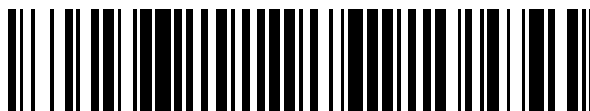


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 078**

51 Int. Cl.:

C07H 19/24 (2006.01)

A61K 31/7064 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2010** **E 10704068 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013** **EP 2396340**

54 Título: **Análogos de carba-nucleósido para tratamiento antiviral**

30 Prioridad:

10.02.2009 US 151248 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2014

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

BUTLER, THOMAS;
CHO, AESOP;
KIM, CHOUNG, U. y
XU, JIE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 453 078 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de carba-nucleósido para tratamiento antiviral

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, de manera general, a compuestos con actividad antiviral, más particularmente nucleósidos activos contra infecciones por virus *Flaviviridae*.

10 **Antecedentes de la invención**

Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* comprenden al menos tres géneros distinguibles que incluyen *pestivirus*, *flavivirus* y *hepacivirus* (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Aunque los *pestivirus* originan muchas enfermedades en animales económicamente importantes tal como virus de diarrea viral de bovino (BVDV), virus de fiebre de cerdo clásica (CSFV, cólera de marrano) y enfermedad de frontera de oveja (BDV), no está bien caracterizada su importancia de enfermedades humanas (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los *Flavivirus* son responsables de importantes enfermedades humanas tales como fiebre de dengue y fiebre amarilla, aunque los *hepacivirus* originan en humanos infecciones por virus de hepatitis C. Otras infecciones virales importantes originadas por la familia *Flaviviridae* incluyen virus de West Nile (WNV), virus de encefalitis Japonesa (JEV), virus de encefalitis transmitido por garrapatas, virus de Junjin, encefalitis de Murray Valley, encefalitis de St. Louis, virus de fiebre hemorrágica Omsk y virus de Zika. Combinadas, las infecciones de la familia del virus *Flaviviridae* originan mortalidad, morbilidad, y pérdidas económicas significativas a nivel mundial. Por consiguiente, existe la necesidad de desarrollar tratamientos efectivos para infecciones de virus *Flaviviridae*.

El virus de hepatitis C (HCV) es la causa principal de enfermedad crónica del hígado a nivel mundial (Boyer, N. et al., J Hepatol. 32:98-112, 2000), por lo que se ha dirigido un enfoque significativo en la investigación antiviral actual, hacia el desarrollo de métodos mejorados para tratamiento de infecciones HCV crónicas en humanos (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). Se ha revisado un número de tratamientos HCV en la Publicación de Bymock et al., en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000).

La polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp) es uno de los objetivos mejor estudiados para el desarrollo de agentes terapéuticos HCV novedosos. La polimerasa NS5B es un objetivo para inhibidores en pruebas clínicas tempranas de humanos (Sommadosi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Estas enzimas han sido caracterizadas extensamente en el nivel bioquímico y estructural, con ensayos de clasificación para identificar inhibidores selectivos (De Clercq, E. (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther. 297:1-10; De Clercq, E. (2001) J. Clin. Virol. 22:73-89). Los objetivos bioquímicos, tales como NS5B, son importantes en el desarrollo de terapias HCV, ya que HCV no se replica en el laboratorio y existen dificultades en el desarrollo de ensayos a base de células y sistemas animales preclínicos.

Actualmente, existen principalmente dos compuestos antivirales, ribavirina, un análogo de nucleósido e interferón-alfa (α) (IFN), que se utilizan para el tratamiento de infecciones HCV crónicas en humanos. La ribavirina sola no es efectiva para reducir niveles de virus virales, tiene toxicidad significativa, y es conocida por inducir anemia. La combinación de IFN y ribavirina, ha sido reportada como efectiva en el manejo de hepatitis C crónica (Scott, L. J., et al., Drugs 2002, 62, 507-556) aunque menos de la mitad de los pacientes a los que se les administra este tratamiento, mientras un beneficio persistente. Otras solicitudes de patente que describen el uso de análogos de nucleósido para tratar virus de hepatitis C, incluyen WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2008/089105 y WO2008/141079, aunque los tratamientos adicionales para infecciones HCV, aún no están disponibles para los pacientes.

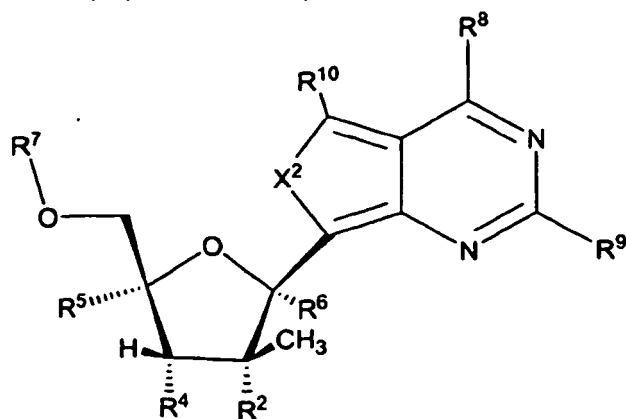
Las curaciones virológicas de pacientes con infección HCV crónica, son difíciles de lograr debido a la cantidad prodigiosa de producción de virus diaria en pacientes infectados en forma cronológica y la alta capacidad de mutación espontánea del virus HCV (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene, 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol 1992, 66, 3225-9. Los análogos de nucleósido antivirales de experimento, han mostrado inducir mutaciones variables en el virus HCV, tanto *in vivo* como *in vitro* (Migliaccio et al., J Biol Chem 2003 926; Carroll et al., Antimicrobial Agents Chemotherapy 2009, 926; Brown, A. B., Expert Opin. Investig. Drugs 2009, 18, 709-725). Por consiguiente, se necesitan urgentemente fármacos que tengan propiedades antivirales mejoradas, particularmente actividad mejorada contra cepas de virus resistentes; biodisponibilidad oral mejorada; menos efectos secundarios indeseables y vida media efectiva extendida *in vivo* (De Francesco, R. et al., (2003) Antiviral Research 58:1-16).

Se han descrito ciertas 7-ribosil-tieno[3,4-d]pirimidinas (Moscow, et al.; International Journal of Cancer 1997, 72, p 184-190; Otter, et al., Nucleosides & Nucleotides 1996, p 793-807; Patil, et al., J. Heterocyclic Chemistry 1993, p 509-515; Patil, et al., Nucleosides & Nucleotides 1990, p 937-956; Rao, et al.; Tetrahedron Letters 1988, p 3537-3540; Hamann, et al., Collection Symposium Series 2008, 10, p 347.349; Hamann, et al., Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, p 2321-2326), aunque no existe indicación de que dichos compuestos sean útiles para el tratamiento de infecciones de

virus *Flaviviridae*.

Breve descripción de la invención

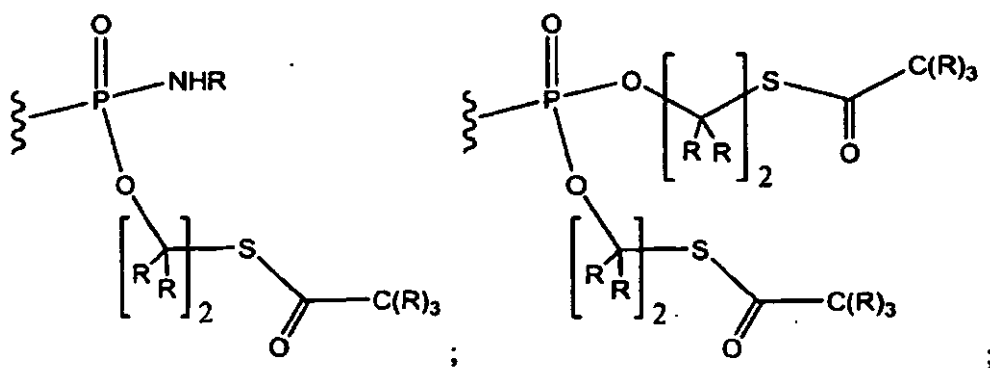
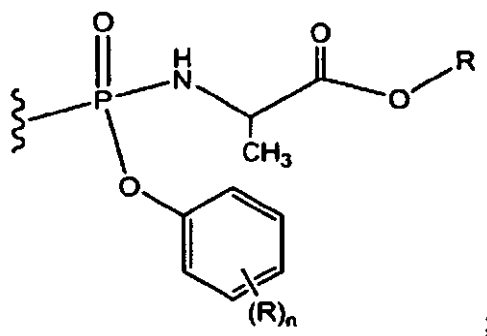
- 5 La presente invención proporciona compuestos que inhiben virus de la familia *Flaviviridae*. La presente invención también comprende compuestos que inhiben polimerasas de ácido nucleico virales, particularmente polimerasa de ARN dependiente de HCV ARN (RdRp), en lugar de polimerasas de ácido nucleico celulares. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar infecciones *Flaviviridae* en humanos y otros animales.
- 10 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula III:



Fórmula III

- 15 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde:

- 20 R² es OH;
R⁴ es OH;
R⁵ es H;
R⁶ es H o CN;
R⁷ es H o se selecciona entre

 y 

- 25 cada R es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈)

sustituido, alquínilo (C₂-C₈), alquínilo (C₂-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀, o heterociclilo C₂-C₂₀ sustituido;

X² es S;

R⁸ es OH o NH₂;

R⁹ es NH₂ o, si R⁸ es NH₂, R⁹ puede ser también H; Y

R¹⁰ es H.

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos y formas amorfas de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I con actividad contra virus *Flaviviridae* infeccioso. Sin pretender limitarse a teoría alguna, los compuestos de la presente invención pueden inhibir la polimerasa de ARN dependiente de ARN viral, y de esta forma inhibir la réplica del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados con un virus humano tal como hepatitis C.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o transportador.

En otra realización, la presente solicitud proporciona para combinación, un agente farmacéutico que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención; o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferonas, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3, inhibidores NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores sin nucleósido de HCV y otros fármacos para tratar HCV.

En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir polimerasa de HCV, que comprende poner en contacto una célula infectada con HCV, con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención; o sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para inhibir la polimerasa de HCV, que comprende poner en contacto una célula infectada con HCV con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención; o sales, solvatos y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para tratar y/o prevenir una enfermedad originada por infección viral, en donde la infección viral está causada por un virus seleccionado del grupo que consiste en virus de dengue, virus de fiebre amarilla, virus de West Nile, virus de encefalitis Japonesa, virus de encefalitis transmitido por garrapata, virus de Junjin, virus de encefalitis de Murray Valley, virus de encefalitis de St Louis, virus de fiebre hemorrágica de Omsk, virus de diarrea viral de bovino, virus de Zika y virus de Hepatitis C; a través de la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; a un sujeto que necesita del mismo.

En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar HCV en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

Otro aspecto de la presente invención, proporciona un compuesto para su uso en un método para el tratamiento o prevención de síntomas o efectos de una infección HCV en un animal infectado, que comprende administrar, es decir tratar, al animal con una composición o formulación de combinación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la invención; y un segundo compuesto que tiene propiedades anti-HCV.

En otro aspecto, la invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para inhibir HCV, que comprende administrar a un mamífero infectado con HCV una cantidad de un compuesto de la invención, efectiva para inhibir el crecimiento de las células infectadas con HCV.

En otro aspecto, la invención también proporciona procesos e intermedios novedosos aquí descritos que son útiles para preparar compuestos de la invención.

En otros aspectos, se proporcionan métodos novedosos para síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización, y pruebas de los compuestos de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

A continuación se hace referencia con detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción, estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la presente invención se describirá junto con las realizaciones en realizaciones enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a dichas realizaciones. Por el contrario, la presente invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

En una realización de Fórmula III, R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN y R^2 y R^4 son OH.

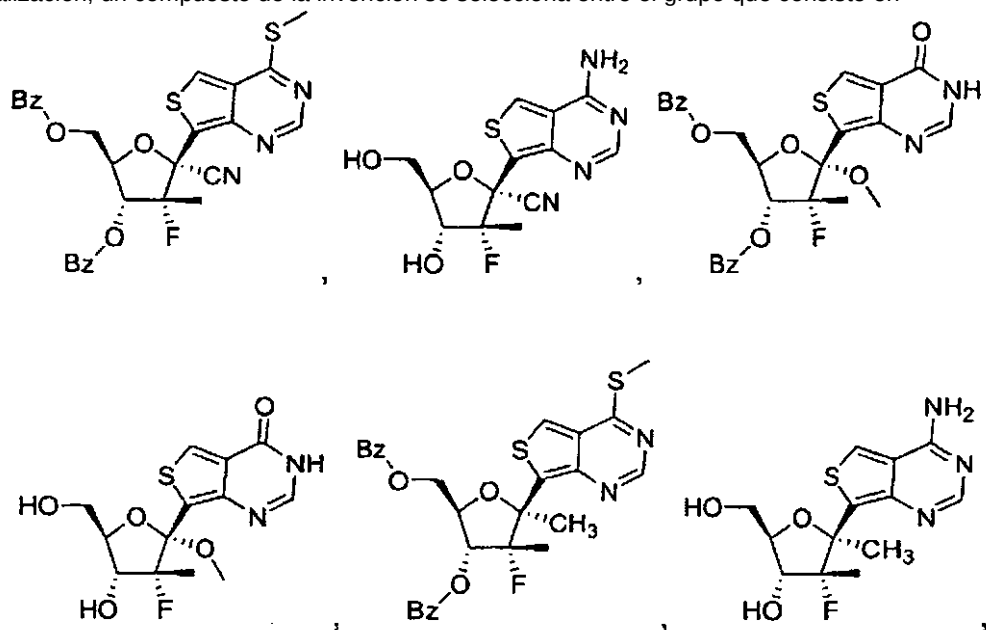
En una realización de Fórmula III, R^5 es H y R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN y R^2 y R^4 son OH.

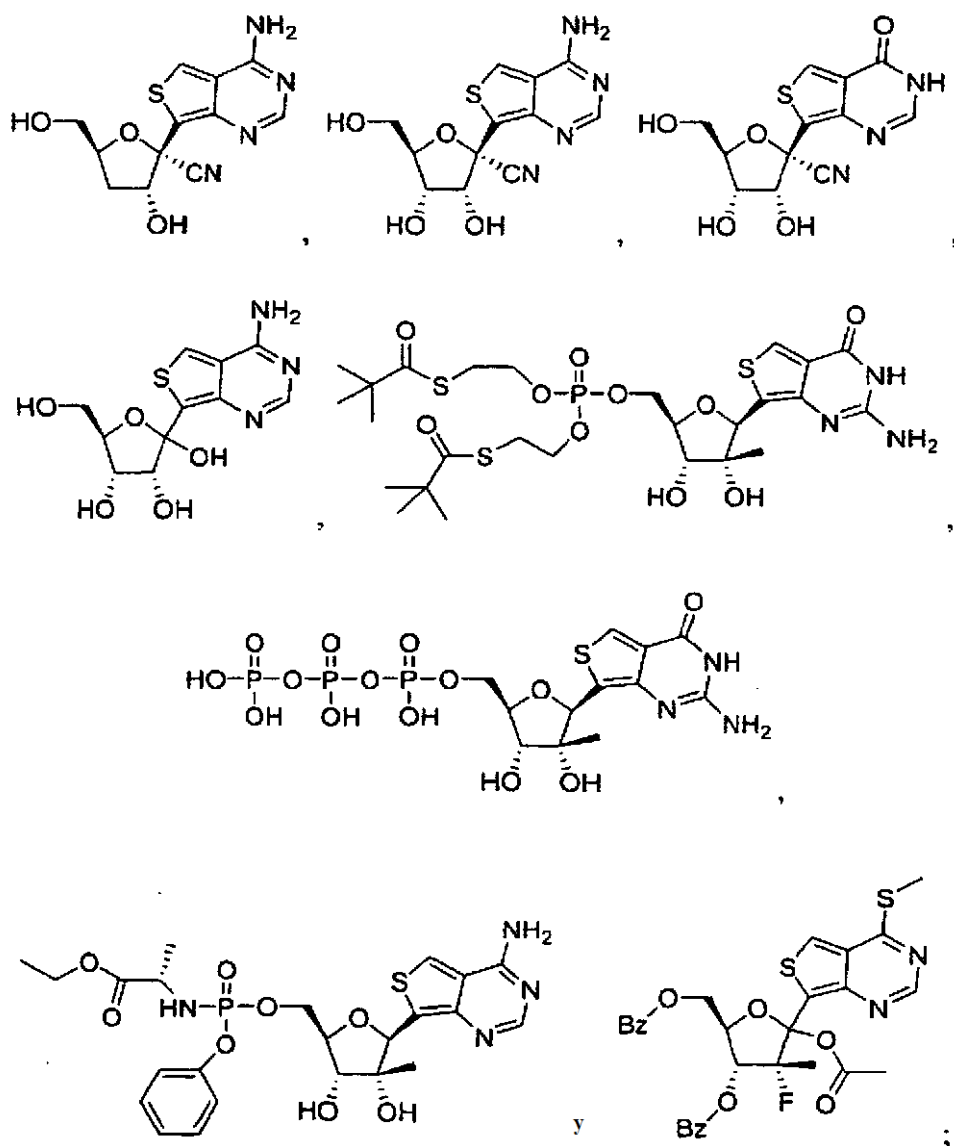
En una realización de Fórmula III, X^2 es S. En otro aspecto de esta realización, X^2 es S y R^{10} es H.

En una realización de Fórmula III, X^2 es S. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN y cada R^2 y R^4 es OH. En un aspecto preferido de esta realización, R^7 es H.

En otra realización preferida, R^8 es NH_2 y R^9 es H. En otra realización preferida, R^8 y R^9 son NH_2 . En otra realización preferida, R^8 es OH y R^9 es NH_2 .

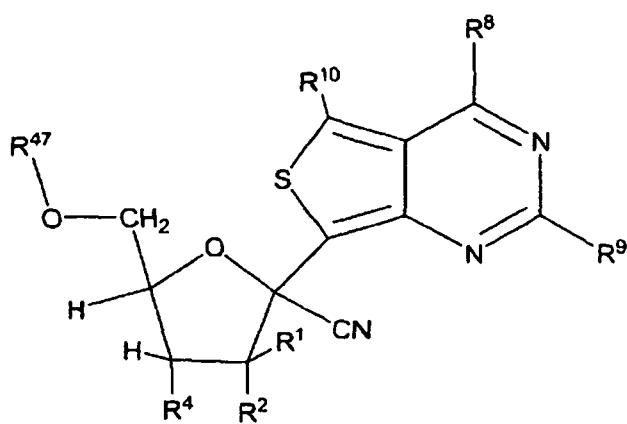
En otra realización, un compuesto de la invención se selecciona entre el grupo que consiste en





o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

Se proporciona un método para preparar un compuesto representado por la Fórmula IV:



Fórmula IV

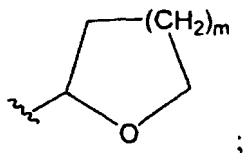
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde:

R^1 es H, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido, o arilalquilo (C_1-C_8);

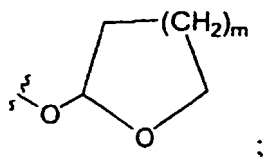
cada R^2 o R^4 son independientemente H, F o OR^{44} ;

cada R^{43} es independientemente alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo C_7-C_{20} , arilalquilo C_7-C_{20} sustituido, alcoxi (C_1-C_8), o alcoxi (C_1-C_8) sustituido;

cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



o cualesquiera dos de R^{44} o R^{47} , cuando se toman juntos son $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ o $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; cada R^{55} es independientemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$



cada R^{45} , R^{58} o R^{59} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo C_7-C_{20} o arilalquilo C_7-C_{20} sustituido;

cada R^{46} es independientemente arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} es O o CH_2 ;

cada m es 1 o 2;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

cada R^8 , R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ;

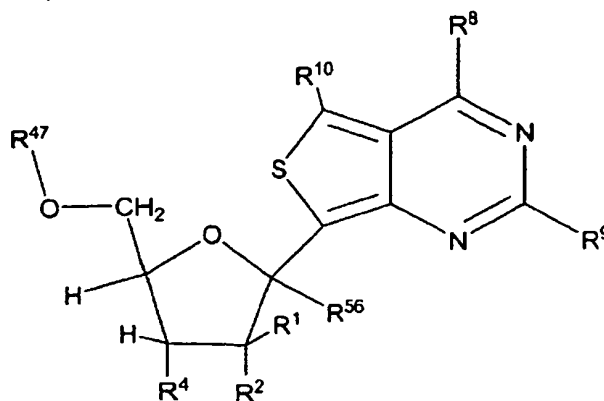
cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8) o $Si(R^{43})_3$; o R^{11} y R^{12} junto con un nitrógeno al cual se unen ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en donde cualquier átomo de carbono del anillo heterocíclico puede ser reemplazado opcionalmente con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; o R^{11} y R^{12} tomados juntos son $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

en donde cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} o R^{12} es independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y en donde el uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada uno de los alquilo (C_1-C_8), es opcionalmente

reemplazado con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$;

que comprende:

(a) proporcionar un compuesto de Fórmula V



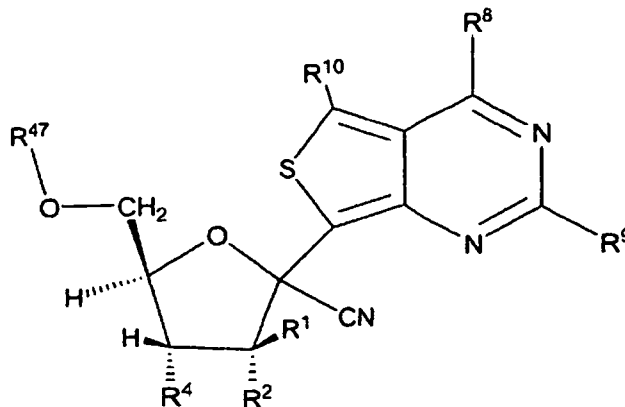
Fórmula V

en donde R^{56} es OH, $-OC(O)OR^{58}$ o $-OC(O)R^{58}$;

(b) tratar el compuesto de Fórmula V con un reactivo de cianuro y un ácido de Lewis; para formar de esta forma el compuesto de Fórmula V.

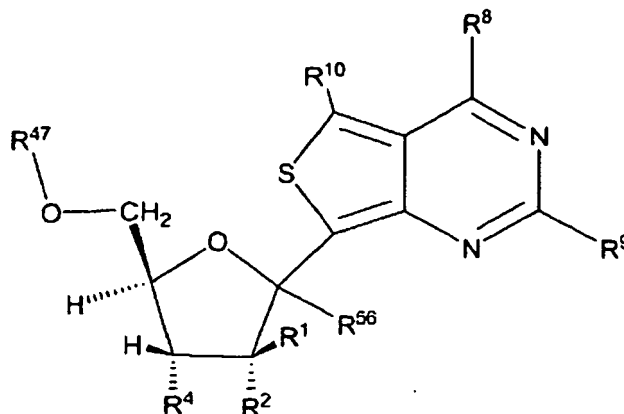
5 Los compuestos de Fórmula IV son útiles para la preparación de los compuestos antivirales de Fórmula I.

En una realización del método, el compuesto de Fórmula IV es la fórmula IVb



Fórmula IVb

y el compuesto de Fórmula V es la Fórmula Vb:



Típicamente, el método para preparar los compuestos de Fórmula IVb a partir de la Fórmula Vb, se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado a una temperatura de aproximadamente -78 a 80°C durante aproximadamente 10 minutos hasta 24 horas. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen CH_2Cl_2 , acetonitrilo, $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ u otros disolventes de halocarbono. Más típicamente, el método se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -10 hasta aproximadamente 65°C durante aproximadamente 10 minutos hasta 4 horas. La proporción en mol del compuesto de Fórmula Vb al reactivo de cianuro es de aproximadamente 1:1 a 1:10, más típicamente de aproximadamente 1:2 a 1:6. La proporción de mol de un compuesto de Fórmula Vb al ácido de Lewis es de aproximadamente 1:0,1 hasta aproximadamente 1:10, más típicamente de aproximadamente 1:0.7 hasta aproximadamente 1:6.

Típicamente, pero no de manera limitante, los reactivos de cianuro comprenden $(R^{43})_3\text{SiCN}$, $R^{45}\text{C(O)CN}$, y $R^{43}\text{C(O)CN}$, en donde R^{43} y R^{45} se definen tal como se describió anteriormente. Un reactivo de cianuro preferido es $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. Otro reactivo de cianuro preferido es $R^{43}\text{C(O)CN}$ en donde R^{43} es alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$) sustituido.

La conversión de los compuestos de Fórmula Vb a un compuesto de Fórmula IVb, se promueve a través de ácidos de Lewis. Muchos ácidos de Lewis pueden promover esta conversión incluyendo muchos de los que están comercialmente disponibles. Los ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis que comprenden boro que son adecuados para promover esta conversión, son éteratos de trifluoruro de boro de éteres metílicos, etílicos, propílicos y butílicos; éterato de metilo de trifluoruro-terc-butílico de boro; trifluoruro de boro y complejo de sulfuro de metilo de trifluoruro de

boro. Los ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis que comprenden grupos trialquilsililos que son adecuados para promover esta conversión, son trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, otros polifluoroalquilsulfonatos de trimetilsililo, trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo y trifluorometanosulfonato de trietilsililo. Los ejemplos no limitantes adicionales de ácidos de Lewis adecuados para formular esta conversión son TiCl_4 , AlCl_3 , ZnCl_2 , ZnI_2 , SnCl_4 , InCl_3 , $\text{Sc}(\text{trifluorometanosulfonato})_3$, trifluorometanosulfonato de plata, trifluorometanosulfonato de zinc, trifluorometanosulfonato de magnesio, triflato de talio, trifluorometanosulfonato de lantano, trifluorometanosulfonato de indio(III), trifluorometanosulfonato de cerio(IV), trifluorometanosulfonato de erbio(III), trifluorometanosulfonato de gadolinio(III), trifluorometanosulfonato de lutetio(III), trifluorometanosulfonato de neodimio(III), trifluorometanosulfonato de praseodimio(III), trifluorometanosulfonato de samario(III), trifluorometanosulfonato de terbio(III), trifluorometanosulfonato de disprosio(III), trifluorometanosulfonato de europio, trifluorometanosulfonato de holmio(III), trifluorometanosulfonato de tulio(III), trifluorometanosulfonato de itrio(III), sal de níquel de ácido trifluorometanosulfónico, trifluorometanosulfonato de hafnium, trifluorometanosulfonato de bismuto(III), trifluorometanosulfonato de galio(III), trifluorometanosulfonato de cerio(III), trifluorometanosulfonato de iterbio(III), trifluorometanosulfonato de telurio(IV), trifluorometanosulfonato de zirconio(IV), trifluorometanosulfonato de bismuto, trifluorometanosulfonato de hierro(II), $\text{Sn}(\text{trifluorometanosulfonato})_2$, InBr_3 , AuCl_3 , arcillas de montmorililita, $\text{Cu}(\text{trifluorometanosulfonato})_2$, trifluorometanosulfonato de vanadilo, y complejos salen de Ti y Vn (Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771). En una realización preferida, el ácido de Lewis es trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. En otra realización preferida, el ácido de Lewis es trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y el rendimiento de compuesto de Fórmula Vb es 50% o más. En otra realización preferida, el ácido de Lewis es trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y el rendimiento del compuesto de Fórmula IVb es del 70% o más. En otra realización preferida, el ácido de Lewis es trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y el rendimiento del compuesto de Fórmula IVb es 90% o más.

En otra realización del método para preparar un compuesto de Fórmula IVb, R^{56} de Fórmula Vb es OH. Los aspectos independientes adicionales de esta realización son:

- (a) R^1 es H. R^1 es CH_3 .
- (b) R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .
- (c) R^9 es H. R^9 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^9 es SR^{11} .
- (d) R^2 es OR^{44} . R^2 es F. Cada R^4 y R^2 son independientemente OR^{44} . R^2 es OR^{44} y R^2 es F. R^4 es OR^{44} , R^2 es F y R^{44} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^4 es OR^{44} , R^{2b} es F y R^{44} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} , en donde cada R^{44} es independientemente $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y cada R^{46} es independientemente fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} , en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{R}^{59})_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^4 es OR^{44} en donde R^{44} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, R^{46} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F. R^4 es H.
- (e) R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido.
- R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 . R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo, R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} , en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} , en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} , en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F.
- (f) El reactivo de cianuro es $(\text{R}^{43})_3\text{SiCN}$. El reactivo de cianuro es $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$. El reactivo de cianuro es $\text{R}^{45}\text{C}(\text{O})\text{CN}$. El reactivo de cianuro es $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$. El reactivo de cianuro es $\text{R}^{43}\text{C}(\text{O})\text{CN}$, en donde R^{43} es alcoxi (C_1-C_8) o alcoxi (C_1-C_8) sustituido.
- (g) El ácido de Lewis comprende boro. El ácido de Lewis comprende BF_3 o BCl_3 . El ácido de Lewis es $\text{BF}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BF}_3-\text{S}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BCl}_3-\text{O}(\text{R}^{53})_2$ o $\text{BCl}_3-\text{S}(\text{R}^{53})_2$ en donde cada R^{53} es independientemente alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo

C₂-C₂₀ sustituido, arilalquilo C₇-C₂₀, o arilalquilo C₇-C₂₀ sustituido; en donde cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈) de cada R⁵³ es independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada alquilo (C₁-C₈) es opcionalmente reemplazado con -O- o -S(O)_n-; o dos R⁵³ cuando se toman juntos con el oxígeno al cual se unen ambos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde un átomo de carbono del anillo heterocíclico puede ser reemplazado opcionalmente con -O- o -S(O)_n-. El ácido de Lewis es BF₃-O(R⁵³); y R⁵³ es alquilo (C₁-C₈). El ácido de Lewis comprende R⁵⁷S(O)₂OSi(R⁴³)₃ en donde R⁵⁷ es sustituido con dos o más halógenos y es alquilo (C₁-C₈) o alquilo (C₁-C₈) sustituido. El ácido de Lewis es R⁵⁷S(O)₂OSi(CH₃)₃ y R⁵⁷ es alquilo (C₁-C₈) sustituido con tres o más fluoros. El ácido de Lewis es trimetilsililtriflato. El ácido de Lewis comprende un metal de transición o sal del mismo. El ácido de Lewis comprende titanio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende TiCl₄. El ácido de Lewis comprende una lantanida o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende escandio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende vanadio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende estaño o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende SnCl₄. El ácido de Lewis comprende zinc o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende ZnCl₂. El ácido de Lewis comprende samario o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende níquel o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende cobre o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende aluminio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende oro o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de zinc. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de indio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de escandio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de itrio(III).

En otra realización del método para preparar un compuesto de Fórmula IVb, R¹⁶ de Fórmula Vb es -OC(O)R⁵⁸ o -OC(O)OR⁵⁸. Los aspectos independientes adicionales de esta realización son:

- (a) R¹ es H. R¹ es CH₃.
- (b) R⁸ es NR¹¹R¹². R⁸ es OR¹¹. R⁸ es SR¹¹.
- (c) R⁹ es H. R⁹ es NR¹¹R¹². R⁹ es SR¹¹.
- (d) R² es OR⁴⁴. R² es F. Cada R⁴ y R² son independientemente OR⁴⁴. R² es OR⁴⁴ y R² es F. R⁴ es OR⁴⁴, R² es F y R⁴⁴ es C(O)R⁴⁵. R⁴ es OR⁴⁴, R^{2b} es F y R⁴⁴ es C(O)R⁴⁵, en donde R⁴⁵ es fenilo o fenilo sustituido. R² es OR⁴⁴ en donde R⁴⁴ es C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ y R⁴⁶ es fenilo o fenilo sustituido. R² es OR⁴⁴ en donde R⁴⁴ es CH₂R⁴⁶ y R⁴⁶ es fenilo. R² es OR⁴⁴ en donde R⁴⁴ es CH₂R⁴⁶ y R⁴⁶ es fenilo sustituido. Cada R⁴ y R² es OR⁴⁴, en donde cada R⁴⁴ es independientemente C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ y R⁴⁶ es fenilo o fenilo sustituido. Cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde cada R⁴⁴ es CH₂R⁴⁶ y R⁴⁶ es fenilo. Cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde cada R⁴⁴ es CH₂R⁴⁶ y cada R⁴⁶ es independientemente fenilo sustituido. Cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -C(R⁵⁹)₂-. Cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -C(CH₃)₂-. Cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -CH(R⁵⁹)-. Cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -CH(R⁵⁹)-, en donde R⁵⁹ es fenilo o fenilo sustituido. R⁴ es OR⁴⁴ en donde R⁴⁴ es C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, R⁴⁶ es fenilo o fenilo sustituido y R² es F. R⁴ es H.
- (e) R⁴⁷ es C(O)R⁴⁵. R⁴⁷ es C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ y R⁴⁶ es fenilo o fenilo sustituido. R⁴⁷ es CH₂R⁴⁶ y R⁴⁶ es fenilo. R⁴⁷ es CH₂R⁴⁶ y R⁴⁶ es fenilo sustituido. R⁴⁷ es C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ y cada R⁴⁵ y R⁴⁶ es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R⁴⁷ es Si(R⁴³)₃. R⁴⁷ es Si(R⁴³)₂(*t*-butilo) en donde cada R⁴³ es CH₃. R⁴⁷ es Si(R⁴³)₂(*t*-butilo) en donde cada R⁴³ es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R⁴⁷ es tetrahidro-2H-piran-2-ilo. R⁴⁷ es C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ en donde cada R⁴⁵ y R⁴⁶ es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R⁴ y R² es OR⁴⁴, en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -C(CH₃)₂-. R⁴⁷ es Si(R⁴³)₃ y cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -C(CH₃)₂-. R⁴⁷ es Si(R⁴³)₂(*t*-butilo) en donde cada R⁴³ es CH₃ y cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -C(CH₃)₂-. R⁴⁷ es Si(R⁴³)₂(*t*-butilo) en donde cada R⁴³ es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -C(CH₃)₂-. R⁴⁷ es tetrahidro-2H-piran-2-ilo y cada R⁴ y R² es OR⁴⁴, en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -C(CH₃)₂-. R⁴⁷ es C(O)R⁴⁵ y cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -C(CH₃)₂-. R⁴⁷ es C(R⁴⁵)₂R⁴⁶ en donde cada R⁴⁵ y R⁴⁶ es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R⁴ y R² es OR⁴⁴, en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -CH(R⁵⁹)-, en donde R⁵⁹ es fenilo o fenilo sustituido. R⁴⁷ es Si(R⁴³)₃ y cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -CH(R⁵⁹)-, en donde R⁵⁹ es fenilo o fenilo sustituido. R⁴⁷ es Si(R⁴³)₂(*t*-butilo) en donde cada R⁴³ es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R⁴ y R² es OR⁴⁴, en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -CH(R⁵⁹)-, en donde R⁵⁹ es fenilo o fenilo sustituido. R⁴⁷ es tetrahidro-2H-piran-2-ilo y cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -CH(R⁵⁹)-, en donde R⁵⁹ es fenilo o fenilo sustituido. R⁴⁷ es C(O)R⁴⁵ y cada R⁴ y R² es OR⁴⁴ en donde los dos R⁴⁴ tomados juntos son -CH(R⁵⁹)-, en donde R⁵⁹ es fenilo o fenilo sustituido. R⁴⁷ es C(O)R⁴⁵ en donde R⁴⁵ es fenilo o fenilo sustituido y R² es F.
- (f) El reactivo de cianuro es (R⁴³)₃SiCN. El reactivo de cianuro es (CH₃)₃SiCN. El reactivo de cianuro es R⁴⁵C(O)CN. El reactivo de cianuro es R⁴³C(O)CN. El reactivo de cianuro es R⁴³C(O)CN en donde R⁴³ es alcoxi (C₁-C₈) o alcoxi (C₁-C₈) sustituido.
- (g) El ácido de Lewis comprende boro. El ácido de Lewis comprende BF₃ o BCl₃. El ácido de Lewis es BF₃-O(R⁵³)₂, BF₃-S(R⁵³)₂, BCl₃-O(R⁵³)₂ o BCl₃-S(R⁵³)₂ en donde cada R⁵³ es independientemente alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido o, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ sustituido, arilalquilo C₇-C₂₀, o arilalquilo C₇-C₂₀ sustituido; en donde cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈) de cada R⁵³ es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y en donde uno o más de los átomos

de carbono no terminales de cada alquilo (C_1-C_8) es reemplazado opcionalmente con $-O-$ o $-S(O)_n-$; o dos R^{53} cuando se toman juntos con el oxígeno al cual se unen ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en donde un átomo de carbono del anillo heterocíclico puede ser reemplazado opcionalmente con $-O-$ o $-S(O)_n-$. El ácido de Lewis es $BF_3-O(R^{53})_2$ y R^{53} es alquilo (C_1-C_8). El ácido de Lewis comprende $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$ en donde R^{57} es sustituido con dos o más halógenos y es alquilo (C_1-C_8) o alquilo (C_1-C_8) sustituido. El ácido de Lewis es $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$ y R^{57} es alquilo (C_1-C_8) sustituido con tres o más fluoros. El ácido de Lewis es trimetilsililtriflato. El ácido de Lewis comprende un metal de transición o sal del mismo. El ácido de Lewis comprende titanio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende $TiCl_4$. El ácido de Lewis comprende a lantánido o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende escandio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende vanadio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende estaño o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende $SnCl_4$. El ácido de Lewis comprende zinc o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende $ZnCl_2$. El ácido de Lewis comprende samario o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende níquel o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende cobre o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende aluminio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende oro o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de zinc. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de indio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de escandio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de itrio(III).
(i) R^{58} es alquilo (C_1-C_8) o alquilo (C_1-C_8) sustituido. R^{58} es alquilo (C_1-C_8). R^{58} es metilo.

