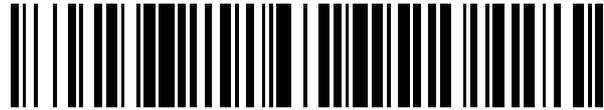


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 470**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7064** (2006.01)

**A61K 31/7076** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2008 E 08732818 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2203462**

54 Título: **Profármacos de nucleósido fosforamidato**

30 Prioridad:

**30.03.2007 US 909315 P**

**24.10.2007 US 982309 P**

**21.03.2008 US 53015**

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

**09.09.2014**

73 Titular/es:

**GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)  
Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive  
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**SOFIA, MICHAEL JOSEPH;  
DU, JINFA;  
WANG, PEIYUAN y  
NAGARATHNAM, DHANAPALAN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 492 470 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

Profármacos de nucleósido fosforamidato

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nucleósido fosforamidatos y a su uso como agentes para tratar enfermedades virales. Estos compuestos son inhibidores de la replicación viral de ARN dependiente del ARN y son útiles como inhibidores de la NS5B polimerasa del VHC, como inhibidores de la replicación del VHC y para el tratamiento de infección por hepatitis C en mamíferos. La invención proporciona compuestos químicos novedosos, y el uso de estos compuestos solos o en combinación con otros agentes antivirales para tratar la infección por VHC.

**Antecedentes**

15 La infección por virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud importante que conduce a enfermedad hepática crónica, tal como cirrosis y carcinoma hepatocelular, en un número substancial de individuos infectados, que se estima de un 2 - 15 % de la población mundial. Se estima que hay 4,5 millones de personas infectadas solo en los Estados Unidos, de acuerdo con el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, hay más de 200 millones de individuos infectados por todo el mundo, con por lo menos 3 a 4 millones de personas que se infectan cada año. Una vez infectadas, alrededor del 20 % de las personas eliminan el virus, pero el resto puede alojar el VHC el resto de su vida. Del diez al veinte por ciento de los individuos infectados de forma crónica desarrolla finalmente cirrosis que destruye el hígado o cáncer. La enfermedad viral se transmite por vía parenteral por sangre contaminada y productos sanguíneos, agujas contaminadas, o sexualmente y en sentido vertical de madres infectadas o madres portadoras a su progenie. Los tratamientos actuales para la infección por VHC, que se restringen a inmunoterapia con interferón  $\alpha$  recombinante solo o en combinación con la ribavirina análogo de nucleósido, son de beneficio clínico limitado. Por otro lado, no hay una vacuna establecida para el VHC. En consecuencia, hay una necesidad urgente para agentes terapéuticos mejorados que combatan efectivamente la infección por VHC crónica.

30 El virión del VHC es un virus de ARN de hebra positiva envuelto con una secuencia genómica de oligorribonucleótido sencillo de alrededor de 9600 bases que codifica para una poliproteína de alrededor de 3.010 aminoácidos. Los productos de proteína del gen del VHC consisten en las proteínas estructurales C, E1 y E2, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A y NS4B, y NS5A y NS5B. Se considera que las proteínas no estructurales (NS) proporcionan la maquinaria catalítica para la replicación viral. La NS3 proteasa libera NS5B, la ARN polimerasa dependiente del ARN a partir de la cadena de poliproteína. La NS5B polimerasa del VHC se requiere para la síntesis de un ARN bicatenario a partir de un ARN viral monocatenario que sirve como una plantilla en el ciclo de replicación del VHC. Por lo tanto, se considera que la NS5B polimerasa es un componente esencial en el complejo de replicación del VHC (K. Ishi, y col., *Heptology*, 1999, 29: 1227 - 1235; V. Lohmann, y col., *Virology*, 1998, 249: 108 - 118). La inhibición de la NS5B polimerasa del VHC previene la formación del ARN de VHC bicatenario y por lo tanto constituye un enfoque atractivo para el desarrollo de terapias antivirales específicas para el VHC.

El VHC pertenece a una familia mucho más grande de virus que comparten muchas características comunes.

45 *Virus Flaviviridae*

La familia *Flaviviridae* de virus comprende por lo menos tres géneros distintos: *pestivirus*, que provocan enfermedad en ganado vacuno y cerdos; *flavivirus*, que son la causa primaria de enfermedades tales como fiebre del dengue y fiebre amarilla; y *hepacivirus*, cuyo único miembro es el VHC. El género *flavivirus* incluye más de 68 miembros separados en grupos con base en las afinidades serológicas (Calisher y col., *J. Gen. virol*, 1993, 70, 37 - 43). Los síntomas clínicos varían e incluyen fiebre, encefalitis y fiebre hemorrágica (*Fields Virology*, Editores: Fields, B. N., Knipe, D. M., y Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, PA, 1996, Capítulo 31, 931 - 959). Los flavivirus de interés global que se asocian con enfermedad humana incluyen los virus de la Fiebre Hemorrágica del Dengue (DHF, *Dengue Hemorrhagic Fever*), virus de la fiebre amarilla, síndrome de choque y virus de la encefalitis japonesa (Halstead, S. B., *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 251 - 264; Halstead, S. B., *Science*, 239: 476 - 481, 1988; Monath, T. P., *New Eng. J. Med*, 1988, 319, 64 1-643).

El género *pestivirus* incluye el virus de la diarrea viral de bovino (BVDV, *bovine viral diarrhoea virus*), el virus de la fiebre de cerdos clásica (CSFV, *classical swine fever virus*, también llamado virus de cólera del puerco) y el virus de la enfermedad fronteriza (BDV, *border disease virus*) de las ovejas (Moennig, V. y col. *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53 - 98). Las infecciones por *pestivirus* de ganado domesticado (ganado vacuno, cerdos y ovejas) provocan pérdidas económicas importantes por todo el mundo. El BVDV provoca enfermedad de la mucosa en el ganado vacuno y es de una importancia económica significativa para la industria ganadera (Meyers, G. y Thiel, H. J., *Advances in Virus Research*, 1996, 47, 53 - 118; Moennig V., y col., *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53 - 98). Los *pestivirus* humanos no se han caracterizado extensivamente como *pestivirus* animales. Sin embargo, exámenes serológicos indican una exposición a *pestivirus* considerable en humanos.

Los pestivirus y los hepacivirus son grupos de virus estrechamente relacionados dentro de la familia *Flaviviridae*. Otros virus estrechamente relacionados en esta familia incluyen los virus A GB, agentes de tipo virus A GB, virus B GB y virus C GB (también llamado virus de la hepatitis G, VHG). El grupo hepacivirus (virus de la hepatitis C; VHC) consiste en un número de virus estrechamente relacionado pero genotípicamente distinguibles que infectan humanos. Hay por lo menos 6 genotipos y más de 50 subtipos del VHC. Debido a las similitudes entre los pestivirus y los hepacivirus, combinados con la pobre capacidad de los hepacivirus para crecer eficientemente en cultivo celular, el virus de diarrea viral de bovino (BVDV) se usa a menudo como un sustituto para estudiar el virus del VHC.

La organización genética de los pestivirus y los hepacivirus es muy similar. Estos virus de ARN de hebra positiva poseen un único marco de lectura abierto (ORF, *open reading frame*) grande que codifica para todas las proteínas virales necesarias para la replicación del virus. Estas proteínas se expresan como una poliproteína que se procesa co- y post-traduccionalmente por proteinasas tanto codificadas por virus como celulares para proporcionar las proteínas virales maduras. Las proteínas virales responsables de la replicación del ARN de genoma viral se localizan aproximadamente dentro del terminal carboxi. Dos tercios de las ORF se denominan proteínas no estructurales (NS). La organización genética y el procesamiento de poliproteínas de la porción de proteína no estructural de la ORF para los pestivirus y los hepacivirus es muy similar. Tanto para los pestivirus como para los hepacivirus, las proteínas no estructurales (NS) maduras, en orden de secuencia desde el extremo amino terminal de la región que codifica para la proteína no estructural al extremo carboxi terminal de la ORF, consiste en p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.

Las proteínas NS de los pestivirus y los hepacivirus comparten dominios de secuencia que son característicos de unas funciones de proteína específicas. Por ejemplo, las proteínas NS3 de los virus en ambos grupos poseen motivos de secuencia de aminoácidos característicos de las serina proteinasas y de las helicasas (Gorbalenya y col., *Nature*, 1988, 333, 22; Bazan y Fletterick *Virology*, 1989, 171, 637 - 639; Gorbalenya y col., *Nucleic Acid Res.*, 1989, 17, 3889 - 3897). Similarmente, las proteínas NS5B de los pestivirus y los hepacivirus tienen motivos característicos de las polimerasas de ARN dirigidas al ARN (Koonin, E. V. y Dolja, V. V., *Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol.* 1993, 28, 375 - 430).

Los papeles y las funciones reales de las proteínas NS de los pestivirus y los hepacivirus en el ciclo de vida de los virus son directamente análogos. En ambos casos, la NS3 serina proteinasa es responsable de todo el procesamiento proteolítico de precursores de poliproteína en sentido 3' de su posición en la ORF (Wiskerchen y Collett, *Virology*, 1991, 184, 341 - 350; Bartenschlager y col., *J. Virol.* 1993, 67, 3835 - 3844; Eckart y col. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1993, 192, 399 - 406; Grakoui y col., *J. Virol.* 1993, 67, 2832 - 2843; Grakoui y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 10583 - 10587; Hijikata y col., *J. Virol.* 1993, 67, 4665 - 4675; Tome y col., *J. Virol.*, 1993, 67, 4017- 4026). La proteína NS4A, en ambos casos, actúa como un cofactor con la NS3 serina proteasa (Bartenschlager y col., *J. Virol.* 1994, 68, 5045 - 5055; Failla y col., *J. Virol.* 1994, 68, 3753 - 3760; Xu y col., *J. Virol.*, 1997, 71: 53 12- 5322). La proteína NS3 de ambos virus también funciona como una helicasa (Kim y col., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1995, 215, 160 - 166; Jin y Peterson, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, 323, 47 - 53; Warrener y Collett, *J. Virol.* 1995, 69, 1720 - 1726). Por último, las proteínas NS5B de los pestivirus y los hepacivirus tienen la actividad de polimerasas de ARN dirigidas a ARN predicha (Behrens y col., *EMBO*, 1996, 15, 12 - 22; Lechmann y col., *J. Virol.*, 1997, 71, 8416 - 8428; Yuan y col., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1997, 232, 231 - 235; Hagedorn, documento PCT WO 97/12033; Zhong y col., *J. Virol.*, 1998, 72, 9365 - 9369).

En la actualidad, hay opciones de tratamiento limitadas para individuos infectados con el virus de la hepatitis C. La opción terapéutica aprobada actual es el uso de inmunoterapia con interferón  $\alpha$  recombinante solo o en combinación con el análogo de nucleósido ribavirina. Esta terapia es limitada en su efectividad clínica y sólo el 50 % de los pacientes tratados responde a la terapia. Por lo tanto, hay una necesidad importante de terapias más efectivas y novedosas para abordar la necesidad médica no cubierta planteada por la infección de VHC.

Hasta ahora se han identificado varios objetivos moleculares potenciales para el desarrollo de fármacos de antivirales de acción directa como agentes terapéuticos anti-VHC e incluyen, pero no se limitan a, la NS2-NS3 autoproteasa, la N3 proteasa, la N3 helicasa y la NS5B polimerasa. La ARN polimerasa dependiente del ARN es absolutamente esencial para la replicación del genoma de ARN, de sentido positivo monocatenario, y su enzima ha suscitado un interés significativo entre los químicos de la medicina.

Los inhibidores de NS5B del VHC como terapias potenciales para la infección por VHC se han revisado: Tan, S. L., y col., *Nature Rev. Drug Discov.*, 2002, 1, 867 - 881; Walker, M. P. y col., *Exp. Opin. Investigational Drugs*, 2003, 12, 1269 - 1280; Ni, Z. J., y col., *Current Opinión in Drug Discovery and Development*, 2004, 7, 446 - 459; Beaulieu, P. L., y col., *Current Opinión in Investigational Drugs*, 2004, 5, 838 - 850; Wu, J., y col., *Current Drug Targets - Infectious Disorders*, 2003, 3, 207 - 219; Griffith, R. C., y col., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2004, 39, 223 - 237; Carrol, S., y col., *Infectious Disorders - Drug Targets*, 2006, 6, 17 - 29. El potencial para la aparición de cepas de VHC resistentes y la necesidad de identificar agentes con amplia cobertura de genotipos respaldan la necesidad de esfuerzos continuos para identificar nucleósidos novedosos y más efectivos como inhibidores de NS5B del VHC.

