución de $Na_2S_2O_3$ (4 %) y solución acuosa de bicarbonato de sodio (4 %) (la solución se ajustó a pH 6, ~150 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera diluida y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano

(100 mL) y la solución se trató con formaldehído acuoso al 37 % (21,2 g, 10 eq.) e hidróxido de sodio acuoso 2 N (10 eq.). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar durante 0,5 h a temperatura ambiente, el exceso de hidróxido de sodio acuoso se eliminó con una solución saturada de NH_4Cl (~150 mL). La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se particionó entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio al 5 %. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (2 % de MeOH en DCM) para dar el diol **18-3** (9,2 g, 83,6 %) como una espuma blanca.

Preparación de (**18-4**): El compuesto **18-3** (23 g, 42,0 mmol) se co-evaporó dos veces con tolueno. El residuo se disolvió en DCM anhidro (250 mL) y piridina (20 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C, y se añadió gota a gota anhídrido tríflico (24,9 g, 88,1 mmol) durante 10 minutos. A esta temperatura, la reacción se agitó por 40 minutos. La reacción se monitoreó por TLC (PE: EA= 2:1 y DCM: MeOH=15:1). Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (50 % de EA en PE) para dar **18-4** (30,0 g, 88,3 %) como una espuma marrón.

Preparación de (**18-5**): A una solución agitada de **18-4** (4,4 g, 5,42 mmol) en DMF anhidra (50 mL) se añadió NaH (260 mg, 6,5 mmol) a 0 °C en

atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución se usó en la etapa siguiente sin tratamiento adicional.

Preparación de (**18-6**): A la solución agitada se añadió NaN_3 (1,5 g, 21,68 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EA, se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. La fase orgánica concentrada se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Preparación de (**18-7**): A una solución de **18-6** (3,0 g, 5,4 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (18 mL) se añadió NaOH (5,4 mL, 2 M en agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con EA, se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (30 % de EA en PE) para dar **1-7** (2,9 g, 93 %) como una espuma blanca.

Preparación de (**18-8**): A una solución agitada de **18-7** (1,1 g, 2,88 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se añadió MMTrCl (1,77 g, 5,76 mmol), $AgNO_3$ (1,47 g, 8,64 mmol) y colidina (1,05 g, 8,64 mmol) a 25 °C en atmósfera de N_2. La reacción se refluyó durante 12 h. Se añadió MeOH (20 mL) y el solvente se eliminó hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **18-8** (1,6 g, 85,1 %) como una espuma blanca.

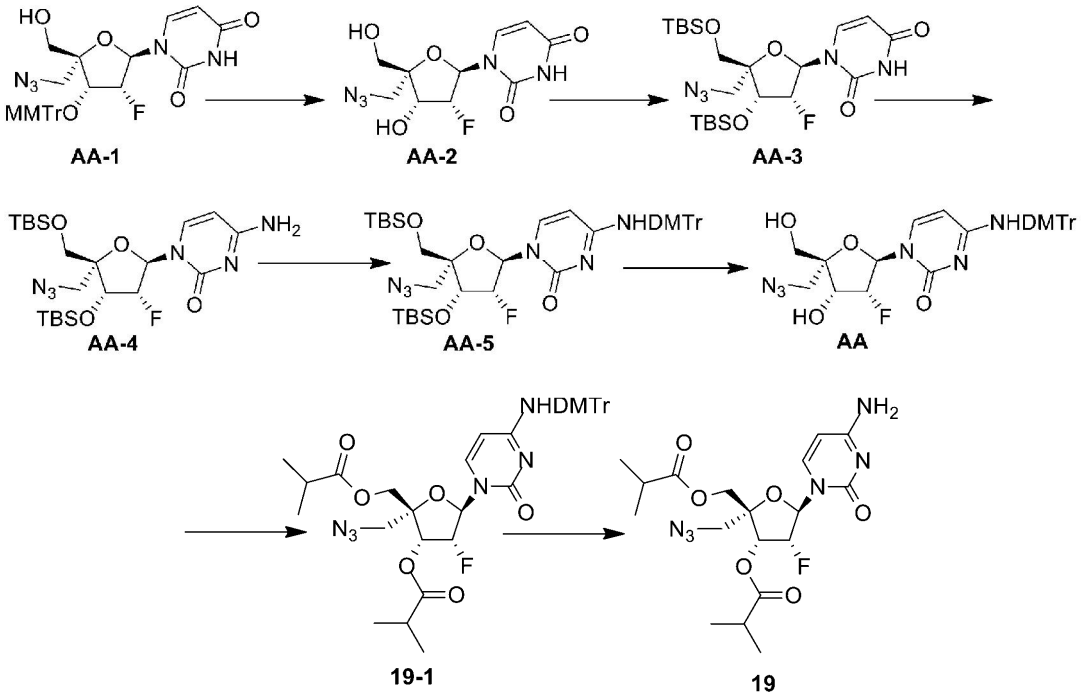
Preparación de (**18-9**): A una solución agitada de **18-8** (800 mg, 0,947 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) se añadió TPSCl (570 mg, 1,89 mmol), DMAP (230 mg, 1,89 mmol) y TEA (190 mg, 1,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 h. Se añadió NH_4OH (25 mL) y la mezcla se agitó

durante 2 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice como una espuma amarilla. La purificación adicional por TLC preparativa dio **18-9** (700 mg, 87,1 %) como un sólido blanco.

Preparación de (**18**): El compuesto **18-9** (300 mg, 0,355 mmol) se disolvió en HCOOH al 80 % (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h y se monitoreó por TLC. Después, el solvente se eliminó y el residuo se trató con MeOH y tolueno (3 veces). Se añadió NH_3/MeOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar **18** (124 mg, 82,6 %) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 301,0 $[M+H]^+$, 601,0 $[2M+H]^+$.

EJEMPLO 3

Preparación del compuesto 19



Preparación de (**AA-2**): **AA-1** (2,20 g, 3,84 mmol) se disolvió en HCOOH al 80 % (40 mL) a temperatura ambiente (18 °C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El solvente se eliminó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de 50 % de EA en hexano para dar **AA-2** (1,05 g, 91,3 %) como un sólido blanco.

Preparación de (**AA-3**): A una solución agitada de **AA-2** (1 g, 3,32 mmol) en piridina anhidra (20 mL) se añadió TBSCl (747 mg, 4,98 mmol) e imidazol (451 mg, 6,64 mmol) a temperatura ambiente (16 °C) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución obtenida se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en EA (100 mL). La mezcla se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice mediante el uso de 20 % de EA en hexano para dar **AA-3** (1,4 g, 79,5 %) como un sólido blanco.

Preparación de (**AA-4**): A una solución agitada de **AA-3** (1,50 g, 2,83 mmol, 1,00 eq.) en CH_3CN anhidro (28 mL) se añadió TPSCl (1,71 g, 5,80 mmol, 2,05 eq.), DMAP (691,70 mg, 5,66 mmol, 2,00 eq.) y TEA (573,00 mg, 5,66 mmol, 2,00 eq.) a temperatura ambiente (15 °C). La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió $NH_3.H_2O$ (20 mL) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se extrajo con EA (3 x 60 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (30 % de EA en PE) para dar **AA-4** (2,3 g, crudo) como una espuma amarilla.

Preparación de (**AA-5**): A una solución agitada de **AA-4** (1,90 g, 2,34 mmol) en DCM anhidro (20 mL) se añadió DMTrCl (1,82 g, 3,49 mmol) y 2,4,6-trimetilpiridina (1,00 g, 8,25 mmol) a temperatura ambiente (15 °C) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió MeOH (20 mL). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en EA (80 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **AA-5** (1,4 g, crudo) como un sólido blanco.

Preparación de (**AA**): **AA-5** (2,40 g, 2,60 mmol) se disolvió en TBAF (10 mL, 1 M en THF). La solución se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 30 minutos. La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en EA (60 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **AA** (1,50 g, 95,8 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 625,3 $[M+Na]^+$.

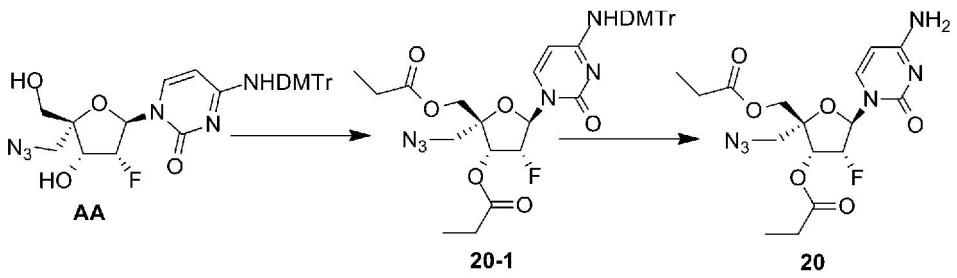
Preparación de (**19-1**): A una solución de **AA** (60,0 mg, 99,57 µmol, 1,00 eq.) en piridina (1 mL) se añadió anhídrido isobutírico (31,50 mg, 199,13 µmol, 2,00 eq.) en 1 porción a temperatura ambiente (15 °C) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se particionó entre EA y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta

sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (30 % de EA en PE) para producir **19-1** (59,00 mg, 79,77 %) como un sólido blanco.