Se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula Vb en donde R^{56} es $-OC(O)R^{58}$ o $OC(O)OR^{58}$, que comprende:

- (c) proporcionar un compuesto de Fórmula Vb en donde R^{56} es OH; y
(d) tratar el compuesto de Fórmula Vb en donde R^{56} es OH con $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ en donde Y se selecciona de halógeno, ciano, imidazol-1-ilo; pirazol-1-ilo, $-O-C(O)R^{58}$ o $-O-C(O)OR^{58}$;

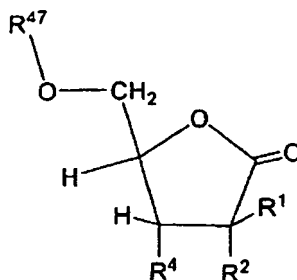
para formar de esta manera un compuesto de Fórmula Vb en donde R^{56} es $-OC(O)R^{58}$ o $OC(O)OR^{58}$.

En una realización del método para preparar un compuesto de Fórmula Vb, en donde R^{56} es $-OC(O)R^{58}$ o $OC(O)OR^{58}$, la proporción del mol del compuesto de Fórmula Vb en donde R^{56} es OH a $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ es de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:10, preferentemente de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:6.5. Típicamente, el compuesto de Fórmula Vb en donde R^{56} es OH se trata con $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ en un disolvente aprótico tal como, pero sin limitarse a, piridina, THF o éter a una temperatura de aproximadamente -30 hasta aproximadamente $125^\circ C$ durante aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 24 horas. En un aspecto de esta realización, Y es halógeno. En otro aspecto de esta realización, Y es Cl. En otro aspecto de esta realización, Y es ciano. En otro aspecto de esta realización, Y es imidazol-1-ilo. En otro aspecto de esta realización, Y es pirazol-3-ilo. En otro aspecto de esta realización, Y es $-O-C(O)R^{58}$. En otro aspecto de esta realización, Y es $-O-C(O)OR^{58}$. En otro aspecto de esta realización, R^{58} es alquilo C_1-C_6 . En otro aspecto de esta realización, R^{58} es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^{58} es C_1-C_6 alquilo e Y es $-O-C(O)R^{58}$. En otro aspecto de esta realización, R^{58} es CH_3 e Y es $-O-C(O)R^{58}$.

La reacción del compuesto de Fórmula Vb en donde R^{56} es OH con $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ puede catalizarse o acelerarse en la presencia de una base adecuada. Los ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen trietilamina, di-isopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, DBU, NaH y KH. La proporción del mol de $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ a la base típicamente es de aproximadamente 1:1 a 1:4.

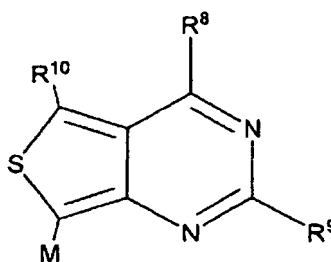
Se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula V en donde R^{56} es OH, el método comprende:

- (e) proporcionar un compuesto de Fórmula VI:



Fórmula VI

- (f) tratar el compuesto de Fórmula VI con un compuesto organometálico de Fórmula VII:

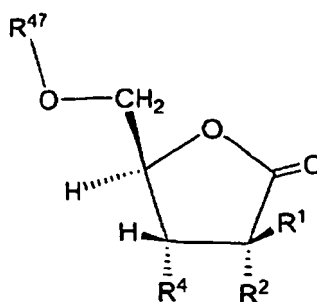


Fórmula VII

en donde M es MgX^3 o Li y X^3 es halógeno;

5 para formar de esta manera un compuesto de Fórmula V en donde R^{56} es OH.

En otra realización del método para preparar un compuesto de Fórmula V en donde R^{56} es OH, el compuesto de Fórmula V es Formula Vb en donde R^{56} es OH y el compuesto de Fórmula VI es un compuesto de Fórmula VIb:



Fórmula VIb

Los aspectos independientes adicionales de esta realización son:

(a) R^1 es H. R^1 es CH_3 .

(b) R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .

(c) R^9 es H. R^9 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^9 es SR^{11} .

(d) R^2 es OR^{44} . R^2 es F. Cada R^4 y R^2 son independientemente OR^{44} . R^2 es OR^{44} y R^2 es F. R^4 es OR^{44} , R^2 es F y R^{44} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^4 es OR^{44} , R^{2b} es F y R^{44} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es independientemente $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y cada R^{46} es fenilo independientemente sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{R}^{59})_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^4 es OR^{44} en donde R^{44} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, R^{46} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F. R^4 es H.

(e) R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido.

R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 . R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo. R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en

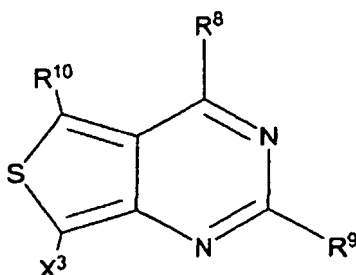
donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$, en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F.

- 5 En otra realización del método para preparar un compuesto de Fórmula Vb en donde R^{56} es OH, el compuesto de Fórmula VII comprende los siguientes aspectos independientes:

- (a) R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .
 (b) R^9 es H. R^9 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^9 es SR^{11} .
 10 (c) Cada R^{11} o R^{12} es independientemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{C}(=\text{O})$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{S}(\text{O})_n$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$; o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al cual ambos se unen forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; o R^{11} y R^{12} tomados juntos son $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2$. Cada R^{11} y R^{12} es independientemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$). Cada R^{11} y R^{12} es independientemente $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$. Cada R^{11} o R^{12} es independientemente $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ en donde al menos dos de R^{43} son CH_3 o fenilo. Cada R^{11} o R^{12} es independientemente $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Cada R^{11} y R^{12} de $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ es independientemente seleccionado de $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ o R^{11} y R^{12} de $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ tomados juntos son $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2$. Cada R^{11} y R^{12} de $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ es independientemente seleccionado de $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ o R^{11} y R^{12} de $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ tomados juntos son $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2$; y cada R^{43} es metilo.
 15 (d) M es MgX^3 . M es Li.
 20 Típicamente, el método para preparar un compuesto de Fórmula Vb en donde R^{56} es OH se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado a una temperatura de aproximadamente -100 hasta aproximadamente 50°C durante aproximadamente 5 minutos a 24 horas. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter. Más típicamente, el disolvente adecuado es THF y la temperatura preferida es de aproximadamente -78 a 0°C . La proporción molar del compuesto de Fórmula VII al compuesto de Fórmula VIb es de aproximadamente
 25 1:2 a 2:1; preferentemente aproximadamente 1:1.

Se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula VII en donde M es MgX^3 o Li y X^3 es halógeno, el método comprende:

- 30 (g) proporcionar un compuesto de Fórmula VIII:



Fórmula VIII

en donde X^3 es Cl, Br o I y

- 35 (h) tratar el compuesto de Fórmula VIII con un reactivo organometálico que comprende un compuesto de organomagnesio u organolitio;

para formar de esta manera un compuesto de Fórmula VII. En otra realización, el método para preparar un compuesto de Fórmula VII de un compuesto de Fórmula VIII comprende los siguientes aspectos independientes,

- 40 (a) R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .
 (b) R^9 es H. R^9 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^9 es SR^{11} .
 (c) Cada R^{11} o R^{12} es independientemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{C}(=\text{O})$ ($\text{C}_1\text{-C}_8$)alquilo, $-\text{S}(\text{O})_n$ alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$; o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al cual se unen ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; o R^{11} y R^{12} tomados juntos son $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2$. Cada R^{11} o R^{12} es independientemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$). Cada R^{11} o R^{12} es independientemente $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$. Cada R^{11} o R^{12} es independientemente $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ en donde al menos dos de R^{43} son CH_3 o fenilo. Cada R^{11} o R^{12} es independientemente $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Cada R^{11} y R^{12} de $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ es independientemente seleccionado de $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ o R^{11} y R^{12} de $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ tomados juntos son $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2$. Cada R^{11} y R^{12} de $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ es independientemente seleccionado de $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ o R^{11} y R^{12} de $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ tomados juntos son $-\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{X}^{42})_m\text{Si}(\text{R}^{43})_2$; y cada R^{43} es metilo.
 45 (d) X^3 es Cl. X^3 es Br. X^3 es I.
 50

En otra realización, el método para preparar un compuesto de Fórmula VII tratando un compuesto de Fórmula VIII con un reactivo organometálico comprende el uso de un compuesto organomagnesio. Típicamente, la reacción de transmetalación se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado a una temperatura de aproximadamente -78 hasta aproximadamente 50°C durante aproximadamente 5 minutos hasta 24 horas. Los ejemplos no limitantes de

disolventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter. En una realización, la proporción del mol del compuesto de Fórmula VIII al compuesto de organomagnesio es aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3, preferentemente aproximadamente 1:2. En una realización, el compuesto de organomagnesio comprende un cloruro, bromuro o yoduro de alquilmagnesio. En otra realización, el compuesto de organomagnesio comprende cloruro de 2-propilmagnesio. En una realización, el compuesto de organomagnesio comprende un cloruro, bromuro o yoduro de alquilmagnesio y cloruro de litio. En otra realización, el compuesto de organomagnesio comprende cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en una proporción de aproximadamente a 1:1 mol. En una realización preferida, el compuesto de organomagnesio comprende cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en una proporción molar de 1:1 y el X^3 de Fórmula VIII es Br o I.

En otra realización, el método para preparar un compuesto de Fórmula VII, mediante tratamiento de un compuesto de Fórmula VIII con un reactivo organometálico, el compuesto de Fórmula VIII puede ser tratado con más de un compuesto de organomagnesio. Este procedimiento puede ser preferido con el compuesto de Fórmula VIII comprende un sustituyente con un hidrógeno ácido. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes con hidrógenos ácidos son NH_2 , OH, SH, NH(alquilo C_1-C_6) y similares. Un experto en la materia reconocerá que el grupo de hidrógeno ácido del sustituyente del compuesto de Fórmula VIII consumirá un equivalente de la molécula del compuesto de organomagnesio. El compuesto del organomagnesio consumido, puede ser diferente del compuesto de organomagnesio que produce la reacción de transmetalación. Por ejemplo, no a manera de limitación, el tratamiento del compuesto de Fórmula VIII con aproximadamente un equivalente en mol de cloruro de metilmagnesio, puede neutralizar un hidrógeno ácido de un sustituyente NH(alquilo C_1-C_6), OH, o SH, formando una sal de magnesio y el grupo X^3 (grupo Cl, Br, o I) del compuesto de Fórmula VIII puede ser transmetalado con otro compuesto de organomagnesio tal como cloruro de 2-propilmagnesio o cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio. En forma similar, si están presentes hidrógenos de ácidos adicionales, se puede requerir una cantidad aproximadamente equivalente adicional del compuesto de organomagnesio, para neutralizar cada hidrógeno ácido adicional, por ejemplo, cada sustituyente NH_2 adicional puede requerir aproximadamente dos equivalentes adicionales del compuesto de organomagnesio. Típicamente, las reacciones de transmetalación de este aspecto se llevan a cabo en un disolvente aprótico adecuado a una temperatura de aproximadamente -78 hasta aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 5 minutos hasta 24 horas. Los ejemplos sin limitación de disolventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter.

En una realización, el compuesto de Fórmula VII se prepara tratando el compuesto de Fórmula VIII con aproximadamente un equivalente de mol de un primer compuesto de organomagnesio de cada hidrógeno ácido en un sustituyente seguido de tratamiento con un segundo compuesto de organomagnesio para transmetalar el grupo X^3 de Fórmula VIII. En otro aspecto similar, la proporción molar del primer compuesto de organomagnesio a cada hidrógeno ácido de un sustituyente de la molécula de Fórmula VIII es de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:1,4 y la proporción del mol del segundo compuesto de organomagnesio al compuesto de Fórmula VIII es de aproximadamente 1:0,8 hasta aproximadamente 1:2. En otro aspecto de esta realización, el primer compuesto de organomagnesio comprende un cloruro, bromuro o yoduro de alquilmagnesio. En otro aspecto de esta realización, el primer compuesto de organomagnesio comprende cloruro de metilmagnesio. En otro aspecto de esta realización, el segundo compuesto de organomagnesio comprende un cloruro, bromuro o yoduro de alquilmagnesio. En otro aspecto de esta realización, el segundo compuesto de alquilmagnesio comprende cloruro de 2-propilmagnesio. En otro aspecto de esta realización, el segundo compuesto de organomagnesio comprende un cloruro, bromuro o yoduro de alquilmagnesio y cloruro de litio. En otro aspecto de esta realización, el segundo compuesto de organomagnesio es un cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en una proporción molar de 1:1. En un aspecto preferido de esta realización, el primer compuesto de organomagnesio es cloruro de metilmagnesio y el segundo compuesto de organomagnesio comprende cloruro de 2-propilmagnesio. En otro aspecto preferido de esta realización el primer compuesto de organomagnesio es cloruro de metilmagnesio y el segundo compuesto de organomagnesio es cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en una proporción molar de 1:1. En otro aspecto preferido de esta realización el primer compuesto de organomagnesio es cloruro de metilmagnesio, el segundo compuesto de organomagnesio es cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en de aproximadamente una proporción molar de 1:1, y el X^3 de Fórmula VIII es Br o I. En otro aspecto preferido de esta realización del primer compuesto de organomagnesio es cloruro de metilmagnesio, el segundo compuesto de organomagnesio es cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en una proporción molar de aproximadamente 1:1, el X^3 de Fórmula VIII es Br o I y R^8 es NH_2 .

Las sales de magnesio de los sustituyentes de Fórmula VIII descritas anteriormente, se pueden convertir en una forma protegida del sustituyente tal como pero sin limitarse a, sustituyente protegido con sililo. En forma subsecuente, el grupo X^3 (grupo Cl, Br, o I) del compuesto de Fórmula VIII se puede transmetalar con el mismo compuesto de organomagnesio o uno diferente, tal como cloruro de propilmagnesio o cloruro de litio. En forma similar, si están presentes hidrógenos ácidos adicionales, se puede requerir una cantidad adicional aproximadamente equivalente del compuesto de prueba, para neutralizar cada hidrógeno ácido adicional, por ejemplo, cada sustituyente NH_2 adicional puede requerir aproximadamente dos equivalentes adicionales del compuesto de organomagnesio, y las sales de magnesio resultantes pueden ser convertidas al grupo de protección, tal como pero sin limitarse a grupos de protección de sililo. Los ejemplos no limitantes de los sustituyentes protegidos resultantes pueden ser $OSi(R^{43})_3$, $SSi(R^{43})_3$, $N[Si(R^{43})][alquilo\ C_1-C_6]$, $N[Si(R^{43})_2(CH_2)_2\ Si(R^{43})_2]$ y $N[Si(R^{43})_3]_2$. Todos de dichos intermedios con sustituyentes protegidos están dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos no limitantes de reactivos de sililación para convertir la sal de magnesio intermedia de los sustituyentes a sustituyentes protegidos incluyen

$X^3Si(R^{43})_3$, $X^3Si(R^{43})_2(CH_2)_2Si(R^{43})_2X^3$ y $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$; más específicamente $ClSi(R^{43})_3$, $ClSi(R^{43})_2(CH_2)_2Si(R^{43})_2Cl$ y $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$; y lo más específicamente $ClSi(CH_3)_3$, $ClSi(CH_3)_2(CH_2)_2Si(CH_3)_2Cl$ y $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$. Estos reactivos de sililación pueden estar presentes antes de la adición del agente organometálico inicial si la temperatura de reacción es lo suficientemente controlada, o se pueden añadir después de la conversión del sustituyente a la sal de magnesio. Típicamente la conversión de los sustituyentes protegidos se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado a una temperatura de -78 hasta aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 5 minutos hasta 24 horas. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter.

En una realización, el compuesto de Fórmula VII se prepara tratando el compuesto de Fórmula VIII que comprende sustituyentes con hidrógenos ácidos con aproximadamente un mol equivalente de un primer compuesto de organomagnesio para cada hidrógeno ácido en un sustituyente, tratamiento con aproximadamente 1-1.4 equivalentes del reactivo de grupo de protección de cada hidrógeno ácido, y el tratamiento con 1 a 2 equivalentes del mismo compuesto de organomagnesio o uno diferente para transmetalizar el grupo X^3 de Fórmula VIII.

En otra realización, el compuesto de Fórmula VII se prepara tratando una mezcla del compuesto de Fórmula VIII y aproximadamente 1-1.4 equivalentes del reactivo del grupo de protección por hidrógeno ácido en la fórmula VIII con aproximadamente 1 a 1.4 equivalentes un primer compuesto de organomagnesio para cada hidrógeno ácido en un sustituyente, seguido de tratamiento con 1 a 2 equivalentes del mismo compuesto de organomagnesio o uno diferente para transmetalizar el grupo X^3 de Fórmula VIII.

En otra realización, el compuesto de Fórmula VII se prepara tratando una mezcla de un compuesto de Fórmula y aproximadamente 1-1.4 equivalentes de reactivo de grupo protector por hidrógeno ácido en la Fórmula VIII con aproximadamente 1-1.4 equivalentes de un compuesto de organomagnesio para cada hidrógeno de ácido en un sustituyente y 1-2 equivalentes adicionales de compuesto de organomagnesio para transmetalizar el grupo X^3 de Fórmula VIII. En otro aspecto de esta realización, el X^3 de Fórmula VIII es Br o I y R^8 de Fórmula VIII es NH_2 .

En otra realización, el método para preparar un compuesto de Fórmula VII en M es Li comprende tratar un compuesto de Fórmula VIII con un compuesto de organolitio. Típicamente, la reacción de transmetalación se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado a una temperatura de aproximadamente -100 hasta aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 5 minutos hasta 24 horas. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen THF y éter. En un aspecto de esta realización, la proporción del mol del compuesto de Fórmula VIII al compuesto de organolitio es de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3, preferentemente aproximadamente 1:1.4. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende un compuesto de alquilitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende n-butillitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende iso-butillitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende terc-butillitio. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de organolitio comprende un compuesto de alquilitio y el X^3 de Fórmula VIII es Br o I.

En otra realización, en donde el compuesto de Fórmula VII se prepara tratando un compuesto de Fórmula VIII con un compuesto organolitio, el compuesto de Fórmula VIII puede tratarse con más de un mol equivalente del compuesto de organolitio. Este procedimiento puede ser preferido con el compuesto de Fórmula V está comprendido de un sustituyente con hidrógeno ácido. Los ejemplos no limitantes de los sustituyentes con hidrógenos ácidos son NH_2 , OH, SH, NH(alquilo C_1-C_6) y similares. Un experto en la materia reconocerá que el grupo de hidrógeno ácido del sustituyente del compuesto de Fórmula VIII consumirá un mol equivalente del compuesto de organolitio. Por ejemplo, pero no a manera de limitación, el tratamiento del compuesto de Fórmula V con aproximadamente un mol equivalente del compuesto de organolitio puede neutralizar un hidrógeno ácido de un sustituyente NH(alquilo C_1-C_6), OH, o SH formando una sal de litio y el grupo X^3 (grupo Cl, Br, o I) del compuesto de Fórmula VIII puede ser transmetalado con otro mol equivalente del compuesto de organolitio. En forma similar, si están presentes hidrógenos ácidos adicionales, se puede requerir una cantidad adicional aproximadamente equivalente del compuesto de organolitio, para neutralizar cada hidrógeno ácido adicional, por ejemplo cada sustituyente NH_2 puede ser aproximadamente dos equivalentes adicionales del compuesto de organolitio. Típicamente, las reacciones de transmetalación de este aspecto se llevan a cabo en un disolvente aprótico adecuado a una temperatura de aproximadamente -100 hasta aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 5 minutos hasta 24 horas. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter. En un aspecto de esta realización, la proporción molar del compuesto de organolitio a cada hidrógeno ácido en un sustituyente de una molécula de Fórmula VIII, es de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:1.4 y la proporción de molar de la cantidad adicional del compuesto de organolitio al compuesto de Fórmula VIII es de aproximadamente 1:0.8 hasta aproximadamente 1:1.4. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende un compuesto de alquilitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende n-butillitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende iso-butillitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende terc-butillitio. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de organolitio comprende un compuesto de (C_1-C_6) alquilitio y el X^3 de Fórmula VIII es Br o I.

Las sales de litio de los sustituyentes de Fórmula VIII descritos anteriormente se pueden convertir a una forma protegida del sustituyente, tal como, pero sin limitarse a, un sustituyente protegido con sililo. En forma subsecuente, el

grupo X^3 (grupo Cl, Br, o I) del compuesto de Fórmula VIII puede ser transmetalado con el mismo compuesto de organolitio o uno diferente. En forma similar, si están presentes hidrógenos ácidos adicionales, se puede requerir una cantidad aproximadamente equivalente, adicional del compuesto de organolitio para neutralizar cada hidrógeno ácido adicional, por ejemplo cada sustituyente NH_2 adicional puede requerir aproximadamente dos equivalentes adicionales de compuestos de organolitio, y las sales de litio resultante pueden ser convertidas a grupos de protección, tal como pero sin limitarse a grupos de protección de sililo. Los ejemplos no limitantes de los sustituyentes protegidos resultantes pueden ser $OSi(R^{43})_3$, $SSi(R^{43})_3$, $N[Si(R^{43})_3][alquilo\ C_1-C_6]$, $N[Si(R^{43})_2(CH_2)_2Si(R^{43})_2]$ y $N[Si(R^{43})_3]_2$. Todos de dichos intermedios con sustituyentes protegidos están dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos no limitantes de reactivos de sililación para convertir la sal de litio intermedia de los sustituyentes, a sustituyentes protegidos incluyen $X^3Si(R^{43})_3$, $X^3Si(R^{43})_2(CH_2)_2Si(R^{43})_2X^3$ y $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$; más específicamente $ClSi(R^{43})_3$, $ClSi(R^{43})_2(CH_2)_2Si(R^{43})_2Cl$ y $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$, y lo más específicamente $ClSi(CH_3)_3$, $ClSi(CH_3)_2(CH_2)_2Si(CH_3)_2Cl$ y $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$. Estos reactivos de sililación pueden estar presentes antes de la adición del agente nanometálico inicial, si la temperatura de reacción es lo suficientemente controlada o se pueden añadir después de la conversión del sustituyente a la sal del litio.

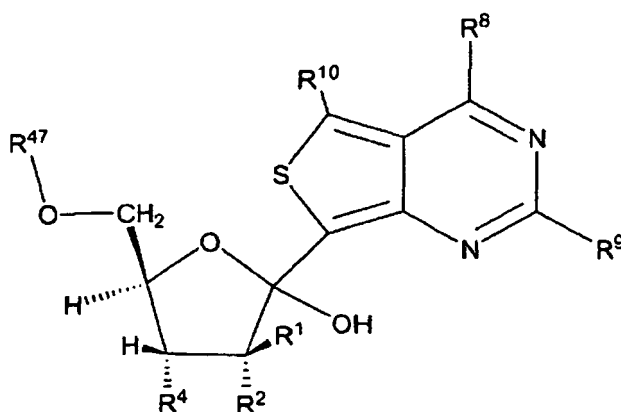
Típicamente, la conversión del sustituyente es de Fórmula VIII con hidrógenos ácidos a sustituyentes protegidos, se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado a una temperatura de aproximadamente -100 hasta aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 5 minutos hasta 24 horas. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter.

En una realización, el compuesto de Fórmula VII se prepara tratando el compuesto de Fórmula VIII que comprende sustituyentes con hidrógenos de ácido con aproximadamente 1 a 1,4 moles equivalentes de un compuesto de organolitio para cada hidrógeno de ácido en un sustituyente, el tratamiento con aproximadamente 1 a 1,4 equivalentes del reactivo del grupo de protección para cada hidrógeno de ácido, y el tratamiento con 1 a 1,4 equivalentes del mismo compuesto de organolitio o uno diferente para transmetalizar el grupo X^3 de Fórmula VIII.

En otra realización, el compuesto de Fórmula VII se prepara tratando una mezcla del compuesto de Fórmula VIII y aproximadamente 1 a 1,4 equivalentes del reactivo del grupo de protección por hidrógeno ácido en la fórmula VIII con aproximadamente 1 a 1,4 equivalentes de un primer compuesto de organolitio para cada hidrógeno de ácido en un sustituyente, seguido de tratamiento con 1 a 1,4 equivalentes del mismo compuesto de organolitio o uno diferente para transmetalizar el grupo X^3 de Fórmula VIII.

En otra realización, el compuesto de Fórmula VII se prepara tratando una mezcla del compuesto de Fórmula VIII y aproximadamente 1 a 4 equivalentes del reactivo de protección por hidrógeno ácido en la fórmula VIII en aproximadamente 1 a 1,4 equivalentes de un compuesto de organolitio por cada hidrógeno de ácido en un sustituyente y 1 a 1,4 equivalentes del compuesto de organolitio para transmetalizar el grupo X^3 de Fórmula VIII. En otro aspecto de esta realización, el X^3 de Fórmula VIII es Br o I. y R^8 de Fórmula VIII es NH_2 . En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende un compuesto de alquiltio. En otra realización, el compuesto de organolitio comprende *n*-butilitio. En otra realización, el compuesto de organolitio comprende *iso*-butilitio. En otra realización, el compuesto de organolitio comprende *terc*-butilitio. En una realización preferida, el compuesto de organolitio comprende un compuesto de (C_1-C_6) alquiltio y el X^3 de Fórmula VIII es Br o I. En otra realización, el reactivo del grupo de protección es un reactivo de sililación. En otra realización, el reactivo del grupo de protección es $X^3Si(R^{43})_3$ o $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$. En otra realización, el reactivo del grupo de protección es $ClSi(R^{43})_3$ o $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$. En otra realización, el reactivo del grupo de protección es $ClSi(CH_3)_3$ o $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$.

Se proporciona un compuesto útil para la síntesis de un compuesto anti-viral de Fórmula Ib representado por la Fórmula IX:



Fórmula IX

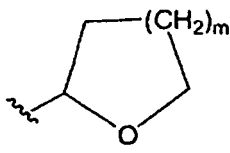
o una sal o éster aceptable del mismo; en donde:

R^1 es H, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_3-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, o arilalquilo (C_1-C_8);

5 cada R^2 o R^4 es independientemente H, F o OR^{44} ;

cada R^{43} es independientemente alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo C_7-C_{20} , arilalquilo C_7-C_{20} sustituido, alcoxi (C_1-C_8), o alcoxi (C_1-C_8) sustituido;

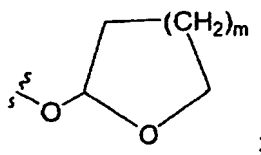
cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45}))_m-R^{55}$ o



10

o cualesquiera dos de R^{44} o R^{47} cuando se toman juntos son $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ o $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; cada R^{55} es independientemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $-OC(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$

o



15

cada R^{45} , R^{58} o R^{59} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo C_7-C_{20} o arilalquilo C_7-C_{20} sustituido;

cada R^{46} es independientemente arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

20

cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} es O o CH_2 ;

cada m es 1 o 2;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

25

en donde:

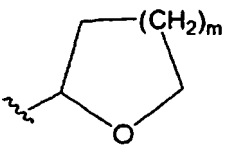
R^1 es H, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, o arilalquilo (C_1-C_8);

30

cada R^2 o R^4 es independientemente H, F o OR^{44} ;

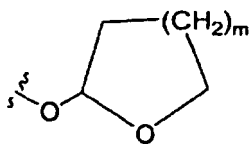
cada R^{43} es independientemente alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo C_7-C_{20} , arilalquilo C_7-C_{20} sustituido, alcoxi (C_1-C_8), o alcoxi (C_1-C_8) sustituido;

cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45}))_m-R^{55}$ o



35

o cualesquiera de dos de R^{44} o R^{47} cuando se toman juntos son $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ o $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; cada R^{55} es independientemente $-O-C(R^{45})_2R^{46}$, $-Si(R^{43})_3$, $C(O)OR^{45}$, $-OC(O)R^{45}$ o



40

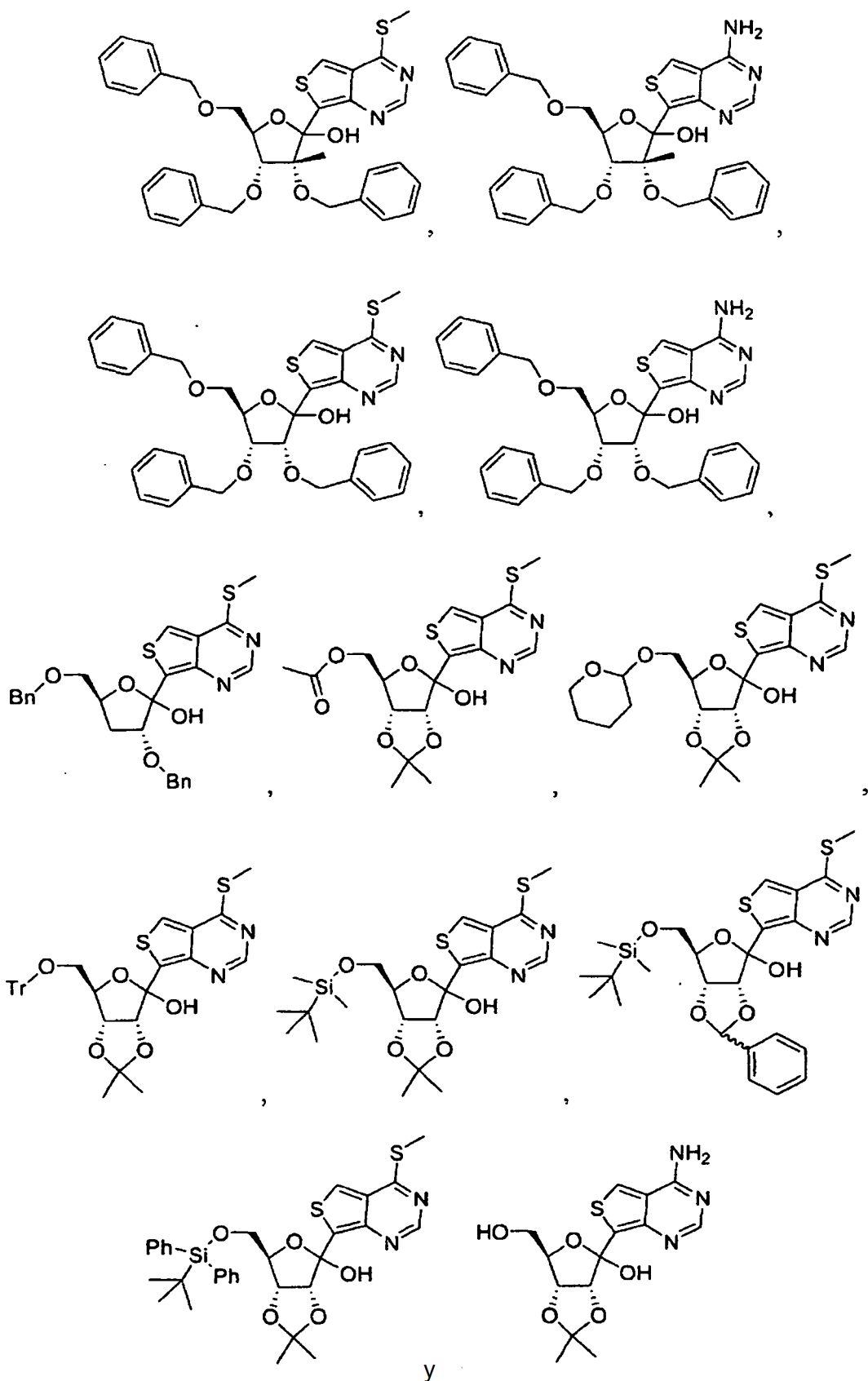
cada R^{45} , R^{58} o R^{59} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo C_7-C_{20} o arilalquilo C_7-C_{20} sustituido;

cada R^{46} es independientemente arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;
 cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;
 5 cada X^{42} es O o CH_2 ;
 cada m es 1 o 2;
 cada n es independientemente 0, 1 o 2;
 cada R^8 , R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} ,
 10 OR^{11} o SR^{11} ;
 cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8) o $Si(R^3)_3$, o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al cual se unen ambos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono del anillo heterocíclico puede ser reemplazado opcionalmente con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; o R^{11} y R^{12} tomados juntos son $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; y en donde cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{55} , R^{59} , R^{11} o R^{12} es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a ; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada alquilo (C_1-C_8) es opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^8-$.