Los inhibidores de nucleósido de la NS5B polimerasa pueden actuar o bien como un sustrato no natural que da como resultado la terminación de cadena o bien como un inhibidor competitivo que compite con el nucleótido que se une a la polimerasa. Para funcionar como un terminador de cadena, el análogo de nucleósido deberá captarse por la célula y convertirse *in vivo* en un trifosfato para competir por el sitio de enlace del nucleótido a la polimerasa. Esta conversión al trifosfato está mediada comúnmente por las cinasas celulares, lo que impone requerimientos estructurales adicionales en un inhibidor de nucleósido polimerasa potencial. Desafortunadamente, esto limita la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del VHC para ensayos basados en células capaces de fosforilación *in situ*.

En algunos casos, la actividad biológica de un nucleósido se obstaculiza por sus malas características como sustrato para una o más de las cinasas necesarias para convertir este a la forma de trifosfato activa. La formación del monofosfato por una nucleósido cinasa se aprecia generalmente como la etapa que limita la velocidad de los tres eventos de fosforilación. Para soslayar la necesidad de la etapa de fosforilación inicial en el metabolismo de un nucleósido para el análogo de trifosfato activo, se ha notificado la preparación de profármacos de fosfato estables. Se ha mostrado que los profármacos de nucleósido fosforamidato son precursores del nucleósido trifosfato activo y que inhiben la replicación viral cuando se administran a células enteras infectadas con virus (McGuigan, C., y col., *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 1748 - 1753; Valette, G., y col., *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 1981 - 1990; Balzarini, J., y col., *Proc. National Acad Sci USA*, 1996, 93, 7295 - 7299; Siddiqui, A. Q., y col., *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 4122 - 4128; Eisenberg, E. J., y col., *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 2001, 20, 1091 - 1098; Lee, W. A., y col., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49, 1898); el documento US 2006/0241064; y el documento WO 2007/095269.

También son limitantes de la utilidad de nucleósidos como agentes terapéuticos viables, a veces, sus malas propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. Estas malas propiedades pueden limitar la absorción intestinal de un agente y limitar la captación en el tejido o célula objetivo. Para mejorar sus propiedades, se han empleado profármacos de nucleósido. Se ha demostrado que la preparación de nucleósido fosforamidatos mejora la absorción sistémica de un nucleósido y adicionalmente, el resto de fosforamidato de estos "pronucleótidos" se enmascara con grupos lipófilos neutros para obtener un coeficiente de división apropiado para optimizar la captación y el transporte en la célula potenciando drásticamente la concentración intracelular del análogo de nucleósido monofosfato en relación con administrar el nucleósido precursor solo. La hidrólisis mediada por enzima del resto de éster de fosfato produce un nucleósido monofosfato en donde la velocidad que limita al fosforilación inicial es innecesaria.

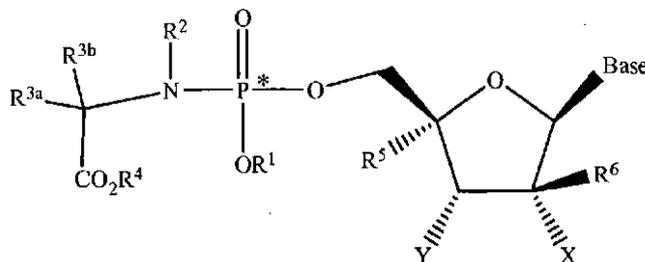
El documento WO 2005/003147 desvela composiciones y métodos de tratamiento de una infección por *Flaviviridae*, incluyendo el virus de la hepatitis C.

El documento *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 5504 - 5508, Clark y col., desvela 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina como un inhibidor del virus de la hepatitis C.

### Sumario de la invención

La presente invención es tal como se expone en las reivindicaciones.

La presente divulgación se dirige hacia profármacos de fosforamidato de derivados de nucleósido para el tratamiento de infecciones virales en mamíferos, que es un compuesto, sus estereoisómeros, sales (sales de adición de ácido o de base), hidratos, solvatos, o formas cristalinas de los mismos, representado por la siguiente estructura:



I

en donde

(a) R<sup>1</sup> es hidrógeno, *n*-alquilo; alquilo ramificado; cicloalquilo; o arilo, lo que incluye, pero sin limitación, fenilo o naftilo, en donde fenilo o naftilo están opcionalmente sustituidos con por lo menos uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, F, Cl, Br, I, nitro, ciano, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, acilamino C<sub>1-6</sub>, -NHSO<sub>2</sub> - alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>1'</sup>, y -SO<sub>2</sub> - alquilo C<sub>1-6</sub>; (R<sup>1'</sup> es, de manera independiente, hidrógeno o alquilo, lo que

incluye, pero sin limitación, alquilo C<sub>1-20</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>1n</sup> es -OR' o -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>;

(b) R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub> R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> y R<sup>2</sup> de forma conjunta son (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> con el fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y de C adyacentes, C(O)CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>NHR<sup>1</sup>, en donde n es de 2 a 4 y R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, y R<sup>3b</sup>;

(c) R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> (i) se seleccionan, de manera independiente, de hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub> cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>(NR<sup>3i</sup>)<sub>2</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> -CH<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>d</sub>Me, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>COR<sup>3n</sup>, arilo y aril - alquilo C<sub>1-3</sub>, dichos grupos arilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre hidroxilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, nitro y ciano; (ii) tanto R<sup>3a</sup> como R<sup>3b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>; (iii) R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> de forma conjunta son (CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub> con el fin de formar un anillo espiro; (iv) R<sup>3a</sup> es hidrógeno y R<sup>3b</sup> y R<sup>2</sup> de forma conjunta son (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> con el fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y de C adyacentes (v) R<sup>3b</sup> es hidrógeno y R<sup>3a</sup> y R<sup>2</sup> de forma conjunta son (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> con el fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y de C adyacentes, en donde c es de 1 a 6, d es de 0 a 2, e es de 0 a 3, f es de 2 a 5, n es de 2 a 4, y en donde R<sup>3i</sup> es, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>3n</sup> es -OR' o -N(R<sup>3i</sup>)<sub>2</sub>; (vi) R<sup>3a</sup> es H y R<sup>3b</sup> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-indol-3-ilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-imidazol-4-ilo, CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>((4'-OH)-Ph), CH<sub>2</sub>SH, o cicloalquilo inferior; o (viii) R<sup>3a</sup> es CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-indol-3-ilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-imidazol-4-ilo, CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>((4'-OH)-Ph), CH<sub>2</sub>SH, o cicloalquilo inferior y R<sup>3b</sup> es H, en donde R<sup>3i</sup> es, de manera independiente, hidrógeno o alquilo, lo que incluye, pero sin limitación, alquilo C<sub>1-20</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>3n</sup> es -OR' o -N(R<sup>3i</sup>)<sub>2</sub>;

(d) R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido con un alquilo inferior, alcoxi, di(alquilo inferior)-amino, o halógeno, haloalquilo C<sub>1-10</sub> cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil alquilo, cicloheteroalquilo, aminoacilo, arilo, tal como fenilo, heteroarilo, tal como, piridinilo, arilo sustituido, o heteroarilo sustituido;

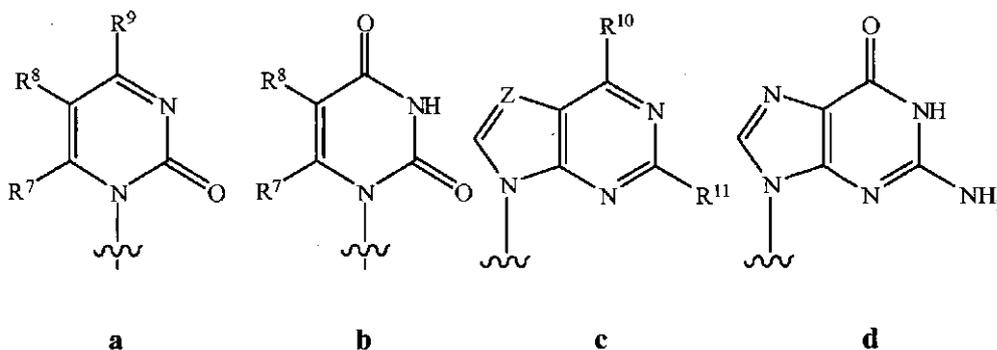
(e) R<sup>5</sup> es H, un alquilo inferior, CN, vinilo, O-(alquilo inferior), hidroxil - alquilo inferior, es decir, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH, en donde p es 1 - 6, incluyendo hidroxil metilo (CH<sub>2</sub>OH), CH<sub>2</sub>F, N<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, alquino (opcionalmente sustituido), o halógeno, incluyendo F, Cl, Br, o I, con las condiciones de que, cuando X es OH, la base es citosina y R<sup>6</sup> es H, R<sup>5</sup> no puede ser N<sub>3</sub> y cuando X es OH, R<sup>6</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F y B es una base de purina, R<sup>5</sup> no puede ser H;

(f) R<sup>6</sup> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F, o CN;

(g) X es H, OH, F, OMe, halógeno, NH<sub>2</sub>, o N<sub>3</sub>;

(h) Y es OH, H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> vinilo, N<sub>3</sub>, CN, Cl, Br, F, I, NO<sub>2</sub>, OC(O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), OC(O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), OC(O)O(alquino C<sub>2-4</sub>), OC(O)O(alqueno C<sub>2-4</sub>), O - haloalquilo C<sub>1-10</sub>, O(aminoacilo), O(acilo C<sub>1-10</sub>), O(alquilo C<sub>1-4</sub>), O(alqueno C<sub>2-4</sub>), S(acilo C<sub>1-4</sub>), S(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(alquino C<sub>2-4</sub>), S(alqueno C<sub>2-4</sub>), SO(acilo C<sub>1-4</sub>), SO(alquilo C<sub>1-4</sub>), SO(alquino C<sub>2-4</sub>), SO(alqueno C<sub>2-4</sub>), SO<sub>2</sub>(acilo C<sub>1-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alquino C<sub>2-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alqueno C<sub>2-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(acilo C<sub>1-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(alqueno C<sub>2-4</sub>), NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), NH(alqueno C<sub>2-4</sub>), NH(alquino C<sub>2-4</sub>), NH(acilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, N(acilo C<sub>1-18</sub>)<sub>2</sub>, en donde alquilo, alquino, alqueno y vinilo están opcionalmente sustituidos con N<sub>3</sub>, CN, de uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO<sub>2</sub>, C(O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)O(alquino C<sub>2-4</sub>), C(O)O(alqueno C<sub>2-4</sub>), O(acilo C<sub>1-4</sub>), O(alquilo C<sub>1-4</sub>), O(alqueno C<sub>2-4</sub>), S(acilo C<sub>1-4</sub>), S(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(alquino C<sub>2-4</sub>), S(alqueno C<sub>2-4</sub>), SO(acilo C<sub>1-4</sub>), SO(alquilo C<sub>1-4</sub>), SO(alquino C<sub>2-4</sub>), SO(alqueno C<sub>2-4</sub>), SO<sub>2</sub>(acilo C<sub>1-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alquino C<sub>2-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alqueno C<sub>2-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(acilo C<sub>1-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(alqueno C<sub>2-4</sub>), NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), NH(alqueno C<sub>2-4</sub>), NH(alquino C<sub>2-4</sub>), NH(acilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, N(acilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

la base es una base de pirimidina o de purina que se produce en la naturaleza o modificada representada por las siguientes estructuras:



en donde

Z es N o CR<sup>12</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, y R<sup>11</sup> son, de manera independiente, H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH<sub>2</sub>, NHR', NR'<sub>2</sub>, alquilo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> tal como C=CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'<sub>2</sub>, CH=CHCO<sub>2</sub>H, o CH=CHCO<sub>2</sub>R',

en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, lo que incluye, pero sin limitación, un alquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido, un alquilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilo inferior opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquino opcionalmente sustituido de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un alquino inferior opcionalmente sustituido de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o acilo opcionalmente sustituido, que incluye pero sin limitación C(O) alquilo, C(O)(alquilo C<sub>1-20</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-10</sub>), o C(O)(alquilo inferior) o como alternativa, en el caso de NR'<sub>2</sub>, cada R' comprende por lo menos un átomo de C que se unen para formar un heterociclo que comprende por lo menos dos átomos de carbono; y

R<sup>12</sup> es H, halógeno (incluyendo F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH<sub>2</sub>, NHR', NR'<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino inferior de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi inferior de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONR'<sub>2</sub>, CH=CHCO<sub>2</sub>H, o CH=CHCO<sub>2</sub>R'; con la condición de que, cuando la base se representa por la estructura c con R<sup>11</sup> siendo hidrógeno, R<sup>12</sup> no es un: (i) -C=C-H, (ii) -C=CH<sub>2</sub>, o (iii) -NO<sub>2</sub>.