Preparación de (**19**): **19-1** (57,00 mg, 76,74 µmol, 1,00 eq.) se disolvió en CH_3COOH al 80 % (8 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 12 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (2,5 % de MeOH en DCM) para dar **19** (23,00 mg, 68,05 %) como una espuma blanca. ESI-MS: m/z 441,2 $[M+H]^+$, 463,2 $[M+Na]^+$.

EJEMPLO 4

Preparación del compuesto 20

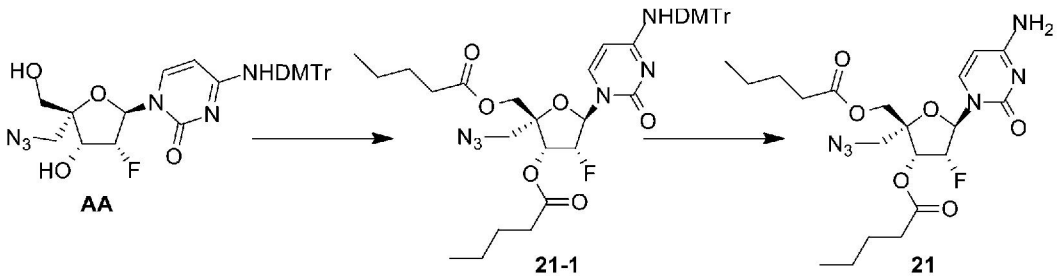


Preparación de (**20-1**): **20-1** se preparó de manera similar a **19-1** con el uso de **AA** (60,00 mg, 99,57 µmol, 1,00 eq.) en piridina (1 mL) y anhídrido propiónico (25,92 mg, 199,13 µmol, 2,00 eq.). **20-1** (sólido blanco, 56,00 mg, 78,69 %).

Preparación de (**20**): El compuesto **20** se preparó de manera similar al compuesto **19** con el uso de **20-1** (54,00 mg, 75,55 µmol, 1,00 eq.) **20** (espuma blanca, 18,00 mg, 57,78 %). ESI-MS: m/z 413,1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 5

Preparación del compuesto 21

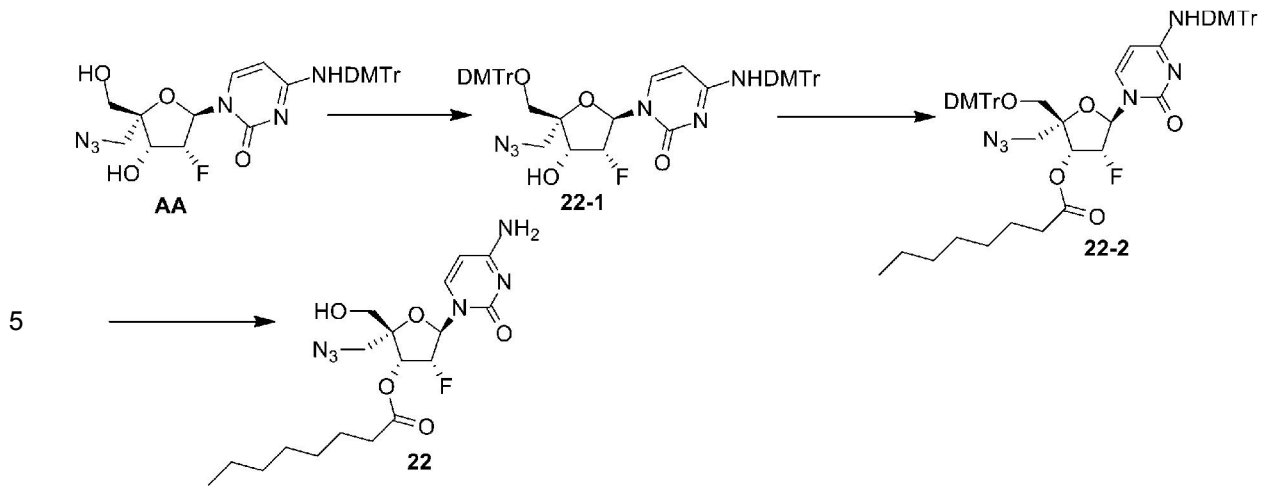


Preparación de (**21-1**): **21-1** se preparó de manera similar a **19-1** con el uso de **AA** (62,00 mg, 102,89 µmol, 1,00 eq.) en piridina (1 mL) y anhídrido pentanoico (38,32 mg, 205,77 µmol, 2,00 eq.). **21-1** (sólido blanco, 60,00 mg, 75,65 %).

Preparación de (**21**): El compuesto **21** se preparó de manera similar a **19** con el uso de **21-1** (75,00 mg, 97,30 µmol, 1,00 eq.) **21** (espuma blanca, 28,00 mg, 61,43 %). ESI-MS: m/z 469,2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 6

Preparación del compuesto 22



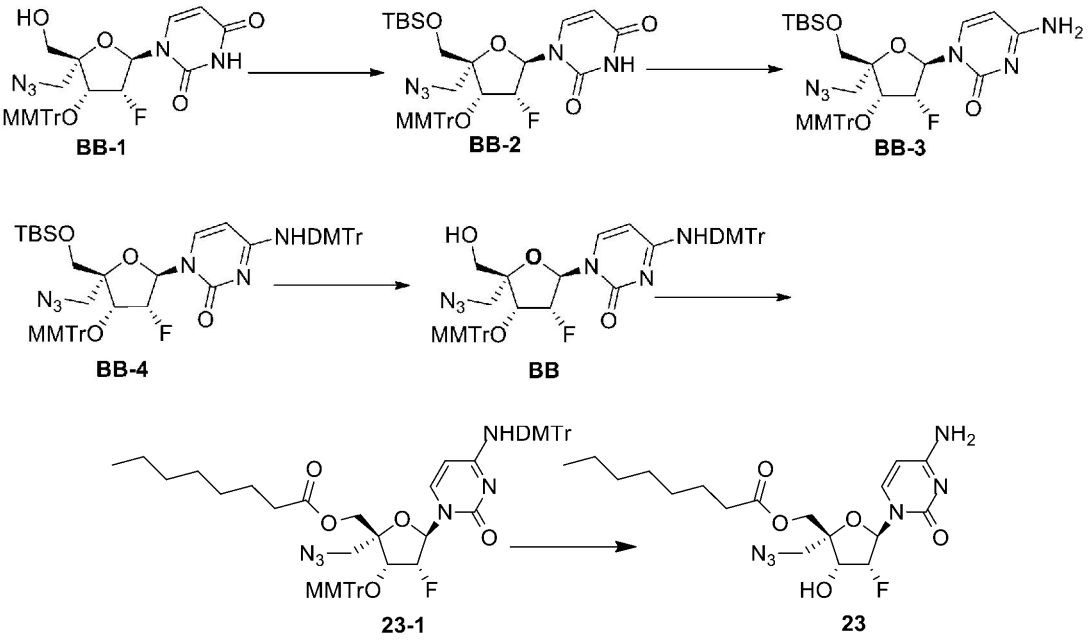
Preparación de (**22-1**): A una solución agitada de **AA-1** (300,0 mg, 497,83 µmol) en piridina anhidra (0,5 mL) se añadió DMTrCl (337,36 mg, 995,66 µmol) a temperatura ambiente (17 °C) en atmósfera de N_2. La solución se agitó a 50 °C~60 °C durante 12 h. La mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en EA (40 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró a baja presión hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice mediante el uso de 20 % de EA en PE para dar **22-1** (300 mg, 66,59 %) como un sólido blanco.

Preparación de (**22-2**): A una solución agitada de **22-1** (100,00 mg, 110,50 µmol) en piridina anhidra (0,5 mL) se añadió DMAP (6,75 mg, 55,25 µmol), DCC (22,80 mg, 110,50 µmol) y ácido N-octanoico (31,87 mg, 221,00 µmol) a temperatura ambiente (18 °C) en atmósfera de N_2. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice mediante el uso de 15 % de EA en PE para dar **22-2** (98,00 mg, 86,0 %) como una espuma blanca.