Las realizaciones independientes de la fórmula IX son:

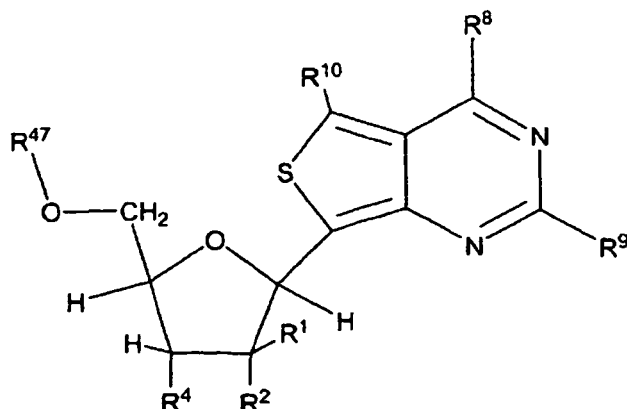
- (a) R^1 es H. R^1 es CH_3 .
 (b) R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .
 25 (c) R^9 es H. R^9 es $NR^{11}R^{12}$. R^9 es SR^{11} .
 (b) R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .
 (c) R^9 es H. R^9 es $NR^{11}R^{12}$. R^9 es SR^{11} .
 (d) R^2 es OR^{44} . R^2 es F. Cada R^4 y R^2 es independientemente OR^{44} . R^2 es OR^{44} y R^2 es F. R^4 es OR^{44} , R^2 es F y R^{44} es $C(O)R^{45}$. R^4 es OR^{44} , R^{2b} es F y R^{44} es $C(O)R^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es independientemente $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y cada R^{46} es independientemente fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde dos R^{44} tomados juntos son $-C(R^{59})_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^4 es OR^{44} en donde R^{44} es $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F. R^4 es H.
 30 (e) R^{47} es $C(O)R^{45}$. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_3$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 . R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $C(O)R^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $C(O)R^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde dos R^{44} tomados juntos forman $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $C(O)R^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F.
 50 (f) R^1 es H y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es H y R^8 es NH_2 . R^1 es CH_3 y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es CH_3 y R^8 es NH_2 . R^1 es H y R^9 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es H y R^9 es NH_2 . R^1 es H y R^9 es SR^{11} . R^1 es H y R^9 es SH. R^1 es H y R^9 es H. R^1 es CH_3 y R^9 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es CH_3 y R^9 es NH_2 . R^1 es CH_3 y R^9 es SR^{11} . R^1 es CH_3 y R^9 es SH. R^1 es CH_3 y R^9 es H.
 60 (g) R^1 es H y R^8 es OR^{11} . R^1 es H y R^8 es OH. R^1 es CH_3 y R^8 es OR^{11} . R^1 es CH_3 y R^8 es OH.
 (h) R^1 es H y R^8 es SR^{11} . R^1 es H y R^8 es SH. R^1 es CH_3 y R^8 es SR^{11} . R^1 es CH_3 y R^8 es SH.
 (i) R^1 es H, R^9 es H y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es H, R^9 es H y R^8 es NH_2 . R^1 es CH_3 , R^9 es H y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es CH_3 , R^9 es H y R^8 es NH_2 . R^1 es H, R^9 es $NR^{11}R^{12}$ y R^8 es NH_2 . R^1 es CH_3 , R^9 es $NR^{11}R^{12}$ y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es CH_3 , R^9 es $NR^{11}R^{12}$ y R^8 es NH_2 .
 65 (j) R^1 es H y R^8 y R^9 son independientemente SR^{11} . R^1 es CH_3 y R^8 y R^9 son independientemente SR^{11} .

En otra realización, el compuesto de Fórmula IX se selecciona del grupo que consiste en



una sal o éster del mismo.

Se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula X:



Fórmula X

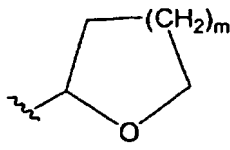
5 o una sal o éster aceptable del mismo; en donde:

R¹ es H, alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido, o arilalquilo (C₁-C₈);

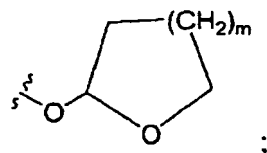
cada R² o R⁴ es independientemente H, F o OR⁴⁴;

10 cada R⁴³ es independientemente alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ sustituido, arilalquilo C₇-C₂₀, arilalquilo C₇-C₂₀ sustituido, alcoxi (C₁-C₈), o alcoxi (C₁-C₈) sustituido;

cada R⁴⁴ o R⁴⁷ es independientemente -C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, Si(R⁴³)₃, C(O)R⁴⁵, C(O)OR⁴⁵, -(C(R⁴⁵)₂)_m-R⁵⁵ o



15 o cualquiera dos de R⁴⁴ o R⁴⁷ cuando se toman juntos son -C(R⁴⁵)₂-, -C(O)- o -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-; cada R⁵⁵ es independientemente -O-C(R⁴⁵)₂R⁴⁶, -Si(R⁴³)₃, -OC(O)OR⁴⁵, -OC(O)R⁴⁵ o



20 cada R⁴⁵, R⁵⁸ o R⁵⁹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ sustituido, arilalquilo C₇-C₂₀ o arilalquilo C₇-C₂₀ sustituido;

cada R⁴⁶ es independientemente arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 cada R^a es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), o -SO₂NR¹¹R¹²;

cada X⁴² es O o CH₂;

cada m es 1 o 2;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

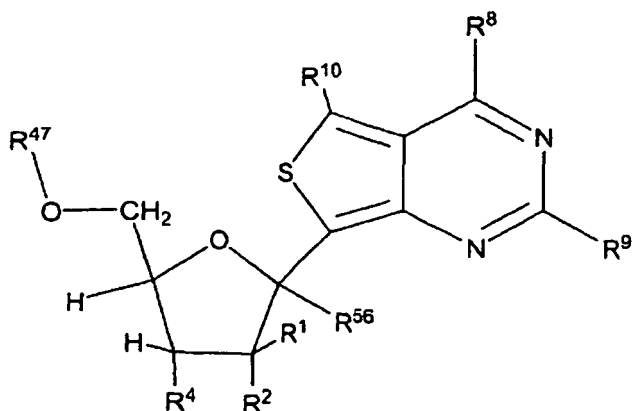
30 cada R⁸, R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈), arilalquilo (C₁-C₈) o Si(R³)₃; o R¹¹ y R¹² tomados juntos con un nitrógeno al cual

35 ambos se unen forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono del anillo heterocíclico puede ser reemplazado opcionalmente con -O-, -S(O)_n- o -NR^a-; o R¹¹ y R¹² tomados juntos son -Si(R⁴³)₂(X⁴²)_mSi(R⁴³)₂-; en donde cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈) donde cada R¹, R⁴³, R⁴⁵, R⁵⁸, R⁵⁹, R¹¹ o R¹² es, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂ u OR^a; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de alquilo (C₁-C₈) es

opcionalmente reemplazado con -O-, -S(O)_n- o -NR^a-;
 método que comprende:

(a) proporcionar un compuesto de Fórmula V



Fórmula V

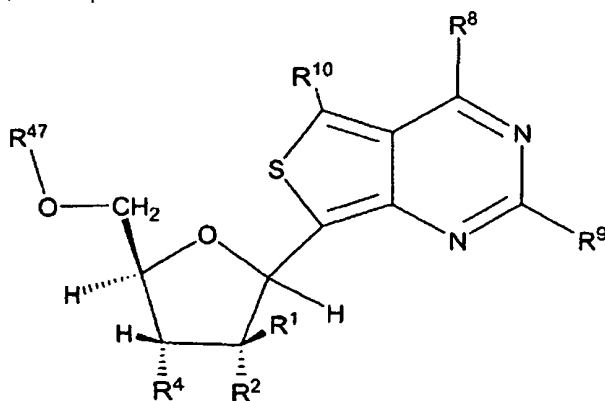
en donde R⁵⁶ es OH, -OC(O)OR⁵⁸ o -OC(O)R⁵⁸;

(b) tratar el compuesto de Fórmula V con un ácido de Lewis y un agente de reducción que es HSi(R⁴³)₃;

para formar de esta manera el compuesto de Fórmula X.

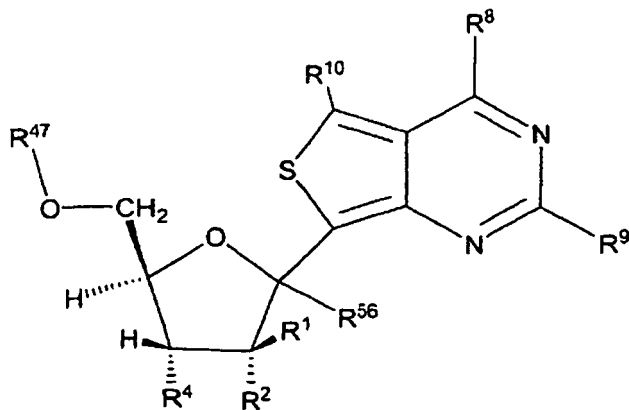
Los compuestos de Fórmula X son útiles para la preparación de compuestos antivirales de Fórmula I.

En una realización del método, el compuesto de Fórmula X es la Fórmula Xb



Fórmula Xb

y el compuesto de Fórmula V es la Fórmula Vb:



Típicamente, el método para preparar compuestos de Fórmula Xb a partir de la Fórmula Vb, se lleva a cabo en un disolvente aprótico adecuado a una temperatura de aproximadamente -78 hasta 80 °C durante aproximadamente 10

minutos hasta 7 días. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen CH_2Cl_2 , acetonitrilo, $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ u otros disolventes de halocarbono. Más típicamente el método se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -78 hasta 25°C durante aproximadamente 3 horas hasta 7 días. La proporción molar del compuesto de Fórmula Vb a $\text{HSi}(\text{R}^{43})_3$ es de aproximadamente 1:1 a 1:10, más típicamente aproximadamente 1:2 a 1:6. La proporción molar del compuesto de Fórmula Vb al ácido Lewis es de aproximadamente 1:0,1 hasta aproximadamente 1:10, más típicamente aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:6. Típicamente la proporción molar del ácido de Lewis a $\text{HSi}(\text{R}^{43})_3$ es de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 1:10; preferentemente aproximadamente 1:1.

La conversión del compuesto de Fórmula Vb a un compuesto de Fórmula Xb se promueve a través de los ácidos de Lewis. Muchos ácidos de Lewis pueden promover esta conversión incluyendo muchos que están comercialmente disponibles. Los ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis que comprenden boro, que son adecuados para promover esta conversión son eteratos de trifluoruro de boro y éteres metílicos, etílicos, propílicos y butílicos; eterato metílico de trifluoruro-terc-butilo de boro trifluoruro de boro y complejo de sulfuro de metilo de trifluoruro de boro. Los ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis que comprenden grupos trialkilsililo que son adecuados para promover esta conversión son trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, otros polifluoroalkilsulfonatos de trimetilsililo, trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo y trifluorometanosulfonato de trietilsililo. Los ejemplos no limitantes adicionales de ácidos de Lewis adecuados para formar esta conversión son TiCl_4 , AlCl_3 , ZnCl_2 , ZnI_2 , SnCl_4 , InCl_3 , $\text{Sc}(\text{trifluorometanosulfonato})_3$, trifluorometanosulfonato de plata, trifluorometanosulfonato de zinc, trifluorometanosulfonato de magnesio, triflato de talio, trifluorometanosulfonato de lantano, trifluorometanosulfonato de indio(III), trifluorometanosulfonato de cerio(IV), trifluorometanosulfonato de erbio(III), trifluorometanosulfonato de gadolinio(III), trifluorometanosulfonato de lutetio(III), trifluorometanosulfonato de neodimio(III), trifluorometanosulfonato de praseodimio(III), trifluorometanosulfonato de samario(III), trifluorometanosulfonato de terbio(III), trifluorometanosulfonato de disprosio(III), trifluorometanosulfonato de europio, trifluorometanosulfonato de holmio(III), trifluorometanosulfonato de tulio(III), trifluorometanosulfonato de itrio(III), sal de níquel de ácido trifluorometanosulfónico, trifluorometanosulfonato de hafnio, trifluorometanosulfonato de bismuto(III), trifluorometanosulfonato de galio(III), trifluorometanosulfonato de cerio(III), trifluorometanosulfonato de iterbio(III), trifluorometanosulfonato de telurio(IV), trifluorometanosulfonato de zirconio(IV); trifluorometanosulfonato de bismuto, trifluorometanosulfonato de hierro (II), $\text{Sn}(\text{trifluorometanosulfonato})_2$, InBr_3 , AuCl_3 , arcillas de montmorillonita, $\text{Cu}(\text{trifluorometanosulfonato})_2$, trifluorometanosulfonato de vanadilo, y complejos salen de Ti y Vn (Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771). En una realización preferida, el ácido de Lewis es eterato de trifluoruro de boro. En otra realización preferida, el ácido de Lewis es eterato trifluoruro de boro y el rendimiento del compuesto de Fórmula Xb es 50% o más. En otra realización preferida, el ácido de Lewis es eterato trifluoruro de boro y el rendimiento del compuesto de Fórmula Xb es 70% o más. En otra realización preferida, el ácido de Lewis es eterato trifluoruro de boro y el rendimiento del compuesto de Fórmula Xb es 90% o más.

En otra realización del método para preparar un compuesto de Fórmula Xb, R^{56} de Fórmula Vb es OH. Los aspectos independientes adicionales de esta realización son:

(a) R^1 es H. R^1 es CH_3 .

(b) R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .

(c) R^9 es H. R^9 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^9 es SR^{11} .

(d) R^2 es OR^{44} . R^2 es F. Cada R^4 y R^2 es independientemente OR^{44} . R^2 es OR^{44} y R^2 es F. R^4 es OR^{44} , R^2 es F y R^{44} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^4 es OR^{44} , R^{2b} es F y R^{44} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es independientemente $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y cada R^{46} es fenilo independientemente sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{R}^{59})_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^4 es OR^{44} en donde R^{44} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$, R^{46} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F. R^4 es H.

(e) R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ y R^{45} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 . R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo. R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$. R^{47} es $\text{C}(\text{R}^{45})_2\text{R}^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{Si}(\text{R}^{43})_2(\text{t-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados

juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-\text{CH}(\text{R}^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F.

(f) El agente de reducción es $(\text{R}^{43})_3\text{SiH}$. El agente de reducción es $(\text{R}^{43})_3\text{SiH}$ en donde R^{43} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) sustituido. El agente de reducción es $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{SiH}$.

(g) El ácido de Lewis comprende boro. El ácido de Lewis comprende BF_3 o BCl_3 . El ácido de Lewis es $\text{BF}_3\text{-O}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BF}_3\text{-S}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BCl}_3\text{-O}(\text{R}^{53})_2$ o $\text{BCl}_3\text{-S}(\text{R}^{53})_2$, en donde cada R^{53} es independientemente alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$) sustituido, alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$) sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido, heterocíclico $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, heterocíclico $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ sustituido, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{20}$, o arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ sustituido; en donde cada alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$) o arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) de cada R^{53} es independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y en donde el uno o más de los átomos de carbono no terminales del alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) es opcionalmente reemplazado con $-\text{O}-$ o $-\text{S}(\text{O})_n-$; o dos R^{53} cuando se toman juntos con el oxígeno al cual ambos se unen forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde un átomo de carbono del anillo heterocíclico puede ser reemplazado opcionalmente con $-\text{O}-$ o $-\text{S}(\text{O})_n-$. El ácido de Lewis es $\text{BF}_3\text{-O}(\text{R}^{53})_2$ y R^{53} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$). El ácido de Lewis comprende $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{R}^{43})_3$ en donde R^{57} es sustituido con dos o más halógenos y es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) sustituido. El ácido de Lewis es $\text{R}^{57}\text{S}(\text{O})_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ y R^{57} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) sustituido con tres o más fluoros. El ácido de Lewis es trimetilsililtriflato. El ácido de Lewis comprende un metal de transición o sal del mismo. El ácido de Lewis comprende titanio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende TiCl_4 . El ácido de Lewis comprende a lantánido o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende escandio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende vanadio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende estaño o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende SnCl_4 . El ácido de Lewis comprende zinc o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende ZnCl_2 . El ácido de Lewis comprende samario o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende níquel o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende cobre o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende aluminio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende oro o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de zinc. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de indio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de escandio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de itrio(III).

Definiciones

A menos que se manifieste de otra manera, los términos y frases que se encuentran a continuación tal como se utilizan en el presente documento están proyectados para tener los siguientes significados:

Cuando se utilizan nombres comerciales en la presente invención, los solicitantes pretenden incluir en forma independiente el nombre comercial del producto, y el ingrediente activo farmacéutico activo del nombre del producto comercial.

Tal como se utiliza en la presente invención, un "compuesto de la presente invención" significa un compuesto de Fórmula y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En forma similar con respecto a intermedios aislables, la frase "un compuesto de Fórmula (número)" significa un compuesto de dicha fórmula y las sales farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo un grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$), o 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo ($n\text{-Pr}$, $n\text{-propilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo ($i\text{-Pr}$, $i\text{-propilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo ($n\text{-Bu}$, $n\text{-butilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo ($i\text{-Bu}$, $i\text{-butilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo ($s\text{-Bu}$, $s\text{-butilo}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo ($t\text{-Bu}$, $t\text{-butilo}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo ($n\text{-pentilo}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), y octilo ($-\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

El término "alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula $-\text{O}$ -alquilo, en donde un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, se une a la molécula de origen a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), 1 a 12 átomos de carbono (por ejemplo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$), o 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen pero no se limitan a, metoxi ($-\text{O}-\text{CH}_3$ o $-\text{OMe}$), etoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{OEt}$), t-butoxi ($-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o $-\text{OtBu}$) y similares.

El término "haloalquilo" es un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno de grupo alquilo son reemplazados con átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), 1 a 12 átomos de carbono (por ejemplo,

haloalquilo C₁-C₁₂), o 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆ alquilo). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados, incluyen pero no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similares.

El término "alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, por ejemplo un enlace doble sp^2 , carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alquenilo C₂-C₂₀), 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, alquenilo C₂-C₈), o 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alquenilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados, incluyen pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH₂), aliilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

El término "alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, por ejemplo un enlace triple sp de carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alquinilo C₂-C₂₀), 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, alquinilo C₂-C₈), o 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, alquinilo C₂-C₆). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados, incluyen pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

El término "alquilenilo" se refiere a una cadena saturada, lineal o ramificada o radical de hidrocarburo cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de los mismos átomos de carbono o dos diferentes de un alcano de origen. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

El término "alquenilenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos átomos de carbono o dos diferentes de un alcano de origen. Por ejemplo, el grupo alquenilenilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

El término "alquinilenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de los dos átomos de hidrógeno de los mismos átomos de carbono o dos diferentes de un alquino de origen. Por ejemplo, un grupo alquinilenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquinilenilo incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH₂C≡C-), y 4-pentinilo (-CH₂CH₂CH₂C=CH-).

El término "amino" se refiere de manera general a un radical de nitrógeno que puede ser considerado un derivado de amoniaco que tiene la fórmula -N(X)₂, en donde cada "X" es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, etc. La hibridación del nitrógeno es de aproximadamente sp^3 . Los tipos no limitantes de amino incluyen -NH₂, -N(alquilo)₂, -NH(alquilo), -N(carbociclilo)₂, -NH(carbociclilo), -N(heterociclilo)₂, -NH(heterociclilo), -N(arilo)₂, -NH(arilo), -N(alquil)(arilo), -N(alquil)(heterociclilo), -N(carbociclilo)(heterociclilo), -N(aril)(heteroarilo), -N(alquil)(heteroarilo), etc. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, -NH(fenilo), -N(fenilo)₂, -NH(bencilo), -N(bencilo)₂, etc. El alquilamino sustituido se refiere de manera general a grupos alquilamino, tal como se definió anteriormente, en los cuales al menos un alquilo sustituido tal como aquí se define, se adhiere al átomo de nitrógeno de amino. Los ejemplos no limitantes de alquilaminosustituido. Los ejemplos no limitantes de alquilamino sustituido incluyen -NH(alquilenilo-C(O)-OH), -NH(alquilenilo-C(O)-O-alquilo), -N(alquilenilo-C(O)-OH)₂, -N(alquilenilo-C(O)-O-alquilo)₂, etc.

El término "arilo" significa un radical de hidrocarburo aromático derivado a través de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono simple, ver un sistema de anillo aromático de origen. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, o 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo normales incluyen pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

El término "arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente, un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono y la porción arilo tiene 6 a 14 átomos de carbono.

El término "arilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , aunque también un átomo de carbono sp^2 , es reemplazado con un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualesquiera de los grupos arilo aquí descritos, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualesquiera de los grupos alquenilo aquí descritos. El grupo arilalquenilo puede comprender 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo tiene 2 a 6 átomos de carbono y la porción arilo tiene 6 a 14 átomos de carbono.

El término "arilalquinilo", se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , aunque también un átomo de carbono sp , es reemplazado con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualesquiera de los grupos arilo aquí descritos, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualesquiera de los grupos alquinilo aquí descritos. El grupo arilalquinilo puede comprender 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo tiene 2 a 6 átomos de carbono y la porción arilo tiene 6 a 14 átomos de carbono.

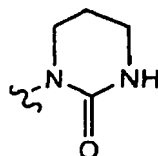
El término "sustituido" en referencia con alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquilenos sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" significa alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en donde uno o más átomos de hidrógeno cada uno son reemplazados independientemente con un sustituyente de hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen pero no se limitan a, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O)$, $-C(O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, en donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo de protección o porción de profármaco. Los grupos alquilenos, alquilenos, y alquilenos también pueden ser sustituidos en forma similar. A menos que se indique de otra manera, cuando se utiliza el término "sustituido" junto con grupos tales como arilalquilo, los cuales tienen dos o más porciones con la capacidad de sustitución, los sustituyentes pueden unirse a la porción arilo, la porción alquilo, o ambos.

El término "profármaco", tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico, genera la sustancia de fármaco, es decir, el ingrediente activo, como resultado de una reacción(s) química espontánea, una reacción(s) química catalizada con enzimas, fotólisis, y/o una reacción(s) química metabólica. Por lo tanto, un profármaco es un análogo modificado en forma covalente o forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

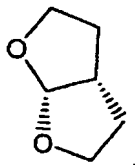
Un experto en la materia reconocerá que se deben seleccionar sustituyentes y otras porciones de los compuestos de las fórmulas I a III, con el objeto de proporcionar un compuesto el cual sea lo suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda ser formulado en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Fórmula I-III, que tienen dicha estabilidad, están contemplados como dentro del alcance de la presente invención.

El término "heteroalquilo", se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo, tal como, O, N, o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo el cual se une a la molécula de origen es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes, son respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, $-OCH_3$, etc.), una amina (por ejemplo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, $-SCH_3$). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo, el cual no se adhiere a la molécula de origen es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son respectivamente, un éter alquílico (por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), una alquilamina (por ejemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, etc.), o un éter tioalquílico (por ejemplo, $-CH_2CH_2-S-CH_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-CH_2CH_2-OH$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-CH_2NH_2$), o un grupo alquiltio (por ejemplo, $-CH_2CH_2-SH$). Un grupo heteroalquilo puede tener por ejemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo C_1-C_6 heteroalquilo significa un grupo heteroalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

El término "heterociclo" o "heterociclilo" tal como se utiliza en la presente invención, incluye a manera de ejemplo y no de limitación los heterociclos descritos en la Publicación de Paquette, Leo A.; Principios de Química Heterocíclica Moderna (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; Química de Compuestos Heterocíclicos, Serie de Monografías" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la fecha), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una realización específica la presente invención, el término "heterociclo" incluye un "carbociclo" tal como aquí se define, en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (por ejemplo, anillos heteroaromáticos). Los heterociclos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualesquiera de los sustituyentes aquí descritos incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Los ejemplos de heterociclos incluyen a manera de ejemplo y no de limitación piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolizínilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, iraidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, niorfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranilo:



A manera de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados con carbono son enlazados en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3, o 4 de una posición azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, los heterociclos enlazados con carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-piridinidilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

A manera de ejemplo y no de limitación, los heterociclos enlazados con nitrógeno se enlazan en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos enlazados con nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

El término "heterociclilalquilo", se refiere a un radical alquilo acíclico, en el cual uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un radical heterociclilo (por ejemplo porción heterociclil-alquileo). Los grupos heterociclilalquilo típicos incluyen pero no se limitan a heterociclil- CH_2 -, 2-(heterociclil)etan-1-ilo, y similares, en donde la porción "heterociclilo" incluye cualesquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluyendo los descritos en la Publicación de Principios de Química Heterocíclica Moderna. Un experto en la materia también comprenderá que el grupo heterociclilo puede ser unido a una porción alquilo porción del heterociclilalquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace de carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclilo tiene 2 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a manera de ejemplo, y no de limitación azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros que contiene heterociclos tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., azufre, oxígeno, y/o nitrógeno de 6 miembros que contienen heterociclo tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

El término "heterociclilalqueno" se refiere a un radical alqueno acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , aunque también un átomo de carbono sp^2 , es reemplazado con un radical heterociclilo (por ejemplo, porción heterociclilo-alqueno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalqueno incluye cualesquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente invención, incluyendo los descritos en la Publicación de Principios de Química Heterocíclica Moderna, y la porción alqueno del grupo heterociclilalqueno incluye cualesquiera de los grupos alqueno aquí descritos. Un experto en la materia también comprenderá que el grupo heterociclilo puede ser unido a la porción alqueno del heterociclilalqueno por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace de carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalqueno comprende 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alqueno del grupo heterociclilalqueno tiene 2 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclilo tiene 2 a 14 átomos de carbono.

El término "heterociclilalquino" se refiere a un radical alquino acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , aunque también un átomo de carbono sp^2 , es reemplazado con un radical heterociclilo (por ejemplo, porción heterociclil-alquino). La porción

heterociclilo del grupo heterocicilalquinilo incluye cualesquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente invención, incluyendo los descritos en la Publicación de Principios de Química Heterocíclica Moderna, y la porción alquinilo del grupo heterocicilalquinilo incluye cualesquiera de los grupos alquinilo aquí descritos. Un experto en la materia también comprenderá que el grupo heterociclilo puede ser unido a la porción alquinilo del heterocicilalquinilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace de carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterocicilalquinilo comprende 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterocicilalquinilo tiene 2 a 6 átomos de carbono y la porción heterociclilo tiene 2 a 14 átomos de carbono.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que pueden ser incluidos en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen todos los anillos aromáticos descritos en la definición de "heterociclilo", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

El término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (por ejemplo, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) o aromático que tiene 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen 3 a 7 átomos de carbono, aún más típicamente 5 o 6 átomos de carbono. Los carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, distribuidos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo distribuidos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anillos fusionados-espiro. Los ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, y fenilo. Los ejemplos no limitantes de carbociclos biciclo incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno y decalina.

El término "carbocicilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono es reemplazado por un radical carbociclilo tal como se describe en la presente invención. Típicamente, pero sin limitación, los ejemplos de grupos carbocicilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

El término "arilheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo definido en la presente invención, en el cual un átomo de hidrógeno (el cual puede ser unido ya sea a un átomo de carbono o a un heteroátomo) es reemplazado con un grupo arilo tal como aquí se define. Los grupos arilo pueden ser unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre que el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione una porción químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener la fórmula general de -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Además, cualesquiera de las porciones alquilen en las formulas generales anteriores, pueden ser sustituidas en forma adicional con cualesquiera sustituyentes definidos o ejemplificados en la presente invención.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en la presente invención, en el cual un átomo de hidrógeno que ha sido reemplazado con un grupo heteroarilo tal como aquí se define. Los ejemplos sin limitación de heteroarilalquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

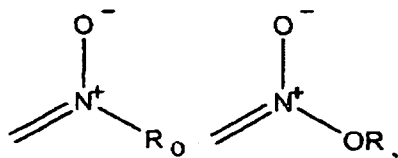
El término "opcionalmente sustituido" en referencia a una porción particular del compuesto de las Fórmulas I-III (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a una porción en donde todos los sustituyentes son hidrógeno en donde uno o más hidrógenos de la porción pueden ser reemplazados por sustituyentes tales como los descritos de acuerdo con la definición de "sustituido".

El término "opcionalmente reemplazado" con referencia a una porción particular del compuesto de la invención-III (por ejemplo, los átomos de carbono de alquilo (C₁-C₈) pueden ser reemplazados opcionalmente por -O-, -S-, o -NR^a-) significa que uno o más de los grupos metileno del alquilo (C₁-C₈) puede ser reemplazado por 0, 1, 2, o más de los grupos especificados (por ejemplo, -O-, -S-, o -NR^a-).

El término "átomo(s) de carbono no terminal(es)" en referencia a una porción alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, o alquinileno se refiere a los átomos de carbono en la porción que intervienen entre el primer átomo de carbono de la porción y el último átomo de carbono en la porción. Por consiguiente, a manera de ejemplo y no de limitación, en la porción alquilo -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₃ o en la porción alquileno -CH₂(C^{*})H₂(C^{*})H₂CH₂- los átomos C^{*}

pueden ser considerados como átomos de carbono no terminales.

Ciertas alternativas Y e Y¹ son óxidos de nitrógeno tal como ⁺N(O)(R) o ⁺N(O)(OR). Estos óxidos de nitrógeno, tal como aquí se muestra unidos a un átomo de carbono, también se pueden representar a través de grupos separados por carga, tales como

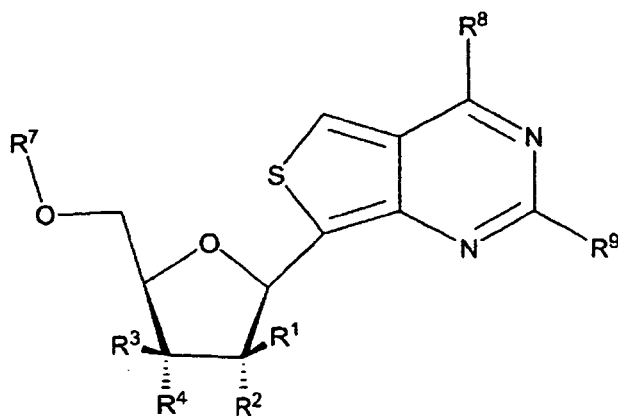


respectivamente, y están proyectados para ser equivalentes a las representaciones antes mencionadas, para los propósitos de descripción de la presente invención.

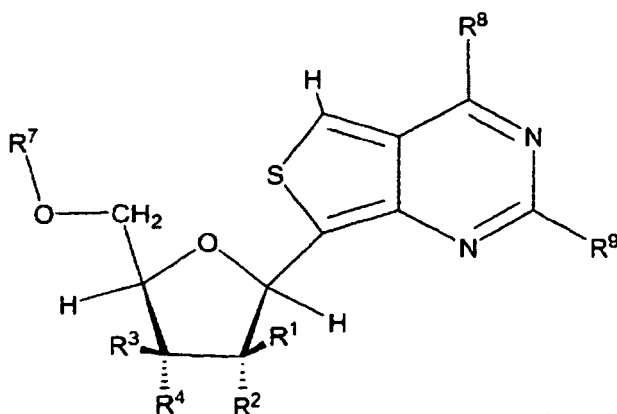
El término "enlazador" o "enlace", significa una porción química que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los enlazadores incluyen unidades de repetición de alquilo (por ejemplo, polietileno, PEG, polimetileno) y alquilamino (por ejemplo, polietilenoamino, Jeffamina™); y éster diácido y amidas que incluyen succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

Los términos tales como "enlazados con oxígeno", "enlazados con nitrógeno", "enlazados con carbono", "enlazados con azufre", o "enlazados con fósforo" significa que si un enlace entre las dos porciones puede ser tomado utilizando más de un tipo de átomo en una porción, entonces el enlace formado entre las porciones es a través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido enlazado por nitrógeno puede ser unido a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en lugar de a través de un átomo de oxígeno o carbono del aminoácido.

A menos que se especifique de otra manera, a los átomos de carbono de la presente invención están proyectados para tener una valencia de cuatro. En algunas representaciones de estructura química, en donde los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, los sustituyentes de carbono restantes necesarios para una valencia de cuatro, deben asumirse como hidrógeno. Por ejemplo,



tiene significado de



El término "grupo de protección" se refiere a una porción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como una totalidad. Las subestructuras químicas de un grupo de

protección varían ampliamente. En una función de un grupo de protección es servir como un intermedio en la síntesis de la sustancia del fármaco de origen. Los grupos de protección química y las estrategias para protección y/o desprotección son bien conocidos en la técnica. La Publicación de "Grupos Protectores en Química Orgánica", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos de protección con frecuencia son utilizados para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, elaborar o romper los enlaces químicos en un modo ordenado y planeado. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que pueden ser medidas a través de herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos en forma química por si mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos también pueden exhibir propiedades alteradas, y en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tal como el pasaje a través de membranas celulares y resistencia a degradación enzimática o secuestro. En este desempeño, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos proyectados pueden ser referidos como profármacos. Otra función de un grupo de protección es convertir el fármaco de origen en un profármaco, mediante lo cual el fármaco de origen es liberado al momento de la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden ser absorbidos en forma más efectiva que el fármaco de origen, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco de origen. Los grupos de protección son eliminados ya sea *in vitro*, en el caso de intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

El término "porción de profármaco" significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, en forma sistémica, dentro de una célula, mediante hidrólisis, disociación enzimática o a través de otro proceso (Bundgaard, Hans, "Diseño y Aplicación de Profármacos" en Libro de Texto de Diseño y Desarrollo de Fármacos (1991), P. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que tienen la capacidad de un mecanismo de activación enzimático con los compuestos de profármaco de fosfonato de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterazas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Las porciones de profármaco pueden servir para aumentar la solubilidad, absorción y lipofilicidad para optimizar el suministro, biodisponibilidad y eficacia del fármaco.

Una porción de profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

Las porciones de profármaco ejemplares incluyen los ésteres aciloximetílicos lábiles o hidrolíticamente sensibles $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y carbonatos de aciloximetilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ en donde R^{30} es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ o arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido. El éster aciloxialquílico se utilizó como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y posteriormente se aplicó a fosfatos y fosfonatos a través de Farquhar et al. (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; también las Patentes Norteamericanas Nos. 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En ciertos compuestos de la presente invención, una porción de profármaco es parte de un grupo de fosfato. El éster aciloxialquílico puede ser utilizado para suministrar ácidos fosfóricos a través de membranas celulares y para aumentar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del éster aciloxialquílico, el éster alcocicarboniloxialquílico (carbonato), también puede aumentar la biodisponibilidad oral como una porción de profármaco en los compuestos de las combinaciones de la presente invención. Un éster aciloximetílico de ejemplo es pivaloioximetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Una porción de profármaco de carbonato de aciloximetilo de ejemplo es pivaloioximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

El grupo de fosfato puede ser una porción de profármaco de fosfato. La porción de profármaco puede ser sensible a hidrólisis, tal como, pero sin limitarse a los que comprenden un grupo de carbonato de pivaloioximetilo (POC) o POM. Como alternativa, la porción de profármaco puede ser sensible a disociación potenciada enzimática, tal como un éster de lactato o un grupo de fosfonamidado.

Los ésteres arílicos de grupos de fósforo, especialmente ésteres fenílicos, son reportados para aumentar la biodisponibilidad oral (DeLambert et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 498). También se han sido descritos ésteres fenílicos que contienen un orto éster carboxílico para el fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Los ésteres bencílicos son reportados por generar ácido fosfónico de origen. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la hidrólisis. Los análogos bencílicos con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto genérico a través de la acción de enzimas, por ejemplo, esterazas, oxidasas, etc., que a su vez pasan por disociación en el enlace C-O bencílico para generar el ácido fosfórico y el intermedio de metida de quinona. Los ejemplos de esta clase de profármacos son descritos por Mitchell et al. (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans, 12345; Brook et al. WO 91/19721. Aún otros profármacos bencílicos han sido descritos como conteniendo un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencílico (Glazier et al. WO 91/19721). Los profármacos que contienen tio son reportados como útiles para el suministro intracelular de profármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etilíto en el cual el grupo tiol es ya sea esterificado con un grupo tiol, o combinado con otro grupo acilo para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera un intermedio tio libre el cual se rompe subsecuentemente al ácido fosfórico y episulfuro (Puech et al. (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Los ésteres de fosfonato cíclicos también han sido descritos como profármacos de

compuestos que contienen fósforo (Erion et al., Patente de Estados Unidos N° 6312662).