## Definiciones

La expresión "un" o "una" entidad, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o por lo menos un compuesto. En ese sentido, los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "por lo menos uno" pueden usarse de forma intercambiable en el presente documento.

La expresión "tal como se ha definido en lo que antecede en el presente documento" se refiere a la primera definición que se proporciona en el Sumario de la invención.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" tal como se usan en el presente documento significa que un evento o circunstancia que se describe subsiguientemente puede ocurrir, pero no es necesario que lo haga, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia tiene lugar y casos en los que no lo hace. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede o puede no estar presente, y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles o triples.

El término "independientemente" se usa en el presente documento para indicar que una variable se aplica en cualquier caso sin consideración a la presencia o ausencia de una variable que tiene esa misma definición, o una diferente, dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto en el que R aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R pueden ser carbono, ambos R pueden ser nitrógeno, o un R' puede ser carbono y el otro nitrógeno.

El término "alqueno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que tiene uno o dos dobles enlaces olefínicos, preferiblemente un doble enlace olefínico. El término "alqueno C<sub>2-N</sub>" se refiere a un alqueno que comprende de 2 a N átomos de carbono, en donde N es un número entero que tiene los siguientes valores: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10. El término "alqueno C<sub>2-10</sub>" se refiere a un alqueno que comprende de 2 a 10 átomos de carbono. El término "alqueno C<sub>2-4</sub>" se refiere a un alqueno que comprende de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, vinilo, 1-propeno, 2-propeno (alilo) o 2-butenilo (crotilo).

El término "alqueno halogenado" se refiere a un alqueno que comprende por lo menos uno de F, Cl, Br e I.

El término "alquilo" se refiere a un residuo de hidrocarburo monovalente, saturado o de cadena no ramificada o ramificada que contiene de 1 a 30 átomos de carbono. El término "alquilo C<sub>1-M</sub>" se refiere a un alquilo que comprende de 1 a M átomos de carbono, en donde M es un número entero que tiene los siguientes valores: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30. El término "alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" representa un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C<sub>1-20</sub>", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. "Alquilo C<sub>1-10</sub>", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 10 carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo inferiores que incluyen metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-

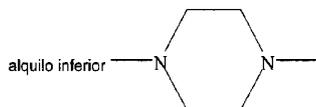
butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo. El término (ar)alquilo o (heteroaril)alquilo indican el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un arilo o un grupo heteroarilo respectivamente.

5 El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo no sustituido o sustituido, en el que el carbociclo contiene de 3 a 10 átomos de carbono; preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono; más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono (es decir, cicloalquilos inferiores). Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

10 El término "cicloalquil alquilo" se refiere a un alquilo adicionalmente no sustituido o sustituido sustituido con un cicloalquilo inferior. Los ejemplos de cicloalquil alquilos incluyen, pero sin limitación, uno cualquiera de metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo que está sustituido con ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

15 El término "cicloheteroalquilo" se refiere a un heterociclo no sustituido o sustituido, en el que el heterociclo contiene de 2 a 9 átomos de carbono; preferiblemente de 2 a 7 átomos de carbono; más preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloheteroalquilos incluyen, pero sin limitación, aziridin-2-ilo, N-C<sub>1-3</sub>-alquil-aziridin-2-ilo, azetidino, N-C<sub>1-3</sub>-alquil-azetidino-*m*'-ilo, pirrolidino-*m*'-ilo, N-C<sub>1-3</sub>-alquil-pirrolidino-*m*'-ilo, piperidino-*m*'-ilo, y N-C<sub>1-3</sub>-alquil-piperidino-*m*'-ilo, en donde *m*' es 2, 3 o 4 dependiendo del cicloheteroalquilo. Los ejemplos específicos de N-C<sub>1-3</sub>-alquil-cicloheteroalquilos incluyen, pero sin limitación, N-metil-aziridin-2-ilo, N-metil-azetidino-3-ilo, N-metil-pirrolidino-3-ilo, N-metil-pirrolidino-4-ilo, N-metil-piperidino-2-ilo, N-metil-piperidino-3-ilo, y N-metil-piperidino-4-ilo. En el caso de R<sup>4</sup>, el punto de unión entre el carbono de anillo de cicloheteroalquilo y el oxígeno tiene lugar en uno cualquiera de *m*'

25 El término "heterociclo" se refiere a un heterociclo no sustituido o sustituido que contiene carbono, hidrógeno, y por lo menos uno de N, O, y S, en donde el C y N pueden ser trivalente o tetravalente, es decir, con hibridación sp<sup>2</sup> o sp<sup>3</sup>. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, imidazol, oxazol, piperazina, etc. En el caso de piperazina, en relación con R<sup>10</sup> para NR'<sub>2</sub>, el átomo de nitrógeno opuesto correspondiente del piperazinilo está sustituido con un alquilo inferior representado por la siguiente estructura:



Preferiblemente, el nitrógeno opuesto del piperazinilo está sustituido con un grupo metilo.

35 El término "alquilo halogenado" (o "haloalquilo") se refiere a un alquilo de cadena no ramificada o ramificada que comprende por lo menos uno de F, Cl, Br e I. El término "haloalquilo C<sub>1-M</sub>" se refiere a un alquilo que comprende de 1 a M átomos de carbono que comprende por lo menos uno de F, Cl, Br e I, en donde M es un número entero que tiene los siguientes valores: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30. "Haloalquilo C<sub>1-3</sub>" se refiere a un haloalquilo que comprende de 1 a 3 carbonos y por lo menos uno de F, Cl, Br e I. El término "alquilo inferior halogenado" (o "haloalquilo inferior") se refiere a un haloalquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y por lo menos uno de F, Cl, Br e I. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, diyodometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triiodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2-dibromometilo, 2-2-diyodometilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3-bromopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo.

45 El término "alquinilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no ramificada o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono, y que tiene un triple enlace. El término "alquinilo C<sub>2-N</sub>" se refiere a un alquinilo, que comprende de 2 a N átomos de carbono, en donde N es un número entero que tiene los siguientes valores: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10. El término "C - alquinilo C<sub>2-4</sub>" se refiere a un alquinilo que comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "C<sub>2-10</sub> alquinilo" se refiere a un alquinilo que comprende de 2 a 10 carbonos. Los ejemplos incluyen, pero se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo o 3-butinilo.

55 El término "alquinilo halogenado" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no ramificada o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono, y que tiene un triple enlace y por lo menos uno de F, Cl, Br e I.

60 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado que comprende de 3 a 8 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. El término "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo que comprende de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo o un grupo -O-cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo son tal como se han definido anteriormente. Los ejemplos de los grupos -O-alquilo incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi. "Alcoxi inferior" tal como se usa en el presente documento representa un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" tal como se ha definido previamente. "Alcoxi C<sub>1-10</sub>" se refiere a un -O-alquilo en donde el alquilo es C<sub>1-10</sub>. Los ejemplos de grupos -O-cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, -O-*c*-propilo, -O-*c*-butilo, -O-*c*-pentilo, y -O-*c*-hexilo.

El término "alcoxi halogenado" se refiere a un grupo -O-alquilo en el que el grupo alquilo comprende por lo menos uno de F, Cl, Br e I.

El término "alcoxi inferior halogenado" se refiere a un grupo -O-(alquilo inferior) en el que el grupo alquilo inferior comprende por lo menos uno de F, Cl, Br e I.

El término "aminoácido" incluye  $\alpha$ ,  $\beta$   $\gamma$  o  $\delta$  aminoácidos que se producen en la naturaleza y sintéticos, e incluye pero sin limitación, aminoácidos que se encuentran en proteínas, es decir glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptofán, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina. En una realización preferida, el aminoácido se encuentra en la configuración L. Como alternativa, el aminoácido puede ser un derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaróilo, lisinilo, argininilo, histidinilo,  $\beta$ -alanilo,  $\beta$ -valinilo,  $\beta$ -leucinilo,  $\beta$ -isoleucinilo,  $\beta$ -prolinilo,  $\beta$ -fenilalaninilo, *p*-triptofanilo,  $\beta$ -metioninilo,  $\beta$ -glicinilo,  $\beta$ -serinilo,  $\beta$ -treoninilo,  $\beta$ -cisteinilo,  $\beta$ -tirosinilo,  $\beta$ -asparaginilo,  $\beta$ -glutaminilo,  $\beta$ -aspartoilo,  $\beta$ -glutaróilo,  $\beta$ -lisinilo,  $\beta$ -argininilo o  $\beta$ -histidinilo. Cuando se usa el término aminoácido, se considera que este es una divulgación específica e independiente de cada uno de los ésteres de  $\alpha$ ,  $\beta$   $\gamma$  o  $\delta$  glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptofán, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina en las configuraciones D y L.

El término "aminoacilo" incluye derivados N,N-no sustituidos, N,N-monosustituidos, y N,N-disustituidos de  $\alpha$ ,  $\beta$   $\gamma$  o  $\delta$  aminoacilos que se producen en la naturaleza y sintéticos, en donde los aminoacilos se obtienen de aminoácidos. El amino-nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido. Cuando el amino-nitrógeno está sustituido, el nitrógeno está o bien mono- o bien di-sustituido, en donde el sustituyente unido con el amino-nitrógeno es un alquilo inferior o un arilo. En el caso de su uso para Y, se usa la expresión "O(aminoacilo)". Se entiende que el carbono C3' de la ribosa está unido al oxígeno "O", que se encuentra unido entonces al carbono de carbonilo del aminoacilo.

Los términos "alquilamino" o "arilamino" hacen referencia a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente.

El término "protegido", tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de fósforo para evitar su reacción adicional o para otros fines. Una amplia diversidad de grupos protectores de oxígeno y de nitrógeno se conocen por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Ejemplos no limitantes incluyen: C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-alquilo, CH<sub>2</sub>-alquenilo, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-arilo, CH<sub>2</sub>O-alquilo, CH<sub>2</sub>O-arilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, y 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, se refiere a fenilo (Ph) sustituido o no sustituido, bifenilo, o naftilo, preferiblemente el término arilo se refiere a fenilo sustituido o no sustituido. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados de entre hidroxilo, F, Cl, Br, I, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato, o bien no protegido, o bien protegido según sea necesario, tal como se conoce por los expertos en la materia, por ejemplo, tal como se enseña en el documento T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons, 1999.

Los términos "alcarilo" o "alquilarilo" hacen referencia a un grupo alquilo con un sustituyente arilo, tal como bencilo. Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" hacen referencia a un grupo arilo con un sustituyente alquilo.

El término "di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior" se refiere a un alquilo inferior sustituido con un grupo amino que está sustituido él mismo por dos grupos alquilo inferior. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, etc. Los ejemplos en lo que antecede muestran alquilos inferiores sustituidos en el átomo de carbono terminal con un sustituyente N,N-dimetil-amino. Estos están previstos solo como ejemplos y no se pretende que limiten el significado del término "di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior" con el fin de requerir el mismo. Se contempla que la cadena de alquilo inferior pueda estar sustituida con un N,N-di(alquilo inferior)-amino en cualquier punto a lo largo de la cadena, por ejemplo, CH<sub>3</sub>CH(N-(alquilo inferior)<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

El término "halo", tal como se usa en el presente documento, incluye cloro, bromo, yodo y flúor.