Preparación de (**22**): **22-2** (90,00 mg, 87,28 µmol) se disolvió en CH_3COOH al 80 % (20 mL) a temperatura ambiente (16 °C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con MeOH y la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **22** (33,00 mg, 88,7 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 427,2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 7

Preparación del compuesto 23



Preparación de (**BB-2**): A una solución agitada de **BB-1** (500,00 mg, 0,87 mmol) en piridina anhidra (1 mL) se añadió TBSCl (236,5 mg, 1,57 mmol) a 20 °C en N_2. La solución se agitó a 50 °C~60 °C durante 12 h. La solución se

concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EA (50 mL). La mezcla se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La solución se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **BB-2** (510,00 mg, 85,06 %) como un sólido blanco.

Preparación de (**BB-3**): A una solución agitada de **BB-2** (430,00 mg, 625,15 mmol) en MeCN anhidro (6 mL) se añadió TPSCl (368,65 mg, 1,25 mmol), DMAP (152,75 mg, 1,25 mmol) y TEA (126,52 mg, 1,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió NH_4OH (8 mL) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se extrajo con EA (3 x 40 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (25 % de EA en PE) para dar **BB-3** (500 mg de crudo) como una espuma amarilla.

Preparación de (**BB-4**): A una solución agitada de **BB-3** (500 mg de crudo, 0,72 mmol) en DCM anhidro (7 mL) se añadió DMTrCl (365 mg, 1,0 mmol) y colidina (305 mg, 2,5 mmol) y $AgNO_3$ (184 mg, 1,08 mmol) a temperatura ambiente (15 °C) en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió MeOH (5 mL). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en EA (50 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **BB-4** (500 mg, 70,3 %) como un sólido blanco.

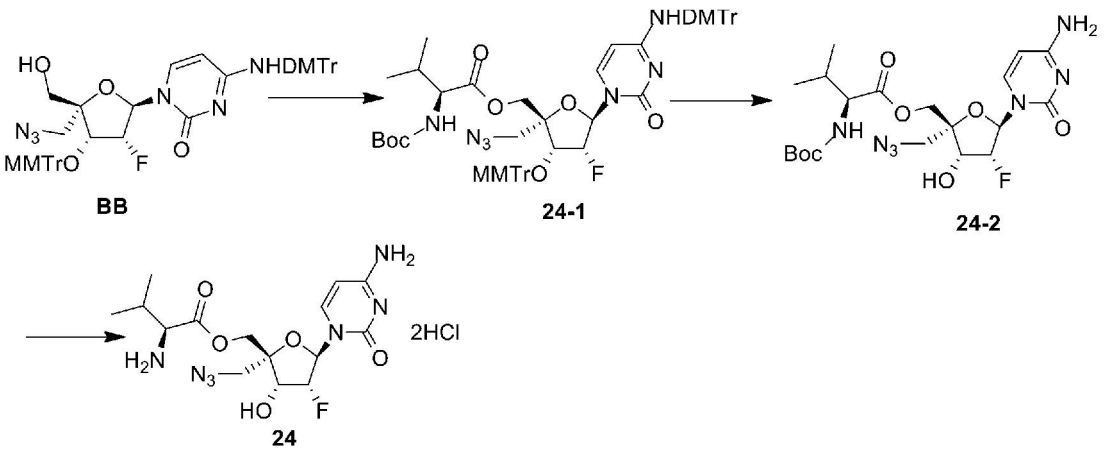
Preparación de (**BB**): **BB-4** (1,00 g, 1,01 mmol) se disolvió en TBAF (5 mL, 1 M en THF) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EA (100 mL). La mezcla se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La fase orgánica se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en la columna de gel de sílice (30 % de EA en PE) para dar **BB** (0,80 g, 91,5 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 873,7 $[M+1]^+$.

Preparación de (**23-1**): A una solución de **BB** (100,00 mg, 114,29 µmol) en piridina anhidra (1,5 mL) se añadió DMAP (2,79 mg, 22,86 µmol), DCC (70,75 mg, 342,88 µmol) y ácido N-octanoico (49,45 mg, 342,88 µmol) a temperatura ambiente (18 °C) en atmósfera de N_2. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice mediante el uso de 15 % de EA en PE para dar **23-1** (95,00 mg, 83,03 %) como una espuma blanca.

Preparación de (**23**): **23-1** (110,00 mg, 109,87 µmol) se disolvió en CH_3COOH al 80 % (25 mL) a temperatura ambiente (15 °C). La mezcla se agitó durante 12 h. La reacción se inactivó con MeOH y la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **23** (30,00 mg, 64,03 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 427,2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 8

Preparación del compuesto 24



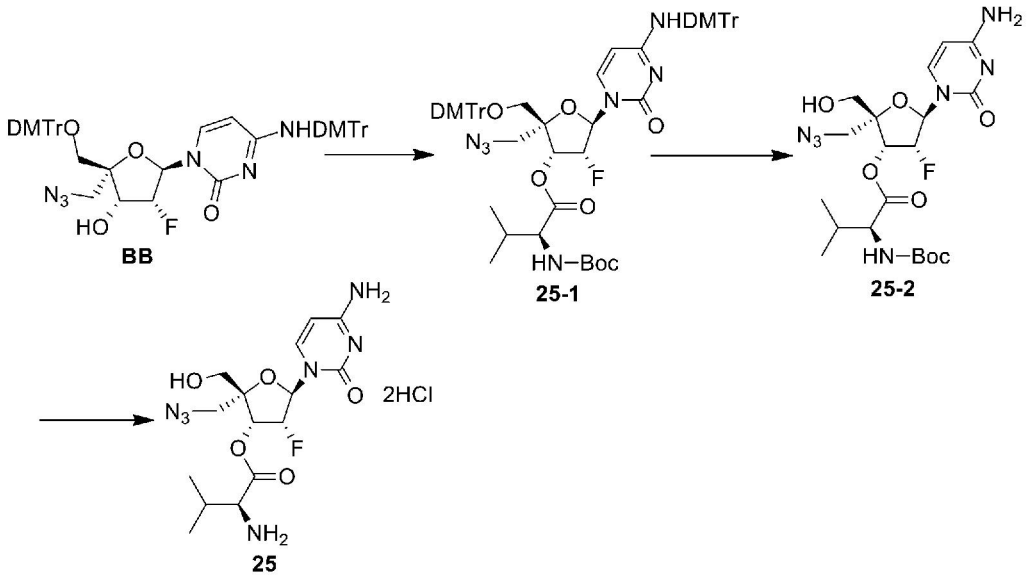
Preparación de (**24-1**): A una solución de N-Boc-L-valina (620,78 mg, 2,86 mmol) y TEA (144,57 mg, 1,43 mmol) en THF anhidro (2,5 mL) se añadió **BB** (250,00 mg, 285,73 µmol). La mezcla se co-evaporó con piridina y tolueno para eliminar el agua. El residuo se disolvió en THF (2,5 mL). Se añadió DIPEA (369,28 mg, 2,86 mmol), seguido por la adición de BOP-Cl (363,68 mg, 1,43 mmol) y 3-nitro-1H-1,2,4-triazol (162,95 mg, 1,43 mmol) a temperatura ambiente (18 °C). La suspensión obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se diluyó con EA (40 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (30 % de EA en PE) para dar **24-1** (220 mg, crudo) como una espuma blanca.

Preparación de (**24-2**): **24-1** (250,0 mg, 232,73 µmol) se disolvió en CH_3COOH al 80 % (30 mL). La solución se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 12 h. La reacción se inactivó con MeOH, y la solución se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **24-2** (80,00 mg, 68,82 %) como una espuma blanca.

Preparación de (**24**): **24-2** (78,00 mg, 156,16 µmol) se disolvió en HCl/dioxano (1,5 mL) y EA (1,5 mL) a temperatura ambiente (19 °C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 horas. La solución se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir **24** (23 mg, 31,25 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 400,20 $[M+H]^+$, 799,36 $[2M+H]^+$.