Se debe observar que todos los enantiómeros, diastereómeros, y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, están comprendidos en la presente invención. Todas las mezclas de dichos enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables puede existir como diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Tal como se utiliza en la presente invención, el polimorfismo cristalino significa la capacidad que tiene un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras de cristal. El polimorfismo cristalino puede resultar de diferencias en el empaque de cristal (empaque de polimorfismo) o diferencias en el empaque entre diferentes conformadores en la misma molécula (polimorfismo de conformación). Tal como se utiliza en la presente invención, el pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad que tiene un hidrato o solvato de un compuesto, para existir en diferentes estructuras de cristal. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el empaque de cristal (pseudopolimorfismo de empaque) o debido a diferencias en el empaque entre los diferentes conformadores de la misma molécula (pseudopolimorfismo de conformación). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables también puede existir como un sólido amorfo. Tal como se utiliza en la presente invención, un sólido amorfo es un sólido en el cual no existe un orden de rango largo de las posiciones de los átomos en el sólido. La definición también aplica cuando el tamaño de cristal es de dos nanómetros o menos. También se pueden utilizar aditivos, incluyendo disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de la invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Sustituyentes Recurrentes

Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de la presente invención, están presentes hasta un grado recurrente. Dentro de este contexto, el "sustituyente recurrente" significa que un sustituyente puede enumerar otro caso de sí mismo. Debido a la naturaleza recurrente de dichos sustituyentes, teóricamente, puede estar presente un gran número de compuestos en cualquier realización determinada. Por ejemplo, R^x comprende un sustituyente R^y . R^y puede ser R. R puede ser W^3 . W^3 puede ser W^4 y W^4 puede ser R o comprende sustituyentes que comprenden R^y . Un experto en la materia de la clínica medicinal, comprenderá que el número total de dichos sustituyentes está limitada en forma razonable por las propiedades deseadas del compuesto proyectado. Dichas propiedades incluyen a manera de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad contra el objetivo proyectadas como propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis.

A manera de ejemplo y no de limitación, W^3 y R^y son sustituyentes recurrentes en ciertas realizaciones. Típicamente, cada sustituyente recurrente puede ocurrir independientemente 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0, veces en una realización determinada. Más típicamente, cada sustituyente recurrente puede ocurrir independientemente 10 o menos veces en una realización determinada. Más típicamente aún, W^3 puede ocurrir 0 a 8 veces, R^y puede ocurrir 0 a 6 veces en una realización determinada. Aún más típicamente, W^3 puede ocurrir 0 a 6 veces y R^y puede ocurrir 0 a 4 veces en una realización determinada.

Los sustituyentes recurrentes son un aspecto proyectado de la presente invención. Un experto en la materia de la técnica medicinal, comprenderá la versatilidad de dicho sustituyente. Hasta el grado en que los sustituyentes recurrente estén presentes en una realización de la presente invención, el número total será determinado como se estableció anteriormente.

El modificador "aproximadamente" utilizado en relación con la cantidad, es inclusivo del valor manifestado y tiene un significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medida de la cantidad particular).

Cualquier referencia de los compuestos de la presente invención aquí descritos también incluye una referencia a una sal fisiológicamente aceptable del mismo. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales derivadas de una base adecuada, tal como un metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^{+2} , Ca^{+2} y Mg^{+2}), amonio y NR_4^+ (en donde R es tal como aquí se define). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido hidroclicórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiólico, ácido lactobiónico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina,

arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina y similares; y (c) sales formadas de aniones elementales, por ejemplo, cloro, bromo y yodo. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión del compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NR_4^+ .

5 Para uso terapéutico, las sales de ingredientes activos de los compuestos de la presente invención serán fisiológicamente aceptables, es decir serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden tener uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, ya sea o no derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable están dentro del alcance de la presente invención.

10 Finalmente, se entenderá que las composiciones de la presente invención comprenden compuestos de la misma en su forma no ionizada, así como su forma zwitteriónica, y las combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

15 Los compuestos de la presente invención, ejemplificados a través de la Fórmula I-III, pueden tener centros quirállicos, por ejemplo, átomos de carbono o fósforo quirállicos. Los compuestos de la presente invención incluyen por lo tanto mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la presente invención incluye isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualesquiera o todos los átomos quirállicos, simétricos. En otras palabras, los centros quirállicos que se pueden apreciar por las
20 ilustraciones, son proporcionados como los isómeros quirállicos o mezclas racémicas. Las mezclas tanto racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus partes enantioméricas o diastereoméricas, todos están dentro del alcance de la presente invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales, sustancial y ópticamente puros a través de técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de las sales diastereoméricas formadas con adyuvantes
25 ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases seguidos de conversión nuevamente a las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado es sintetizado por medio de reacciones estereoespecíficas, que comienzan con el estereoisómero adecuado del material de partida deseado.

30 El término "quirállico" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición de la parte de imagen especular, en tanto que el término "aquirállico" se refiere a moléculas que se pueden superponer en su parte de imagen especular.

El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la distribución de los átomos o grupos, en el espacio.

35 El término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad, y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de la otra. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades de espectro y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución tal como electroforesis y cromatografía.

40 Los "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles una de la otra.

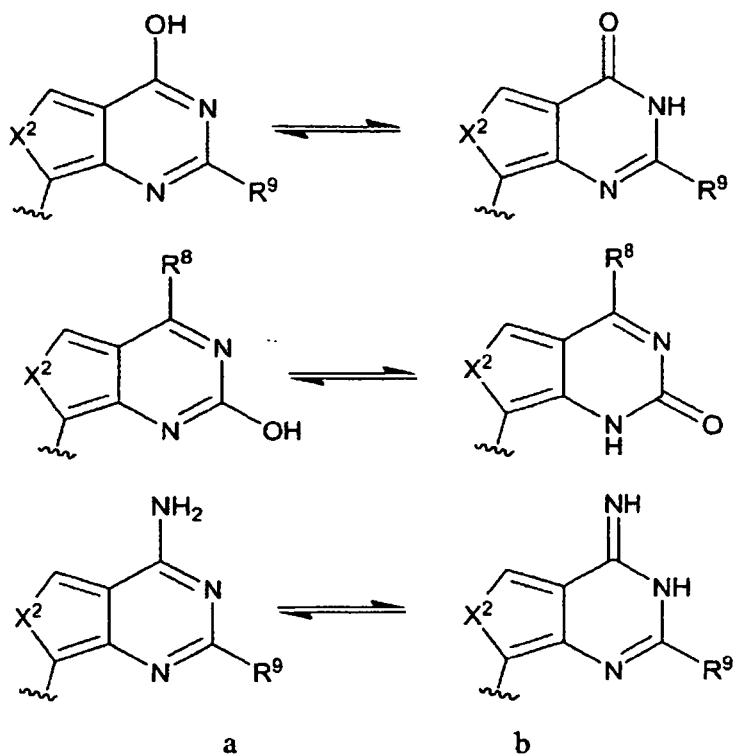
45 Las definiciones y convenciones estereoquímicas aquí utilizadas generalmente están de acuerdo con la Publicación de S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Diccionarios de Términos Químicos (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Estereoquímica de Compuestos Orgánicos (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada por el plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S son utilizados para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro(s) quirállico. Los prefijos d y l, D y L, o (+) y (-), se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada por el plano a través del compuesto, con S, (-), o l significando que el compuesto es levorrotatorio, en tanto que un compuesto con prefijo R, (+), o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares uno del otro. Un estereoisómero específico también puede ser referido como un enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros con frecuencia es denominada una mezcla enantiomérica. Una mezcla de
50 enantiómeros 50:50 es referida como una mezcla racémica de un racemato, que puede ocurrir donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

60 Siempre que un compuesto aquí descrito sea sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R" o "R¹", entonces se entenderá que los grupos pueden ser los mismos o diferentes, es decir, cada grupo es seleccionado en forma independiente. Las líneas onduladas ~~~~~, indican el sitio de uniones de enlace covalente a las subestructuras, grupos, porciones o átomos de unión.

65 Los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque únicamente se puede ilustrar una estructura de resonancia no localizada, todas las formas están contempladas dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los tautómeros de ene-amina pueden existir para sistemas de

purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol, y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

- 5 Un experto en la materia reconocerá que los estereociclos de tieno[3,4-d]pirimidinilo y furo[3,4-d]pirimidinilo pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, pero no a manera de limitación, las estructuras (a) y (b) pueden tener formas tautoméricas equivalentes tal como se muestra a continuación:



- 10 Todas las posibles formas tautoméricas de los heterociclos en todas las realizaciones aquí descritas están dentro del alcance de la presente invención.

Métodos de Inhibición de polimerasas HCV

- 15 Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para inhibir la actividad de polimerasa HCV, en donde los métodos comprenden el paso de tratar una muestra que se sospecha contiene HCV con una composición de la invención.

- 20 Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de polimerasa HCV, como intermedios para dichos inhibidores o tener otras utilidades tal como se describe más adelante. Los inhibidores enlazarán en lugares en la superficie o en una cavidad de la polimerasa HCV que tenga una geometría única para la polimerasa HCV. Las composiciones que enlazan a polimerasa HCV, pueden enlazar con diversos grados de reversibilidad. Los compuestos que enlazan en forma sustancialmente irreversibles son candidatos ideales para utilizarse en el método de la presente invención. Una vez etiquetadas, las composiciones de enlace sustancialmente irreversibles son útiles como sondas para la detección de polimerasa HCV. Por consiguiente, la presente invención se refiere a métodos para
- 25 detectar la polimerasa HCV en una muestra que se sospecha contiene polimerasa HCV, en donde los métodos comprenden los pasos de: tratar una molécula que se sospecha contiene polimerasa HCV, con una composición que comprende un compuesto de la presente invención unido a una etiqueta; y observar el efecto de la muestra en la actividad de la etiqueta. Las etiquetas adecuadas son bien conocidas en el campo del diagnóstico, e incluyen radicales libres estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de la
- 30 presente invención son etiquetados en una forma convencional utilizando grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilo, sulfhidrido o amino.

- 35 Dentro del contexto de la presente invención, las muestras que se sospecha contienen polimerasa HCV incluyen materiales naturales o elaborados por el hombre tales como organismos libres; tejidos o cultivos celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células particularmente células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada; y similares. Típicamente, se sospechará que la muestra contiene un organismo que produce polimerasa
- 40 HCV, frecuentemente un organismo patógeno tal como HCV. Las muestras pueden ser contenidas en cualquier medio incluyendo agua y un disolvente orgánico/mezclas de agua. Las muestras que incluyen organismos vivos tales

como humanos, materiales elevados por el hombre, tal como cultivos celulares.

El paso de tratamiento de la presente invención, comprende añadir la composición a la presente invención a la muestra o comprende añadir un precursor de la composición a la muestra. El paso de adición comprende cualquier método de administración, tal como se ha descrito anteriormente.

Si se desea, la actividad de la polimerasa HCV después de la aplicación de la composición puede ser observada a través de cualquier método que incluye métodos directos e indirectos para detectar la actividad de la polimerasa HCV.

Los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar la actividad de polimerasa HCV, todos, están contemplados. Típicamente se aplica uno de los métodos de clasificación descritos anteriormente, sin embargo, también aplica cualquier otro método tal como observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

Los organismos que contienen polimerasa HCV incluyen el virus HCV. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de infecciones HCV en animales o en el hombre.

Sin embargo, en la clasificación de compuestos con la capacidad de inhibir virus de inmunodeficiencia humana, debe mantenerse en mente que los resultados de los ensayos de enzimas pueden no correlacionarse con los ensayos del cultivo celular. Por lo tanto, un ensayo a base de células debe ser la herramienta de clasificación primaria.

Clasificaciones de Inhibidores de Polimerasa HCV

Las composiciones de la invención se clasifican con respecto a la actividad de inhibición contra polimerasa HCV a través de las técnicas convencionales para evaluar la actividad enzimática. Dentro del contexto de la invención, típicamente las composiciones se clasifican primero para inhibición de la polimerasa HCV *in vitro* y las composiciones que muestran actividad de inhibición se clasifican posteriormente para actividad *in vivo*. Las composiciones que tienen K_i *in vitro* (constantes de inhibición) menores a aproximadamente 5×10^{-6} M, típicamente menores a aproximadamente 1×10^{-7} M y preferentemente menores a aproximadamente 5×10^{-8} M son preferidas para utilizarse *in vivo*.

Se han descrito clasificaciones *in vitro* útiles con detalle y no serán elaboradas en la presente invención. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos *in vitro* adecuados.

Formulaciones Farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se formulan con transportadores y excipientes convencionales, los cuales serán seleccionados de acuerdo con la práctica ordinaria. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, enlazadores y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se pretenden para suministro a través de una administración además de la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los establecidos en el "Manual de Excipientes Farmacéuticos" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes de quelación tales como EDTA, carbohidratos tal como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones fluctúa de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 11, aunque típicamente de aproximadamente 7 a 10.

Aunque es posible para los ingredientes activos que sean administrados solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como humano, de la presente invención comprenden al menos un ingrediente activo, tal como se definió anteriormente junto con uno o más transportadores aceptables del mismo, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El transportador(s) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo para el receptor del mismo.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse a través de métodos bien conocidos en las artes farmacéuticas. Las técnicas y formulaciones se encuentran de manera general en la Publicación de Ciencias Farmacéuticas de Remington (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el transportador, lo cual constituye uno o más ingredientes accesorio. En general las formulaciones se preparan a través de la asociación uniforme y profunda del ingrediente activo con transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente dividido, o ambos, y posteriormente, si es necesario, dar forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral, pueden presentarse como unidades separadas tales como cápsulas, sobres o comprimidos que contienen cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos, como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua en aceite o emulsión líquida de agua en aceite. Un ingrediente activo también puede administrarse en la forma de un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido se elabora mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos que se comprimen pueden ser preparados comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un enlazador, lubricante, diluyente inerte, conservador, superficie activa o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo pulverizado humedecido con un diluyente o líquido inerte. Los comprimidos pueden ser recubiertos opcionalmente o ranurados, y se formulan opcionalmente para proporcionar la liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

Para infecciones de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento o crema tópica que contienen el ingrediente(s) activo en una cantidad, por ejemplo de 0,075 a 20% p/p (incluyendo el(los) ingrediente(s) activo(s) en un rango de entre 0,1% y 20% en incremento de 0,1% p/p tal como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferentemente 0,2 a 15% p/p y lo más preferentemente 0,5 a 10% p/p. Cuando se formula en un ungüento, los ingredientes activos pueden ser empleados ya sea con una base de ungüento parafínica o mezclable en agua. Como alternativa, los ingredientes activos pueden ser formulados en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir por ejemplo al menos el 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxílico tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir en forma deseable un compuesto que aumenta la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de la presente invención puede ser constituida a partir de ingredientes conocidos en una forma conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsificador (conocido de otra manera como un emoliente) comprende en forma deseable una mezcla de al menos un emulsificador con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como un aceite. Preferentemente, se incluyen emulsificador hidrofílico junto con un emulsificador lipofílico que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsificador(s) con o sin estabilizador(s), hacen la llamada cera de emulsificación, y la cera junto con el aceite y la grasa hacen la llamada, base de ungüento emulsificante, que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones en crema.

Los emolientes y los estabilizadores de emulsión adecuados para utilizarse en la formulación de la presente invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo y sulfato laurilo de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no grasoso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar la filtración de tubos u otros contenedores. Se pueden utilizar ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácido graso de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada conocidos como Cromadol CAP, siendo preferidos los últimos tres ésteres. Éstos se pueden utilizar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se utilizan lípidos de alto punto de fusión, tal como parafina blanda color blanco y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de acuerdo con la presente invención, junto con uno o más transportadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración proyectado. Cuando se utilizan para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar comprimidos, grajeas, pastillas, suspensiones acuosas o de aceite, polvos o gránulos dispersibles, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones proyectadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes y edulcorantes, agentes de saborización, agentes de coloración y agentes de conservación, con el objeto de proporcionar una preparación con sabor agradable. Los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla en adiciones con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico, que son adecuados para fabricación de comprimidos son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, calcio o fosfato de sodio; agentes de granulado y desintegración tales como almidón de maíz, ácido algínico; agentes de enlace tal como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes de lubricación tal como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden ser cubiertos a través de técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal, y proporcionar de esta manera una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

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

5

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla en adiciones con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, metilcelulosa de hidroxipropilo, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica, y agentes de dispersión o humectación tales como fosfatida que ocurre naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileño con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitano de polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservadores tal como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes de coloración, uno o más agentes de saborización y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

10

15

Las suspensiones de aceite se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tal como los establecidos anteriormente, y agentes de saborización pueden ser añadidos para proporcionar una preparación oral con sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse a través de la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

20

25

Los polvos y gránulos dispersibles de la presente invención, adecuados para la preparación de una suspensión acuosa a través de la adición de agua, proporcionan el ingrediente activo en una mezcla en adiciones con un agente de dispersión o humectación, un agente de suspensión y uno o más conservadores. Los agentes de dispersión o humectación adecuados y los agentes de suspensión son ejemplificados a través de los descritos anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, agentes de edulcoración, saborización y coloración, también pueden estar presentes.

30

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida o una mezcla de éstos. Los agentes de emulsificación adecuados incluyen gomas que ocurren naturalmente, tal como goma arábica y goma de tragacanto, fosfatidas que ocurren naturalmente tal como lecitina de semilla de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como monooleato de sorbitano y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de sorbitano de polioxietileno. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Las formulaciones también pueden contener un demulcent, un conservador, un agente saborizante o de coloración.

35

40

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en la forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión o humectación adecuados y los agentes de suspensión que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, tal como una solución de 1,3-butano-diol o prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden utilizar de igual manera ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

45

50

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material transportador para producir una forma de dosificación simple, variará dependiendo del receptor tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación en tiempo proyectada para administración oral a humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo en compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material transportador que puede variar de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso: peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades para administración que se pueden medir fácilmente. Por ejemplo, una solución acuosa proyectada para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 hasta 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución, con el objeto de que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado en un rango de aproximadamente 30 ml/h.

55

60

Las formulaciones adecuadas para administración tópica a los ojos también incluyen gotas para los ojos, en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un transportador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferentemente en dichas formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, convenientemente 0,5 a 10% y particularmente aproximadamente 1,5% p/p.

65

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor, típicamente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un transportador líquido adecuado.

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

10 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo dentro del rango de 0,1 a 500 micras, tal como 0,5, 30, 35, etc., que se administra mediante inhalación rápida a través del pasaje nasal o mediante inhalación a través de la boca, para alcanzar de esta forma los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o de polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o

15 profilaxis de infecciones HCV, tal como se describe más adelante.

20 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como óvulos, tampones, crema, geles, pastas, espumas o formulaciones de rocío que contienen además del ingrediente activo, los transportadores conocidos en la técnica como adecuados.

25 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos, que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor proyectado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

30 Las formulaciones se presentan en contenedores de dosis unitaria, dosis múltiple, por ejemplo ampollitas y frascos sellados, y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (liofilizada) que requiere únicamente la adición del transportador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones de inyección extemporánea y suspensiones son preparadas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de formulación unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria de unidad, tal como se describió anteriormente, o una fracción adecuada del mismo, del ingrediente activo.

35 Deberá quedar entendido que además de los ingredientes mencionados anteriormente de manera particular, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tienen correspondencia con el tipo de la formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes de saborización.

40 La presente invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo tal como se ha definido anteriormente, junto con un transportador veterinario del mismo.

45 Los transportadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otra manera son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden ser administradas en forma oral, parenteral o a través de cualquier otra vía deseada.

50 Los compuestos de la presente invención se utilizan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la presente invención ("formulaciones de liberación controlada") en donde la liberación del ingrediente activo se controla y regula para permitir una dosificación con menor frecuencia, o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo determinado.

55 La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición que está siendo tratada, la toxicidad, si el compuesto es utilizado en forma profiláctica (dosis menores) o contra una infección viral activa, el método de suministro y la formulación farmacéutica, y será determinado por el especialista utilizando estudios de escala de dosis convencionales. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día; típicamente de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día; más típicamente de aproximadamente .01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día; más típicamente de aproximadamente .05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un humano adulto con un peso corporal de aproximadamente 70 kg, fluctuará de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis simples o múltiples.

Vías de administración

65 Uno o más compuestos de la invención (aquí referidos como los ingredientes activos) se administran a través de cualquier vía adecuada para la condición que será tratada. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual) vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica,

intratecal y epidural) y similares. Se podrá apreciar que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que son oralmente biodisponibles y se pueden dosificar en forma oral.

5 Terapia de combinación

Las composiciones de la presente invención también se utilizan en combinación con otros ingredientes activos. Preferentemente, los otros ingredientes terapéuticos activos o agentes son interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa HCV NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa HCV NS5B, inhibidores sin nucleósido de polimerasa HCV NS5B, inhibidores HCV NS5A, agonistas TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores HCV IRES, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV, o mezclas de los mismos. Las combinaciones de los compuestos de Fórmula I-III típicamente son seleccionados con base en la condición que será tratada, las reactividades cruzadas de los ingredientes y las fármaco-propiedades de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, HCV), las composiciones de la presente invención se combinan con otros agentes terapéuticos activos (tal como los aquí descritos).

Los agentes terapéuticos activos o ingredientes adecuados que se pueden combinar con los compuestos de Fórmula I-III, pueden incluir interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilada, rIFN-alfa 2a pegilada, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilada, interferón alfa oral, feron, reaferon, alfa intermax, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferón; análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497, y viramidina (taribavirin); inhibidores NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052; inhibidores de polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125; inhibidores de proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065; inhibidores de alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231B; hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451; inhibidores sin nucleósido de HCV, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina; y otros fármacos para tratar HCV, por ejemplo, zadaxin, nitazoxanide (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811.

Aún en otra realización, la presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, y un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención, puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se utiliza en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto de la presente invención pueden ser interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa HCV NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa I, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido o polimerasa HCV NS5B, inhibidores sin nucleósido de polimerasa HCV NS5B, inhibidores HCV NS5A, agonistas TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores HCV IRES, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV, o mezclas de los mismos.

En otra realización, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o un sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferon, rebetol, copegus, VX-497, viramidina (taribavirin), A-831, A-689, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, MX-3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virastat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KJRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, y NIM811 y un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico de combinación que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos de inhibición de proteasa HIV, inhibidores sin nucleósido HIV de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido HIV de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótido HIV de

transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa HIV, inhibidores gp41, inhibidores CXCR4, inhibidores gp120, inhibidores CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS5a, inhibidores alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores sin nucleósido de HCV, y otros fármacos para tratar HCV, y combinaciones de los mismos.

5

Las combinaciones de los compuestos de Fórmula I-III, y los agentes terapéuticos activos adicionales pueden seleccionarse para tratar pacientes infectados con HCV y otras condiciones tales como infecciones por HIV. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I-III pueden combinarse con uno o más compuestos útiles para tratar HIV, por ejemplo compuestos de inhibición de proteasa HIV, inhibidores sin nucleósido HIV de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido HIV de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótido HIV de transcriptasa inversa, inhibidores de integrasa HIV, inhibidores gp41, inhibidores CXCR4, inhibidores gp120, inhibidores CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3, inhibidores NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores sin nucleósido de HCV, y otros fármacos para tratar HCV.

10

15

Más específicamente, se pueden combinar uno o más compuestos de la presente invención con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en 1) inhibidores de proteasa HIV, por ejemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG 1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor sin nucleósido HIV de

20

transcriptasa inversa (por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor de nucleósido HIV de transcriptasa inversa, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxilo, fosalvudina tidoxilo,

25

apricitabina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor de nucleótido HIV de transcriptasa inversa, por ejemplo, tenofovir, fumarato de disoproxilo de tenofovir + emtricitabina, fumarato de diisoproxil de tenofovir + emtricitabina + efavirenz y adefovir, 5) un inhibidor de integrasa HIV, por ejemplo, cúrcuma, derivados de cúrcuma, ácido quicórico, derivados de ácido quicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurtinricarboxílico, derivados de ácido aurtinricarboxílico, éster fenetílico de ácido cafeico, derivados de éster fenetílico de ácido cafeico, tirfostina, derivados

30

de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifivirtida, FB006M, TRI-1144, SPC₃, DES6, Locus gp41, CovX, y REP 9, 7) un inhibidor CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, por ejemplo, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de oxidasa G6PD y NADH, por ejemplo, immunitin, 10) un inhibidor de CCR5, por ejemplo, aplavivoc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004, y maraviroc, 11) un interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferón alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actinmune, IFN-omega con DUROS, y albuferon, 12) análogos de ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497, y viramidina (taribavirin) 13) inhibidores NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052, 14) inhibidores de polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, y XTL-2125, 15) inhibidores de proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, 16) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17)

35

hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, 18) inhibidores sin nucleósido de HCV, por ejemplo, derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar HCV, por ejemplo, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de RNase H, por ejemplo, ODN-93 y ODN 112, 21) otros agentes anti-HIV, por ejemplo, VGV 1, PA-457 (bevirimat) ampligen, HRG214, citolin, polimun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, administrados o suministrados en forma simultánea en una formulación combinada; (2) suministrados mediante alternación o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) a través de algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternación, se puede lograr el efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o

40

suministran en secuencias, por ejemplo, en comprimidos, grajeas o cápsulas separadas o a través de diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternación, una dosis efectiva de cada ingrediente activo se administra en secuencias, es decir, en serie, mientras que en terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más ingredientes activos se administran juntas. Un efecto anti-viral sinérgico indica un efecto antiviral el cual es mayor a los efectos puramente aditivos anticipados de los compuestos individuales de la combinación.

45

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos para inhibir la polimerasa HCV en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con HCV con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, a través de lo cual se inhibe la polimerasa HCV.

50

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos para inhibir la polimerasa HCV en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con HCV con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, a través de lo cual se inhibe la polimerasa HCV.

55

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos para inhibir la polimerasa HCV en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con HCV con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, a través de lo cual se inhibe la polimerasa HCV.

60

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos para inhibir la polimerasa HCV en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con HCV con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, a través de lo cual se inhibe la polimerasa HCV.

65

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos para inhibir la polimerasa HCV en una célula, en donde los métodos comprenden: poner en contacto una célula infectada con HCV con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional, mediante lo cual se inhibe la polimerasa HCV.

5 Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos para inhibir la polimerasa HCV en una célula, que comprenden: poner en contacto una célula infectada con HCV con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones,
10 ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa HCV NS3, inhibidores de alfa-glucocinasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa HCV NS5B, inhibidores sin nucleósido de polimerasa HCV NS5B, inhibidores HCV NS5A, agonistas TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores HCV IRES, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar HCV, o mezclas de los mismos.

15 Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos para tratar HCV en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos para tratar HCV en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional, mediante lo cual se inhibe la polimerasa HCV.

25 Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos para tratar HCV en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa HCV NS3, inhibidores de alfa-glucocinasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa HCV NS5B, inhibidores sin nucleósido de polimerasa HCV NS5B, inhibidores HCV NS5A, agonistas
30 TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores HCV IRES, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar HCV, o mezclas de los mismos.

Aún en otra realización, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar una
35 infección HCV en un paciente.

Metabolitos de los compuestos de la presente invención

40 También están dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos aquí descritos, hasta el grado en que dichos productos son novedosos y no obvios con respecto a la técnica anterior. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la presente invención incluye compuestos novedosos y no obvios producidos a través de un proceso que comprende poner en contacto un
45 compuesto de la presente invención con un mamífero, durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos típicamente se identifican preparando un compuesto radioetiquetado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de la presente invención, administrándolo parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo, mayor aproximadamente a 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o a un hombre, permitiendo un tiempo suficiente para que ocurra el metabolismo (típicamente de aproximadamente 30 segundos hasta 30 horas) y aislando sus productos de conversión procedentes de muestras de orina, sangre u otras
50 muestras biológicas. Estos productos son aislados fácilmente ya que son etiquetados (otros son aislados a través del uso de anticuerpos con la capacidad de enlazar epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolito se determinan en una forma convencional, por ejemplo mediante análisis EM o RMN. En general, el análisis de metabolito se realiza en la misma forma que los estudios de metabolismo de fármaco convencionales conocidos para los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren *in vivo* de otra manera,
55 son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención, incluso si no poseen actividad inhibidora de polimerasa HCV por sí mismos.

Se conocen las recetas y los métodos para determinar la estabilidad de compuestos en secreciones gastrointestinales simuladas. Los compuestos se definen en la presente invención como estables en el tracto gastrointestinal, en donde
60 menos de aproximadamente el 50 mol por ciento de los grupos protegidos, están desprotegidos en el jugo gástrico o intestinal simulado al momento de la incubación durante 1 hora a una temperatura de 37 °C. El simple hecho de que los compuestos sean estables para el tracto gastrointestinal, no significa que no puedan ser hidrolizados *in vivo*. Los profármacos de la presente invención típicamente serán estables en el sistema digestivo, pero pueden ser sustancialmente hidrolizados al fármaco de origen en el lumen digestivo, hígado u otro órgano metabólico, o dentro de
65 células en general.

Ejemplos

Se utilizan ciertas abreviaturas y acrónimos en la descripción de los detalles experimentales. Aunque la mayor parte de éstos pueden ser comprendidos por un experto en la técnica, la tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

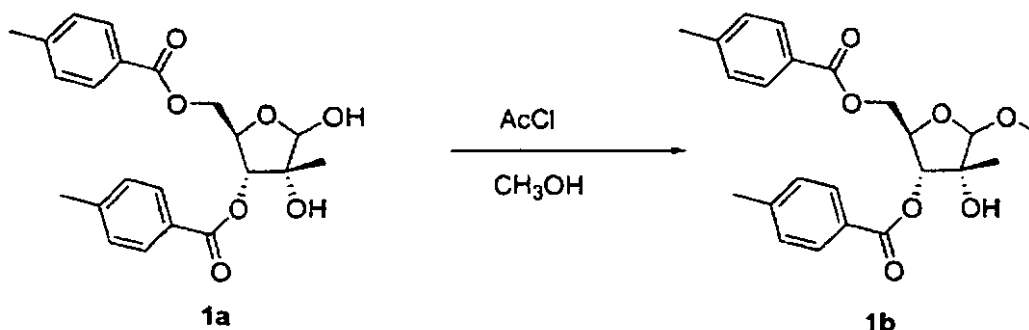
5

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

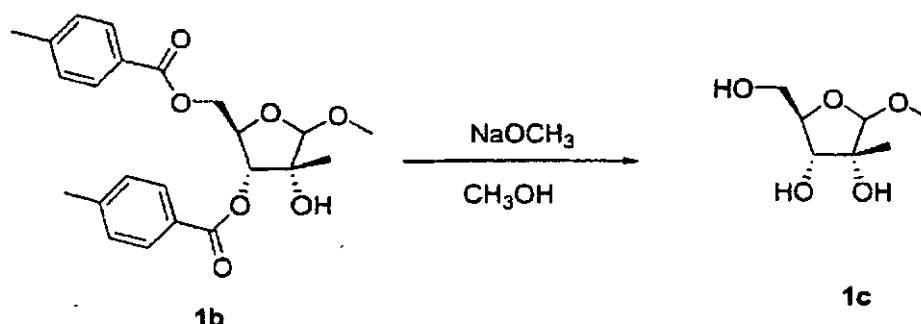
Abreviatura	Significado
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bencilbromuro
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoílo
CDI	diimidazol de carbonilo
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4,3,0]noneno-5
Ac ₂ O	anhídrido acético
DBU	1,5-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-5
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionización mediante electrorrocío
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	espectro de masa de baja resolución
mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de mono metoxitritilo
m/z o m/e	proporción de masa a carga
MH ⁺	masa más 1
MH ⁻	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
EM o ms	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	Bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	Pirofosfato de tributilamonio
TBSCl	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de trietilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía de capa delgada
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoílo
δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano

Preparación de compuestos

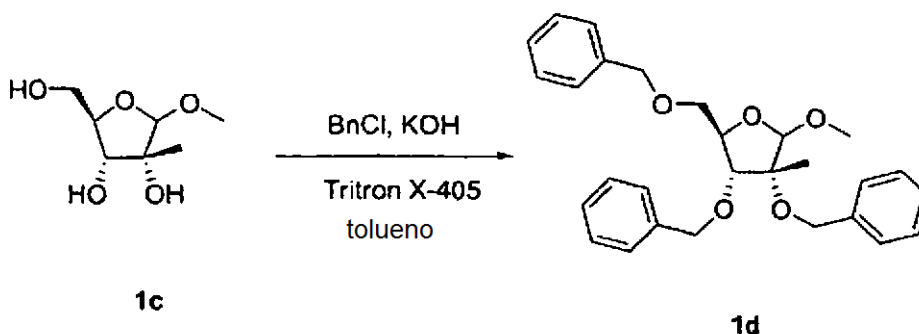
Compuesto 1



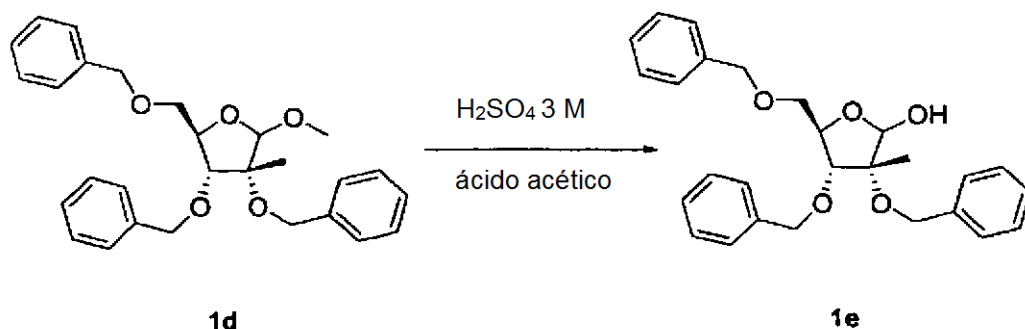
A una solución de **1a** (22,0 g, 54,9 mmoles, preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en la Publicación de J.O.C., 2004, 6257) en metanol (300 ml), se le agregó en forma de gotas cloruro de acetilo (22 ml) a una temperatura de 0 °C utilizando un embudo de goteo durante un período de 30 minutos y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró, se volvió a disolver en acetato de etilo (400 ml), se lavó con NaOH 2 N enfriado con hielo y se concentró hasta secarse, produciendo el éter metílico crudo **1b** en forma de un aceite. EM = 437,2 (M+Na⁺).



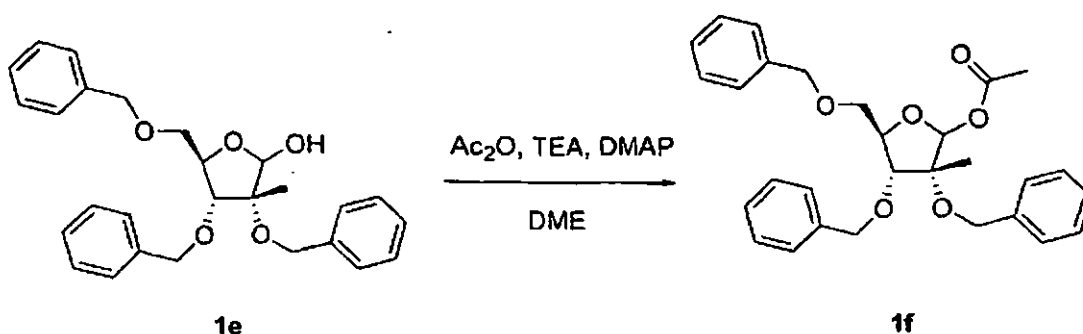
A una solución de **1b** (obtenida del paso anterior) en metanol (300 ml) se le agregó 0,5 M de una solución de metóxido de sodio en metanol (20 ml, 10 mmoles), y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución de 4,0 N HCl en dioxano (2,5 ml, 10 mmoles). Posteriormente, la mezcla se concentró, produciendo el **1c** crudo. EM = 201,0 (M+Na⁺).