El término "acilo" se refiere a un sustituyente que contiene un resto de carbonilo y un resto no de carbonilo. El resto de carbonilo contiene un doble enlace entre el carbono de carbonilo y un heteroátomo, en donde el heteroátomo se selecciona de entre O, N y S. Cuando el heteroátomo es N, el N está sustituido con un alquilo inferior. El resto no de carbonilo se selecciona de entre alquilo lineal, ramificado, y cíclico, lo que incluye, pero sin limitación, un alquilo C<sub>1-20</sub> lineal, ramificado o cíclico, alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo inferior; alcoxilalquilo, incluyendo metoximetilo; aralquilo, incluyendo bencilo; ariloxialquilo, tal como fenoximetilo; o arilo, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, o alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, ésteres de sulfonato, tales como alquilo o aralquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo, el éster de mono, di o trifosfato, tritilo o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialquilsililo (por ejemplo, dimetil-*t*-butilsililo) o difenilmetilsililo. Cuando por lo menos un grupo arilo se encuentra presente en el resto no de carbonilo, se prefiere que el grupo arilo comprenda un grupo fenilo.

El término "acilo inferior" se refiere a un grupo acilo en el que el resto no de carbonilo es alquilo inferior.

El término base de "purina" o "pirimidina" incluye, pero sin limitación, adenina, N<sup>6</sup>-alquilpurinas, N<sup>6</sup>-acilpurinas (en donde acil es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo, o arilalquilo), N<sup>6</sup>-bencilpurina, N<sup>6</sup>-halopurina, N<sup>6</sup>-vinilpurina, N<sup>6</sup>-purina acetilénica, N<sup>6</sup>-acil purina, N<sup>6</sup>-hidroxialquil purina, N<sup>6</sup>-alquil aminopurina, N<sup>6</sup>-tioalquil purina, N<sup>2</sup>-alquilpurinas, N<sup>2</sup>-alquil-6- tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C<sup>5</sup>-alquilpirimidinas, C<sup>5</sup>-bencilpirimidinas, C<sup>5</sup>-halopirimidinas, C<sup>5</sup>-vinilpirimidina, C<sup>5</sup>-pirimidina acetilénica, C<sup>5</sup>-acil pirimidina, C<sup>5</sup>-hidroxialquil purina, C<sup>5</sup>-amidopirimidina, C<sup>5</sup>-cianopirimidina, C<sup>5</sup>-yodopirimidina, C<sup>6</sup>-Iodo-pirimidina, C<sup>5</sup>-Br-vinil pirimidina, C<sup>6</sup>-Br-vinil pirimidina, C<sup>5</sup>-nitropirimidina, C<sup>5</sup>-amino-pirimidina, N<sup>2</sup>-alquilpurinas, N<sup>2</sup>-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, pero sin limitación, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina, y 6-cloropurina. Los grupos de oxígeno y de nitrógeno funcionales en la base pueden protegerse según sea necesario o se desee. Los grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la materia, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo, y *t*-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, y grupos acilo tal como acetilo y propionilo, metanosulfonilo, y *p*-toluenosulfonilo.

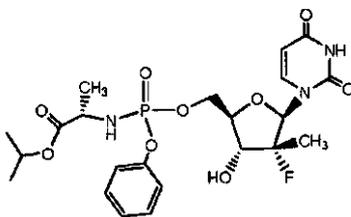
El término "tautomería" y "tautómeros" tienen sus significados básicos aceptados.

El término "P\*" significa que el átomo de fósforo es quiral y que este tiene una designación de Cahn-Ingold-Prelog correspondiente de "R" o "S" que tienen sus significados básicos aceptados. Se contempla que los compuestos de la fórmula I sean racémicos debido a la quiralidad en el fósforo. Los solicitantes de la presente invención contemplan el uso del racemato y / o los enantiómeros resueltos. En algunos casos, no aparece un asterisco junto al átomo de fósforo de fosforoamidato. En estos casos, se entiende que el átomo de fósforo es quiral y que un experto entiende que esto es así a menos que los sustituyentes unidos con el fósforo excluyan la posibilidad de quiralidad en el fósforo, tal como en P(O)Cl<sub>3</sub>.

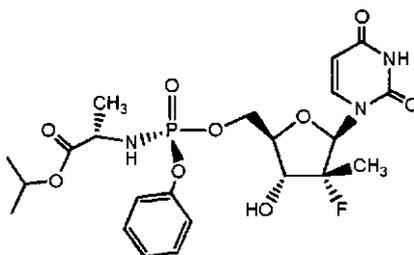
### Descripción detallada de la invención

La presente invención es tal como se expone en las siguientes declaraciones:

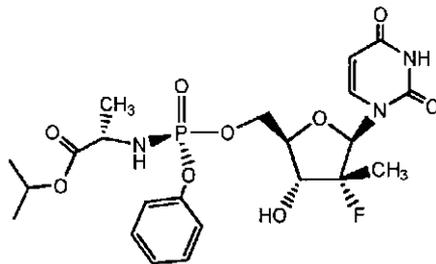
1. Un compuesto representado por la fórmula



2. Un compuesto representado por la fórmula



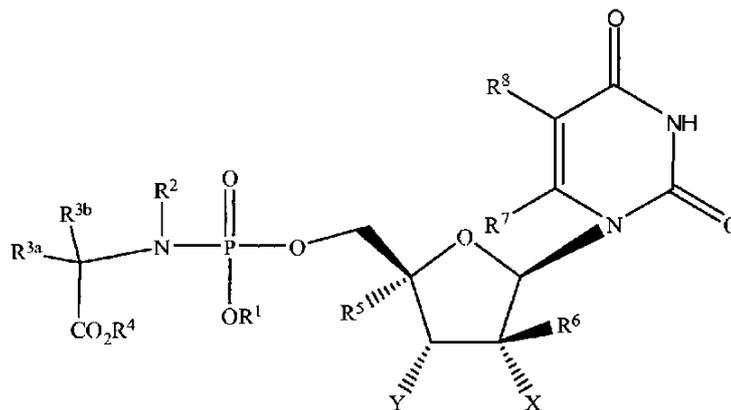
3. Un compuesto representado por la fórmula



- 5 4. Una composición que comprende el compuesto de la declaración 1 y un medio farmacéuticamente aceptable.  
 5. Una composición que comprende el compuesto de la declaración 2 y un medio farmacéuticamente aceptable.  
 10 6. Una composición que comprende el compuesto de la declaración 3 y un medio farmacéuticamente aceptable.

15 Las siguientes tablas contienen identificadores numéricos asociados con diversos designadores de sustituyentes que deberían contemplarse a la luz de la estructura adjunta. Estas estructuras son especies contempladas de los diversos aspectos de la presente divulgación. Sin embargo, se contempla que una cualquiera de las bases de nucleósido ejemplificadas puede usarse junto con una cualquiera de las especies contempladas que especifican una combinación particular de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, X, e Y. En cada una de las tablas presentadas, el sustituyente fosforamidato que contiene los sustituyentes R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se representa sin referencia a una estructura estereoquímica. Se contempla que los compuestos que se enumeran en lo sucesivo incorporan compuestos en los que R<sup>3a</sup> se proyecta hacia el espectador mientras que R<sup>3b</sup> se proyecta alejándose del espectador. Además, se contempla que los compuestos que se enumeran en lo sucesivo también incorporan compuestos en los que R<sup>3a</sup> se proyecta alejándose del espectador mientras que R<sup>3b</sup> se proyecta hacia el espectador. Sin que se pretenda ser limitante, no obstante, se contempla que son compuestos preferidos aquellos en los que R<sup>3a</sup> se proyecta hacia el espectador y R<sup>3b</sup> se proyecta alejándose del espectador de tal modo que se presenta la configuración (S) del aminoácido L natural. Además, los inventores de la presente invención reconocen que el átomo de fósforo del resto de fosforamidato es otra fuente de quiralidad. A pesar de que las estructuras en lo sucesivo no representan de manera específica quiralidad en fósforo, los inventores de la presente invención reconocen que son posibles configuraciones estereoquímicas tales que, en una estructura lineal escalonada (o en zig-zag) el oxo-sustituyente se proyecta hacia el espectador mientras que el sustituyente OR<sup>1</sup> se proyecta alejándose del espectador, y viceversa, es decir, en donde la designación estereoquímica de Cahn-Ingold-Prelog del fósforo es o bien R o bien S. Por lo tanto, las estructuras en lo sucesivo incluyen todas las posibles configuraciones estereoquímicas posibles para el fósforo.

30



**IX**

Tabla IX-1.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-1-1</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-1-2</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-1-3</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-1-4</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

ES 2 492 470 T3

<b>IX-1-5</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-1-6</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-1-7</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-1-8</b>	CH <sub>3</sub>	*	H	*	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-2.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-2-1</b>	Et	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-2-2</b>	Et	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-2-3</b>	Et	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-2-4</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-2-5</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-2-6</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-2-7</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-2-8</b>	Et	*	H	*	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-3.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-3-1</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-3-2</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-3-3</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-3-4</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-3-5</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-3-6</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-3-7</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-3-8</b>	<sup>i</sup> Pr	*	H	*	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-4.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-4-1</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-4-2</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-4-3</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-4-4</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-4-5</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-4-6</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-4-7</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-4-8</b>	<sup>t</sup> Bu	*	H	*	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-5.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-5-1</b>	Ph	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-5-2</b>	Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-5-3</b>	Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-5-4</b>	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-5-5</b>	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-5-6</b>	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-5-7</b>	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-5-8</b>	Ph	*	H	*	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-6.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-6-1</b>	p-Me-Ph	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-6-2</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-6-3</b>	p-Me-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-6-4</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-6-5</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-6-6</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-6-7</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-6-8</b>	p-Me-Ph	*	H	*	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-7.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-7-1</b>	p-F-Ph	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-7-2</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-7-3</b>	p-F-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-7-4</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-7-6</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-7-7</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-7-8</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-7-20</b>	p-F-Ph	*	H	*	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-8.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-8-1</b>	p-Cl-Ph	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-8-2</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-8-3</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-8-4</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-8-5</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-8-6</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-8-7</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-8-8</b>	p-Cl-Ph	*	H	*	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-9.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-9-1</b>	p-Br-Ph	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-9-2</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-9-3</b>	p-Br-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-9-4</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-9-6</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-9-7</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-9-8</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-9-20</b>	p-Br-Ph	*	H	*	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-10.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>	R <sub>8</sub>
<b>IX-10-1</b>	p-I-Ph		H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-10-2</b>	p-I-Ph		H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-10-3</b>	p-I-Ph		H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-10-4</b>	p-I-Ph		H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-10-5</b>	p-I-Ph		H	H	CH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-10-6</b>	p-I-Ph		H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-10-7</b>	p-I-Ph		H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-10-8</b>	p-I-Ph		*	H	*	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-11.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-11-1</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-11-2</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-11-3</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-11-4</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-11-5</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-11-6</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-11-7</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-11-8</b>	CH <sub>3</sub>	*	H	*	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-12.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-12-1</b>	Et	H	H	H	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-12-2</b>	Et	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-12-3</b>	Et	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-12-4</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-12-5</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-12-6</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-12-7</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-12-8</b>	Et	*	H	*	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-13.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-13-1</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	H	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-13-2</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-13-3</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-13-4</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-13-5</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-13-6</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-13-7</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-13-8</b>	<sup>i</sup> Pr	*	H	*	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-14.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
IX-14-1	<sup>t</sup> Bu	H	H	H	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-2	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-3	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-4	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-5	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-6	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-7	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-8	<sup>t</sup> Bu	*	H	*	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-15.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
IX-15-1	Ph	H	H	H	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-15-2	Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-15-3	Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-15-4	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-15-5	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-15-6	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-15-7	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-15-8	Ph	*	H	*	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-16.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
IX-16-1	p-Me-Ph	H	H	H	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-16-2	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-16-3	p-Me-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-16-4	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-16-5	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-16-6	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-16-7	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-16-8	p-Me-Ph	*	H	*	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-17.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
IX-17-1	p-F-Ph	H	H	H	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-17-2	p-F-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-17-3	p-F-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-17-4	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-17-5	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-17-6	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-17-7	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-17-8	p-F-Ph	*	H	*	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-18.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-18-1</b>	p-Cl-Ph	H	H	H	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-18-2</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-18-3</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-18-4</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-18-5</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-18-6</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-18-7</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-18-8</b>	p-Cl-Ph	*	H	*	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-19.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-19-1</b>	p-Br-Ph	H	H	H	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-19-2</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-19-3</b>	p-Br-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-19-4</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-19-5</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-19-6</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-19-7</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-19-8</b>	p-Br-Ph	*	H	*	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-20.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-20-1</b>	p-I-Ph	H	H	H	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-20-2</b>	p-I-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-20-3</b>	p-I-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-20-4</b>	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-20-5</b>	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-20-6</b>	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-20-7</b>	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-20-8</b>	p-I-Ph	*	H	*	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