EJEMPLO 9

Preparación del compuesto 25



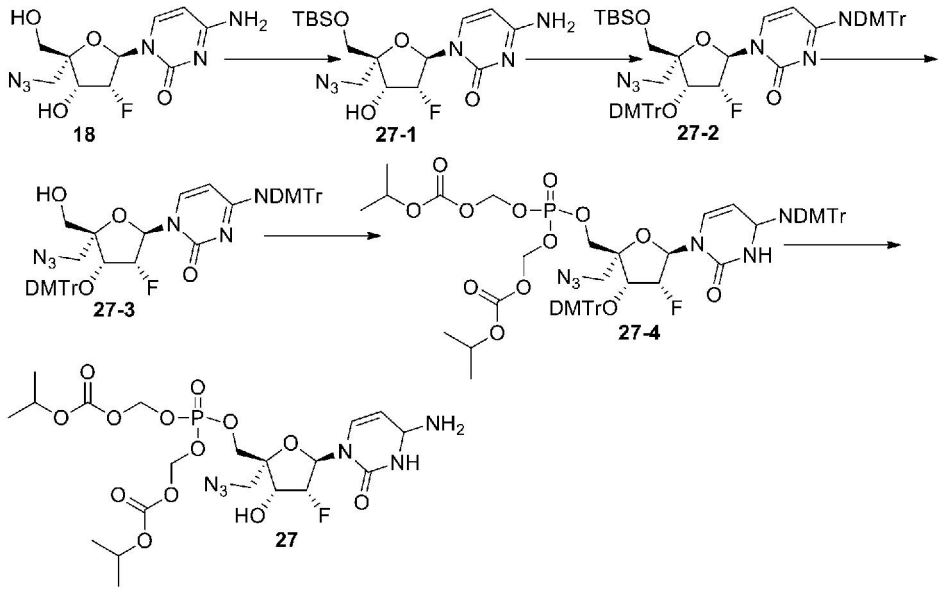
Preparación de (**25-1**): **25-1** se preparó de manera similar a **24-1** con el uso de **BB** (250,0 mg, 276,25 µmol), ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-butanoico (360,11 mg, 1,66 mmol) y TEA (83,86 mg, 828,75 µmol). **25-1** (espuma blanca, 220,0 mg, 72,12 %).

Preparación de (**25**-**2**): **25-2** se preparó de manera similar a **24-2** con el uso de **25-1** (230,00 mg, 208,29 µmol, 1,00 eq.). **25-2** (espuma blanca, 80,00 mg, 77,66 %).

Preparación de (**25**): **25** se preparó de manera similar a **24** con el uso de **25-2** (100,00 mg, 200,20 µmol, 1,00 eq.). **25** (sólido blanco, 56 mg, 59,57 %). ESI-MS: m/z 400,0 $[M+H]^+$, 422,1 $[M+Na]^+$; 799,1 $[2M+H]^+$, 821,2 $[2M+Na]^+$.

EJEMPLO 10

Preparación del compuesto 27



Preparación de (**27**-**1**): A una solución de **18** (200 mg, 0,67 mmol) en piridina anhidra (5 mL) se añadió TBSCl (120 mg, 0,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche, y la mezcla de reacción se diluyó con EA. La mezcla se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa

orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (de 5 % de MeOH en DCM a 25 % de MeOH en DCM) para proporcionar **27-1** (153 mg, 55 %) como un sólido blanco.

Preparación de (**27**-**2**): A una solución de **27-1** (54 mg, 0,13 mmol) en DCM anhidro (2 mL) se añadió colidina (95 µL, 0,78 mmol), DMTrCl (262 mg, 0,78 mmol) y $AgNO_3$ (66 mg, 0,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y después se diluyó con DCM (5 mL). La mezcla se filtró a través de un embudo pre-empaquetado con celite, y el filtrado se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$, solución de ácido cítrico 1,0 M y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a baja presión para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (de 25 % de EA en PE hasta 100 % de EA) para dar **27-2** (83,5 mg, 63,6 %).

Preparación de (**27**-**3**): A una solución de **27-2** (83 mg, 0,081 mmol) en THF (1 mL) se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (0,122 mL, 0,122 mmol) a la temperatura de baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1,5 h. La mezcla se diluyó con EA, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM a 5 % de MeOH en DCM) para dar **27-3** (66,6 mg, 91 %) como una espuma blanca.

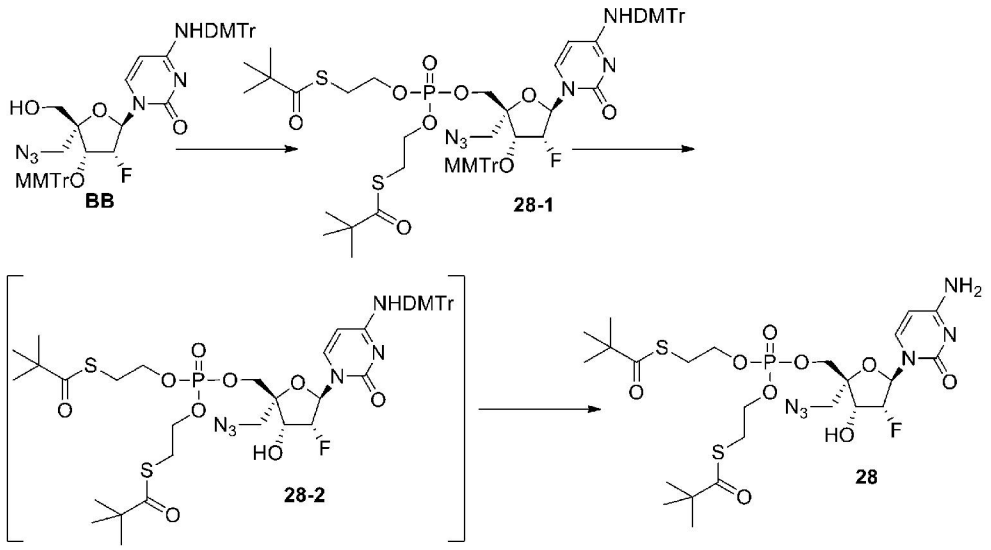
Preparación de (**27**-**4**): El compuesto **27-3** (66,6 mg, 0,074 mmol) se co-evaporó con tolueno y THF (3x). Se añadió bis(POC)fosfato (33 mg, 0,96 mmol) y después se volvió a co-evaporar con tolueno (3x). La mezcla se disolvió en THF anhidro (1,5 mL) y se enfrió en un baño de hielo (de 0 a 5 °C).

Se añadió sucesivamente 3-nitro-1,2,4-triazol (13 mg, 0,11 mmol), diisopropiletilamina (54 µL, 0,3 mmol) y BOP-Cl (28 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó por 2 h a 0-5 °C, se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico 1,0 M, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, y se secó con Na_2SO_4. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con CH_2Cl_2:i-PrOH (gradiente 4-10 %) para dar **27-4** (68 mg, 76 %) como un sólido blanco.

Preparación de (**27**): **27-4** (68 mg, 0,07 mmol) se disolvió en HCOOH al 80 %. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente y se co-evaporaron con tolueno (3x). El residuo se disolvió en CH_3CN al 50 %/H_2O, se purificó en una HPLC de fase inversa (C18) con CH_3CN y H_2O. El producto se liofilizó para dar **27** (4,8 mg, 14 %) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 613,1 $[M+H]^+$, 1225,2 $[2M+H]^+$.

EJEMPLO 11

Preparación del compuesto 28

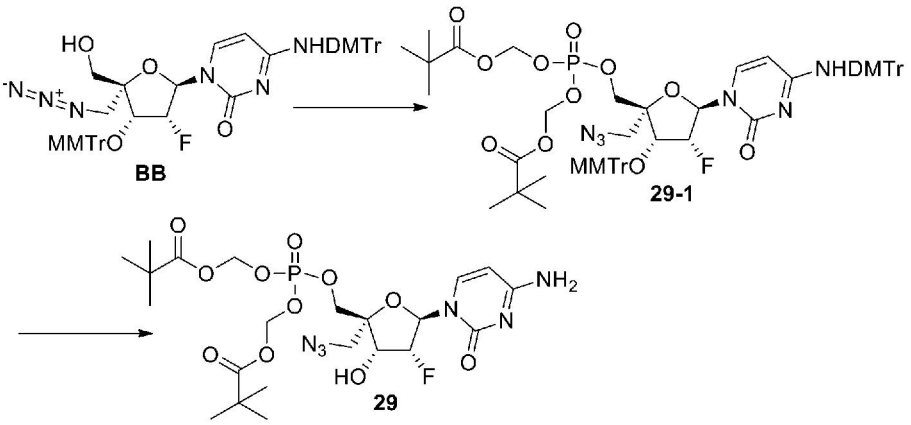


Preparación de (**28-1**): A una solución de **BB** (100 mg, 0,114 mmol) en CH_3CN anhidro (2 mL) se añadió una solución de bis-SATE-fosforamidato (62,2 mg, 0,14 mmol) en CH_3CN (1 mL) seguido por 5-etiltio-1H-tetrazol en CH_3CN (0,25 M; 0,56 mL, 0,14 mmol) a 0-5 °C gota a gota. La mezcla se agitó por 2 h a 0-5 °C en Ar. Se añadió una solución de m-CPBA al 77 % (49 mg, 0,22 mmol) en DCM (1 mL) y la mezcla se agitó 2 h a 0-5 °C en Ar. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con ácido cítrico 1,0 M, solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, y se secó con $MgSO_4$. La mezcla se filtró y los solventes se evaporaron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con EA/hexanos (gradiente 10-100 %) para dar **28-1** (72 mg, 50,8 %) como un sólido blanco.