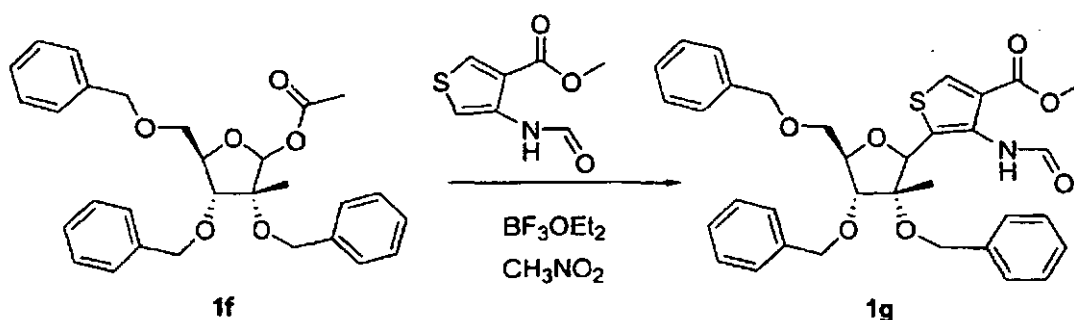
Una mezcla de **1c** (obtenida en el paso anterior), Triton X-405 (70% en agua, 6,0 g), 50% KOH (en agua, 85 g) en tolueno (500 ml) se calentó a reflujo con un purgador Dean-Stark acopado. Después de 1 h reocigando -25 ml de agua, se añadió cloruro de bencilo (33 g, 260 mmol) y se continuó co agitación a reflujo durante 16 h. Después la mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica se lavó con agua (300 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al ~20%/ hexanos), proporcionando el éter etílico **1d** en forma de un aceite (22,0 g, 89% en tres pasos). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,3 (m, 15H), 4,5 - 4,9 (m, 7H), 4,37 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).



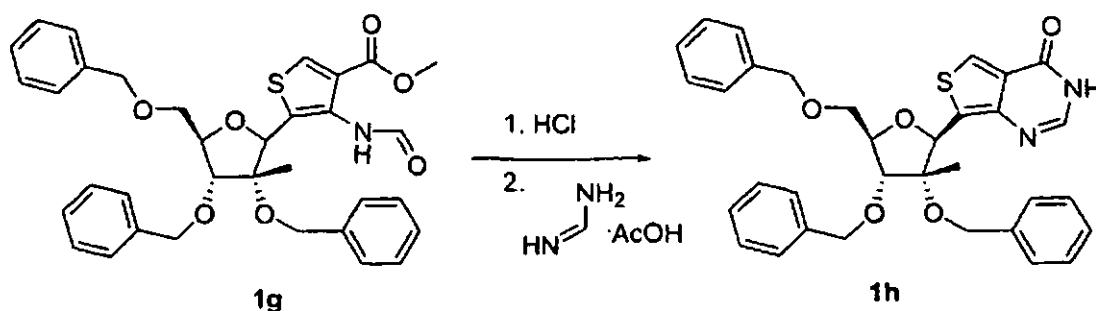
A una solución de **1d** (22,0 g, 49,0 mmol) en ácido acético (110 ml) se le añadió ácido sulfúrico ~3 M (preparado mezclando 4,8 g de ácido sulfúrico concentrado con 24 ml de agua) y se agitó a 70 °C durante 8 h. La mezcla se concentró hasta un volumen de ~20 ml y se repartió entre acetato de etilo y NaOH 2 N enfriado con hielo. La capa de acetato de etilo se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc ~35%/hexanos), proporcionando **1e** en forma de un aceite (17,0 g, 80%). EM = 457,2 (M + Na⁺).



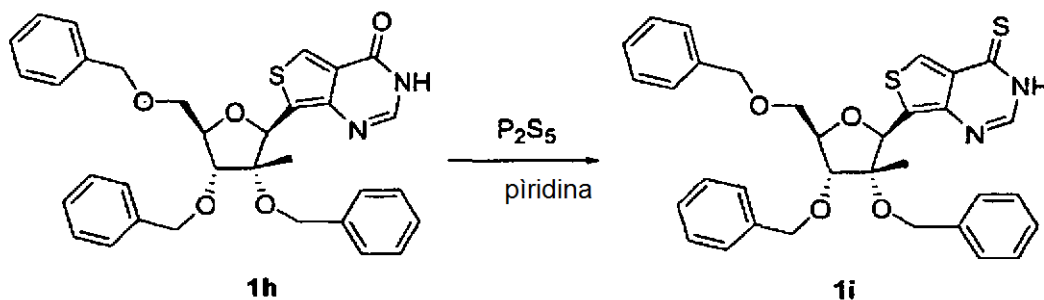
A una solución de **1e** (21,0 g, 48,4 mmol), DMAP (790 mg, 4,84 mmol) y trietilamina (21,0 ml, 145 mmol) en dimetoxietano (200 ml) se le añadió anhídrido acético (6,85 ml, 72,5 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc ~10%/ hexanos), proporcionando **1f** en forma de un aceite (22,8 g, 99%). EM = 499,0 (M + Na⁺).



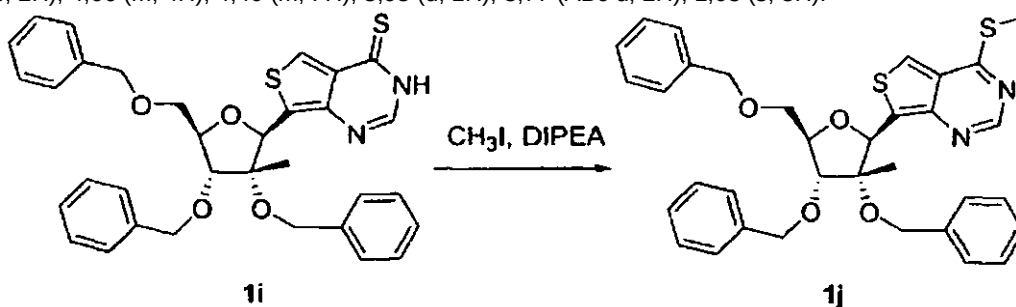
A una solución de **1f** (1,70 g, 3,57 mmol) y éster metílico del ácido 4-(N-formilamino)tiofeno-3-carboxílico (2,64 g, 14,3 mmol) en nitrometano anhidro (12 ml) se le añadió complejo trifluoruro de boro éter dietílico (1,30 ml, 10,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en hielo/bicarbonato sódico saturado. Se añadió acetato de etilo. La solución bifásica se agitó hasta que el hielo se fundió por completo. Después, la capa de acetato de etilo se recogió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al -40%/ hexanos), proporcionando **1g** en forma de un aceite (0,39 g, 18%). EM = 600,2 (M - H⁺).



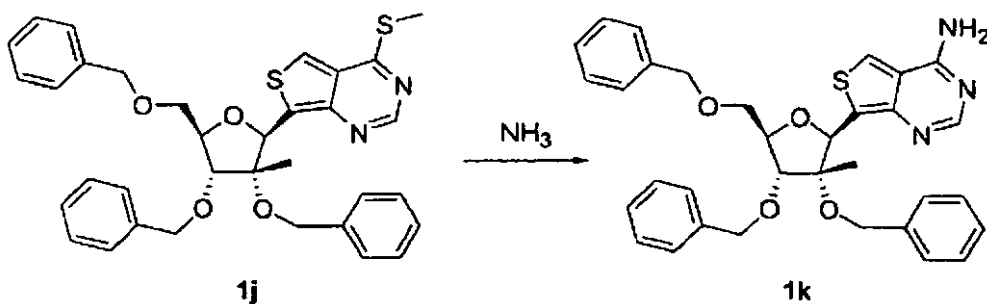
A una suspensión de **1g** (390 mg, 0,65 mmol) en metanol (26 ml) se le añadió gota a gota a gota HCl concentrado (4,5 ml) mientras se agitaba. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se concentró al vacío y se secó. Después, el residuo se disolvió en etanol (20 ml). Se añadieron acetato de formamidina (680 mg, 6,5 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 11 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al ~70% / hexanos), proporcionando **1h** en forma de un aceite (0,16 g, 43%). EM = 567,2 (M - H⁺). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 6,00 (s, 1H), 4,81 (ABc, 2H), 4,65 (m, 4H), 4,39 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,77 (ABc d, 2H), 1,10 (s, 3H).



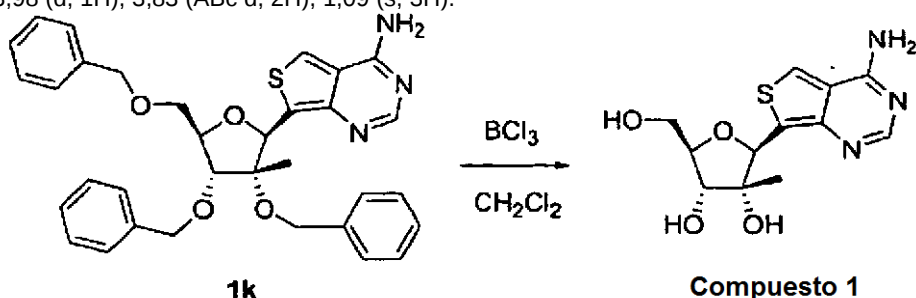
Una mezcla de **1h** (160 mg, 0,28 mmol) y P₂S₅ (137 mg, 0,31 mmol) en piridina (2 ml) se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla resultante se concentró y se trató con hidróxido de amonio al 5% (25 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc ~40%/hexanos), proporcionando **1i** en forma de un aceite (100 mg, 61%). EM = 585,1 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 5,99 (s, 1H), 4,82 (ABc, 2H), 4,66 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,77 (ABc d, 2H), 1,08 (s, 3H).



A una solución de **1i** (218 mg, 0,37 mmol) y diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió yoduro de metilo (0,035 ml, 0,56 mmol) y agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc / hexanos), proporcionando **1j** en forma de un sólido de color amarillo (221 mg, 99%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,2-7,5 (m, 15H), 6,22 (s, 1H), 4,92 (ABc, 2H), 4,70 (m, 4H), 4,45 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,83 (ABc d, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

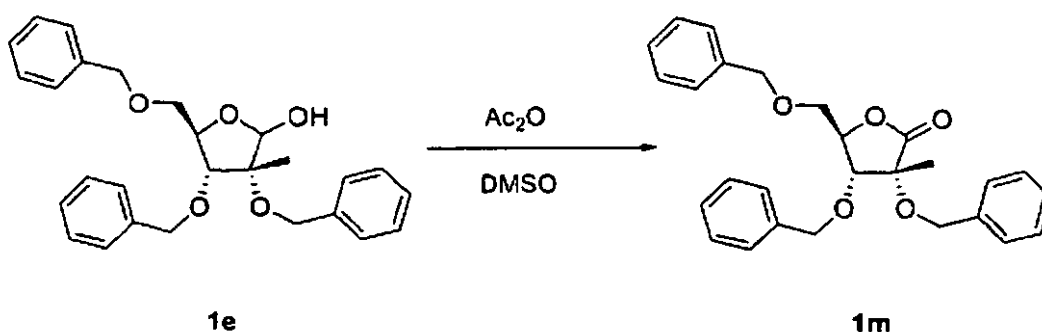


Una mezcla de **1j** (89 mg, 0,15 mmol) y amoníaco en un reactor de bomba se agitó a 40 °C durante 16 h. Después de la retirada de amoníaco, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc / hexanos), proporcionando **1k** en forma de un sólido de color amarillo brillante (54 mg, 66%). EM = 568,3 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,30 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 6,18 (s, 1H), 5,55 (s a, 2H), 4,86 (ABc, 2H), 4,64 (m, 4H), 4,43 (m, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,83 (ABc d, 2H), 1,09 (s, 3H).

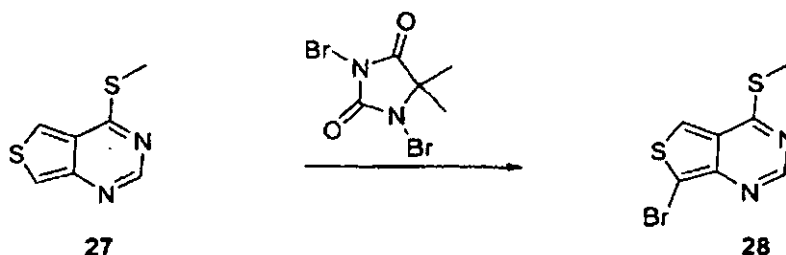


En una solución enfriada (-78 °C) de **1k** (179 mg, 0,315 mmol) en diclorometano (6 ml) se le añadió una solución 1,0 M de BCl₃ en diclorometano (6 ml) y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Después, se añadió una mezcla de piridina y metanol (1:2, 9 ml) para inactivar la reacción. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en hidróxido de amonio al 27% (30 ml) y se concentró. Este proceso se repitió dos veces. El residuo se re-disolvió en metanol (60 ml) y se concentró. Este proceso se repitió una vez. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo/agua), proporcionando el Compuesto 1 (75 mg, 80%) en forma de un sólido de color blanquecino. EM = 298,1 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,8-4,1 (m, 4H), 0,96 (s, 3H).

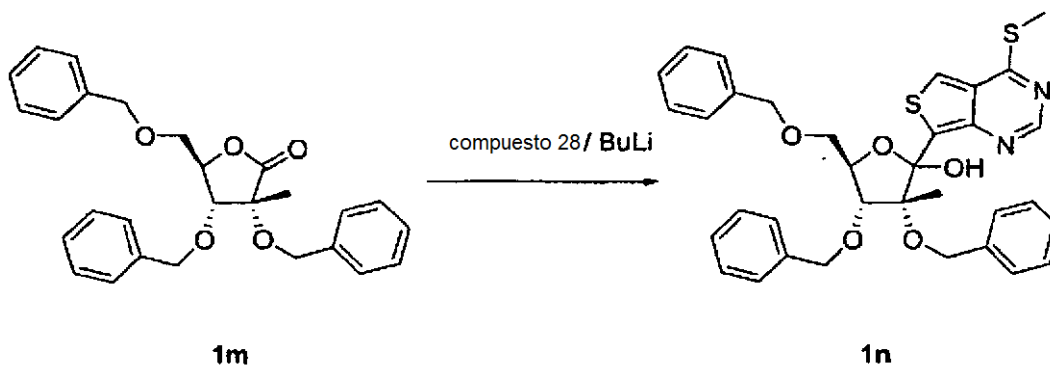
Compuesto 1m



En un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón (100 ml) se añadieron DMSO anhidro (6 ml) y anhídrido acético anhidro (4 ml, 42,4 mmol). Después, el Compuesto **1e** (1,0 g, 2,3 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición completa del material de partida. Después de 17 h, el matraz se puso en un baño de hielo y NaHCO₃ sat. (6 ml) se añadió para neutralizar la mezcla de reacción. Después, el material orgánico se extrajo usando EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron usando MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc). Se aislaron 955 mg (96%) del material deseado **1m**. CL/EM = 433,2 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (m, 15H), 4,80 (d, 1H), 4,64 (m, 6H), 4,06 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 1,54 (s, 3H).

Compuesto 28: 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,4-d]pirimidina

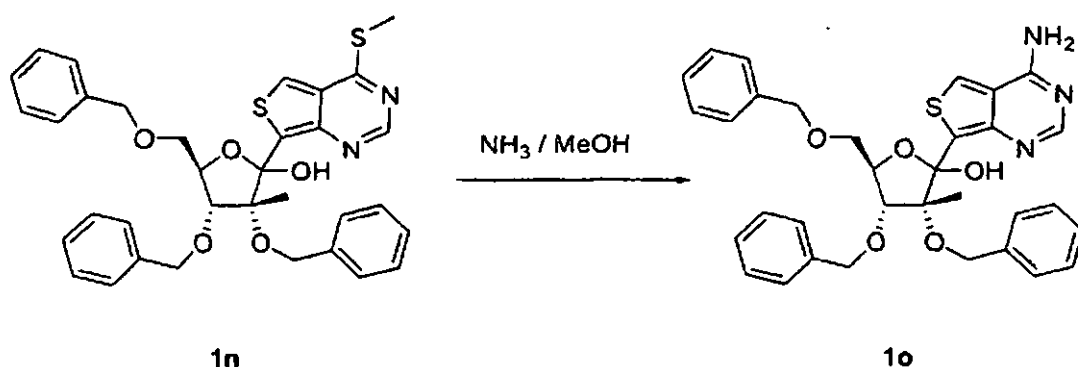
- 5 En un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón (250 ml) se añadieron 4-metilsulfanil-tieno[3,4-d]pirimidina (compuesto **27**, obtenido de acuerdo con J. Heterocyclic Chem., 1993, 30, 509; 3,9 g, 21,4 mmol) y DMF anhidra (30 ml). Después, el matraz se puso en un baño de hielo/salmuera (-20 °C) y se dejó en agitación durante 15 min. Se añadió en porciones 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3,06 g, 10,7 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación hasta la desaparición completa del material de partida. Después de 1,5 h, el matraz se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado, y el material orgánico se extrajo usando acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron usando MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo). Se aislaron 2,8 g (50%) del material deseado **28**. CL/EM = 260,9 (M + H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,02 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

15 Compuesto 1n

- 20 En un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón se añadieron 7-bromo-4-metilsulfanil-tieno[3,4-d]pirimidina (compuesto **28** mostrado anteriormente, 2,0 g, 7,66 mmol) y THF anhidro (20 ml). Después, el matraz se puso en un baño de hielo seco/acetona (-78 °C) y se dejó en agitación durante 15 min. Una solución de BuLi (6,56 ml, 10,5 mmol, 1,6 M en hexanos) se añadió gota a gota. Después de 15 min, una solución de **1m** (3,02 g, 7,0 mmol) en THF (5 ml) se añadió al matraz a -78 °C mediante una cánula. Después de 2 h de agitación a -78 °C, el matraz se calentó a 0 °C. Se añadió NH₄Cl saturado (50 ml) para detener la reacción. La mezcla se extrajo usando acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron usando MgSO₄. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos / acetato de etilo). Se aislaron 2,0 g (47%) del material deseado **1n**. CL/EM = 615,2 (M + H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,29 (m, 10H), 7,13 (m, 3H), 6,97 (m, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,71 (t, 2H), 4,58 (c, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,27 (d, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

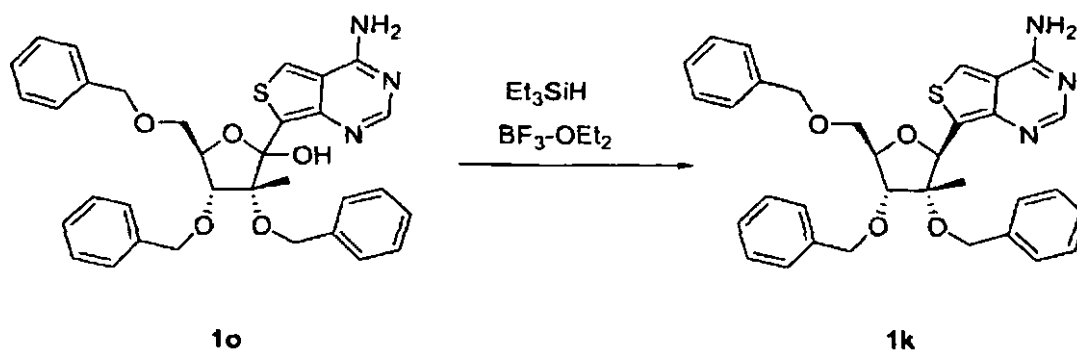
30

Compuesto 1o



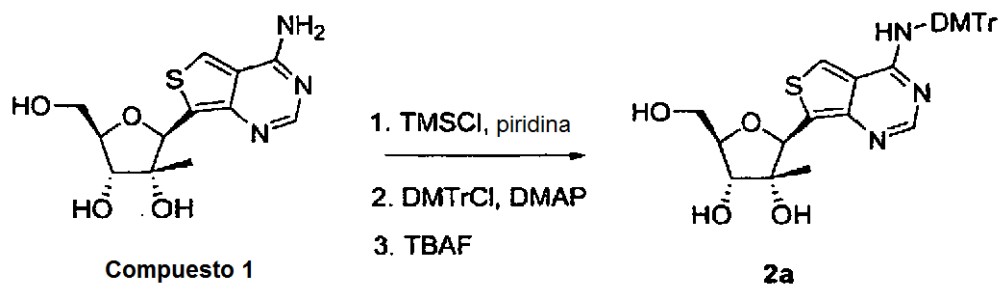
- 5 En un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón se añadieron 3,4-bis-benciloxi-5-benciloximetil-3-metil-2-(4-metilsulfanil-tieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-tetrahidro-furan-2-ol (**1n**, 1,80 g, 2,93 mmol) y NH_3 7 N en metanol (100 ml). Después, el matraz se puso en un aparato calentador ajustado a 45 °C y se dejó en agitación durante 16 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol al 10%/acetato de etilo). Se aislaron 950 mg (56%) del material deseado **1o**. CL/EM = 584,2 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,1 - 7,4 (m, 15H), 5,62 (s a, 2H), 5,04 (d, 1H), 4,64 (ABc, 2H), 4,57 (ABc, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,67 (d, 2H), 1,44 (s, 3H).

Síntesis alternativa del Compuesto 1k



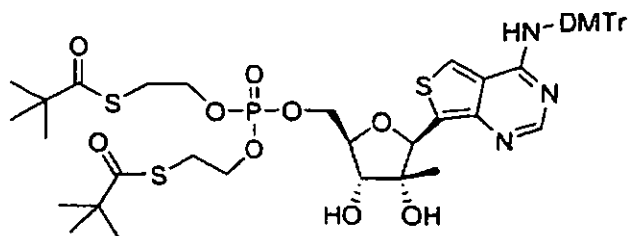
- 15 A una solución del compuesto **1o** (950 mg, 1,63 mmol) en diclorometano (13 ml) a -78 °C se le añadieron $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0,61 ml, 4,88 mmol) y Et_3SiH (0,78 ml, 4,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se dejó en agitación durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado a 0 °C y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (100%) para dar 763 mg del compuesto deseado **1k** en forma de un solo estereoisómero (82%). EM = 568,2 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,28 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (m, 15H), 6,17 (s, 1H), 4,91 (c, 1H), 4,72 (m, 5H), 4,41 (m, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,75 (dc, 2H), 1,08 (s, 3H).

Compuesto 2

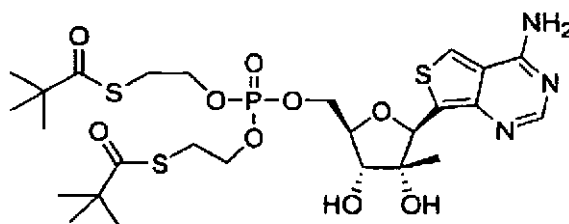


- 30 El Compuesto 1 (65 mg, 0,22 mmol) se disolvió en piridina anhidra (2 ml) y se añadió clorotrimetilsilano (0,17 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió más cantidad de clorotrimetilsilano (0,1 ml) y se agitó

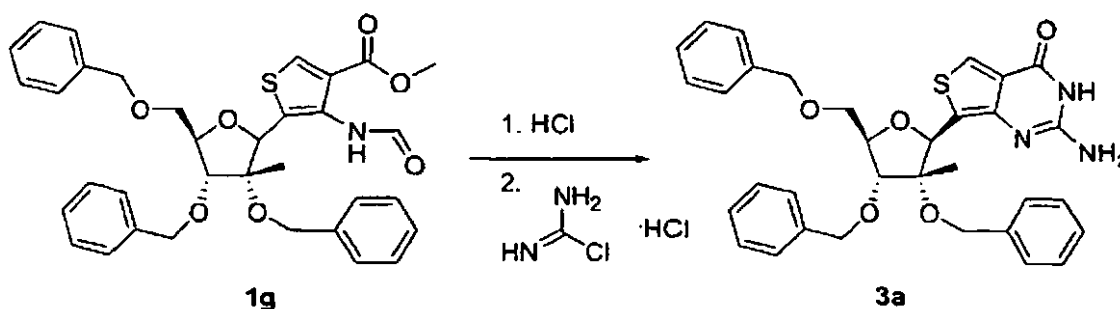
durante 16 h. Se añadieron secuencialmente cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (112 mg, 0,33 mmol) y DMAP (14 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. Se añadió una solución de TBAF (1,0 M, 0,22 ml) en THF y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se recogió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH / diclorometano), proporcionando **2a** en forma de un sólido de color amarillo pálido (39 mg, 30%). EM = 600,1 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,81 (s, 1H), 8,62 (s, 1H, NH), 7,76 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 9H), 6,83 (d, 4H), 5,53 (s, 1H), 5,02 (s, 1H, OH), 4,92 (d, 1H, OH), 4,81 (t, 1H, OH), 3,5-3,8 (m, 10H), 0,80 (s, 3H).

**2b**

A una solución de **2a** (32 mg, 0,053 mmol) y 1H-tetrazol (7,4 mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) se le añadió una solución de bis(S-pivaloil-2-tioetil) *N,N*-diisopropilfosforamidita (29 mg, 0,064 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Med. Chem., 1995, 3941) en acetonitrilo (0,2 ml) a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. Después de agitar durante 1,5 h, se añadieron más cantidades de 1H-tetrazol (7 mg) y bis(S-pivaloil-2-tioetil) *N,N*-diisopropilfosforamidita (15 mg). La mezcla se agitó durante 5 min a la misma temperatura y después se almacenó en el congelador (-20 °C) durante una noche. La mezcla se enfrió a -40 °C. Una solución de MCPBA (18 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (0,2 ml) se añadió y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron sulfito sódico acuoso (10%, 5 ml) y diclorometano (-20 ml) mientras se agitaba. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo / agua) para dar **2b** en forma de un aceite (32 mg, 62%). EM = 968,2 (M + H⁺).

**Compuesto 2**

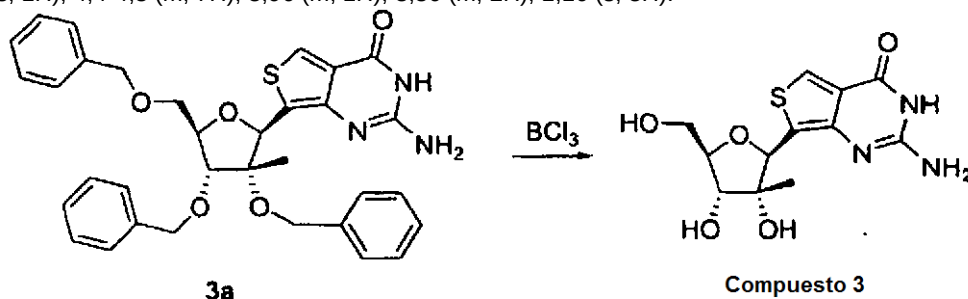
El Compuesto **2b** (32 mg, 0,033 mmol) se disolvió en ácido acético (1,6 ml) y agua (0,4 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se agitó a 35 °C durante 4 horas más para completar la reacción. La mezcla se concentró y se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo/agua), proporcionando el Compuesto 2 en forma de un sólido de color blanco (18 mg, 82%). EM = 666,0 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,6 (s a, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,34 (s a, 1H), 3,9-4,4 (m, 7H), 3,67 (t, 1H), 3,11 (m, 4H), 1,16 (s, 9H), 1,15 (s, 9H), 0,82 (s, 3H).

Compuesto 3

A una suspensión de **1g** (400 mg, 0,66 mmol) en metanol (26 ml) se le añadió gota a gota a gota HCl concentrado (4,5 ml) mientras se agitaba. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución resultante se concentró al

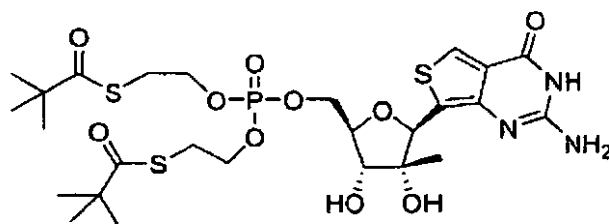
vacío y se secó. Después, el residuo se mezcló con metil sulfona (6 g) y clorhidrato de cloroamidina (113 mg, 0,99 mmol) en un vial de microondas, y se calentó a 150 °C durante 1 h. Mientras se enfriaba a temperatura ambiente, la mezcla se trató con hidróxido de amonio 1 N (5 ml) y acetato de etilo (5 ml) con agitación vigorosa. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc / hexanos), proporcionando

5 **3a** en forma de un aceite (0,05 g, 13%). EM = 584,0 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 15H), 5,33 (s, 1H), 4,4-4,8 (m, 7H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 1,16 (s, 3H).



10 El Compuesto 3 se obtuvo de una manera similar a la descrita para la preparación del **compuesto 1**, excepto porque se partió de **3a**. EM = 313,9 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 8,20 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,7-3,9 (m, 4H), 0,88 (s, 3H).

Compuesto 62



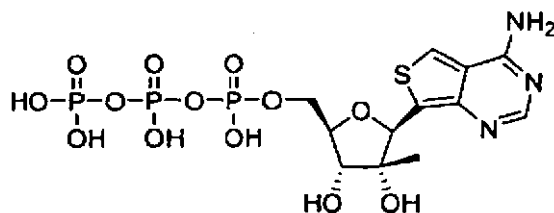
15 El **Compuesto 62** se preparó de la misma manera que el **Compuesto 2** partiendo del **Compuesto 3**. EM = 682,2 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (s, 1H), 7,4 (s a, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,11 (t, 4H), 1,16 (s, 9H), 1,15 (s, 9H), 0,88 (s, 3H). RMN ³¹P (121,4 MHz, DMSO-d₆): δ -1,58 (s).

20

Procedimiento general para la preparación de un nucleósido trifosfato:

25 En un matraz con forma de pera (5-15 ml) se cargó un nucleósido (~20 mg). Se añadió trimetilfosfato (0,5-1,0 ml). La solución se enfrió con un baño de hielo-agua. Se añadió POCl₃ (40-45 mg) y se agitó a 0 °C hasta que la reacción se completó (1 a 4 h; el progreso de reacción se controló por HPLC de intercambio iónico; se prepararon muestras analíticas tomando ~3 ul de la mezcla de reacción y diluyéndolas con Et₃NH₂CO₃ 1,0 M (30-50 ul)). Después, se añadió una solución de pirofosfato-Bu₃N (250 mg) y Bu₃N (90-105 mg) en acetonitrilo o DMF (1-1,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,3 a 2,5 h, y después la reacción se interrumpió con Et₃NH₂CO₃ 1,0 M (~5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 0,5-1 h más mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla se concentraron a sequedad, se disolvió de nuevo en agua (4 ml) y se purificó por HPLC de intercambio iónico. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron a sequedad, se disolvieron en agua (~5 ml), se concentraron a sequedad, y se disolvieron de nuevo en agua (~5 ml). Se añadió NaHCO₃ (30-50 mg) y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua y se concentró de nuevo a sequedad. Este proceso se repitió 2-5 veces. Después, el residuo se sometió a purificación de HPLC C-18, proporcionando el producto deseado en forma de sales de sodio. Como alternativa, la mezcla de reacción en crudo se purificó por en primer lugar por HPLC C-18 y después por HPLC de intercambio iónico.

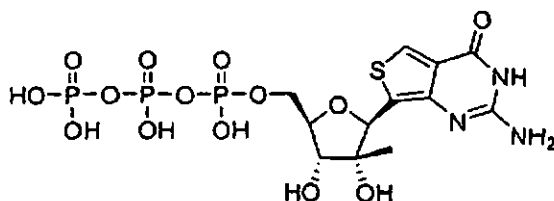
35

Compuesto 4**Compuesto 4**

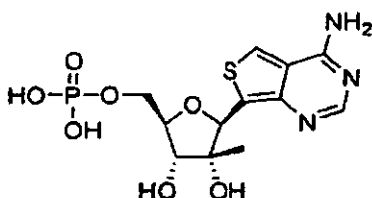
- 5 El **Compuesto 4** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, partiendo con el **Compuesto 1**. RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,00-4,30 (m, 4H), 0,83 (s, 3H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, D_2O): -5,7 (d, $J = 20,2$ Hz), -10,7 (d, $J = 19,4$ Hz), -21,6 (dd, $J = 20,2, 19,4$ Hz).

Compuesto 63

10



- 15 El **Compuesto 63** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, partiendo del **Compuesto 3** y se aisló en forma de una sal de trietilamina. EM = 551,9 (M- H $^+$). RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 8,03 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,1-4,3 (m, 2H), 3,9 (s, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,04 (m, NCH $_2$), 1,12 (m, CH $_2$ CH $_3$), 0,87 (s, 3H). RMN ^{31}P (121,4 MHz, D_2O): -10,4 (d), -10,7 (d), -22,9 (t).

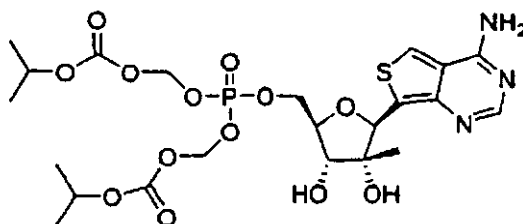
Compuesto 5

20

- Una mezcla de aproximadamente 0,05 mmol del Compuesto 1 y aproximadamente 0,5 ml de trimetilfosfato se cerró herméticamente en un contenedor. La mezcla se enfrió a aproximadamente -10 a aproximadamente 10 °C y se añadieron aproximadamente 0,075 mmol de oxiclورو de fósforo. Después de aproximadamente una a 25 aproximadamente 24 horas, la reacción se detuvo con aproximadamente 0,5 ml de bicarbonato de tetraetilamonio 1 M y las fracciones deseadas se aislaron por cromatografía de intercambio aniónico. Las fracciones apropiadas se desalaron con cromatografía de fase inversa para dar Compuesto 5.

Compuesto 6

30



- 35 El **Compuesto 5** (aproximadamente 1,19 mmol) se secó sobre pentóxido de fósforo al vacío durante aproximadamente una noche. El material seco se suspendió en aproximadamente 4 ml de DMF anhidra y aproximadamente 4,92 mmol de DIPEA. Se añadieron aproximadamente 7,34 mmol de clorometil carbonato de iso-propilo (Antiviral Chemistry & Chemotherapy 8:557 (1997)) y la mezcla se calentó a aproximadamente 25 a

aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. El calentamiento se retiró durante aproximadamente una a aproximadamente 48 horas y la reacción se filtró. El filtrado se diluyó con agua, el Compuesto 6 se repartió en CH₂Cl₂, la solución orgánica se secó y se evaporó, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para aislar el **Compuesto 6**.