5

Tabla IX-21.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-21-1</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	<sup>t</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-21-2</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>t</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-21-3</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>t</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-21-4</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>t</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-21-5</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>t</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-21-6</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>t</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-21-7</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>t</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-21-8</b>	CH <sub>3</sub>	*	H	*	<sup>t</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-22.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
IX-22-1	Et	H	H	H	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-22-2	Et	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-22-3	Et	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-22-4	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-22-5	Et	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-22-6	Et	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-22-7	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-22-8	Et	*	H	*	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-23.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
IX-23-1	<sup>i</sup> Pr	H	H	H	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-23-2	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-23-3	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-23-4	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-23-5	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-23-6	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-23-7	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-23-8	<sup>i</sup> Pr	*	H	*	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-24.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
IX-24-1	<sup>i</sup> Bu	H	H	H	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-24-2	<sup>i</sup> Bu	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-24-3	<sup>i</sup> Bu	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-24-4	<sup>i</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-24-5	<sup>i</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-24-6	<sup>i</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-24-7	<sup>i</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-24-8	<sup>i</sup> Bu	*	H	*	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-25.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
IX-25-1	Ph	H	H	H	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-25-2	Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-25-3	Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-25-4	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-25-5	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-25-6	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-25-7	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-25-8	Ph	*	H	*	<sup>i</sup> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-26.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-26-1</b>	p-Me-Ph	H	H	H	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-26-2</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-26-3</b>	p-Me-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-26-4</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-26-5</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-26-6</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-26-7</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-26-8</b>	p-Me-Ph	*	H	*	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-27.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-27-1</b>	p-F-Ph	H	H	H	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-27-2</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-27-3</b>	p-F-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-27-4</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-27-5</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-27-6</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-27-7</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-27-8</b>	p-F-Ph	*	H	*	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-28.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-28-1</b>	p-Cl-Ph	H	H	H	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-28-2</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-28-3</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-28-4</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-28-5</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-28-6</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-28-7</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-28-8</b>	p-Cl-Ph	*	H	*	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-29.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-29-1</b>	p-Br-Ph	H	H	H	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-29-2</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-29-3</b>	p-Br-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-29-4</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-29-5</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-29-6</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-29-7</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-29-8</b>	p-Br-Ph	*	H	*	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-30.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-30-1</b>	p-l-Ph	H	H	H	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-30-2</b>	p-l-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-30-3</b>	p-l-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-30-4</b>	p-l-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-30-5</b>	p-l-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-30-6</b>	p-l-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-30-7</b>	p-l-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-30-8</b>	p-l-Ph	*	H	*	'Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-31.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-31-1</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-31-2</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-31-3</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-31-4</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-31-5</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-31-6</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-31-7</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-31-8</b>	CH <sub>3</sub>	*	H	*	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-32.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-32-1</b>	Et	H	H	H	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-32-2</b>	Et	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-32-3</b>	Et	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-32-4</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-32-5</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-32-6</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-32-7</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-32-8</b>	Et	*	H	*	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-33.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-33-1</b>	'Pr	H	H	H	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-33-2</b>	'Pr	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-33-3</b>	'Pr	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-33-4</b>	'Pr	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-33-5</b>	'Pr	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-33-6</b>	'Pr	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-33-7</b>	'Pr	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-33-8</b>	'Pr	*	H	*	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-34.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
IX-34-1	<sup>t</sup> Bu	H	H	H	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-2	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-3	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-4	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-5	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-6	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-7	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-8	<sup>t</sup> Bu	*	H	*	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-35.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
IX-35-1	Ph	H	H	H	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-35-2	Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-35-3	Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-35-4	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-35-5	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-35-6	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-35-7	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-35-8	Ph	*	H	*	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-36.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
IX-36-1	p-Me-Ph	H	H	H	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-36-2	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-36-3	p-Me-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-36-4	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-36-5	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-36-6	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-36-7	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-36-8	p-Me-Ph	*	H	*	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-37.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
IX-37-1	p-F-Ph	H	H	H	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-37-2	p-F-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-37-3	p-F-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-37-4	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-37-5	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-37-6	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-37-7	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-37-8	p-F-Ph	*	H	*	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-38.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-38-1</b>	p-Cl-Ph	H	H	H	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-38-2</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-38-3</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-38-4</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-38-5</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-38-6</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-38-7</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-38-8</b>	p-Cl-Ph	*	H	*	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-39.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-39-1</b>	p-Br-Ph	H	H	H	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-39-2</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-39-3</b>	p-Br-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-39-4</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-39-5</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-39-6</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-39-7</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-39-8</b>	p-Br-Ph	*	H	*	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-40.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-40-1</b>	p-I-Ph	H	H	H	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-40-2</b>	p-I-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-40-3</b>	p-I-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-40-4</b>	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-40-5</b>	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-40-6</b>	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-40-7</b>	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-40-8</b>	p-I-Ph	*	H	*	<sup>n</sup> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-41.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-41-1</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-41-2</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-41-3</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-41-4</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-41-5</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-41-6</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-41-7</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-41-8</b>	CH <sub>3</sub>	*	H	*	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-42.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-42-1</b>	Et	H	H	H	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-42-2</b>	Et	H	H	CH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-42-3</b>	Et	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-42-4</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-42-5</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-42-6</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-42-7</b>	Et	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-42-8</b>	Et	*	H	*	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-43.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-43-1</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	H	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-43-2</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-43-3</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-43-4</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-43-5</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-43-6</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-43-7</b>	<sup>i</sup> Pr	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-43-8</b>	<sup>i</sup> Pr	*	H	*	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-44.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-44-1</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	H	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-44-2</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-44-3</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-44-4</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-44-5</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-44-6</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-44-7</b>	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-44-8</b>	<sup>t</sup> Bu	*	H	*	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-45.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-45-1</b>	Ph	H	H	H	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-45-2</b>	Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-45-3</b>	Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-45-4</b>	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-45-5</b>	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-45-6</b>	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-45-7</b>	Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-45-8</b>	Ph	*	H	*	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-46.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-46-1</b>	p-Me-Ph	H	H	H	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-46-2</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-46-3</b>	p-Me-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-46-4</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-46-5</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-46-6</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-46-7</b>	p-Me-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-46-8</b>	p-Me-Ph	*	H	*	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-47.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
<b>IX-47-1</b>	p-F-Ph	H	H	H	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-47-2</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-47-3</b>	p-F-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-47-4</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-47-5</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-47-6</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-47-7</b>	p-F-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-47-8</b>	p-F-Ph	*	H	*	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-48.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-48-1</b>	p-Cl-Ph	H	H	H	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-48-2</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-48-3</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-48-4</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-48-5</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-48-6</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-48-7</b>	p-Cl-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-48-8</b>	p-Cl-Ph	*	H	*	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-49.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R'	R <sup>8</sup>
<b>IX-49-1</b>	p-Br-Ph	H	H	H	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-49-2</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-49-3</b>	p-Br-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-49-4</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-49-5</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-49-6</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-49-7</b>	p-Br-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
<b>IX-49-8</b>	p-Br-Ph	*	H	*	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

Tabla IX-50.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
IX-50-1	p-I-Ph	H	H	H	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-50-2	p-I-Ph	H	H	CH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-50-3	p-I-Ph	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-50-4	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-50-5	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-50-6	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-il	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-50-7	p-I-Ph	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-50-8	p-I-Ph	*	H	*	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> unidos entre sí por (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> para formar un anillo de cinco miembros.

### DOSIFICACIÓN, ADMINISTRACIÓN, Y USO

- 5 Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a una composición para el tratamiento de cualquiera de los agentes virales que se divulgan en el presente documento, comprendiendo dicha composición un medio farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre un excipiente, vehículo, diluyente, y medio equivalente y un compuesto, que pretende incluir sus sales (sales de adición de ácido o de base), hidratos, solvatos, y pueden obtenerse formas cristalinas, representado por la fórmula I.
- 10 Se contempla que la formulación de acuerdo con el presente aspecto de la presente divulgación puede contener cualquiera de los compuestos contemplados en cualquier otro aspecto de la presente divulgación o aquellos que se enuncian de manera específica en las tablas en lo que antecede o que se ejemplifican en el presente documento, o bien solos o bien junto con otro compuesto de la presente invención.
- 15 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran diversidad de formas de dosificación y vehículos de administración oral. La administración oral puede encontrarse en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones, emulsiones, jarabes, o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran mediante la administración por supositorios, de entre otras vías de administración. La forma más conveniente de administración es en general oral usando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente a la medicación antiviral.
- 20 Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden estar compuestas por componentes convencionales en unas proporciones convencionales, con o sin compuestos activos adicionales y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del principio activo en consonancia con el intervalo de dosificación diaria previsto a emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas cargadas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación prolongada, o líquidos tales como suspensiones, emulsiones, o cápsulas cargadas para el uso oral; o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % de compuesto o compuestos activos (p / p). El término "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir formulaciones tanto líquidas como sólidas del compuesto activo y un experto en la materia apreciará que un principio activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo de la dosis y los parámetros farmacocinéticos deseados.
- 25 El término "excipiente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que se usa para preparar una composición farmacéutica, y es en general segura, no tóxica y no es deseable ni desde el punto de vista biológico ni en ninguna otra forma, e incluye excipientes que son aceptables para el uso veterinario así como el uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos pero en general se administrarán en mezcla con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados seleccionados en consideración de la vía prevista de administración y la práctica farmacéutica convencional.
- 30 Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un principio activo también puede conferir inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al principio activo que no se encontrara en la forma no de sal, y puede incluso afectar de manera positiva a la farmacodinámicas del principio activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto tal como se usa en el presente documento significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológicamente deseada del compuesto antecesor. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tal como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico,
- 35
- 40
- 45
- 50

ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobenzenesulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido salicílico, ácido mucónico, y similares o (2) sales de adición de base formadas con las bases conjugadas de cualquiera de los ácidos inorgánicos que se han enumerado en lo que antecede, en donde las bases conjugadas comprenden un componente catiónico seleccionado de entre  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , y  $\text{NH}_4\text{R}^{m-4g+}$ , en el que  $\text{R}^m$  es un alquilo  $\text{C}_{1-3}$  y  $g$  es un número seleccionado de entre 0, 1, 2, 3 o 4. Debería entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en el presente documento, de la misma sal de adición de ácido.

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimido, o un material encapsulante. En los polvos, el vehículo es en general un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo en general está mezclado con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en unas proporciones adecuadas y está compactado a la forma y el tamaño deseados. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Las formulaciones líquidas que también son adecuadas para la administración oral incluyen emulsiones que incluyen formulaciones líquidas, jarabes, elixires y suspensiones acuosas. Estas incluyen unas preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan en preparaciones en forma líquida poco tiempo después del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuosas o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitano, o goma arábiga. Las suspensiones acuosas pueden prepararse mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde en primer lugar y el componente activo se dispersa de forma homogénea, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes dimensionados de manera conveniente, se deja enfriar, y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conoce en la técnica que los supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del principio activo tales vehículos son apropiados.

Formulaciones adecuadas junto con vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en el documento *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. Los compuestos de la presente invención también pueden encapsularse en liposomas, tales como los que se divulgan en las patentes de los EE. UU. con Nº 6.180.134, 5.192.549, 5.376.380, 6.060.080, 6.132.763. Un científico experto en formulación puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía particular de administración sin volver las composiciones de la presente invención inestables o deteriorar su actividad terapéutica.

La modificación de los presentes compuestos para volverlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede lograrse fácilmente mediante modificaciones menores (por ejemplo, formulación de sal), que están dentro de la experiencia en la técnica. También está dentro de la experiencia de la técnica modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular con el fin de gestionar la farmacocinética de los presentes compuestos para el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un uso de los compuestos de la presente invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquier estado que sea el resultado de una infección por uno cualquiera de los siguientes agentes virales: virus de la hepatitis C, virus West Nile, virus del dengue, rinovirus, virus de la polio, virus de la hepatitis A, virus de diarrea viral de bovino o virus de la encefalitis Japonesa.