Preparación de (**28**): **28-1** (72 mg, 0,056 mmol) se disolvió en CH_3CN anhidro (1,0 mL) y se añadió HCl 4 N en dioxano (87 µL, 0,35 mmol) a 0-5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El compuesto intermedio **28-2** se observó mediante LCMS. Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente y se co-evaporaron con tolueno (3x). El residuo obtenido se redisolvió en HCOOH al 80 % (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente y se co-evaporaron con tolueno (3x). Se añadió EtOH anhidro (3 x 5 mL). El residuo se disolvió en CH_3CN/H_2O al 50 %, se purificó en una HPLC de fase inversa (C18) con CH_3CN y H_2O, y se liofilizó para dar **28** (19,2 mg) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 669,2 $[M+H]^+$, 1337,25 $[2M+H]^+$.

EJEMPLO 12

Preparación del compuesto 29

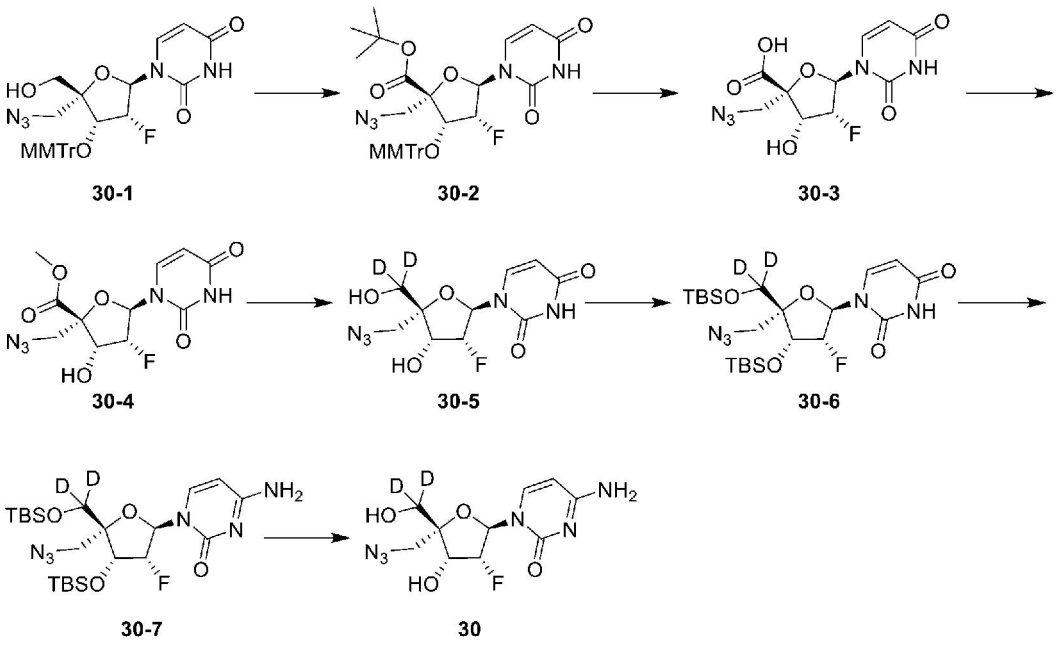


Preparación de (**29-1**): **29-1** (98 mg, 72,6 %) se preparó de la misma manera a partir de **BB** (100 mg, 0,114 mmol) y bis (terc-butoxicarboniloximetil)fosfato (83 mg, 0,35 mmol) con DIPEA (126 µL, 0,69 mmol), BOP-Cl (87 mg, 0,34 mmol) y 3-nitro-1,2,4-triazol (39 mg, 0,34 mmol) en THF (1,5 mL) de la misma manera que **27-4**.

Preparación de (**29**): **29-1** (98 mg, 0,083 mmol) se disolvió en CH_3CN anhidro (0,5 mL) y se añadió HCl 4 N en dioxano (34 µL, 0,135 mmol) a 0-5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió EtOH anhidro (200 µL). Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente y se co-evaporaron con tolueno (3x). El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con $MeOH/CH_2Cl_2$ (gradiente 5-7 %) y se liofilizó para dar **29** (30,2 mg, 60 %). ESI-LCMS: m/z = 609,15 $[M+H]^+$, 1217,3 $[2M+H]^+$.

EJEMPLO 13

Preparación del compuesto 30



A una solución agitada de **30-1** (3,00 g, 5,23 mmol) en DCM anhidro (36 mL) se añadió PDC (3,94 g, 10,46 mmol), Ac_2O (5,34 g, 52,30 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (7,75 g, 104,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se cargó en una columna de gel de sílice muy corta y se eluyó con EA. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20 % de EA en PE) para dar **30-2** (2,40 g, 71,3 %) como una espuma blanca.

A una solución agitada de **30-2** (2,00 g, 3,26 mmol) en DCM (30 mL) se añadió TFA (15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 1,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar **30-3** (1,00 g, crudo), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

30-3 crudo (1,00 g, crudo) se disolvió en una mezcla de tolueno (25 mL) y MeOH (20 mL). Se añadió TMS-diazometano (2 M, 3,17 mL). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se concentró a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se diluyó con EA (25 mL), se lavó con agua (25 mL), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (2 % de MeOH en DCM) para dar **30-4** (451 mg, 43,2 %) como un sólido blanco. La fase acuosa se concentró para dar **30-3** (500 mg, 50,0 %) como un sólido blanco.

A una solución de **30-4** (451 mg, 1,37 mmol) en CD_3OD anhidro (18 mL) se añadió $NaBD_4$ (344 mg, 8,22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con CD_3OD (0,2 mL) y se neutralizó con AcOH (0,2 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (4 % de MeOH en DCM) para dar **30-5** (410 mg, 98,7 %) como un sólido blanco.

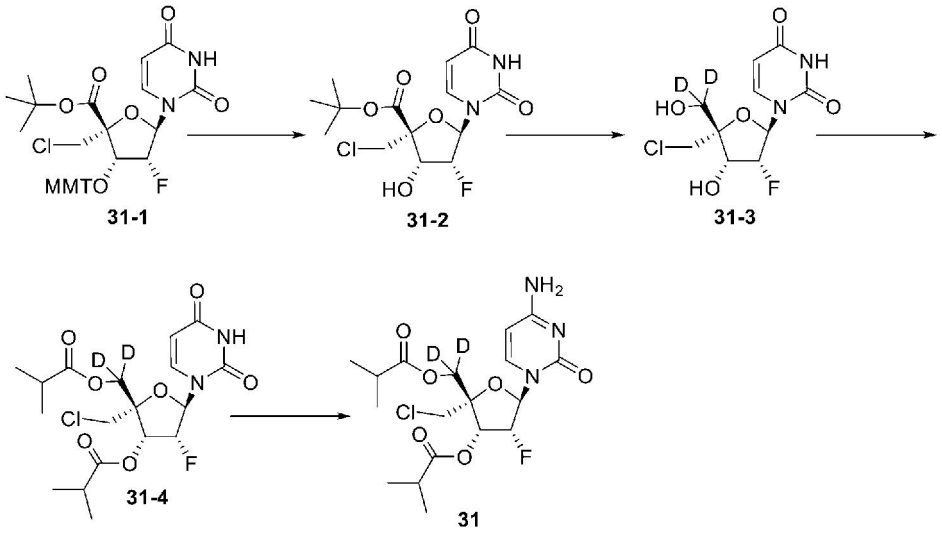
A una solución agitada de **30-5** (410 mg, 1,35 mmol) en piridina (2,5 mL) se añadió imidazol (459 mg, 6,75 mmol) y TBSCl (610 mg, 4,05 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 60 °C durante 10 h. La solución se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con EA (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de EA en PE) para dar **30-6** (440 mg, 61,3 %) como un sólido blanco.

A una solución de **30-6** (440 mg, 827 µmol) en MeCN anhidro (4 mL) se añadió DMAP (253 mg, 2,07 mmol), Et_3N (209,32 mg, 2,07 mmol) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbenceno-1-sulfonilo (626,50 mg, 2,07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Se añadió $NH_3 \cdot H_2O$ (2 mL) y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla se diluyó con EA (20 mL) y se lavó con solución saturada acuosa de NH_4Cl (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (2 % de MeOH en DCM) para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC (10 % de MeOH en DCM) para dar **30-7** (420 mg, 95,63 %) como un sólido blanco.

A una solución de **30-7** (420 mg, 791 µmol) en MeOH (4 mL) se añadió NH_4F (586 mg, 15,83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90-100 °C durante 10 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 10 % en DCM) para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (condición neutra) para dar **30** (201 mg, 61,8 % de rendimiento, deuterio 100 %) como un sólido blanco. ESI-TOF-MS: m/z 303,1 $[M+H]^+$, 605,2 $[2M+H]^+$.