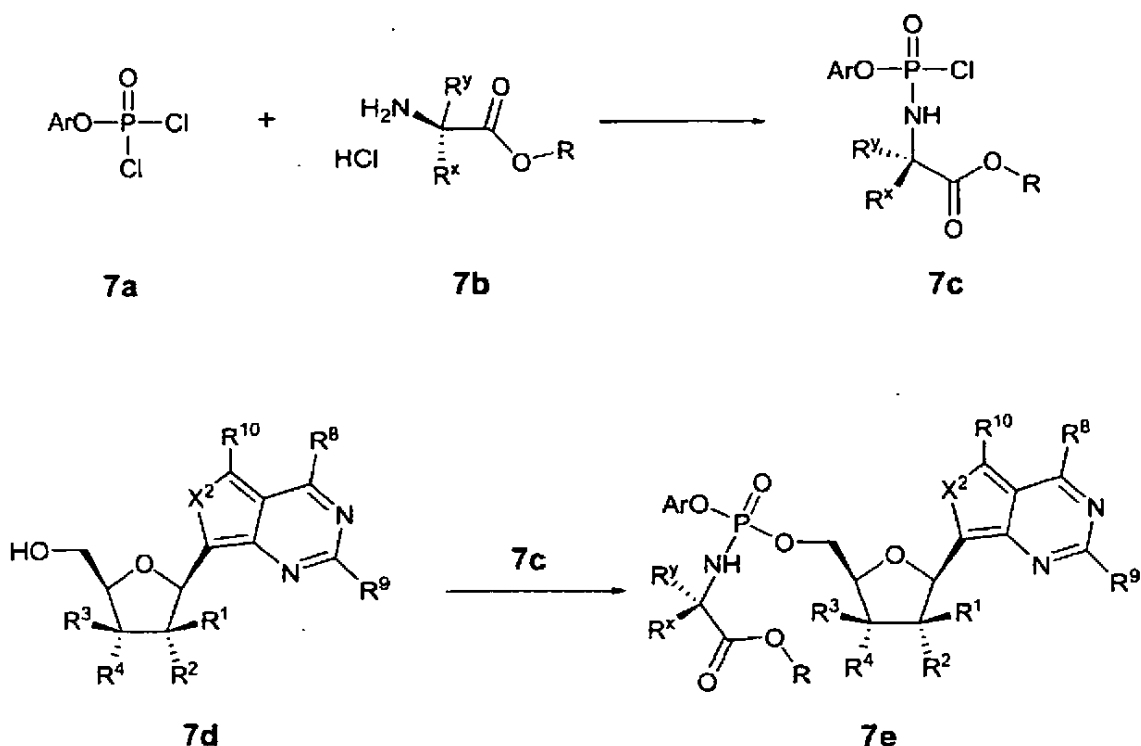
5

Ejemplo 7

Profármacos de Mono Fosforamidato

- 10 Los ejemplos no limitantes de profármacos de que comprenden la presente invención pueden prepararse de acuerdo con Esquema 1 general.

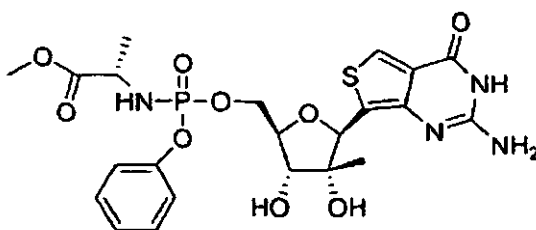
Esquema 1



- El procedimiento general comprende la reacción de una sal éster de aminoácido **7b**, por ejemplo, sal de HCl, con un diclorofosfato de arilo **7a** en presencia de aproximadamente de dos a diez equivalentes de una base adecuada para dar el fosforamidato **7c**. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, piridinas, tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias, tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas, tales como DBN y DBU. Se prefieren particularmente aminas terciarias. Preferiblemente, el producto de cada paso se usa directamente en los pasos posteriores sin recristalización ni cromatografía. Específicamente, pero no limitantes, los ejemplos de 7a, 7b, y 7c pueden encontrarse en el documento WO 2006/121820 que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Una base de nucleósido **7d** reacciona con el fosforamidato 7c en presencia de una base adecuada.

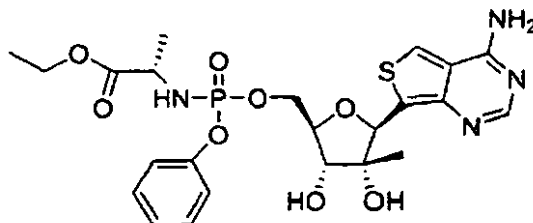
- Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, piridinas, tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias, tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas, tales como DBN y DBU. El producto **7e** puede aislarse por recristalización y/o cromatografía.

Compuesto 8



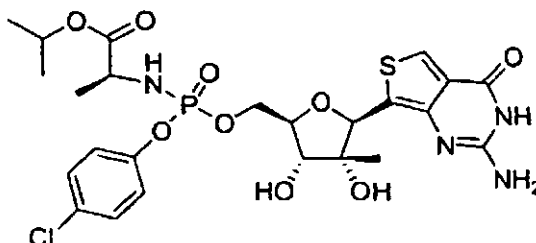
Se añadieron aproximadamente 3,1 mmol de fosforocloridrato de metoxialanilo de fenilo (preparado de acuerdo con McGuigan *et al*, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 ml de THF a una mezcla de aproximadamente 0,5 mmol del **Compuesto 3** y aproximadamente 3,8 mmol de N-metilimidazol en aproximadamente 3 ml de THF o trimetilfosfato anhidro. La reacción se agitó durante aproximadamente 24 horas y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el **Compuesto 8**.

Compuesto 64



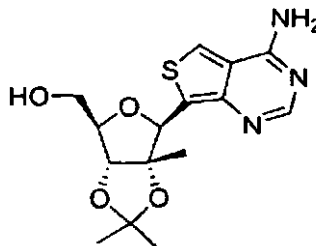
En un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón (50 ml) se añadieron el **compuesto 1** (250 mg, 0,84 mmol) y trimetilfosfato anhidro (15 ml). Después, se añadió N-metilimidazol (0,53 ml, 6,7 mmol) y el matraz se puso en un baño de hielo. Después de agitar durante 15 min, se añadió gota a gota fosforocloridrato de fenilo de etoxialaninilo puro (preparado de acuerdo con McGuigan *et al*, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1048-1052; 1,6 g, 5,47 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación hasta la desaparición completa del material de partida. Después de 45 min, se añadió MeOH (5 ml) al matraz y la mezcla se agitó durante 5 min más. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó por HPLC para dar 38 mg del **compuesto 64** (8%) en forma de una mezcla de dos diastereómeros. CL/EM = 551,2 (M + H⁺). RMN ³¹P (161,9 MHz, CDCl₃) 10,0.

Compuesto 9

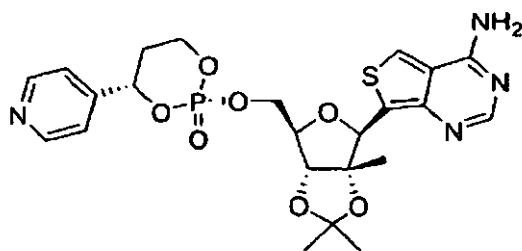


Se añadieron aproximadamente 3,1 mmoles de fosforocloridrato de 2-propiloxialaninilo de 4-clorofenilo (preparado de acuerdo con McGuigan *et al*, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 ml de THF a una mezcla de aproximadamente 0,5 mmol del **Compuesto 3** y aproximadamente 3,8 mmol de N-metilimidazol en aproximadamente 3 ml de THF o trimetilfosfato anhidro. La reacción se agitó durante aproximadamente 24 horas y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el **Compuesto 9**.

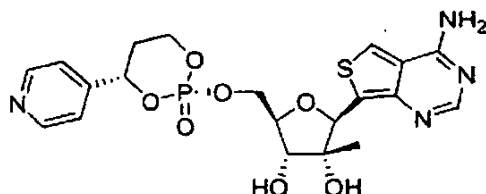
Compuesto 10



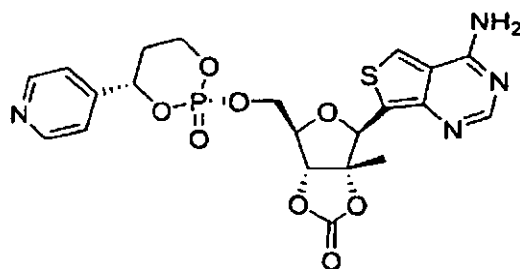
Una mezcla de aproximadamente 0,52 mmol del **Compuesto 1** y aproximadamente 12 ml de acetona seca, aproximadamente 0,7 ml de 2,2,-dimetoxipropano y aproximadamente 1,28 mmol de ácido di-*p*-nitrofenilfosfórico se agitó durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente siete días. La mezcla de reacción se neutralizó con aproximadamente 20 ml de NaHCO₃ 0,1 N y la acetona se evaporó. El material deseado se repartió en cloroformo, la solución de cloroformo se secó, y el disolvente se evaporó. El **Compuesto 10** se purificó del residuo por medios convencionales.

Compuesto 11

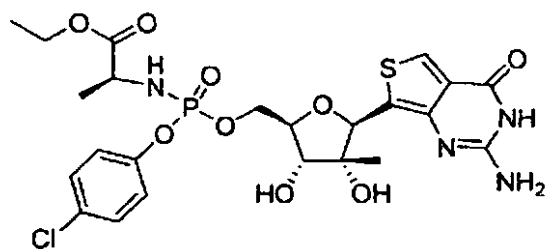
- 5 Una solución de aproximadamente 0,53 mmoles del **Compuesto 10** en aproximadamente 5 ml de DMF se trató con aproximadamente 1 ml de una solución 1 M de cloruro de *t*-butilmagnesio en THF. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 5 horas, se añadió una solución de aproximadamente 0,65 mmol de *trans*-4-[(S)-piridin-4-il]-2-(4-nitrofenoxi)-2-oxo-1,3,2-dioxafosforinana (Reddy, Tetrahedron Letters 2005, 4321-4324) y la reacción se agitó durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía para dar **Compuesto 11**.

Compuesto 12

- 15 Una solución de aproximadamente 70% de ácido trifluoroacético acuoso se enfrió a 0 °C y se trató con aproximadamente 0,32 mmol del **Compuesto 11** durante aproximadamente una a 24 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía para dar el **Compuesto 12**.

Compuesto 13

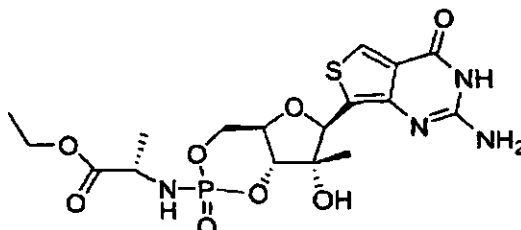
- 25 Una solución de aproximadamente 1,56 mmol del **Compuesto 12** en aproximadamente 15 ml de THF se trató con aproximadamente 4,32 mmol de CDI. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía para dar **Compuesto 13**.

Compuesto 14

30

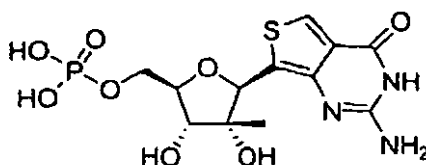
Se añadieron aproximadamente 3,1 mmoles de fosforocloridato de 4-clorofenilo de 2-etoxianilino (preparado de acuerdo con McGuigan *et al*, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1048-1052) en aproximadamente 3 ml de THF a una mezcla de aproximadamente 0,5 mmoles del **Compuesto 3** y aproximadamente 3,8 mmoles de N-metilimidazol en aproximadamente 3 ml de THF o trimetilfosfato anhidro. La reacción se agitó durante aproximadamente 24 horas y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar **Compuesto 14**.

Compuesto 15



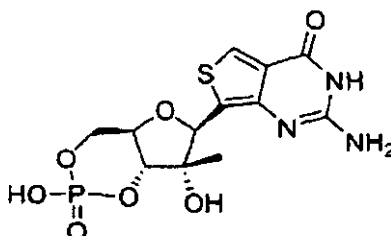
Una solución del **Compuesto 14** en DMSO se trató con aproximadamente 3 moles equivalentes de *t*-butoxido potásico durante aproximadamente 15 min a 24 horas. La reacción se detuvo con HCl 1 N y el **Compuesto 15** se aisló por HPLC de fase inversa.

Compuesto 16



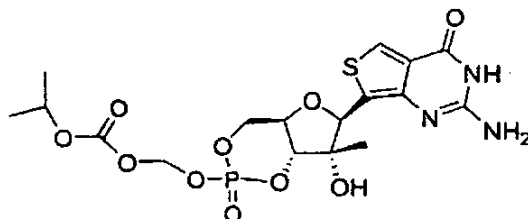
El **Compuesto 16** se preparó de la misma manera que el **Compuesto 5** pero usando el **Compuesto 3** como material de partida.

Compuesto 17



El **Compuesto 17** se preparó tratando el **Compuesto 16** con aproximadamente uno a aproximadamente cinco equivalentes de DCC en piridina y calentando la reacción a reflujo durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. El **Compuesto 17** se aisló por HPLC de intercambio iónico convencional y de fase inversa.

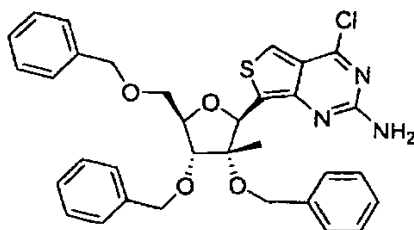
Compuesto 18



Una solución de aproximadamente 0,4 mmol del **Compuesto 17** en aproximadamente 10 ml de DMF se trató con aproximadamente 0,8 mmol de DIPEA y aproximadamente 0,8 mmol de carbonato de isopropilo de clorometilo (WO2007/027248). La reacción se calentó a aproximadamente 25 a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 15 min a aproximadamente 24 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por

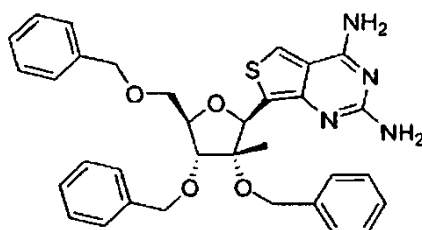
HPLC para dar **Compuesto 18**.

Compuesto 19



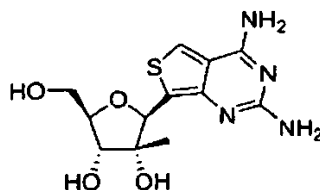
Una solución de aproximadamente 0,85 mmol del **Compuesto 3a** en aproximadamente 5 ml de acetonitrilo se trató con aproximadamente 1,7 mmol de cloruro de trietilamonio de bencilo y aproximadamente 1,28 mmol de N,N-dimetilanilina. La reacción se calentó a aproximadamente 80 °C y se trató con aproximadamente 5,1 mmoles de oxiclورو de fósforo durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. Después, la reacción se concentró, se trató con agua fría y se repartió en cloroformo. Los extractos se secaron, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía para dar **Compuesto 19**.

Compuesto 20



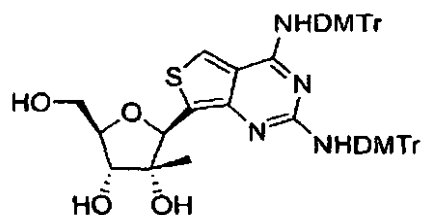
Una mezcla del **Compuesto 19** y amoníaco en un reactor de bomba se agitó a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente una a 24 horas. Después de la retirada de amoníaco, el residuo se purificó por cromatografía para dar **Compuesto 20**.

Compuesto 21



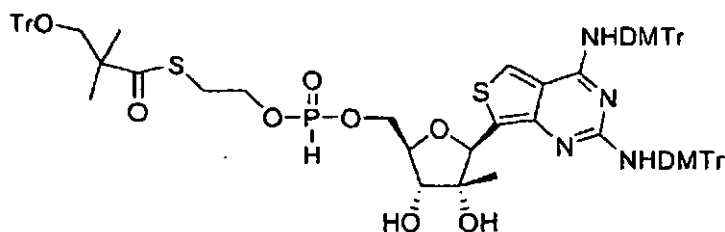
Una solución de aproximadamente 0,315 mmol del **Compuesto 20** en aproximadamente 6 ml de diclorometano se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadieron aproximadamente 6 ml de una solución 1,0 M de BCl₃ en diclorometano. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, se añadió una mezcla de piridina y metanol (1:2, 9 ml) para detener la reacción. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en hidróxido de amonio al 27% (30 ml) y se concentró. El residuo se redisolvió en metanol (60 ml) y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLG para proporcionar **Compuesto 21**.

Compuesto 22



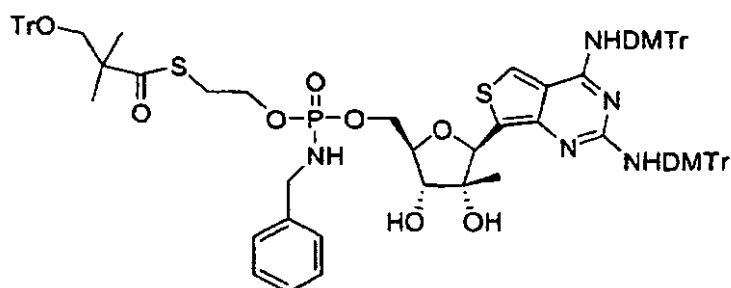
El **Compuesto 21** (aproximadamente 0,22 mmol) se disolvió en piridina anhidra (aproximadamente 2 ml) y se añadió clorotrimetilsilano (0,17 ml). La mezcla se agitó a aproximadamente 0 a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añadió más cantidad de clorotrimetilsilano (aproximadamente 0,1 ml) y la reacción se agitó durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Se añadieron secuencialmente cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (aproximadamente 0,66 mmol) y DMAP (aproximadamente 0,11 a aproximadamente 0,22 mmol). La mezcla se agitó durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. Una solución de TBAF (1,0 M, aproximadamente 0,22 ml) en THF se añadió y la reacción se agitó durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar **Compuesto 22**.

Compuesto 23



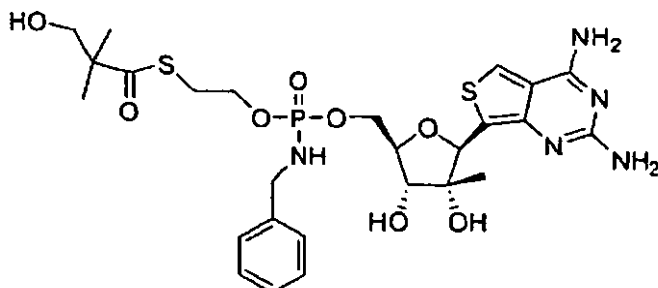
Una mezcla de aproximadamente 1,25 mmol del **Compuesto 22** y aproximadamente 1,9 mmol de fosfonato de 2-(2,2-dimetil-3-(tritoloxi)propanoiltio)etil de trietilamonio (WO2008082601) se disolvió en piridina anhidra (aproximadamente 19 ml). Se añadió gota a gota cloruro de pivalóilo (aproximadamente 2,5 mmol) a aproximadamente -30 a aproximadamente 0 °C y la solución se agitó a durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se neutralizó con cloruro de amonio acuoso (aproximadamente 0,5 M). La fase de cloruro de metileno se evaporó y el residuo se secó y se purificó por cromatografía para dar **Compuesto 23**.

Compuesto 24



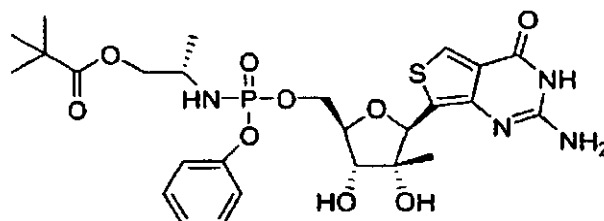
A una solución de aproximadamente 0,49 mmol del **Compuesto 23** en tetracloruro de carbono anhidro (aproximadamente 5 ml) se le añadió gota a gota bencilamina (aproximadamente 2,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía para dar **Compuesto 24**.

Compuesto 25



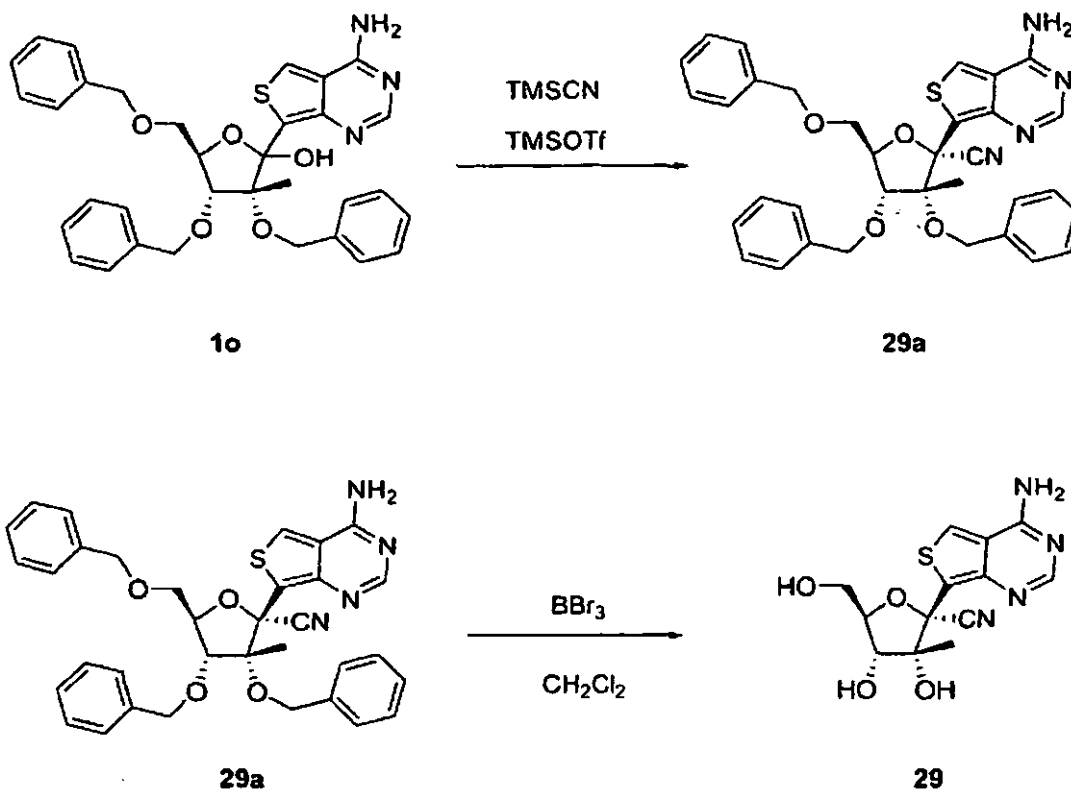
Una solución de aproximadamente 2 mmol del **Compuesto 24** en cloruro de metileno (aproximadamente 10 ml) se trató con una solución acuosa de ácido trifluoroacético (90%, aproximadamente 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 25 a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción se diluye con etanol, los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía para dar **Compuesto 25**.

Compuesto 26



Se enfriaron aproximadamente 90 mM del **Compuesto 3** en THF a aproximadamente -78 °C y se añadieron aproximadamente 2,2 a aproximadamente 4,4 equivalentes de cloruro de t-butilmagnesio (aproximadamente 1 M en THF). La mezcla se calentó a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 30 min y se enfrió de nuevo a aproximadamente -78 °C. Una solución de pivalato de (2S)-2-[[cloro(1-fenoxi)fosforil]amino]propilo (WO2008085508) (1 M en THF, aproximadamente 2 equivalentes) se añadió gota a gota. La refrigeración se retiró y la reacción se agitó durante aproximadamente una a aproximadamente 24 horas. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron y se evaporaron, y el residuo se purificó por cromatografía para dar **Compuesto 26**.

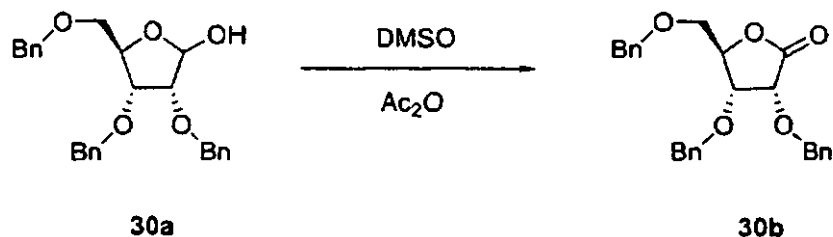
Compuesto 29



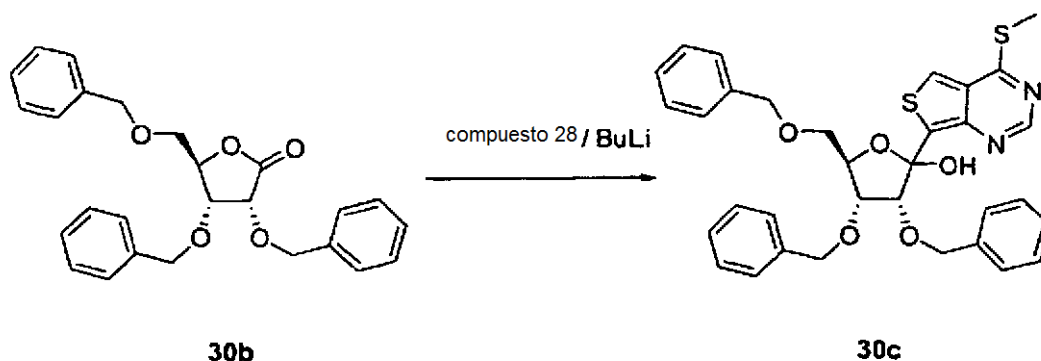
A una solución del compuesto **10** (400 mg, 0,69 mmol) en diclorometano (3,0 ml) a -15 °C se le añadió gota a gota TMSOTf (0,57 ml, 3,17 mmol). Después, se añadió gota a gota TMSCN (0,55 ml, 4,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 1,5 h, y después se calentó a 0 °C durante 20 h más. La reacción se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado (75 ml) a 0 °C y se diluyó con diclorometano (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (150 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos-acetato de etilo (del 0 al 100%), para dar el compuesto deseado **29a** en forma de un solo estereoisómero 120 mg (29%). EM = 593,2 (M + H⁺).

A una solución del compuesto **29a** (120 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (12 ml) a -78 °C se le añadió BBr₃ (5 ml, 1 M en diclorometano). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió a -78 °C por adición inversa gota a gota en un matraz de metanol (100 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se evaporó y se co-evaporó varias veces con metanol. El residuo se disolvió en agua, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC para dar 5 mg del compuesto deseado **29** (8%). CL/EM = 323,1 (M + H⁺). RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 8,37 (s 1H), 8,07 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,88 (m, 3H), 0,97 (s, 3H).

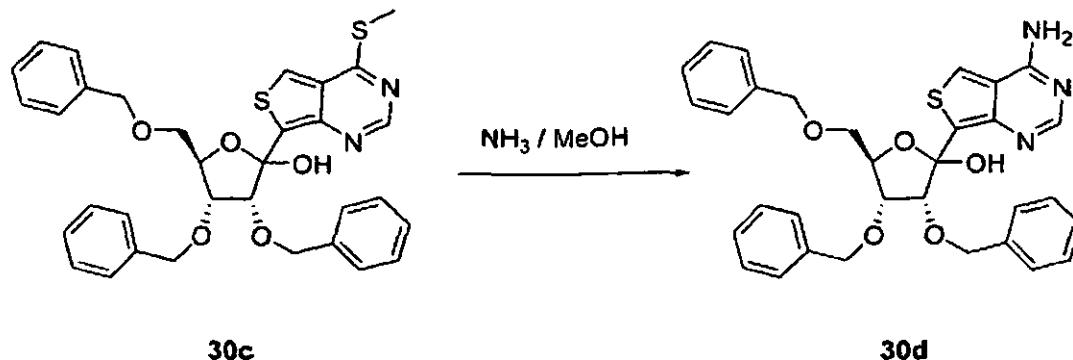
Compuesto 30



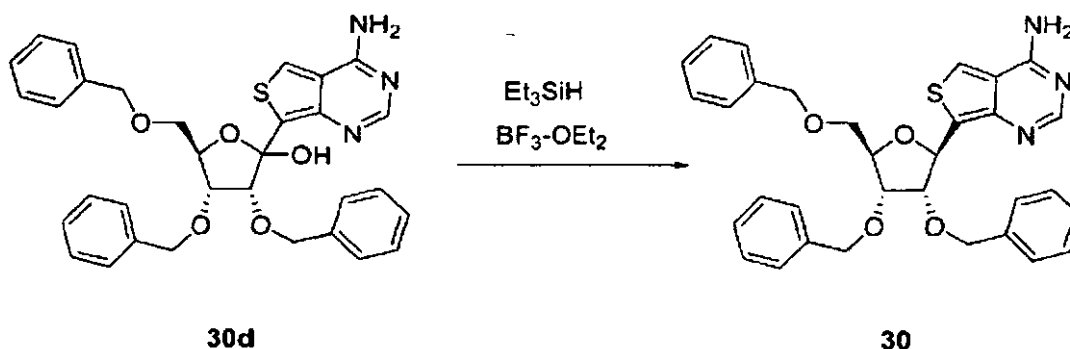
El Compuesto **30a** (preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4605; 10,0 g, 23,8 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (30 ml) y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió anhídrido acético (20 ml) y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó por CL/EM, se vertió en 500 ml agua enfriada con hielo y se agitó durante 20 min. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (3 x 200 ml). Las capas acuosas se descartaron y la orgánica se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron a sequedad. El residuo se recogió en DCM y se cargaron en una columna de gel de sílice. El producto final **30b** se purificó por elución con EtOAc al 25%/hexanos; rendimiento del 96%. RMN ¹H (CD₃CN): δ 3,63-3,75 (m, 2H), 4,27 (d, 1H), 4,50-4,57 (m, 3H), 4,65 (s, 3H), 4,69-4,80 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,39 (m, 13H).



El **Compuesto 30c** puede obtenerse de la misma manera que el **Compuesto 1n** sustituyendo el **Compuesto 30b** por el **Compuesto 1m** en la reacción.



El **Compuesto 30d** puede obtenerse de la misma manera que el **Compuesto 1o** sustituyendo el **Compuesto 30c** por el **Compuesto 1n** en la reacción.

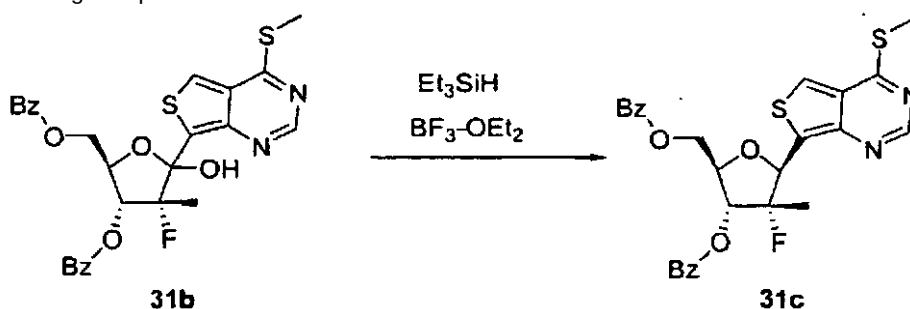


El **Compuesto 30** puede obtenerse de la misma manera que el **Compuesto 1k** sustituyendo el **Compuesto 30d** por el **Compuesto 1o** en la reacción.

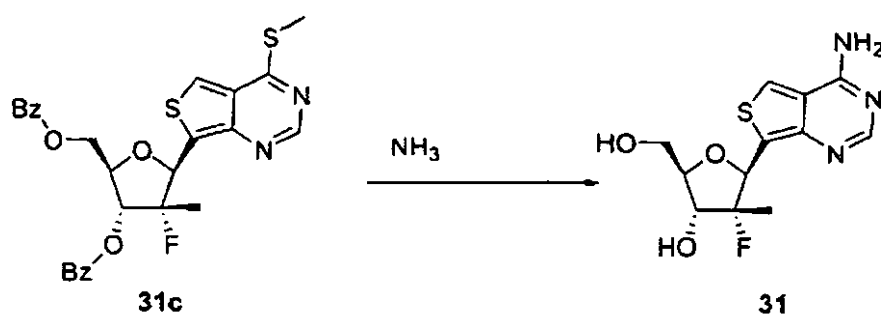
Compuesto 31



- 10 Una suspensión de 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,4-d]pirimidina (28) (aproximadamente 10 mmol) en THF (aproximadamente 20 ml) se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadió gota a gota una solución de BuLi (aproximadamente 11 mmol) en hexanos. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 4 h a la misma temperatura. Después, se añadió una solución de **31a** (preparada de acuerdo con el documento WO200631725, aproximadamente 12 mmol) en THF (aproximadamente 10 ml) y la reacción se agitó durante
- 15 aproximadamente 1 h a aproximadamente 8 h a aproximadamente -78 °C. Se añadió cloruro de amonio saturado para detener la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía para dar **31b**.

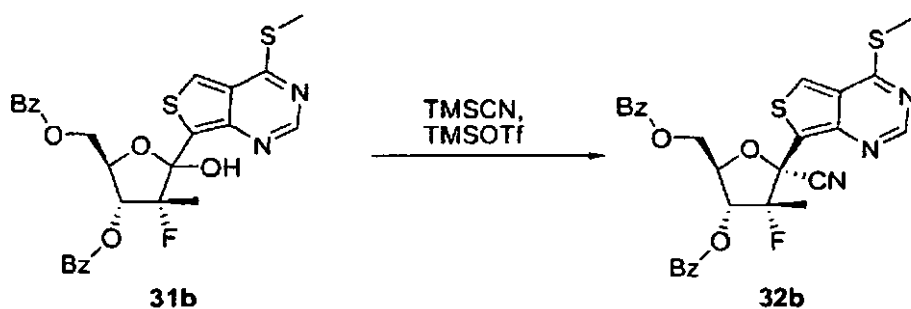


- 20 Una solución de **31b** (aproximadamente 1,40 mmol) en diclorometano (aproximadamente 20 ml) se trató con eterato de trifluoruro de boro (aproximadamente 2 ml) y trietilsilano (aproximadamente 2 ml), y se agitó aproximadamente a la temperatura ambiente de aproximadamente 1 h a aproximadamente 24 h. Pueden añadirse más cantidades de eterato de trifluoruro de boro y trimetilsilano para completar la reducción. La mezcla se diluyó con diclorometano y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó
- 25 sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar **31c**.

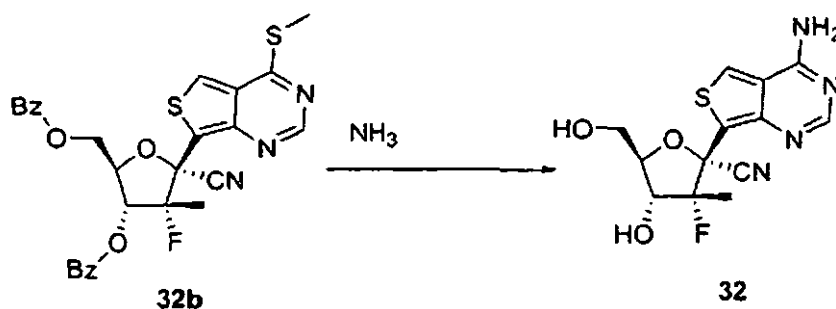


El Compuesto **31c** (aproximadamente 1,12 mmol) se puso en un reactor de bomba de acero que se cargó con amoníaco líquido (~30 ml). El reactor de bomba se cerró de manera completamente hermética y la mezcla se agitó a aproximadamente 23 a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 1 h a aproximadamente 24 h. El amoníaco se evaporó y el residuo sólido se disolvió en THF (aproximadamente 10 ml) y MeOH (aproximadamente 10 ml). Se añadió etóxido sódico (aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 0,63 ml) y la mezcla se agitó de aproximadamente 23 a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 10 min a aproximadamente 6 h. La mezcla se neutralizó con AcOH y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar **31**.