El término "medicamento" significa una sustancia que se usa en un método de tratamiento y / o profilaxis de un sujeto que necesite del mismo, en donde la sustancia incluye, pero sin limitación, una composición, una formulación, una forma de dosificación, y similares, que comprende los compuestos de la presente invención.

El término "sujeto" significa un mamífero, lo que incluye, pero sin limitación, ganado vacuno, cerdos, ovejas, pollo, pavo, búfalo, llama, avestruz, perros, gatos y seres humanos, preferiblemente el sujeto es un ser humano.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se usa en el presente documento significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Esa dosificación puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado de salud general del paciente, otros medicamentos con los que se está tratando al paciente, la vía y la forma de administración y las preferencias y la experiencia del el médico implicado. Para la administración oral, una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 g, incluyendo todos los valores en entre, tal como 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, y 9,5, al día debería ser apropiada en monoterapia y / o en terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida se encuentra entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 7,5 g al día, más preferida 1,5 y aproximadamente 6,0 g al día. Generalmente, el tratamiento se inicia con una gran "dosis de carga" inicial para reducir o eliminar con rapidez el virus, seguido por una dosis decreciente hasta un nivel suficiente para evitar la reaparición de la infección. Un experto en el tratamiento de las enfermedades que se describen en el presente documento será capaz, sin excesiva experimentación y sobre la base de su conocimiento personal, la experiencia y las divulgaciones de la presente solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y un paciente dados.

La eficacia terapéutica puede determinarse a partir de ensayos de función hepática incluyendo, pero sin limitación niveles de proteínas tal como proteínas de suero (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, y-glutamyltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica hepática, incluyendo, pero sin limitación, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y del amoníaco. Como alternativa, la efectividad terapéutica puede supervisarse mediante la medición del VHC-ARN. Los resultados de estos ensayos permitirán que la dosis se optimice.

Un aspecto adicional de la presente divulgación, se refiere a un método de tratamiento y / o profilaxis en un sujeto que necesite del mismo, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto representado por compuestos de la presente invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente antiviral; en donde la administración es concurrente o alternativa. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede variar entre 1 - 24 horas, lo que incluye cualquier sub-intervalo entremedias incluyendo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, y 23 horas. Los ejemplos de "otros agentes antivirales" incluyen, pero sin limitación: inhibidores de proteasa NS3 de VHC (véanse los documentos WO 2008010921, WO 2008010921, EP 1881001, WO 2007015824, WO 2007014925, WO 2007014926, WO 2007014921, WO 2007014920, WO 2007014922, US 2005267018, WO 2005095403, WO 2005037214, WO 2004094452, US 2003187018, WO 200364456, WO 2005028502, y WO 2003006490); Inhibidores de NS5B de VHC (véanse los documentos US 2007275947, US20072759300, WO2007095269, WO 2007092000, WO 2007076034, WO 200702602, US 2005-98125, WO 2006093801, US 2006166964, WO 2006065590, WO 2006065335, US 2006040927, US 2006040890, WO 2006020082, WO 2006012078, WO 2005123087, US 2005154056, US 2004229840, WO 2004065367, WO 2004003138, WO 2004002977, WO 2004002944, WO 2004002940, WO 2004000858, WO 2003105770, WO 2003010141, WO 2002057425, WO 2002057287, WO 2005021568, WO 2004041201, US 20060293306, US 20060194749, US 20060241064, US 6784166, WO 2007088148, WO 2007039142, WO 2005103045, WO 2007039145, WO 2004096210, y WO 2003037895); Inhibidores de NS4 de VHC (véanse los documentos WO 2007070556 y WO 2005067900); Inhibidores de NS5a de VHC (véanse los documentos US 2006276511, WO 2006120252, WO 2006120251, WO 2006100310, WO 2006035061); agonistas del receptor de tipo Toll (véase el documento WO 2007093901); y otros inhibidores (véanse los documentos WO 2004035571, WO 2004014852, WO 2004014313, WO 2004009020, WO 2003101993, WO 2000006529).

Un aspecto adicional de la presente divulgación, se refiere a un método de tratamiento en un sujeto que necesite del mismo, dicho método comprende administrar como alternativa o de forma concurrente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención y otro agente antiviral al sujeto. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede variar entre 1 - 24 horas, lo que incluye cualquier sub-intervalo entremedias incluyendo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, y 23 horas.

Un aspecto adicional de la presente divulgación, se refiere a un método de tratamiento y / o profilaxis en un sujeto que necesite del mismo, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente antiviral; en donde la administración es concurrente o alternativa. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede variar entre 1 - 24 horas, lo que incluye cualquier sub-intervalo entremedias incluyendo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, y 23 horas.

Un aspecto adicional de la presente divulgación, se refiere a un método de tratamiento en un sujeto que necesite del mismo, dicho método comprende administrar como alternativa o de forma concurrente una cantidad

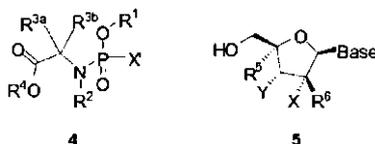
terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y otro agente antiviral al sujeto. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede variar entre 1 - 24 horas, lo que incluye cualquier sub-intervalo entremedias incluyendo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, y 23 horas.

Se contempla que el otro agente antiviral incluye, pero sin limitación interferón  $\alpha$ , interferón  $\beta$ , interferón  $\alpha$  pegilado, ribavirina, levovirina, viraimidina, otro inhibidor de polimerasa de VHC de nucleósido, un inhibidor de polimerasa no nucleósido de VHC, un inhibidor de proteasa de VHC, un inhibidor de helicasa de VHC o un inhibidor de fusión VHC. Cuando el compuesto activo o su derivado o sal se administran junto con otro agente antiviral, la actividad puede aumentarse frente al compuesto antecesor. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, tal administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados de nucleósido. "Administración concurrente", tal como se usa en el presente documento, incluye por lo tanto la administración de los agentes al mismo tiempo o en instantes diferentes. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede conseguirse mediante una única formulación que contenga dos o más principios activos o mediante la administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un único agente activo.

Se entenderá que las referencias en el presente documento al tratamiento se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de las afecciones existentes. Además, el término "tratamiento" de una infección por VHC, tal como se usa en el presente documento, también incluye el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una afección asociada con o mediada por una infección por VHC, o los síntomas clínicos de la misma.

### PROCESO PARA LA PREPARACIÓN

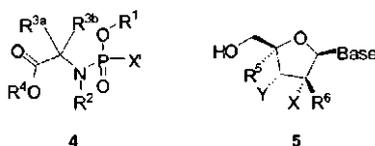
Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar los compuestos, que comprende hacer que reaccione un compuesto de fosfocloridato 4 adecuadamente sustituido con un análogo de nucleósido 5



en donde los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R^6$ , y la base tienen sus significados tal como se divulga en la descripción detallada de la invención y  $X'$  es un grupo saliente, tal como Cl, Br, I, tosilato, mesilato, trifluoroacetato, trifluorosulfonato, pentafluorofenóxido, p-NO<sub>2</sub>-fenóxido, u otros grupos salientes de uso común tal como se divulga en el documento *Advanced Organic Chemistry* de March, cuarta edición. Se encuentran grupos salientes y métodos que pueden usarse para efectuar la formación de un conjugado de nucleósido de fosforamidato en los documentos US 20060142238 y WO 2007095269. Preferiblemente, el grupo saliente es Cl.

Esta reacción se realiza en un disolvente aprótico anhidro tal como tetrahidrofurano, dioxano, o tanto tetrahidrofurano como dioxano, o cualquier equivalente funcional de los mismos, siendo el tetrahidrofurano el disolvente preferido. La reacción se inicia normalmente a un intervalo de temperaturas de -78 °C a 40 °C, con la temperatura preferida de la reacción encontrándose entre 0 °C y la temperatura ambiente. El nucleósido se agita en primer lugar con una base (de 5 a 12 equivalentes) tal como N-metilimidazol, colidina, piridina, 2,6-lutidina, 2, 6-Bu-piridina, etc. una base de amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, etc., o un reactivo de Grignard de alquilo, tal como tBuMgCl, tBuMgBr, MeMgCl, MeMgBr, etc. El fosforocloridato (3 - 10 equivalentes) se disuelve en el disolvente de reacción y se añade a la mezcla del nucleósido y la base. La reacción se deja agitar a continuación durante un periodo de tiempo a una temperatura entre la temperatura ambiente y 40 °C durante un periodo de 30 min a 24 h., con la temperatura preferida de la reacción siendo la temperatura ambiente y el tiempo siendo 24 h. El disolvente se retira de la mezcla de reacción y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un producto que se obtiene mediante un proceso que comprende hacer que reaccione un compuesto de fosfocloridato 4 adecuadamente sustituido con un análogo de nucleósido 5



en donde los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R^6$ ,  $X'$ , y la base tienen sus significados tal como se divulga en la descripción detallada de la invención.

Esta reacción puede realizarse en un disolvente aprótico anhidro u otro disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, dioxano, o una mezcla de tetrahidrofurano y dioxano, siendo el tetrahidrofurano el disolvente

preferido. La reacción se inicia normalmente a un intervalo de temperaturas de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , con la temperatura preferida de la reacción encontrándose entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente. El nucleósido se agita en primer lugar con una base (de 5 a 12 equivalentes) tal como N-metilimidazol, una base de amina terciaria o cloruro de t-butil magnesio. Un fosforocloridato (3 - 10 equivalentes (o "fosforo-(grupo saliente)-dato" adecuado)) se disuelve en el disolvente de reacción y se añade a la mezcla del nucleósido y la base. La reacción se deja agitar a continuación durante un periodo de tiempo a una temperatura entre la temperatura ambiente y  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante un periodo de 30 min a 24 h., con la temperatura preferida de la reacción siendo la temperatura ambiente y el tiempo siendo 24 h. El disolvente se retira de la mezcla de reacción y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

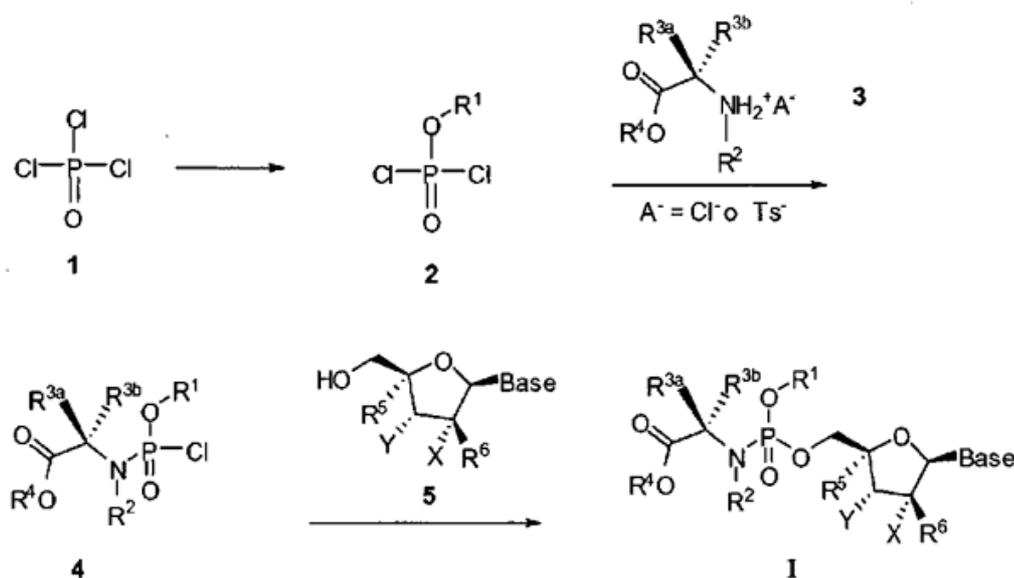
## 10 Compuestos y preparación

Los compuestos de fosforamidato de la presente invención pueden prepararse mediante condensación de un análogo de nucleósido 5 con un compuesto de fosforocloridato 4 adecuadamente sustituido (Esquema 1). El análogo de nucleósido se fabrica mediante procedimientos convencionales que se divulgan en una cualquiera de las solicitudes publicadas de los EE. UU. con N<sup>o</sup> 2005/0009737, 2006/0199783, 2006/0122146 y 2007/0197463.

Los valores de RMN de  $^1\text{H}$  que se divulgan se registraron en un instrumento Varian AS-400. Los datos de espectrometría de masas se obtuvieron usando o bien un Micromass-Quattromicro API o un Waters Acquity.