EJEMPLO 14

Preparación del compuesto 31



Una solución de **31-1** (0,68 g, 1,07 mmol) en AcOH (10 mL) y TFA (0,25 mL) se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó, y el residuo se co-evaporó con MeCN y tolueno. La purificación en columna de sílice con un sistema de solventes MeOH:CH_2Cl_2 (gradiente 2-12 %) proporcionó **31-1** (0,32 g, 82 %).

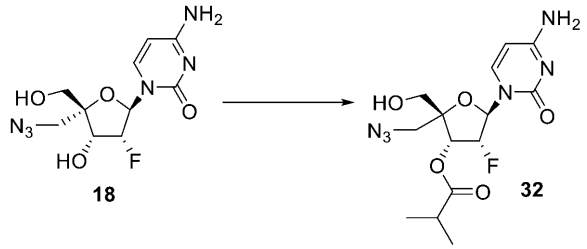
Una mezcla de **31-1** (0,32 g, 0,9 mmol) en THF (9 mL) y $LiBH_4$ (94 mg, 3,6 mmol) se agitó 2 días a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con AcOH:EtOH y la mezcla se evaporó. La purificación en columna de sílice con un sistema de solventes MeOH:CH_2Cl_2 (gradiente 4-15 %) proporcionó **31-2** (80 mg, 30 %).

Una mezcla de **31-2** (80 mg, 0,27 mmol) en piridina (3 mL) y anhídrido isobutírico (90 µL, 0,55 mmol) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó, y el residuo se co-evaporó con tolueno. La purificación en columna de sílice con un sistema de solventes EtOAc:hexanos (gradiente 30-100 %) produjo **31-3** (72 mg, 61 %) como un sólido blanco.

A una solución de **31-3** (72 mg, 0,17 mmol) en MeCN (2 mL) se añadió cloruro de triisopropilfenilsulfonilo (102 mg, 0,34 mmol), DMAP (41 mg, 0,34 mmol) y Et_3N (47 µL, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, y a continuación se burbujeó amoníaco rápidamente (< 1 min). La mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con HCl 0,1 N, solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, y se secó con Na_2SO_4. La purificación en columna de sílice con un sistema de solventes MeOH:CH_2Cl_2 (gradiente 4-12 %) proporcionó **31** (46 mg, 60 %). MS: m/z = 434,00 [M-1].

EJEMPLO 15

Preparación del compuesto 32

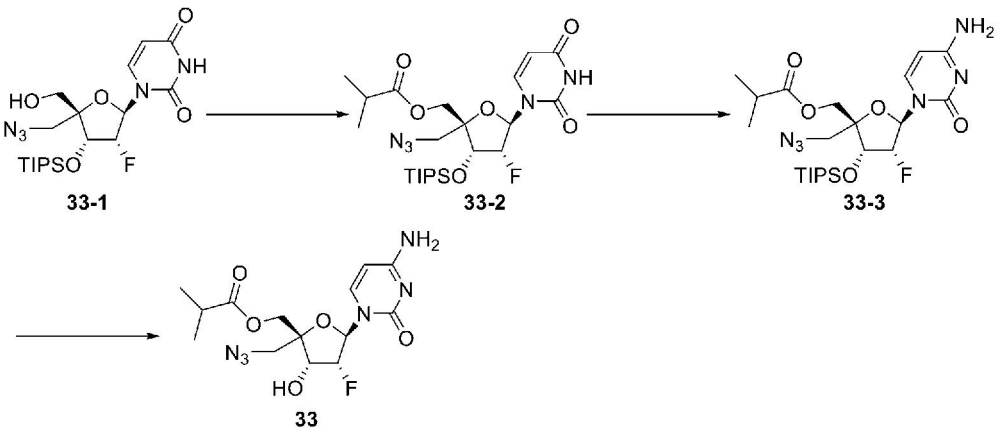


A una solución de ácido isobutírico (278 µL, 3 mmol) en THF (5 mL) se añadió CDI (486 mg, 3 mmol). Después de 1 h, la solución de imidazolida de ácido isobutírico se añadió a una solución agitada de **18** (600 mg, 2 mmol), trietilamina (560 µL, 4 mmol) y DMAP (0,2 mmol) en DMF (5 mL). La solución se dejó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se particionó entre acetato de isopropilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El compuesto **32** (500 mg, 67 %) se aisló por

cromatografía en columna (10 a 15 % de MeOH en DCM) seguido de cristalización de isopropanol:hexano (1:2) como un sólido blanco. MS: m/z 371 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 16

Preparación del compuesto 33



A una solución agitada de **33-1** (2,16 g, 4,73 mmol) en ACN (20 mL) se añadió trietilamina (1,9 mL, 15 mmol), DMAP (60 mg, 0,5 mmol) y anhídrido isobutírico (1,08 mL, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se particionó entre acetato de isopropilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se concentró. El compuesto **33-2** (2,1 g, 84 %) se aisló por cromatografía en columna mediante el uso de 25 a 50 % de EA en hexano como una espuma blanca. MS: m/z 528 $[M+H]^+$.

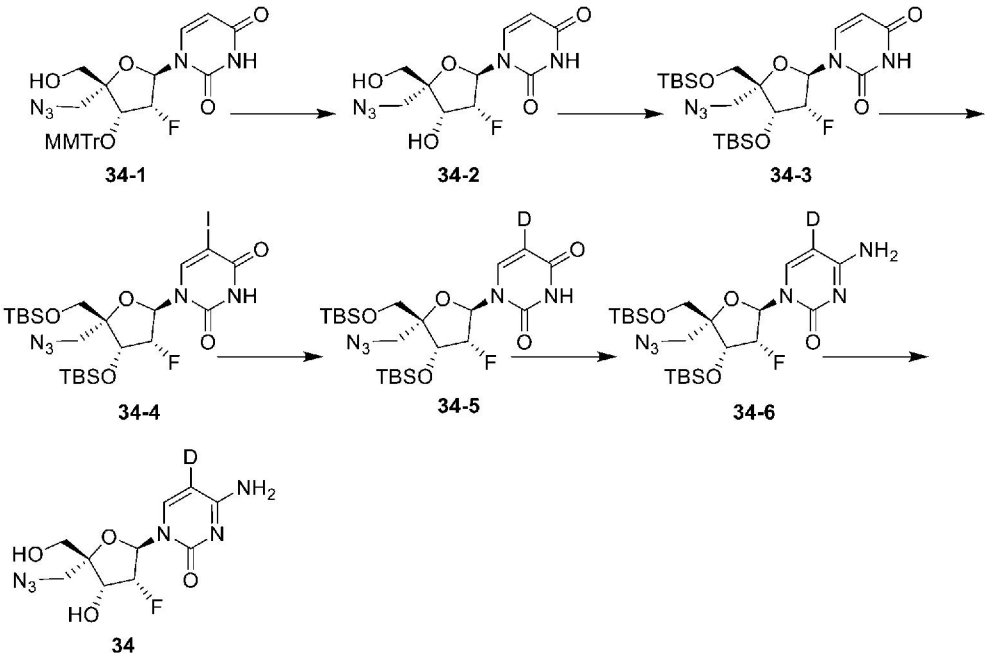
El compuesto **33-2** (2,1 g, 3,98 mmol) se disolvió en ACN (15 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. A la solución se añadió trietilamina (1,1 mL,

8 mmol) y DMAP (537 mg, 4,4 mmol), seguido de la adición de cloruro triisopropilbencenosulfonilo (1,33 g, 4,4 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y, después, se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con hidróxido de amonio (1 mL). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de isopropilo y se filtró de sales de amonio. El filtrado se lavó con agua y bicarbonato de sodio, y después se concentró a presión reducida. El compuesto **33-3** (2,1 g, ~100 %) se aisló por cromatografía en columna mediante el uso de 4-10 % de MeOH en CH_2Cl_2 como una espuma amarillenta. MS: m/z 527 $[M+H]^+$.

El compuesto **33-3** (1,10 g, 2,09 mmol) se disolvió en THF (6 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C y se trató con solución de TBAF 1 M en THF (2,1 mL, 2,1 mmol). La reacción se dejó continuar durante 1 h, y después se inactivó por la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El compuesto **33** (450 mg, 58 %) se extrajo con acetato de isopropilo y se aisló por cromatografía en columna en 5-15 % de MeOH en CH_2Cl_2 como un espuma blanquecina, MS: m/z 371 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 184

Preparación del compuesto 34



A una solución de **34-1** (1,2 g, 2,09 mmol) en DCE anhidra (40 mL) se añadió TFA (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (3 % de MeOH en DCM) para dar **34-2** (600 mg, 95,3 %) como un sólido blanco.