Compuesto 32

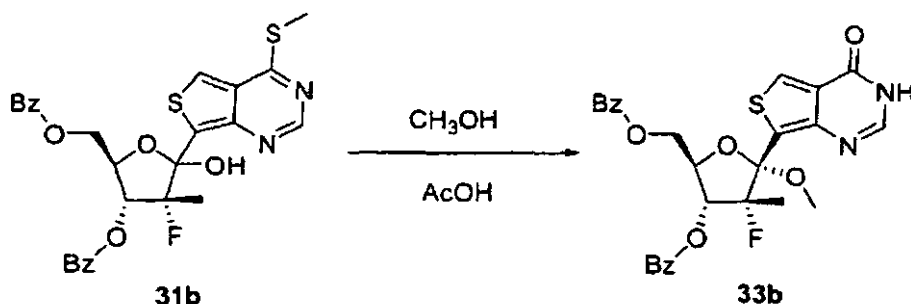


Una solución del compuesto **31b** (aproximadamente 0,1 mmol) y TMSCN (aproximadamente 0,5 mmol) en acetonitrilo (aproximadamente 2,0 ml) a aproximadamente 0 a aproximadamente 25 °C se trató con TMSOTf (aproximadamente 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente a temperatura ambiente durante 1 h, después a aproximadamente a 65 °C durante aproximadamente 3 días. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ saturado y se diluyó con CH₃CO₂Et. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar **32b**.

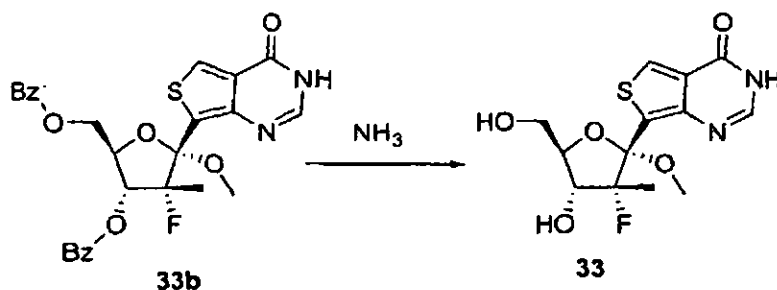


El Compuesto **32** se preparó a partir de **32b** por el mismo procedimiento que se usó para convertir **31c** en **31**.

Compuesto 33



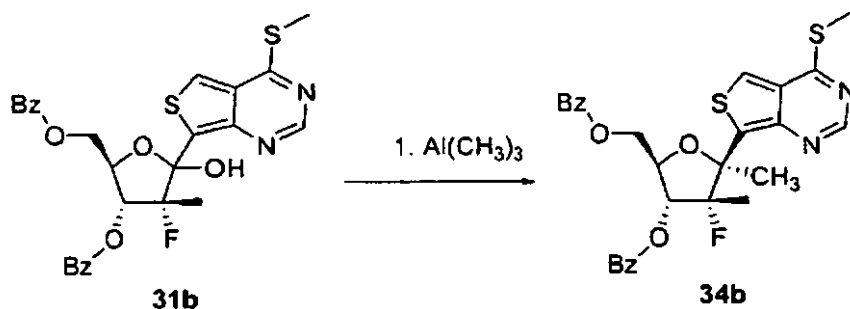
- 5 El **Compuesto 31b** (aproximadamente 0,04 mmol) y MeOH anhidrido (aproximadamente 5 ml) se trató con ácido acético (aproximadamente 5 ml) y la reacción se agitó durante una noche a aproximadamente temperatura ambiente. Se añadió NaHCO_3 saturado para neutralizar la mezcla de reacción y el material en bruto se purificó por cromatografía para dar **33b**.



10

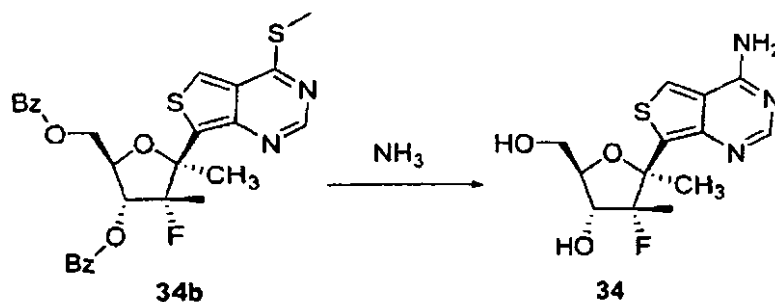
El **Compuesto 33** se preparó a partir de **33b** por el mismo procedimiento que se usó para convertir **31c** a **31**.

Compuesto 34



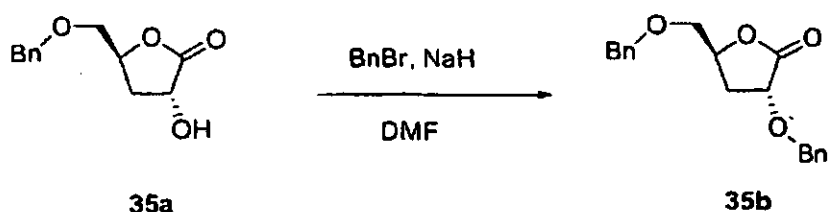
15

- 20 En un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón (50 ml) se añadió el compuesto **31b** (aproximadamente 0,39 mmol) y diclorometano anhidro (aproximadamente 10 ml). El matraz se puso en un baño de hielo seco/acetona (-78°C) y la solución se agitó durante aproximadamente 10 min. Se añadió gota a gota $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (aproximadamente 0,10 ml) y la reacción se agitó durante aproximadamente 10 min. Después, se añadió AlMe_3 (aproximadamente 1,16 mmol, 2,0 M en tolueno). Después de unos pocos minutos, el baño de hielo seco/acetona se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 4 h a aproximadamente 4 d. Una solución de piridina (aproximadamente 2 ml) en MeOH (aproximadamente 10 ml) se añadió y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía para dar **34b**.

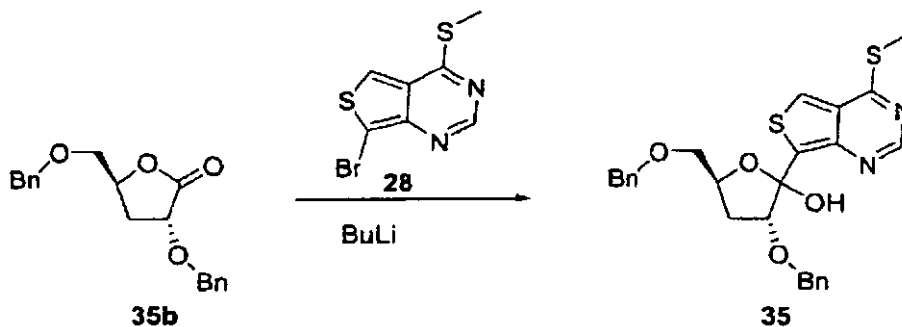


El Compuesto **34** se preparó a partir de **34b** por el mismo procedimiento que se usó para convertir **31c** a **31**.

5 Compuesto 35

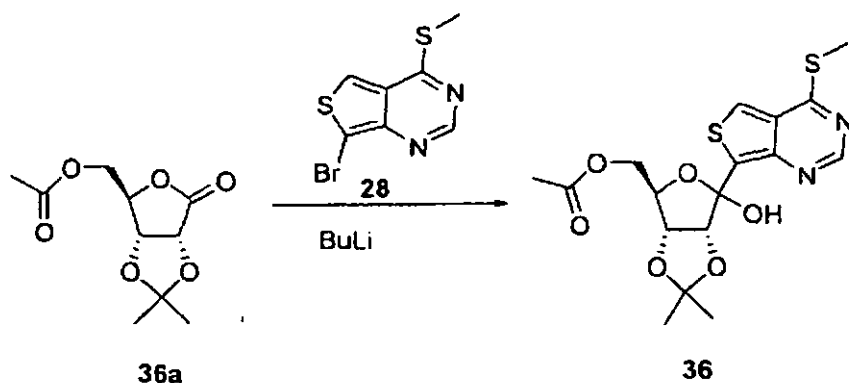


10 A una suspensión de hidruro sódico (suspensión a aproximadamente 60% en aceite, aproximadamente 10 mmol) en DMF (aproximadamente 20 ml) se le añadió gota a gota una solución de **35a** (preparado de acuerdo con J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1991, 490, aproximadamente 2,2 g, 10 mmol) en DMF (aproximadamente 10 ml) a aproximadamente 0 °C. Después, la mezcla se agitó a aproximadamente temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de gas. Se añadió bromuro de (aproximadamente 1 eq) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 a 16 h a aproximadamente 0 a 100 °C. La mezcla se vertió en hielo-agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico pudo purificarse por cromatografía sobre gel de sílice para dar.

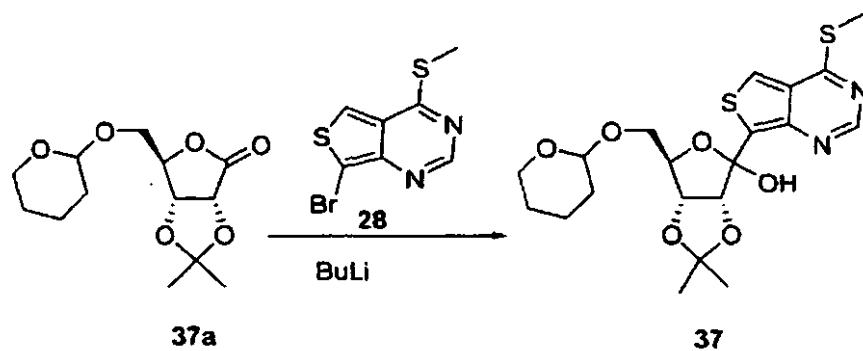


20 Una suspensión de 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,4-d]pirimidina (**28**) (aproximadamente 10 mmol) en THF (aproximadamente 20 ml) se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadió gota a gota una solución de BuLi (aproximadamente 11 mmol) en hexanos. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 4 h a la misma temperatura. Después se añadió una solución de **35b** (aproximadamente 12 mmol) en THF (aproximadamente 10 ml) y la reacción se agitó durante aproximadamente 1 h a aproximadamente 8 h a aproximadamente -78 °C. Se añadió cloruro de amonio saturado para detener la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía para dar **35**.

25

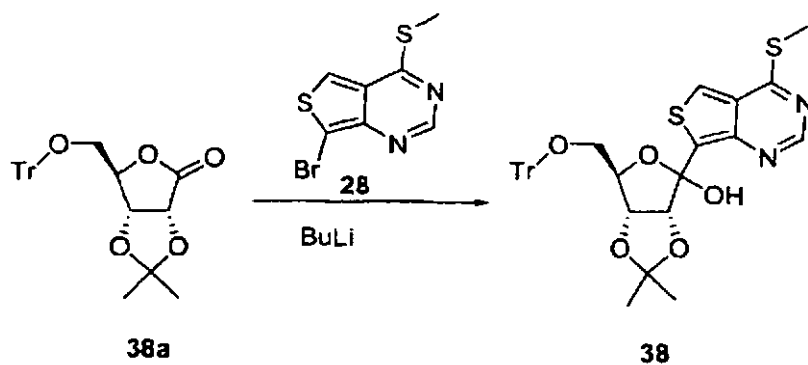
Compuesto 36

- 5 El **Compuesto 36** puede sintetizarse de la misma manera que **35** sustituyendo el **Compuesto 36a** (Ogura, et al. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 72-75) durante **35b** en la reacción.

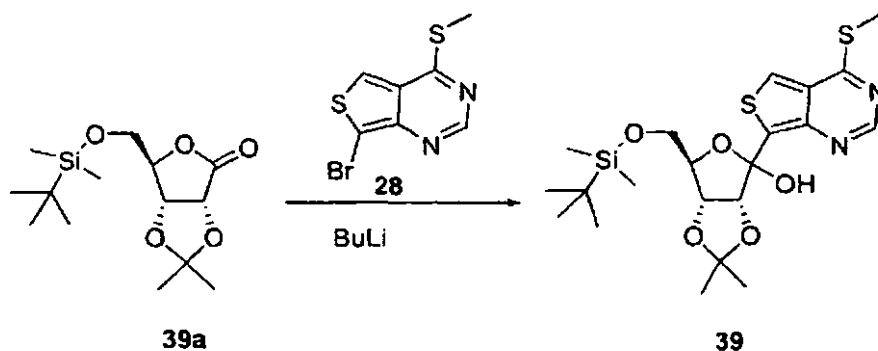
Compuesto 37

10

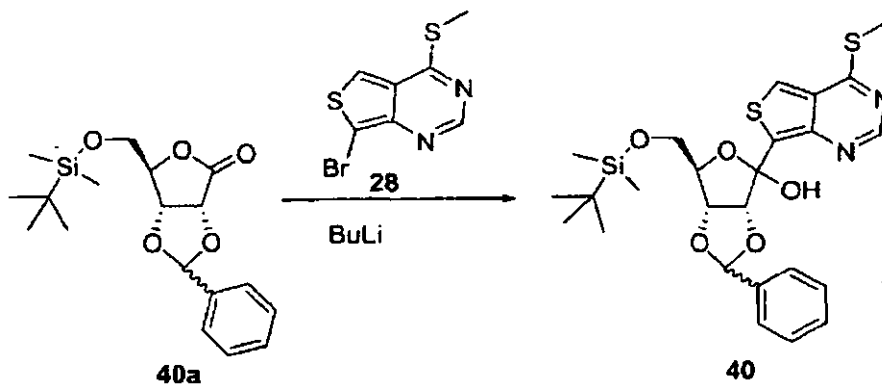
El **Compuesto 37** puede sintetizarse de la misma manera que **35** sustituyendo el **Compuesto 37a** (Ogura, et al. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 72-75) por **35b** en la reacción.

15 **Compuesto 38**

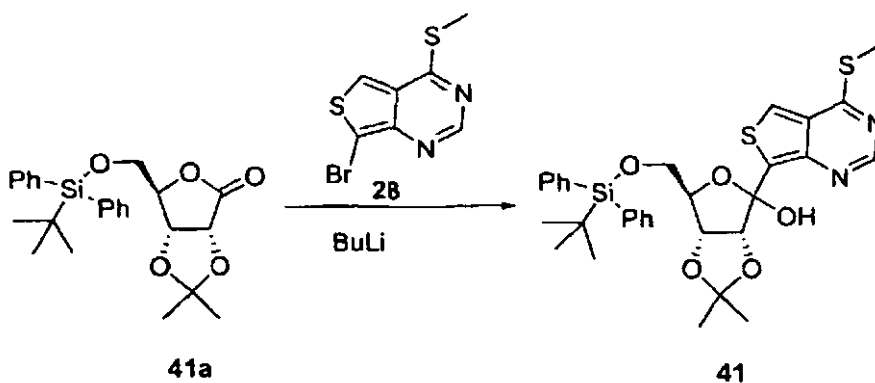
- 20 El **Compuesto 38** puede sintetizarse de la misma manera que **35** sustituyendo el **Compuesto 38a** (Camps, et al.; *Tetrahedron* 1982, 38, 2395-2402) por **35b** en la reacción.

Compuesto 39

- 5 El **Compuesto 39** puede sintetizarse de la misma manera que **35** sustituyendo el **Compuesto 39a** (Alessandrini, et al.; *J. Carbohidrato Chem.* 2008, 27, 322-344) durante **35b** en la reacción.

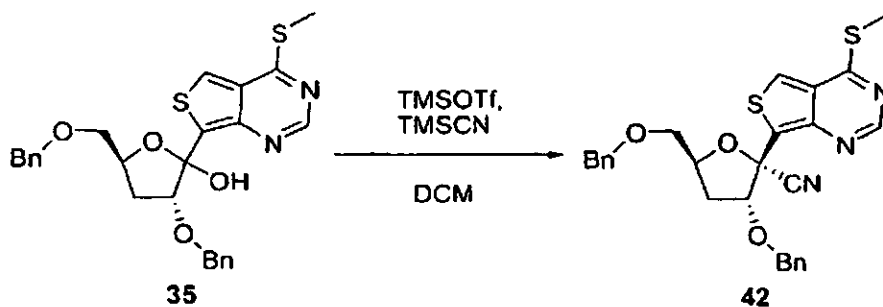
Compuesto 40

- 10 El **Compuesto 40** puede sintetizarse de la misma manera que **35**, sustituyendo el **Compuesto 40a** (Alessandrini, et al.; *J. Carbohidrato Chem.* 2008, 27, 322-344) por **35b** en la reacción.

Compuesto 41

- 15 El **Compuesto 41** puede sintetizarse de la misma manera que **35**, sustituyendo el **Compuesto 41a** (Piccirilli, et al.; *Helvetica Chimica Acta* 1991, 74, 397-406) por **35b** en la reacción.

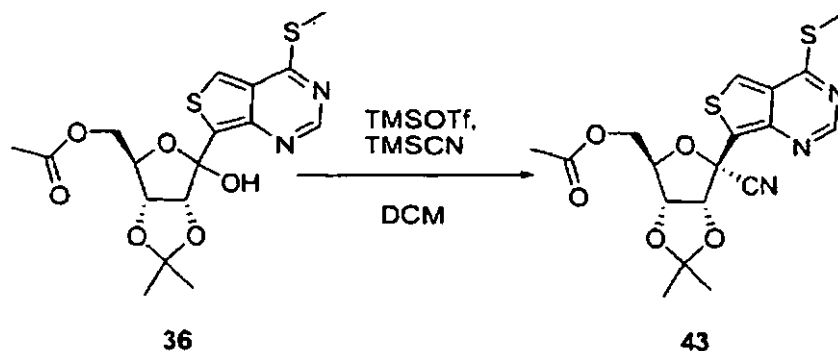
Compuesto 42



- 5 El **Compuesto 42** puede sintetizarse de la misma manera que **32b**, sustituyendo el **Compuesto 35** por **31b** en la reacción. Como alternativa, puede usarse el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o**, sustituyendo **35** por **1o**.

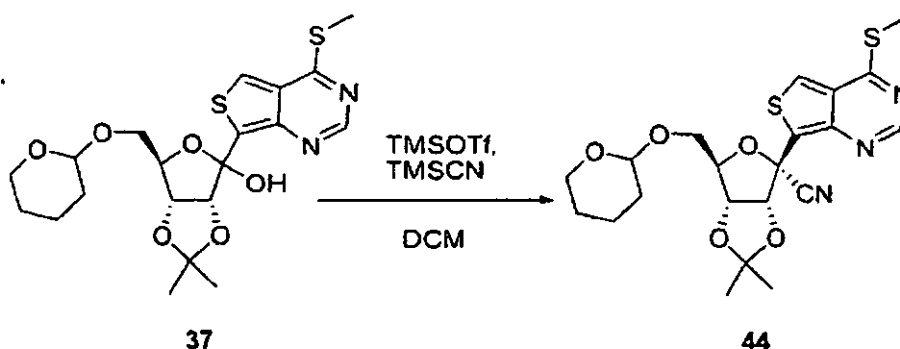
Compuesto 43

10



- 15 El **Compuesto 43** puede sintetizarse de la misma manera que **32b** sustituyendo el **Compuesto 36** por **31b** en la reacción. Como alternativa, puede usarse el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **36** por **1o**.

Compuesto 44

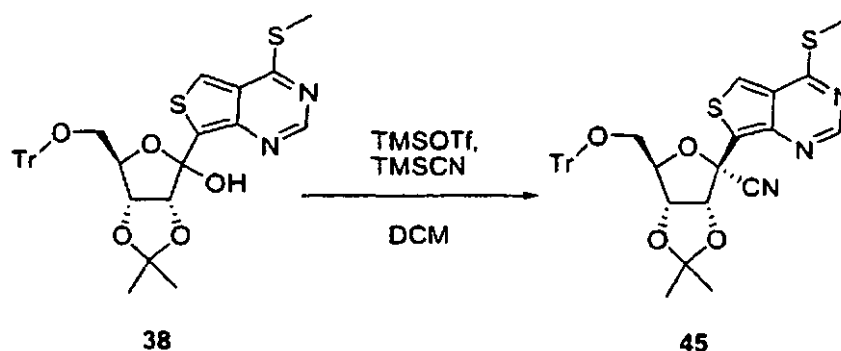


20

- El **Compuesto 44** puede sintetizarse de la misma manera que **32b**, sustituyendo el **Compuesto 37** por **31b** en la reacción. Como alternativa, puede usarse el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **37** durante **1o**.

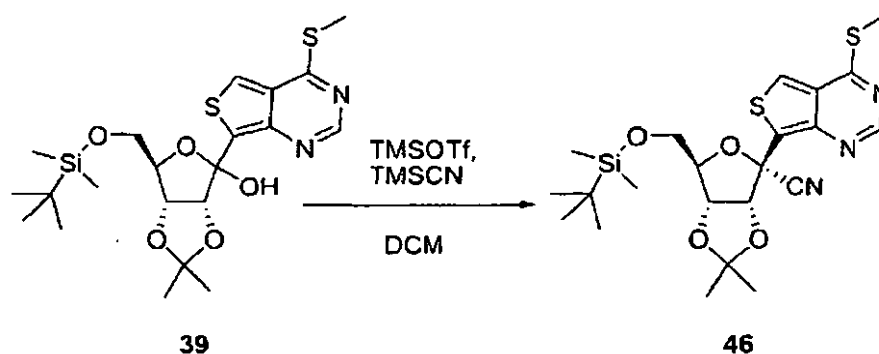
25

Compuesto 45



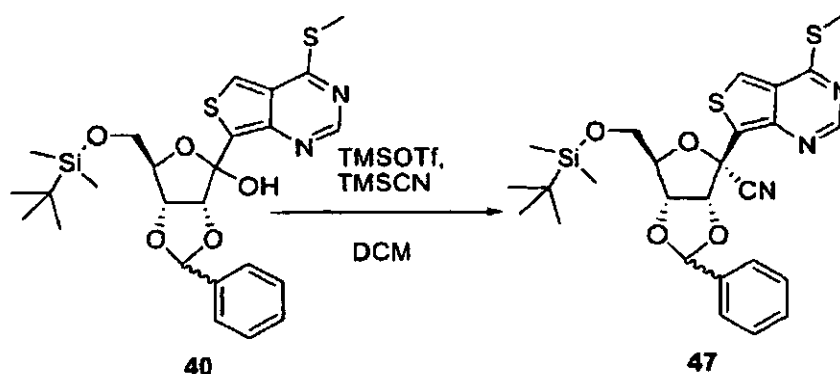
- 5 El **Compuesto 45** puede sintetizarse de la misma manera que **32b**, sustituyendo el **Compuesto 38** por **31b** en la reacción. Como alternativa, puede usarse el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **38** por **1o**.

Compuesto 46



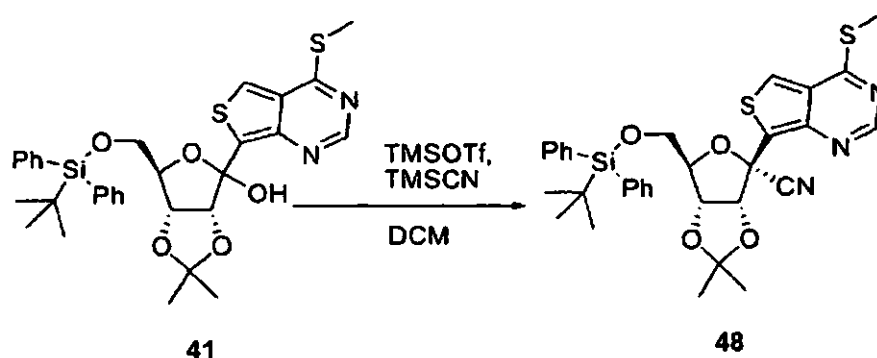
- 15 El **Compuesto 46** puede sintetizarse de la misma manera que **32b** sustituyendo el **Compuesto 39** por **31b** en la reacción. Como alternativa, puede usarse el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **39** por **1o**.

Compuesto 47



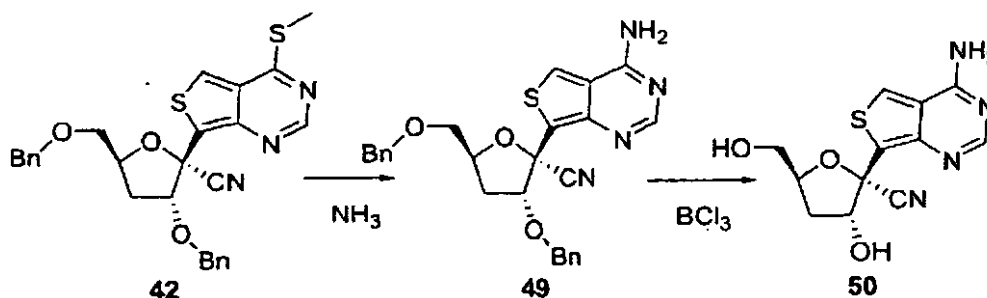
- 20 El **Compuesto 47** puede sintetizarse de la misma manera que **32b** sustituyendo el **Compuesto 40** por **31b** en la reacción. Como alternativa, puede usarse el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **40** por **1o**.

Compuesto 48



- 5 El **Compuesto 48** puede sintetizarse de la misma manera que **32b** sustituyendo el **Compuesto 41** por **31b** en la reacción. Como alternativa, puede usarse el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 10** sustituyendo **41** por **10**.

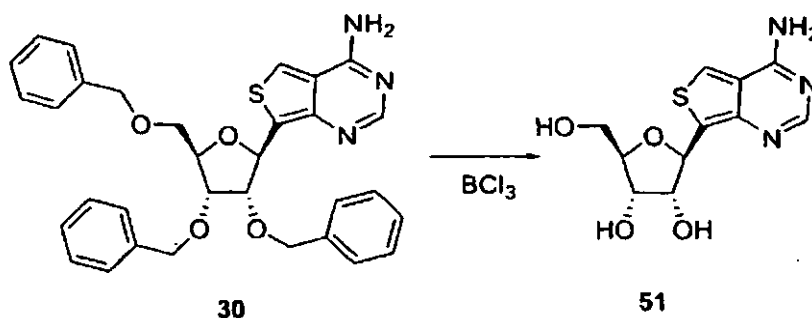
Compuesto 50



Una mezcla de **42** (aproximadamente 0,15 mmol) y amoníaco en un reactor de bomba se agitó a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 4 a 16 h. Después de la retirada de amoníaco, el residuo se purificó por cromatografía para dar **49**.

Una solución de **49** (aproximadamente 0,315 mmol) en diclorometano (aproximadamente 6 ml) se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadió una solución 1,0 M de BCl₃ en diclorometano (aproximadamente 4 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a aproximadamente 24 h a la misma temperatura. Se añadió una mezcla de piridina y metanol (aproximadamente 1:2, aproximadamente 9 ml) para detener la reacción. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en hidróxido de amonio al 27% (aproximadamente 30 ml) y se concentró. Este último proceso se repitió varias veces. El residuo se purificó por RP-HPLC para dar **Compuesto 50**.

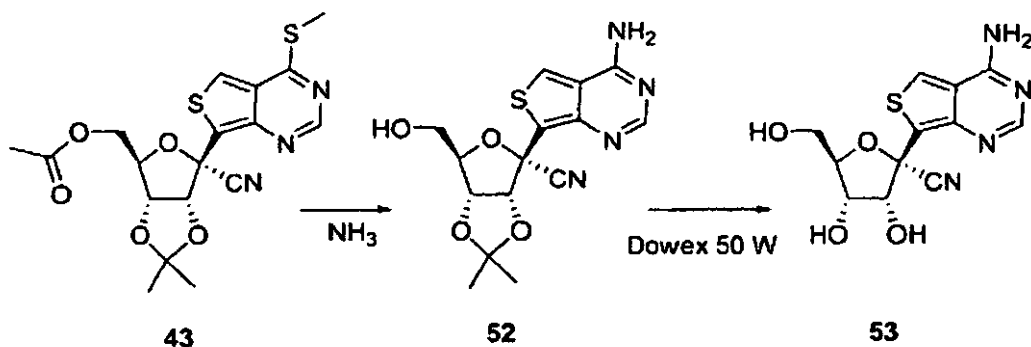
Compuesto 51



Una solución de **30** (aproximadamente 0,315 mmol) en diclorometano (aproximadamente 6 ml) se enfrió a aproximadamente -78 °C y se añadió una solución 1,0 M de BCl₃ en diclorometano (aproximadamente 4 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a aproximadamente 24 h a la misma temperatura. Se añadió una mezcla de

piridina y metanol (aproximadamente 1:2, aproximadamente 9 ml) para detener la reacción. La mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en hidróxido de amonio al 27% (aproximadamente 30 ml) y se concentró. Este último proceso se repitió varias veces. El residuo se purificó por RP-HPLC para dar **Compuesto 51**.

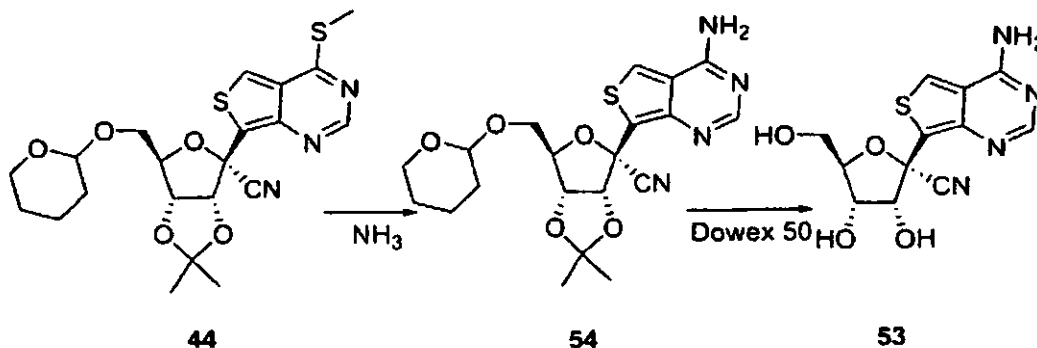
Compuesto 53



Una mezcla de **43** (aproximadamente 0,15 mmol) y amoníaco en un reactor de bomba se agitó a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 4 a 16 h. Después de la retirada de amoníaco, el residuo se purificó por cromatografía para dar **52**.

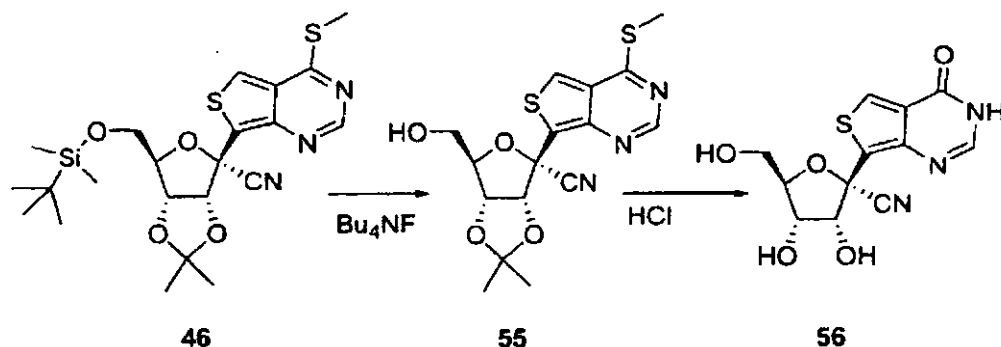
Una mezcla de **52** (aproximadamente 0,1 mmol) y H₂O (aproximadamente 1 ml) se trató con Dowex 50 W (forma H⁺, aproximadamente 0,21 g, aproximadamente 10 equivalentes) y la mezcla se agitó a aproximadamente 25 a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el **Compuesto 53**.

Síntesis alternativa del Compuesto 53.



El **Compuesto 54** se preparó de la misma manera que el **Compuesto 52** usando **44** en forma de un sustrato. Una solución de **54** se trató con Dowex 50 W (forma H⁺) como para la conversión de **52** en **53** conversión para dar el **Compuesto 53**.

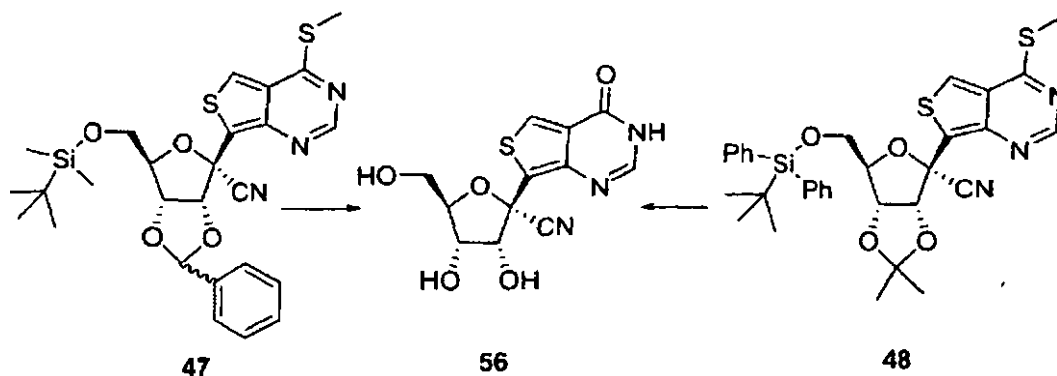
Compuesto 56



A una solución de **46** (aproximadamente 0,39 mmol) en THF (aproximadamente 3 ml) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, aproximadamente 0,39 ml). La reacción se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 h. La solución se concentró y **Compuesto 55** se aisló por cromatografía.

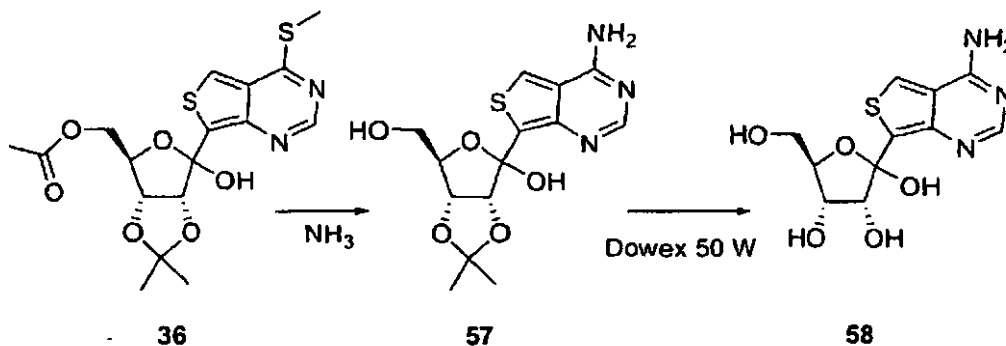
- 5 Una mezcla de **55** (aproximadamente 0,1 mmol) y metanol acuoso (aproximadamente 1 ml) se trató con aproximadamente 0,1 a aproximadamente HCl acuoso 1 N (aproximadamente 5 ml) y la mezcla se agitó a aproximadamente 25 a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar **Compuesto 56**.

10 Síntesis alternativa del Compuesto 56



- 15 El **Compuesto 47** y **48** puede convertirse el **Compuesto 56** usando condiciones de reacción similares a las que se acaban de describir para la conversión de **46** en **56**.

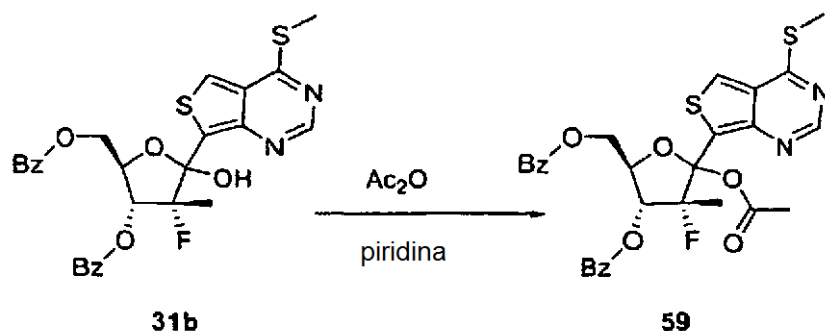
Compuesto 58



- 20 Una mezcla de **36** (aproximadamente 0,15 mmol) y amoníaco en un reactor de bomba se agitó a aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 4 a 16 h. Después de la retirada de amoníaco, el residuo se purificó por cromatografía para dar **57**.
- 25 Una mezcla de **57** (aproximadamente 0,1 mmol) y H₂O (aproximadamente 1 ml) se trató con Dowex 50 W (forma H⁺, aproximadamente 0,21 g, aproximadamente 10 equivalentes) y la mezcla se agitó a aproximadamente 25 a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 24 horas. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar **Compuesto 58**.