Por lo tanto, solo a modo de ejemplo, un fenol adecuadamente sustituido puede hacerse reaccionar con oxiclورو de fósforo (1) para dar un ariloxi fosforodichloridato 2 (véase el Ejemplo 1) que se trata subsiguientemente con una sal de adición de ácido de un éster de  $\alpha$  aminoácido en presencia de TEA para dar un ariloxi fosforocloridato 4. Este arilalcoxi-aminoácido fosforamidato se hace reaccionar con el análogo de nucleósido para proporcionar el producto I (para el procedimiento véase, por ejemplo, C. McGuigan y col. Antiviral Res. 1992 17: 311 - 321; D. Curley y col. Antiviral Res. 1990 14: 345 - 356; McGuigan y col. Antiviral Chem. Chemother 1990 1 (2): 107 - 113).

Esquema 1



La preparación de nucleósido fosforamidatos requiere hacer que reaccione un fosforocloridato apropiadamente sustituido con un nucleósido que contiene un resto de 5'-hidroxilo libre. En los casos en los que solo se encuentra presente un grupo hidroxilo, la preparación del fosforamidato habitualmente avanza sin problemas cuando el fosforocloridato se hace reaccionar con el nucleósido deseado. En los casos en los que el nucleósido contiene más de un grupo hidroxilo libre, podría requerirse la preparación del nucleósido apropiadamente protegido. Sililo, acetona u otros grupos protectores de alcohol conocidos en la técnica podrían estar justificados para la protección del resto de azúcar. Para la protección de la base de nucleósido, la protección de un grupo amino libre puede requerir una estrategia de protección de amidina.

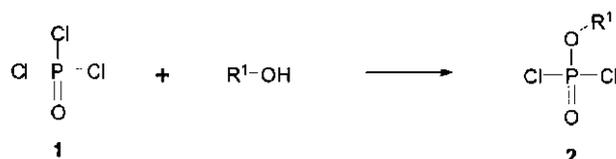
La condensación del fosforocloridato puede realizarse sobre el nucleósido no protegido. Debido a que el grupo 5'-OH de un nucleósido está mucho menos obstaculizado que el grupo 3'-OH, la fosforamidación selectiva es posible bajo unas condiciones cuidadosamente controladas. Después de la condensación para formar un nucleósido de fosforamidato protegido, la desprotección para obtener el nucleósido de fosforamidato libre puede realizarse usando protocolos convencionales para la química de ácidos nucleicos. En muchos casos, el producto deseado se separa

fácilmente del material de partida usando cromatografía sobre gel de sílice en columna. El esquema de síntesis se resume en el Esquema 1.

Una comprensión adicional de la presente divulgación se apreciará mediante la consideración de los siguientes ejemplos, que solo está previsto que sean ilustrativos, y no que limiten la invención que se divulga.

**EJEMPLO 1**

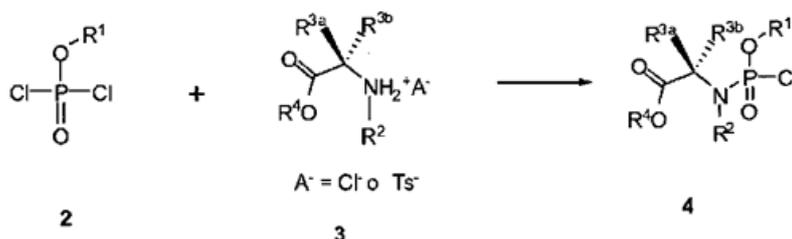
**Procedimiento general para la preparación de fosforodichloridatos**



Una solución del fenol apropiado **R<sup>1</sup>-OH** (1 equiv.) y trietilamina (1 equiv.) en éter anhidro se añadió gota a gota a una solución agitada de tricloruro de fosforilo **1** (1 equiv.) a 0 °C durante un periodo de 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. A continuación la temperatura se elevó a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante una noche. La sal de trietilamina se retiró con rapidez con filtración por succión y el filtrado se concentró al vacío a sequedad para dar **2** en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional.

**EJEMPLO 2**

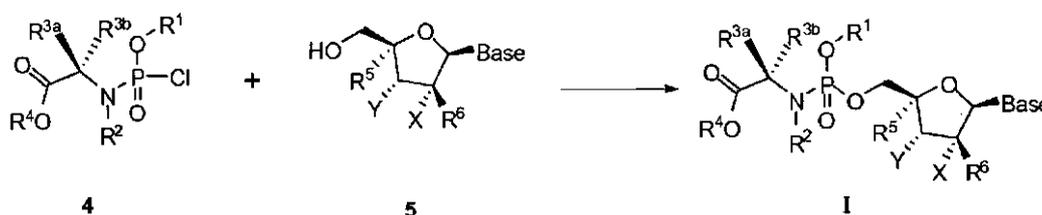
**Procedimiento general para la preparación de fosforocloridatos**



Una solución de trietilamina (2 equiv.) en diclorometano anhidro se añadió gota a gota a una solución de ariloxifosfodichloridato **2** (1 equiv.) y el amino éster **3** apropiado (1 equiv.) en diclorometano anhidro con agitación vigorosa a -78 °C durante un periodo de 30 a 120 minutos. A continuación, se dejó que la temperatura de reacción se elevara a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo se lavó con etil éter y se filtró, el filtrado se secó a presión reducida para dar **4**.

**EJEMPLO 3**

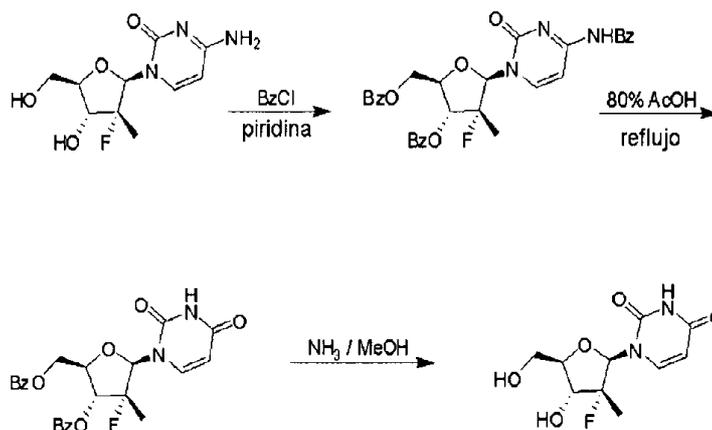
**Procedimientos generales para derivados de nucleósido fosforamidato**



Una solución del fosforocloridato **4** apropiado (6,5 equivalentes) en tetrahydrofurano anhidro (THF) se añadió a una mezcla de nucleósido **5** (1 equivalente) y N-metilimidazol (8 equivalentes) en THF anhidro con agitación vigorosa a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna y / o cromatografía de capa fina preparativa para dar **I**.

## EJEMPLO 4

## Preparación de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina



5

2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (1,0 g, 1 equiv.) (Clark, J., y col., J. Med. Chem., 2005, 48, 5504 - 5508) se disolvió en 10 ml de piridina anhidra y se concentró a sequedad al vacío. El jarabe resultante se disolvió en 20 ml de piridina anhidra bajo nitrógeno y se enfrió a 0 °C con agitación. La solución de color pardo se trató con cloruro de benzoilo (1,63 g, 3 equiv.) gota a gota a lo largo de 10 min. El baño de hielo se retiró y la agitación se continuó durante 1,5 h mediante lo cual la cromatografía de capa fina (CCF) no mostró material de partida alguno. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua (0,5 ml) y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 50 ml de diclorometano (DCM) y se lavó con solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturado y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre NaSO<sub>4</sub> y se filtró, se concentró a sequedad para dar N<sup>4</sup>,3',5'-tribenzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (2,0 g, Rendimiento: 91 %).

10

15

N<sup>4</sup>,3',5'-tribenzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (2,0 g, 1 equiv.) se calentó a reflujo en AcOH acuoso al 80 % durante una noche. Después de enfriar y dejarlo a temperatura ambiente (15 °C), la mayor parte del producto precipitó y a continuación se filtró a través de un embudo sinterizado. El precipitado de color blanco se lavó con agua y se co-evaporó con tolueno para dar un sólido de color blanco. El filtrado se concentró y se co-evaporó con tolueno para dar producto adicional que se lavó con agua para dar un sólido de color blanco. La combinación de los dos lotes de sólido de color blanco dio 1,50 g de 3',5'-dibenzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (Rendimiento: 91 %).

20

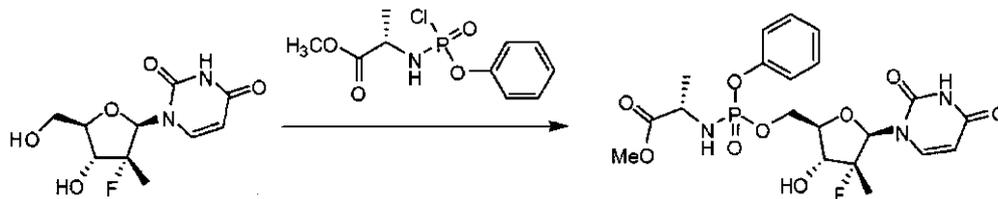
25

30

A una solución de 3',5'-dibenzoil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (1,5 g, 1 equiv.) en MeOH (10 ml) se añadió una solución de amoníaco saturado en MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y a continuación se calentó a temperatura ambiente lentamente. Después de la mezcla de reacción se agitó durante otras 18 horas, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto puro 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (500 mg, Rendimiento: 60 %).

## EJEMPLO 5

## Preparación de 5'-(fenil metoxi-alanil fosfato) de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina



35

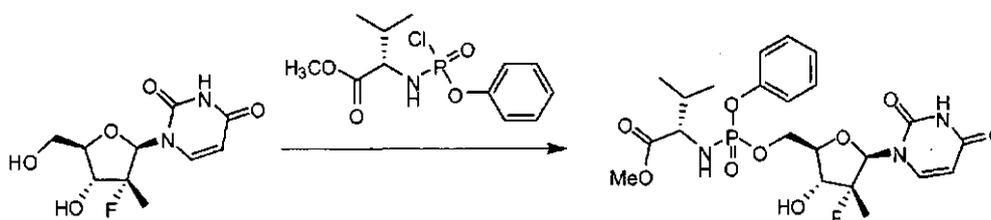
Fenil metoxialanililo fosforocloridato (1 g, 6,5 equiv.) disuelto en 3 ml de THF se añadió a una mezcla de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,15 g, 1 equiv.) y N-metilimidazol (0,3 g, 8 equiv.) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, a continuación la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa sobre una columna YMC 25 x 30 X 2 mm usando una fase móvil de elución de gradiente de agua / acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se retiraron a presión reducida para dar el producto deseado (50,1 mg, 15,6 %). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,20 - 1,27 (m, 6H), 3,58 (d, *J* = 16,0 Hz, 3H), 3,75 - 3,92 (m, 2H), 4,015 - 4,379 (m, 2H), 5,54 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,83 - 5,91 (m, 1H), 6,00 - 6,16 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 11,52 (s,

40

1H); EM,  $m/e$  502 (M+1)+.

### EJEMPLO 6

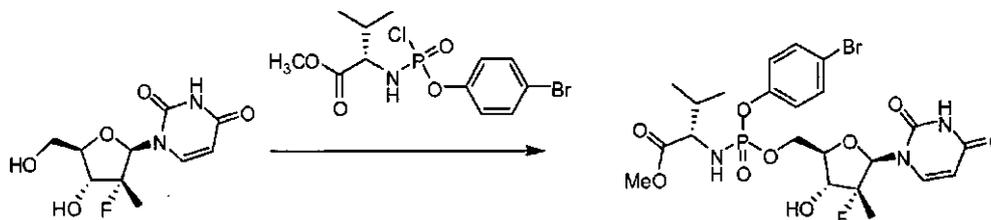
#### 5 Preparación de 5'-(fenil metoxi-valil fosfato) de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina



10 Fenil metoxi-valil fosforocloridato (0,6 g, 3,6 equiv.) disuelto en 3 ml de THF se añadió a una mezcla de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,15 g, 1 equiv.) y N-metilimidazol (0,44 g, 9 equiv.) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, a continuación la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa sobre una columna YMC 25 x 30 X 2 mm usando una fase móvil de elución de gradiente de agua / acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se retiraron a presión reducida para dar el producto deseado (60 mg, 20%). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,74 - 0,847 (m, 6H), 1,20 - 1,28 (m, 3H), 1,89 - 1,92 (m, 1H), 3,50 - 3,54 (m, 1H), 3,58 (d,  $J = 10,4$  Hz, 3H), 3,72 - 3,95 (m, 1H), 4,03 - 4,05 (m, 1H), 4,23 - 4,43 (m, 2H), 5,56 (t,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 5,85 - 5,92 (m, 1H), 6,01 - 6,07 (m, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 3H), 7,37 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,55 - 7,60 (m, 1H), 11,52 (s, 1H); EM,  $m/e$  530 (M+1)+.