A una solución de **34-2** (600 mg, 1,99 mmol) en piridina (4 mL) se añadió imidazol (677 mg, 9,95 mmol) y TBSCl (900 mg, 5,97 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EA (40 mL) y se lavó con salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de EA en PE) para dar **34-3** (700 mg, 65,7 %) como un sólido blanco.

A una solución de **34-3** (700 mg, 1,32 mmol) en DCM (52 mL) se añadió NIS (356 mg, 1,58 mmol) y TFA (1,3 mL). La mezcla se agitó a 60 °C

durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se extrajo con DCM (30 mL), se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de EA en PE) para dar **34-4** (400 mg, 46,2 %) como un sólido blanco.

Una mezcla de **34-4** (327 mg, 498 µmol), Bu_3SnH (174 mg, 598 µmol) y 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (25 mg, 100 µmol) en THF-d_8 (10 mL) se agitó a 90-100 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de EA en PE) para dar **34-5** (180 mg, 68,00 %) como un sólido blanco.

A una solución de **34-5** (210 mg, 395 µmol) en MeCN anhidro (2 mL) se añadió DMAP (121 mg, 989 µmol), Et_3N (100 mg, 989 µmol) y cloruro de 2,4,6-triisopropilbenceno-1-sulfonilo (299 mg, 989 µmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió $NH_3 \cdot H_2O$ (1 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA (15 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (2 % de MeOH en DCM) para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (10 % de MeOH en DCM) para dar **34-6** (200 mg, 95,42 %) como un sólido blanco.

A una solución de **34-6** (200 mg, 0,38 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió NH_4F (210 mg, 5,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90-100 °C durante 16 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida.

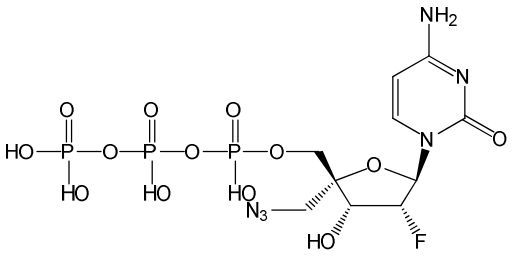
El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 10 % en DCM) para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (condición neutra) para dar **34** (70 mg, 61,8 % de rendimiento, 78,4 % de deuterio) como un sólido blanco. ESI-TOF-MS: m/z = 302,1 $[M+H]^+$, 603,2 $[2M+H]^+$.

EJEMPLO 18

Preparación del compuesto 35:

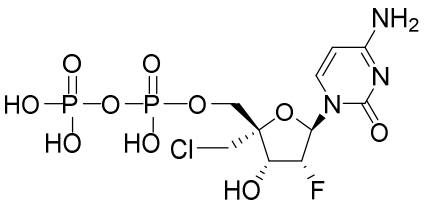
En una mezcla de $PO(OMe)_3$ (0,7 mL) y piridina (0,3 mL) se disolvió nucleósido seco (0,05 mmol). La mezcla se evaporó al vacío durante 15 minutos a una temperatura de 42 °C, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió N-metilimidazol (0,009 mL, 0,11 mmol) seguido de $POCl_3$ (9 ul, 0,11 mmol), y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 40 minutos. La reacción se controló por LCMS y se monitoreó para detectar la aparición del correspondiente nucleósido 5'-monofosfato. Después de lograr más del 50 % de transformación, se añadió sal tetrabutilamónica de pirofosfato (150 mg), seguido de DMF (0,5 ml) para obtener una solución homogénea. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se cargó en la columna HiLoad 16/10 con Sepharose Q de alto rendimiento. Se realizó la separación en un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1 N en 50 mM de regulador Tris (pH 7,5). El trifosfato se eluyó a 75-80 % B. Las fracciones correspondientes se concentraron. El desalado se logró por RP HPLC en una columna Synergy Hydro-RP de 4 micrones (Phenominex). Para la elución se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 30 % en 50 mM de regulador

acetato de trietilamonio (pH 7,5). Los fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y se liofilizaron 3 veces para eliminar el exceso de regulador.

Compuesto	^{31}P NMR Pα	^{31}P NMR Pβ	^{31}P NMR Pγ	Ms (M-1)
 **35**	-5,36(d)	-20,72(t)	-11,40(d)	539,3

EJEMPLO 19

Preparación del compuesto 36



36

El difosfato, **36**, puede prepararse con el uso de un procedimiento similar para preparar el trifosfato del Ejemplo 18, con el reemplazo de la sal tetrabutilamónica de pirofosfato con fosfato de tetrabutilamonio (75 mg) y el uso de 0,3 mL de DMF para obtener la solución homogénea.

EJEMPLO 20

Ensayo del RSV

El replicón subgenómico del RSV 395 HeLa fue licenciado de Apath (Brooklyn, NY) y desarrollado originalmente por el Dr. Mark Meeples del Center for Vaccines & Immunity, the Research Institute at Nationwide Children's Hospital de Columbus, Ohio. Para generar el replicón subgenómico del RSV, se suprimieron tres genes de glicoproteínas, aquellos para SH, G y F, de un ADNc antigenómico de longitud completa del RSV recombinante que expresa GFP (rg). En su lugar, se insertó un gen para la blasticidina S desaminasa (*bsd*). A través de múltiples etapas, el replicón del RSV se estableció en células HeLa. Las células HeLa 395 se cultivaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía 4500 mg/L de D-glucosa, L-glutamina y 110 mg/L de piruvato sódico (Invitrogen, núm. cat. 11995-040). El medio se complementó adicionalmente con suero bovino fetal (FBS) al 10 % (v/v) (Mediatech, núm. cat. 35-010-CV), penicilina/estreptomicina al 1 % (v/v) (Mediatech, núm. cat. 30-002-CI) y 10 µg/mL de blasticidina (BSD) (Invivogen, código de cat. ant-bl-1). Las células se mantuvieron a 37 °C en atmósfera humidificada de CO_2 al 5 %.

La determinación de la concentración inhibitoria del 50 % (EC_{50}), la concentración inhibitoria del 90 % (EC_{90}) y la concentración citotóxica del 50 % (CC_{50}) en las células del replicón del RSV se realizó mediante el procedimiento siguiente. En el primer día, se sembraron 5000 células del replicón del RSV por pocillo en una placa de 96 pocillos. Al día siguiente, los compuestos a evaluar se solubilizaron en DMSO al 100 % a razón de 100X la concentración final de ensayo deseada. Cada compuesto se diluyó en serie (1:3) hasta 9 concentraciones

distintas. Los compuestos en DMSO al 100 % se redujeron a DMSO al 10 % (v/v) por dilución 1:10 en medio de cultivo celular. Para tratar las células del replicón del RSV en formato de 96 pocillos, se usó una muestra de 10 µL de los compuestos diluidos a DMSO al 10 % (v/v) en medio de cultivo celular. La concentración final de DMSO fue del 1 % (v/v). Las células se incubaron con compuestos durante 7 días a 37 °C en una atmósfera de CO_2 al 5 %. En cada ensayo se incluyó el control positivo que se caracterizó previamente en el ensayo del replicón del RSV.

El sistema de ensayo de la luciferasa de *Renilla* (Promega, núm. de cat. E2820) se usó para determinar la actividad del replicón anti-RSV. Las placas de ensayo se prepararon como se mencionó anteriormente. La luminiscencia se registró mediante el uso de un contador multietiqueta Victor3V de Perkin Elmer. EC_{50}, la concentración del fármaco necesaria para reducir el ARN del replicón del RSV en 50 % con respecto al valor de control de células sin tratar, se calculó a partir del gráfico de las reducciones porcentuales del valor de densidad óptica (OD) frente a las concentraciones de fármaco con el uso de la función de pronóstico de Microsoft Excel.

Para medir la viabilidad celular se usó el ensayo de proliferación de células HeLa 395 (Promega; CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay, núm. G7572). El ensayo de viabilidad celular por luminiscenciaCellTiter-Glo® es un método homogéneo para determinar la cantidad de células viables en cultivo mediante la cuantificación del ATP presente, que señaliza la presencia de células metabólicamente activas. Las placas de ensayo se prepararon en el mismo formato que el indicado para el ensayo del replicón. Se añadió reactivo CellTiter-

Glo (100 µL) a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 8 minutos. La luminiscencia se registró mediante el uso de un contador multietiqueta Victor3V de Perkin Elmer. La CC_{50}, la concentración del fármaco necesaria para reducir las células viables en un 50 % con respecto al valor de control de células sin tratar, se calculó a partir del gráfico de las reducciones porcentuales del valor de luminiscencia frente a las concentraciones de fármaco con el uso de la función de pronóstico de Microsoft Excel.