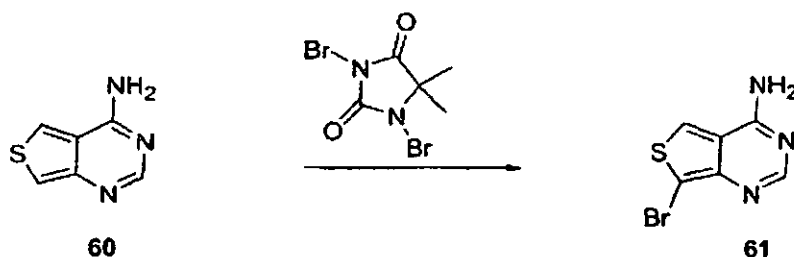
30

Compuesto 59



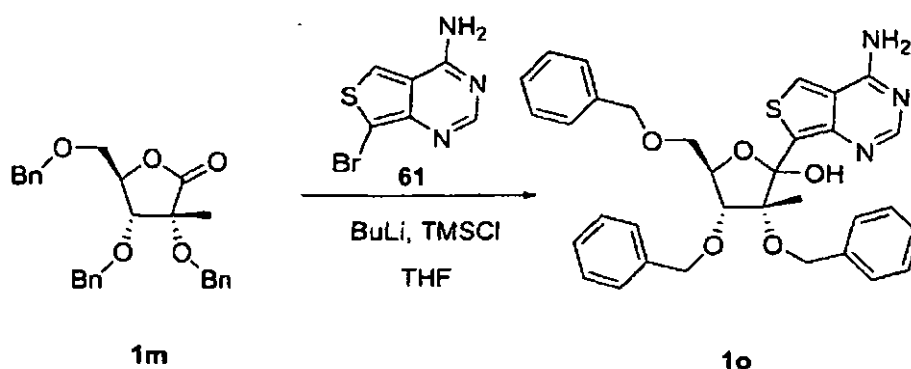
- 5 Una solución de **31b** (aproximadamente 0,51 mmol) en piridina (aproximadamente 1,5 ml) se trató con anhídrido acético (aproximadamente 3,08 mmol) y se agitó a aproximadamente 25 a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 1 h a aproximadamente 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con HCl diluido, seguido de cloruro de amonio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar dos estereoisómeros del Compuesto 59.

Compuesto 61



- 15 El **Compuesto 61** puede obtenerse de la misma manera que el **Compuesto 28** sustituyendo el **Compuesto 60** (obtenido de acuerdo con *J. Heterocyclic Chem.*, 1993, 30, 509) por el **Compuesto 27** en la reacción.

Síntesis alternativa del Compuesto 1o



Alternativa 1

- En un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón (100 ml) se le añadió el **Compuesto 61** (aproximadamente 1,10 mmol) y THF anhidro (aproximadamente 1,5 ml). Después, se añadió TMSCl (276 µl, aproximadamente 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h. El matraz se puso en un baño de hielo seco/acetona (-78 °C) y se añadió gota a gota BuLi (aproximadamente 4,0 mmol, 1,6 M en hexanos). Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h, una solución de **1m** (aproximadamente 1,0 mmol) en THF se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota al matraz de reacción. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h de agitación a aproximadamente -78 °C, el matraz se calentó a aproximadamente 0 °C y se añadió NH₄Cl sat. (aproximadamente 5 ml) para detener la reacción. Los extractos orgánicos se extrajeron usando EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía para dar **1o**.

Alternativa 2

En un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón se añadió el **Compuesto 61** (aproximadamente 45 mmol) y THF anhidro (aproximadamente 60 ml). Después, se añadió TMSCl (aproximadamente 99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 a 24 h. El matraz se puso en un baño de hielo seco/acetona (-78 °C) y BuLi (aproximadamente 158 mmol, 1,6 M en hexanos) se añadió gota a gota. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h, la mezcla de reacción se añadió a una solución de **1m** (aproximadamente 30 mmol) en THF a aproximadamente -78 °C mediante una cánula. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h de agitación a aproximadamente -78 °C, el matraz se calentó a aproximadamente 0 °C. Se añadió NH₄Cl saturado (aproximadamente 150 ml) para detener la reacción. Los extractos orgánicos se extrajeron usando EtOAc (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía para dar **1o**.

Alternativa 3

A una suspensión del Compuesto 61 (aproximadamente 10 mmol) en una solución aproximadamente 0,5 M en LiCl de THF anhidro (aproximadamente 20 ml) se le añadió TMSCl (aproximadamente 20 mmol) y la reacción se agitó aproximadamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h. Después de enfriar a aproximadamente -20 °C, se añadieron gota a gota aproximadamente 3,0 M de cloruro de metil magnesio en éter dietílico (aproximadamente 6,67 ml) mientras se agitaba. Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 30 min a aproximadamente 4 h. Después de volver a enfriar a aproximadamente -20 °C, se añadió en porciones Turbo Grignard (1,3 M en THF) hasta que el intercambio de magnesio-bromo estuvo casi completo (aproximadamente 15,5 ml durante un periodo de aproximadamente 30 min a aproximadamente 4 h). Después, se añadió una solución de **1m** (aproximadamente 12 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con metanol y se aisló **1o** como se ha descrito anteriormente.

Alternativa 4

A una suspensión del Compuesto 61 (aproximadamente 2,35 mmol) en THF (aproximadamente 6,5 ml) se le añadió BuLi (1,6 M en hexanos, aproximadamente 1,6 ml) a aproximadamente -78 °C. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h, se añadió una solución de 1,2-bis-[(clorodimetil)silanyl]etano (aproximadamente 2,4 mmol) en THF (aproximadamente 1,2 ml). Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h, se añadió BuLi (aproximadamente 1,6 ml). Después de aproximadamente 30 min más a aproximadamente 2 h, se añadió BuLi (aproximadamente 1,5 ml). Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h, se añadió gota a gota una solución de **1m** (aproximadamente 1,64 mmol) en THF (aproximadamente 2 ml). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente -78 °C durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota ácido acético (aproximadamente 0,7 ml) para detener la reacción, seguido de la adición de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto orgánico se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía para dar **1o**.

Actividad Antiviral

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para inhibir infecciones virales, que comprenden el paso de tratar una muestra o un sujeto que se sospecha necesita inhibición con una composición de la invención.

Dentro del contexto de la invención, las muestras de las que se sospecha contienen un virus que incluyen materiales naturales o elaborados por el hombre, tales como organismos vivos; cultivos de tejidos o celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (muestras de sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extracto de células, particularmente células recombinantes que sintetizan en una glucoproteína deseada; y similares. Típicamente se sospechará que la muestra contiene un organismo que induce una infección viral, típicamente un organismo patógeno tal como un virus de tumor. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de disolvente orgánico/agua. Las mezclas incluyen organismos vivos tales como humanos, y materiales elaborados por el hombre tal como cultivos celulares.

Si se desea, la actividad antiviral de un compuesto de la presente invención después de la aplicación de la composición, se puede observar a través de cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos cada vez que está dicha actividad. Están contemplados los métodos cuantitativos, y semicuantitativos para determinar dicha actividad. Típicamente se aplica uno de los métodos de clasificación descritos anteriormente, sin embargo también aplica cualquier otro método tal como observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

La actividad antiviral de un compuesto de la presente invención puede inhibirse utilizando protocolos de clasificación estándar que son conocidos. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto se puede inhibir utilizando los siguientes protocolos generales.

Ensayo de Inmunodetección de Flavivirus a Base de Células

Se tripsinizaron células BHK21 o A549, se contaron y diluyeron en 2×10^5 células/ml en un medio Hams F-12 (células A549) o un medio RPMI-1640 (células BHK21) suplementado con 2% de suero de bovino fetal (FBS) y 1% de penicilina/estreptomicina. Las células 2×10^4 se colocaron en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos claros por pocillo y se colocaron en condiciones de 37 °C, 5% CO₂ durante la noche. Al día siguiente, las células fueron infectadas con virus en una pluralidad de infección (MOI) de 0,3 en la presencia de concentraciones variadas de compuestos de prueba durante 1 hora a una temperatura de 37 °C y condiciones 5% CO₂ durante otras 48 horas. Las células se lavaron una vez con PBS y se fijaron con metanol frío durante 10 minutos. Después de lavar dos veces con PBS, las células fijas se bloquearon con PBS que contiene 1% FBS y 0,05% de Tween-20 durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió la solución de anticuerpo primaria (4G2) en una concentración de 1:20 a 1:100 en PBS que contiene 1% FBS y 0,05% Tween-20 durante 3 horas. Posteriormente las células se lavaron tres veces con PBS seguido de una hora de incubación con IgG anti-ratón conjugado con peroxidasa de rábano (HRP) (Sigma, dilución 1:2000). Después de lavar tres veces con PBS, se añadieron 50 microlitros de solución de sustrato 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) sustrato (Sigma) a cada pocillo durante dos minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 0,5 M de ácido sulfúrico. Las placas se leyeron en una absorbancia de 450 nm para cuantificación de carga viral. Después de medir, las células se lavaron tres veces con PBS seguido de incubación con yoduro de propidio durante 5 minutos. La placa se leyó en un lector Tecan Safire™ (excitación 537 nm, emisión 617 nm) para la cuantificación del número celular. Se trataron las curvas de dosis-respuesta de la absorbancia promedio de versus el log de la concentración de los compuestos de prueba. El EC₅₀ se calculó mediante análisis de regresión no lineal. Se puede utilizar un control positivo tal como N-nonil-desoxinójirimicina.

Ensayo de efecto Citopático de Flavivirus a base de Células

Para pruebas contra virus West Nile o virus de encefalitis Japonés, se tripsinizaron células BHK21 y se diluyeron a una concentración de 4×10^5 células/ml en RPMI-1640 en un medio suplementado con 2% FBS y 1% penicilina/estreptomicina. Para pruebas contra virus de dengue, se tripsinizaron células Huh7 y se diluyeron a una concentración de 4×10^5 células/ml en un medio DMEM suplementado con 5% FBS y 1% penicilina/estreptomicina. Se suministraron 50 microlitros de suspensión celular (2×10^4 células) por pocillo en placas a base de polímero PIT de fondo óptico de 96 pocillos (Nunc). Las células se crecieron durante la noche en un medio de cultivo en condiciones 37 °C, 5% CO₂, y posteriormente se infectaron con virus West Nile (por ejemplo, cepa B956) o virus de encefalitis Japonés (por ejemplo, cepa Nakayama) en MOI = 0,3, o con virus de dengue (por ejemplo, cepa DEN-2 NGC) en MOI = 1, en la presencia de diferentes concentraciones de compuestos de prueba. Las placas que contiene el virus y los compuestos se incubaron en forma adicional en condiciones 37 °C, 5% CO₂ durante 72 horas. Al final de la incubación, se añadieron a cada pocillo 100 microlitros de reactivo CellTiterc-Glo™. Los contenidos se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. Se registró la lectura de luminiscencia utilizando un lector de placa. Se puede utilizar un control positivo tal como N-nonil-desoxinójirimicina.

Actividad Antiviral en un Modelo de Ratón de Infección de Dengue

Se probaron compuestos *in vivo* en un modelo de ratón de infección de virus de dengue (Schul *et al.*, J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Se alojaron en jaulas ventiladas en forma individual ratones AG 129 de 6 a 10 semanas de edad (B&K Universal Ltd, Hill, UK). Los ratones fueron inyectados en forma peritoneal con una suspensión de 0,4 ml de virus 2 de dengue TSV01. Se tomaron muestras de sangre mediante tensión retro-orbital bajo anestesia de isoflurano. Se recolectaron muestras de sangre en tubos que contienen citrato de sodio para una concentración final de 0,4%, y se centrifugaron inmediatamente mediante 3 minutos en 6000 g para obtener el plasma. Se diluyó el plasma (20 microlitros) en 780 microlitros de un medio RPMI-1640 y se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido para análisis de ensayo de placas. Se resolvió el plasma restante para determinación de nivel de citocina y proteína NSI. Los ratones desarrollaron viremia de dengue con elevación en varios días, llevando en pico el día 3 posterior a la inyección.

Para pruebas de actividad antiviral, se disuelve un compuesto de la presente invención en fluido de vehículo, por ejemplo, 10% de etanol, 30% de PEG 300 y 60% de D5W (5% de dextrosa en agua; o HCl 6 N (1,5 eq): NaOH 1 N < pH ajustado a 3,5): tampón de citrato 100 mM pH 3,5 (0,9% v/v:2,5% v/v: 96,6% v/v). Se dividieron treinta y seis ratones AG129 de 6 a 10 semanas de edad en seis grupos de seis ratones cada uno. Todos los ratones fueron infectados con virus de dengue tal como se describió anteriormente (día 0). Al grupo 1 se le dosificó sonda oral de 200 ml/ratón con 0,2 mg/kg de un compuesto de la presente invención dos veces al día (una vez temprano en la mañana y una vez tarde en la noche) durante tres días consecutivos comenzando el día 0 (primera dosis justo antes de la infección de dengue). Los grupos 2, 3 y 4 fueron dosificados en la misma forma con 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente. Se puede utilizar un control positivo, tal como (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-purin-9-il)-5-hidroximemil-3-metil-tetrahidro-furan-3,4-diol, dosificado mediante sonda oral de 200 microlitros/ratón en la misma forma que los grupos anteriores. Se trató un grupo adicional únicamente con fluido de vehículo.

El día 3 posterior a la infección, se tomaron aproximadamente 100 microlitros de muestras de sangre (anticoagulado con citrato de sodio) de los ratones mediante tensión retroorbital bajo anestesia con isoflurano. El plasma se obtuvo de cada muestra de sangre mediante centrifugación y se congeló en forma instantánea en nitrógeno líquido para análisis de ensayo de plaga. Las muestras de plasma recolectadas analizadas mediante ensayo de plaga tal como se describe en la Publicación de Schul et al., Cytokines y también se analizaron tal como se describe en la Publicación de Schul. Se analizaron los niveles de proteína NS1 utilizando el equipo Platelia™ (BioRad Laboratories). Se indica un efecto antiviral a través de una reducción en los niveles de citocina y/o niveles de proteína NS1.

Típicamente, se obtienen reducciones en viremia de aproximadamente 5 a 100 veces, más típicamente 10 a 60 veces, más típicamente 20 a 30 veces con 5 a 50 mg/kg de dosificaciones bid de los compuestos de la presente invención.

Determinación de IC₅₀ de HCV

Se utilizó en este ensayo el protocolo de ensayo: enzima de polimerasa mutante ya sea tipo natural o S282T (Migliaccio, et al., *J. Biol. Chem.* 2003, 49164-49170; Klumpp, et al., *J. Biol. Chem.* 2006, 3793-3799). Se ensambló el ensayo de polimerasa NS5b (40 µl) añadiendo 28 µl de una mezcla de polimerasa (concentración final: Tris-HCl 50 mM en pH 7,5, KCl 10 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, EDTA 10 mM, 4 ng/µl de plantilla de ARN, y 75 nM de polimerasa HCV Δ21 NS 5b) a placas de ensayo, seguido de 4 µl de dilución del compuesto. La polimerasa y el compuesto se incubaron previamente en 35 °C durante 10 minutos antes de la adición de 8 µl de una mezcla de sustrato de nucleótido (nucleótido de competición etiquetado con 33P-α en K_M y 0,5 mM de los tres nucleótidos restantes). Las placas de ensayo se cubrieron e incubaron a una temperatura de 35 °C durante 90 minutos. Las reacciones se filtraron posteriormente a través de placas de filtro DEAE-81 en 96 pocillos mediante vacío. Posteriormente las placas del filtro se lavaron bajo vacío con múltiples volúmenes de NaHPO₄ 0,125 M, agua, y etanol para eliminar la etiqueta no incorporada. Posteriormente, se contaron las placas en TopCount para evaluar el nivel de la síntesis del producto con respecto a los controles de antecedente. Se determinó el valor IC₅₀ utilizando el programa de adaptación Prism.

Preferentemente, los compuestos aquí descritos inhiben la polimerasa NS5b con una IC₅₀ por debajo de 1000 µM, más preferentemente por debajo de 100 µM y lo más preferentemente por debajo de 10 µM. Los ejemplos representativos de la actividad de los compuestos de la presente invención se muestran en la Tabla 30 que se encuentra a continuación.

Tabla 30. IC₅₀ representativas de los ejemplos de la presente invención.

Compuesto N°	IC ₅₀ , µM
4	0,37
63	0,27

Determinación de EC₅₀ de HCV

Se sembraron células de replicón en placas de 96 pocillos a una densidad de 8×10^3 células por pocillo en 100 µl de medio de cultivo, excluyendo Geneticina. El compuesto se diluyó en serie en 100% de DMSO y posteriormente se añadió a las células en una dilución de 1:200, logrando una concentración final de 0,5% de DMSO y un volumen total de 200 µl. Las placas se incubaron a una temperatura de 37 °C durante 3 días, después de lo cual se eliminó el medio de cultivo y las células se lisaron en tampón de lisis proporcionado por el sistema de ensayo de luciferasa de Promega. Siguiendo las instrucciones del fabricante, se añadieron 100 µl de sustrato de luciferasa a las células lisadas y se midió la actividad de luciferasa en un luminómetro TopCount. Preferentemente, los compuestos aquí descritos tienen una EC₅₀ por debajo de 1000 µM, más preferentemente por debajo de 100 µM, y lo más preferentemente por debajo de 10 µM. Los ejemplos representativos de la actividad de los compuestos de la presente invención se muestran en la Tabla 31 que se encuentra a continuación.

Tabla 31. EC₅₀ representativas de los compuestos de la presente invención.

Compuesto N°	EC ₅₀ , µM
1	90
2	6,1
62	24
64	2,9

Se puede determinar la citotoxicidad de un compuesto de la invención utilizando el siguiente protocolo general.

Citotoxicidad de ensayo de cultivo celular (Determinación de CC₅₀):

El ensayo se basó en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos probados utilizando un sustrato metabólico.

Protocolo de ensayo para determinación de CC₅₀:

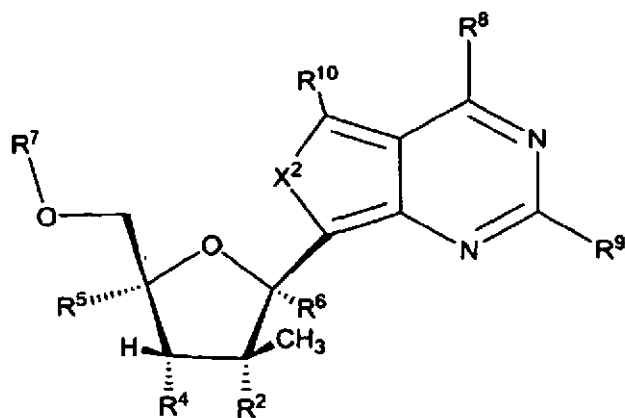
1. Mantener las células MT-2 en un medio RPMI-1640 suplementado con 5% de suero de bovino fetal y antibióticos.
2. Distribuir las células en una placa de 96 pocillos (20.000 células en 100 µl de medio por pocillo) y añadir diversas concentraciones del compuesto probado por triplicado (100 µl/pocillo). Incluir control no tratado.
- 5 3. Incubar las células durante 5 días a una temperatura de 37 °C.
4. Preparar la solución XTT (6 ml por placa de ensayo) en la oscuridad en una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato pH 7,4. Calentar la solución en un baño de agua a una temperatura de 55 °C durante 5 minutos. Añadir 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución XTT.
- 10 5. Eliminar 100 µl de medio de cada pocillo en la placa de ensayo y añadir 100 µl de la solución de sustrato XTT por pocillo. Incubar a una temperatura de 37 °C durante 45 a 60 minutos en un incubador CO₂.
6. Añadir 20 µl de Triton X-100 al 2% por pocillo para detener la conversión metabólica de XTT.
7. Leer la absorbancia en 450 nm, sustrayendo el fondo en 650 nm.
8. Trazar el porcentaje de absorbancia relativo al control no tratado y estimar el valor CC50 como la concentración de fármaco dando como resultado una inhibición del 50% del crecimiento celular. Considerar la absorbancia como
- 15 directamente proporcional al crecimiento celular.

Todas las publicaciones, patentes y documentos de patentes aquí mencionados anteriormente están incorporados a la presente invención como referencia, y se consideran como incorporados individualmente como referencia.

- 20 La invención se ha descrito con referencia a diversas realizaciones y técnicas específicas y preferidas.

REIVINDICACIONES

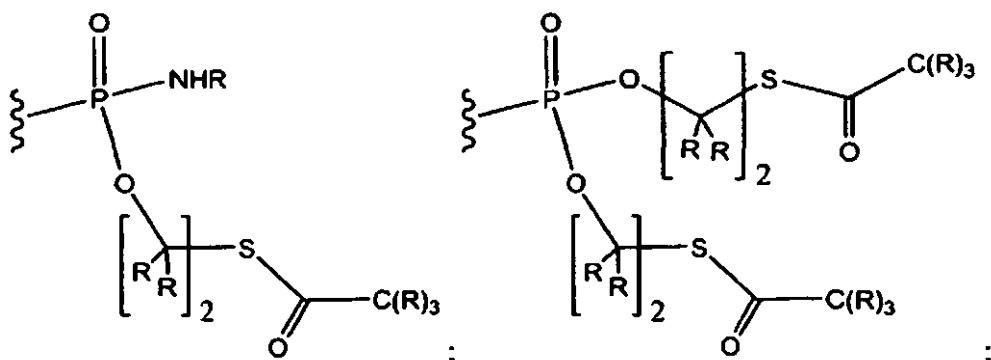
1. Un compuesto de Fórmula III:



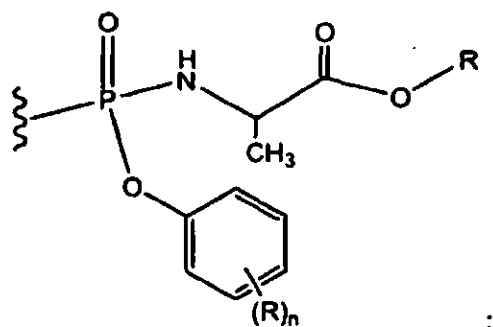
Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster, de los mismos;
en donde:

R^2 es OH;
 R^4 es OH;
 R^5 es H;
 R^6 es H o CN;
 R^7 es H o se selecciona entre



y

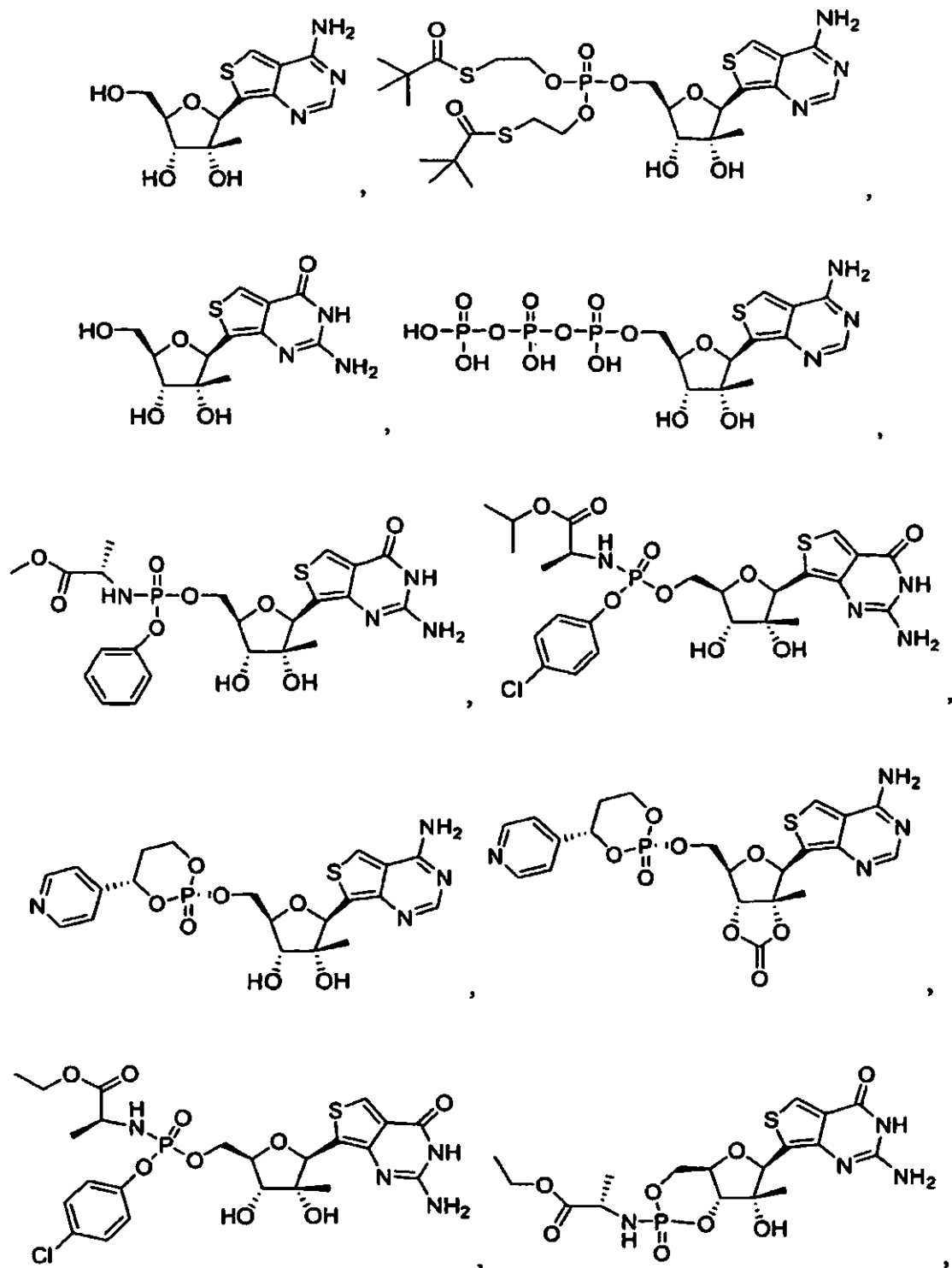


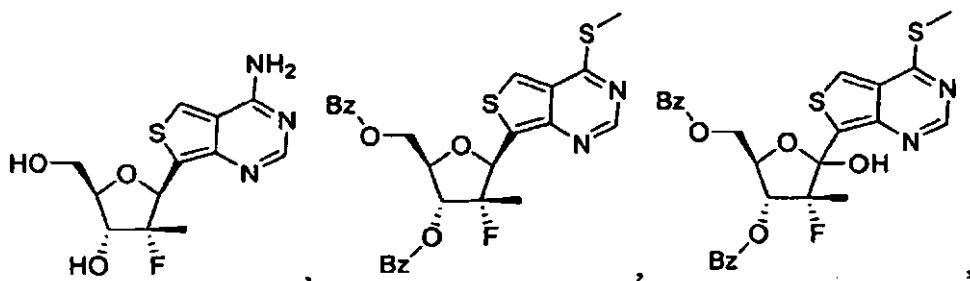
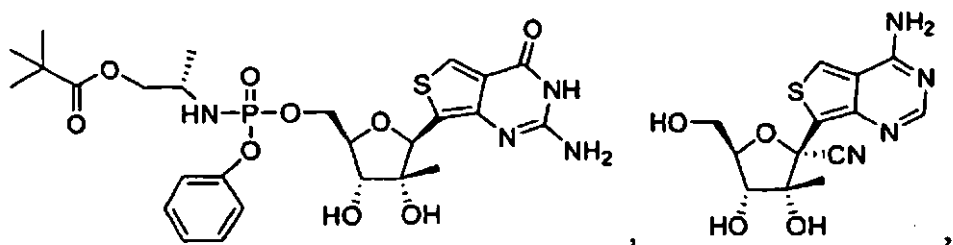
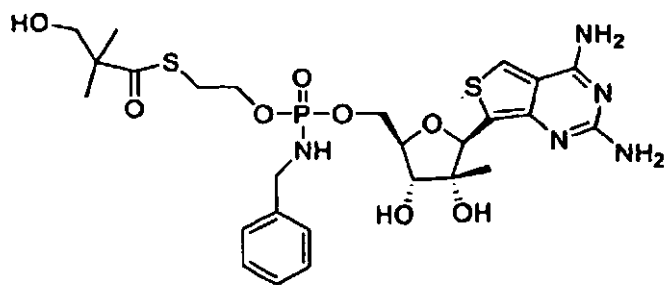
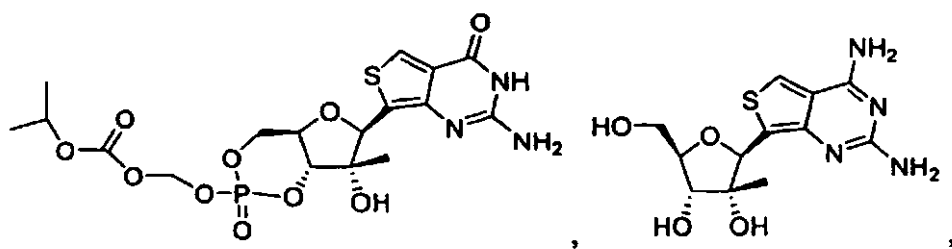
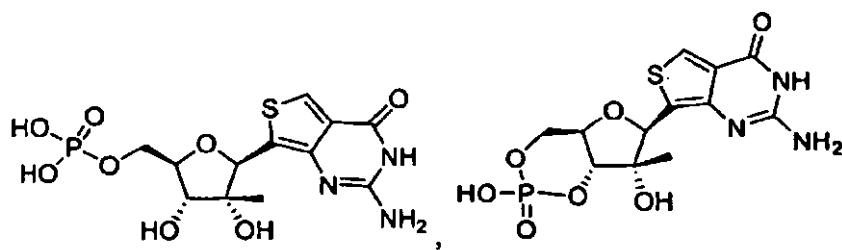
cada R es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} o heterociclilo C_2-C_{20} sustituido;

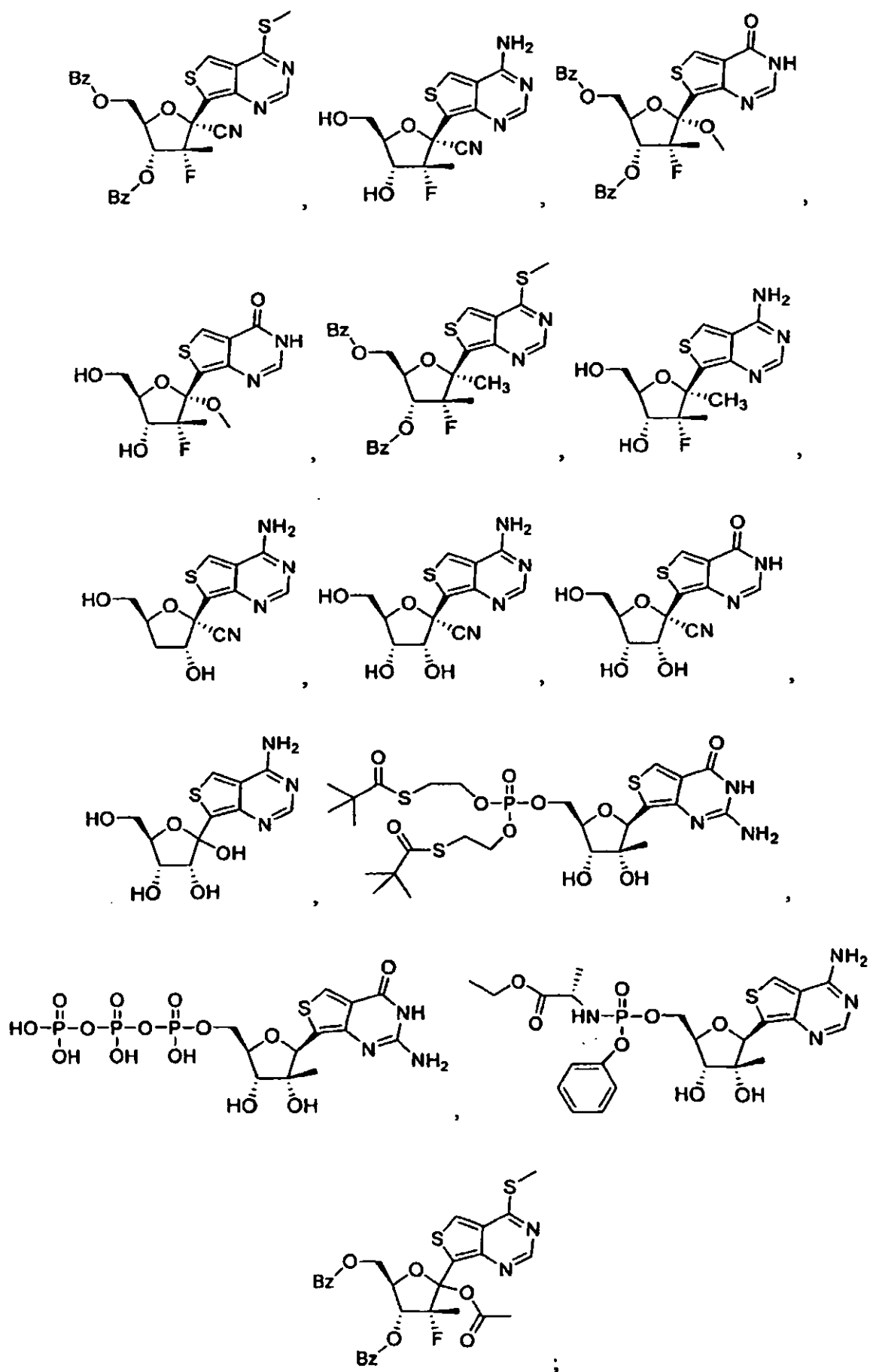
X^2 es S;
 R^8 es OH o NH_2 ;
 R^9 es NH_2 o, si R^8 es NH_2 , R^9 también puede ser H; y
 R^{10} es H.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^6 es H.

3. Un compuesto que es







o

una sal farmacéuticamente aceptables o éster del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.
- 10 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa HCV NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa HCV NS5B, inhibidores sin nucleósido de polimerasa HCV NS5B, inhibidores HCV NS5A, agonistas TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores HCV IRES, potenciadores farmacocinéticos, u otros fármacos para tratar HCV o mezclas de los mismos.
- 15 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicación 1 a 3 para su uso en un método para tratar una infección viral originada por un virus de *Flaviviridae*.
- 20 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 caracterizado por que el virus se selecciona del grupo que consiste en virus de dengue, virus de fiebre amarilla, virus de West Nile, virus de encefalitis Japonesa, virus de encefalitis transmitido por garrapata, virus de Kunjin, virus de encefalitis de Murray Valley, virus de encefalitis de St. Louis, virus de fiebre hemorrágica de Omsk, virus de diarrea viral de bovino, virus de Zika y virus de Hepatitis C.
- 25 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 caracterizado por que la infección viral es originada por virus de Hepatitis C.
- 30 10. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa HCV NS3, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido de polimerasa HCV NS5B, inhibidores sin nucleósido de polimerasa HCV NS5B, inhibidores HCV NS5A, agonistas TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores HCV IRES, potenciadores farmacocinéticos, u otros fármacos para tratar HCV o mezclas de los mismos.