Cada uno de los compuestos 31 y 34 tuvo un valor de EC_{50} menor que 1 µM.

EJEMPLO 21

Estudios de combinación

RSV con reportero Renilla

El RSV que expresa la luciferasa de Renilla (A2-RL-line19F) fue generado por el Dr. Martin Moore de la Emory University, Atlanta, GA, Estados Unidos La cinética viral *in vitro* de A2-RL-line19F es similar a la del RSV silvestre (ver Hotard, A.L., Virology (2012) 434(1):129–136).

La célula huésped HEp-2 se adquirió de ATCC (núm. cat. CCL-23) y las células se cultivaron en DMEM/F-12 de Ham 50/50 1× que contenía L-glutamina y 15 mM de HEPES (Mediatech, núm. de Cat. 10-092-CM). El medio se complementó adicionalmente con FBS al 5 % (v/v) (Mediatech, núm. de Cat. 35-010-CV) y penicilina/estreptomicina al 1 % (v/v) (Mediatech, núm. de Cat. 30-002-CI). Las células HEp-2 se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO_2 al 5 %.

Tratamiento con fármacos y dosificación viral

Para determinar el efecto de una combinación de compuestos, se siguió el procedimiento siguiente. En el primer día, se sembraron 20.000 células HEp-2 por pocillo en una placa de 96 pocillos. Al día siguiente, los artículos de prueba se solubilizaron en DMSO al 100 % (para sustancias químicas) o PBS 1 x (para materiales biológicos) a razón de 200x la concentración final de ensayo deseada. Posteriormente, el compuesto (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se diluyó “horizontalmente” en serie (1:3) a 9 concentraciones distintas en una placa de 96 pocillos, y el compuesto (B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se diluyó “verticalmente” en serie (1:3) a 7 concentraciones distintas en una placa de 96 pocillos. Después, los artículos de prueba 200x diluidos en serie se diluyeron 1:10 en medio de cultivo celular para generar artículos de prueba 20x. Una alícuota de 5 µL de los artículos de prueba 20x se añadió a las células en forma de tablero de ajedrez con 90 µL de los medios existentes. También se asignó un espacio para las titulaciones de cada uno de los compuestos solos a usar como controles de referencia. Después de 12 horas de preincubación de los artículos de prueba, se añadió A2-RL-line19F a la placa, a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,5, y se incubó adicionalmente por 2 días a 37 °C en CO_2 al 5 %.

Determinación de la actividad anti-RSV

Para determinar la actividad anti-RSV del replicón se usó el sistema de ensayo de la luciferasa de *Renilla* (Promega, núm. de cat. E2820). Las placas

de ensayo se prepararon como se mencionó anteriormente. La luminiscencia se registró mediante el uso de un contador multietiqueta Victor3V de Perkin Elmer.

Ensayo de viabilidad celular

Para medir la viabilidad celular se usó el ensayo de viabilidad celular por luminiscencia Celltiter-Glo de Promega, núm. de G7572). El ensayo de viabilidad celular por luminiscencia CellTiter-Glo® es un método homogéneo para determinar la cantidad de células viables en cultivo mediante la cuantificación de la adenosina trifosfato (ATP) presente, que señaliza la presencia de células metabólicamente activas. Las placas de ensayo se prepararon en el mismo formato que el ensayo anti-RSV, excepto que no se añadió ningún virus al ensayo de viabilidad celular. Se añadió una alícuota de 100 µL de reactivo de CellTiter-Glo a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 8 minutos. La luminiscencia se registró mediante el uso de un contador multietiqueta Victor3V de Perkin Elmer.

Análisis de datos

Cada experimento se realizó a N=5 para evaluar la actividad anti-RSV y la viabilidad celular. Se generó la inhibición porcentual media de los valores del replicón a partir de los 5 experimentos y, para evaluar la actividad anti-RSV, la media se analizó con el uso de dos modelos de análisis de interacción de fármacos, el análisis por isobolograma y/o el modelo de Prichard.

Análisis por isobologramas

Los efectos de combinaciones entre fármacos se evaluaron con el modelo de aditividad de Loewe, en el que los datos experimentales se analizaron con el uso de CalcuSyn (Biosoft, Ferguson, MO), un programa informático basado en el método de Chou y Talalay. Para cada combinación experimental se calculó el valor del índice de combinación (CI) y el isobolograma. Los valores CI de <1, 1 y >1 indican sinergia, efecto aditivo y antagonismo, respectivamente. En la categoría de sinergia, CI<0,1 se considera un sinergismo muy fuerte; CI 0,1-0,3 sinergismo fuerte; CI 0,3-0,7 sinergismo y CI 0,7-0,85 sinergismo moderado. El análisis por isobologramas, que representa gráficamente los efectos aditivo, sinérgico y antagonista de los fármacos, se usó, además, para modelar la interacción de actividades antivirales. En esta representación, el valor de la concentración eficaz (EC) de un fármaco se representa en un eje y el valor EC correspondiente de un segundo fármaco se representa en el segundo eje; la línea que conecta estos dos puntos representa la cantidad de cada fármaco en una combinación que sería necesaria para alcanzar el valor EC equivalente, dado que sus efectos son aditivos.

Modelo de Prichard (MacSynergy II)

El programa MacSynergy II fue proporcionado amablemente por el Dr. M. Prichard (University of Michigan). Este programa permite un análisis tridimensional de las interacciones de fármacos de todos los puntos de datos generados a partir de la combinación en tablero de ajedrez de dos inhibidores con el modelo de independencia de Bliss. Los límites de confianza se determinan a

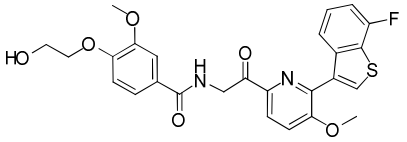
partir de la réplica de datos. Si los límites de confianza (CL) de 95 % no se superponen con la superficie teórica aditiva, entonces la interacción entre los dos fármacos difiere significativamente de aditiva. Los volúmenes de sinergia o antagonismo pueden determinarse y representarse gráficamente en tres dimensiones y representan la cantidad relativa de sinergia o antagonismo por cada cambio en la concentración de dos fármacos. Los volúmenes de sinergia y antagonismo están basados en el modelo de independencia de Bliss, que supone que ambos compuestos actúan independientemente sobre objetivos diferentes. Un conjunto de respuestas fraccionarias pronosticadas *faAB* en el modelo de independencia de Bliss se calcula como *faAB* = *faA* + *faB* - *faA*• *faB*, en donde *faA* y *faB* representan la fracción de respuestas posibles, por ejemplo, % de inhibición, de *A* y *B* en las cantidades *dA* y *dB,* respectivamente, y describe el % de inhibición de una combinación de los compuestos *A* y *B* en la cantidad *(dA+dB)*. Si *faAB* > *faA* + *faB* - *faA*• *faB* entonces se obtiene sinergia por análisis de Bliss; si *faAB* < *faA* + *faB* - *faA*• *faB* entonces se obtiene antagonismo por análisis de Bliss. Los volúmenes de sinergia/antagonismo del 95 % son la suma de las diferencias entre la inhibición observada y el límite de confianza del 95 % en el pronóstico de *faAB* según el modelo de independencia de Bliss. La Tabla 1 muestra los volúmenes y las descripciones de volúmenes correspondiente para los resultados del análisis de independencia de Bliss. Para el análisis de datos se usó MacSynergy II.

Los resultados del volumen de sinergia para las combinaciones se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 1. MacSynergy II: Descripciones de volúmenes

Volumen (μM² %)	Descripción del volumen
<25	Aditivo
25-50	Sinergismo menor
50-100	Sinergismo significativo
>100	Sinergismo fuerte

Tabla 2.

Compuesto (A)	Compuesto (B)	Clase de compuesto (B)	Volumen (μM² %)	Observado Resultado
1	Palivizumab	Anticuerpo anti-TF	115	fuertemente sinérgico
1	BMS-433771	Inhibidor de fusión	320	fuertemente sinérgico
1		Inhibidor de polimerasa	12,2	Aditivo
1	Ribavirina	Inhibidor de IMPDH	4,7	Aditivo
1	interferón alfacon-1	interferón	81	Sinergismo significativo

Aunque lo anterior se describió con cierto detalle por medio de ilustraciones y ejemplos para los fines de claridad y comprensión, los expertos en la materia comprenderán que pueden hacerse numerosas y diversas modificaciones sin apartarse del espíritu de la presente invención. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las formas descritas en la presente descripción son solamente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino que más bien abarcan, además, todas las modificaciones y alternativas que quedan comprendidas por el verdadero alcance y espíritu de la invención.