### EJEMPLO 7

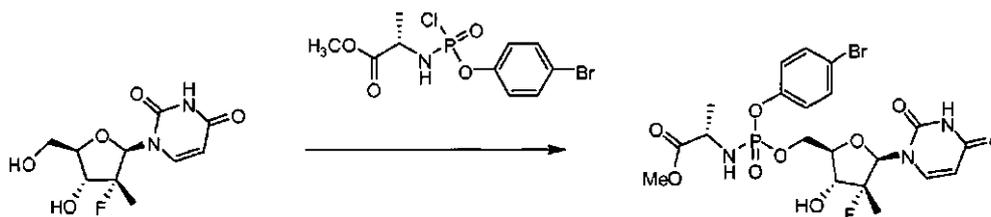
#### 20 Preparación de 5'-(4-bromofenil metoxi-valil fosfato) de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina



25 4-Bromofenil metoxi-valil fosforocloridato (1 g, 3,4 equiv.) disuelto en 3 ml de THF se añadió a una mezcla de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,2 g, 1 equiv.) y N-metilimidazol (0,35 g, 6 equiv.) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, a continuación la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa sobre una columna YMC 25 x 30 X 2 mm usando una fase móvil de elución de gradiente de agua / acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se retiraron a presión reducida para dar el producto deseado (120 mg, 26%). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,72 - 0,82 (m, 6H), 1,19 - 1,26 (m, 3H), 1,86 - 1,92 (m, 1H), 3,48 - 3,50 (m, 1H), 3,56 (d,  $J = 12,0$  Hz, 3H), 3,72 - 3,89 (m, 1H), 3,96 - 4,03 (m, 1H), 4,22 - 4,37 (m, 2H), 5,54 - 5,60 (m, 1H), 5,85 - 5,91 (m, 1H), 5,98 - 6,13 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,49 - 7,56 (m, 3H), 11,53 (s, 1H); EM,  $m/e$  608 (M+1)+.

### 35 EJEMPLO 8

#### Preparación de 5'-(4-bromofenil metoxi-alanil fosfato) de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina

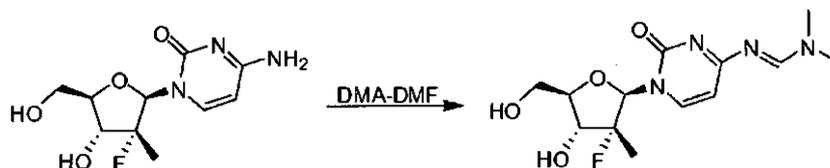


40 4-Bromofenil metoxi-alanil fosforocloridato (0,6 g, 5 equiv.) disuelto en 3 ml de THF se añadió a una mezcla de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,15 g, 1 equiv.) y N-metilimidazol (0,3 g, 7,8 equiv.) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, a continuación la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa sobre una columna YMC 25 x 30 X 2 mm usando una fase móvil de elución de gradiente de agua / acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se retiraron a presión reducida para dar el producto deseado (120 mg, 26%). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,72 - 0,82 (m, 6H), 1,19 - 1,26 (m, 3H), 1,86 - 1,92 (m, 1H), 3,48 - 3,50 (m, 1H), 3,56 (d,  $J = 12,0$  Hz, 3H), 3,72 - 3,89 (m, 1H), 3,96 - 4,03 (m, 1H), 4,22 - 4,37 (m, 2H), 5,54 - 5,60 (m, 1H), 5,85 - 5,91 (m, 1H), 5,98 - 6,13 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,49 - 7,56 (m, 3H), 11,53 (s, 1H); EM,  $m/e$  608 (M+1)+.

45

el agua se retiraron a presión reducida para dar el producto deseado (40 mg, 12 %); RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,20 - 1,26 (m, 6H), 3,57 (d,  $J = 2,8$  Hz, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,97 - 4,03 (m, 1H), 4,21 - 4,25 (m, 1H), 4,33 - 4,37 (m, 2H), 5,54 - 5,60 (m, 1H), 5,83 - 5,89 (m, 1H), 5,98 - 6,19 (m, 1H), 7,16 (t,  $J = 10,2$  Hz, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 3H), 11,52 (s, 1H); EM,  $m/e$  580 (M+1)+.

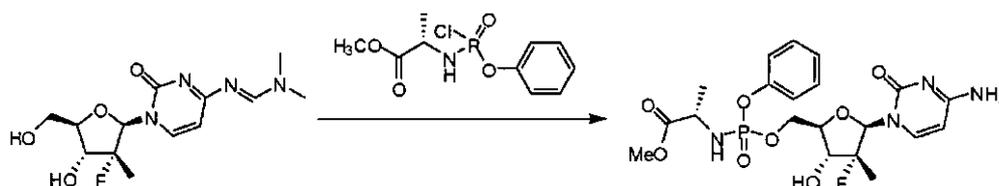
5

**EJEMPLO 9****Preparación de  $\text{N}^4$ -( $\text{N,N}$ -dimetilformamidinil)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina**

10

2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (500 mg, 1,9 mmol) se agitó con dimetilformamida dimetil acetal en DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la retirada de disolvente el producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

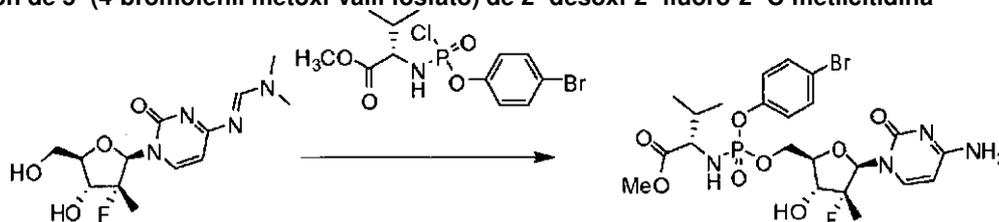
**EJEMPLO 10****Preparación de 5'-(fenil metoxi-alanil fosfato) de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina**

20

Fenil metoxialanililo fosforocloridato (0,6 g, 6 equiv.) disuelto en 3 ml de THF se añadió a una mezcla de  $\text{N}^4$ -( $\text{N,N}$ -dimetilformamidinil)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (0,15 g, 1 equiv.) y  $\text{N}$ -metilimidazol (0,3 g, 7,8 equiv.) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, a continuación la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa sobre una columna YMC 25 x 30 X 2 mm usando una fase móvil de elución de gradiente de agua / acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se retiraron a presión reducida para dar el producto deseado (62 mg, 20,6 %). RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,16 (d,  $J = 23,2$  Hz, 3H), 1,22 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,69 - 3,75 (d,  $J = 25,6$  Hz, 1H), 3,82 - 3,86 (m, 1H), 3,96 - 3,98 (m, 1H), 4,21 - 4,34 (m, 2H), 5,68 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,75 - 5,77 (m, 1H), 6,07 - 6,16 (m, 1H), 7,15 - 7,19 (m, 3H), 7,2 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 7,39 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,48 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H); EM,  $m/e$  501 (M+1)+.

25

30

**EJEMPLO 11****Preparación de 5'-(4-bromofenil metoxi-valil fosfato) de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina**

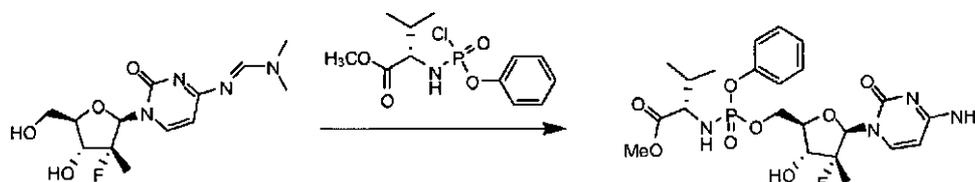
40

4-Bromofenil metoxi-valil fosforocloridato (1,0 g, 3,4 equiv.) disuelto en 3 ml de THF se añadió a una mezcla de  $\text{N}^4$ -( $\text{N,N}$ -dimetilformamidinil)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (0,2 g, 1 equiv.) y  $\text{N}$ -metilimidazol (0,35 g, 6 equiv.) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, a continuación la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa sobre una columna YMC 25 x 30 X 2 mm usando una fase móvil de elución de gradiente de agua / acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se retiraron a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (59 mg, 13 %); RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,74 - 0,83 (m, 6H), 1,12 - 1,20 (m, 3H), 1,89 - 1,92 (m, 1H), 3,49 - 3,51 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,59 - 3,68 (m, 1H), 3,72 - 3,83 (m, 1H), 4,21 - 4,39 (m, 2H), 5,70 - 5,72 (m, 1H), 5,76 - 5,83 (m, 1H), 6,04 - 6,16 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 13,0$  Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 1H), 7,56 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H); EM,  $m/e$  607 (M+1)+.

45

## EJEMPLO 12

## Preparación de 5'-(fenil metoxi-valil fosfato) de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilciticidina

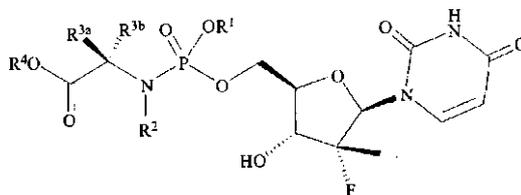


5

5 Fenil metoxi-valil fosforocloridato (0,6 g, 6 equiv.) disuelto en 3 ml de THF se añadió a una mezcla de N<sup>4</sup>-(N,N-dimetilformamidinil)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilciticidina (0,15 g, 1 equiv.) y N-metilimidazol (0,3 g, 7,8 equiv.) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, a continuación la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida El producto en bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa sobre una columna YMC 25 x 30 X 2 mm usando una fase móvil de elución de gradiente de agua / acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se retiraron a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (86 mg, 42,9 %). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,72 - 0,80 (m, 6H), 1,09 - 1,18 (m, 3H), 1,87 - 1,92 (m, 1H), 3,47 - 3,51 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,71 - 3,75 (m, 1H), 3,97 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 4,22 - 4,37 (m, 2H), 5,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,76 - 5,84 (m, 1H), 6,01 - 6,15 (m, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 3H), 7,27 (s, 2H), 7,34 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,50 (m, 1H); EM, m/e 529 (M+1)+.

## Ejemplos

20 Los números de ejemplo 13 - 54 y 56 - 66 se preparan usando procedimientos similares a los que se describen para los Ejemplos 5 - 8. Los detalles de número, identificación de compuestos y RMN / EM del ejemplo se muestran en lo sucesivo:



25

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	RMN / EM
13	Ph	H	H	Me	Et	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,12 - 1,16 (m, 3H), 1,20 - 1,28 (m, 6H), 3,70 - 3,90 (m, 2H), 4,00 - 4,08 (m, 3H), 4,18 - 4,45 (m, 2H), 5,52 - 5,58 (m, 1H), 5,85 - 5,98 (m, 1H), 6,00 - 6,20 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 3H), 7,37 - 7,40 (m, 2H), 7,54 - 7,60 (m, 1H), 11,54 (s, 1H); EM, m/e 516,1 (M+1)+
14	1-Naphth	H	H	Me	Bn	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,18 - 1,30 (m, 6H), 3,78 - 4,10 (m, 3H), 4,38 - 4,49 (m, 2H), 4,99 - 5,11 (m, 2H), 5,28 - 5,40 (m, 1H), 5,85 - 6,10 (m, 2H), 6,30 - 6,41 (m, 1H), 7,28 - 7,32 (m, 5H), 7,41 - 7,60 (m, 5H), 7,73 - 7,76 (m, 1H), 7,94 - 8,11 (m, 1H), 8,13 - 8,15 (m, 1H), 11,50 (s, 1H); EM, m/e 628,4 (M+1)+
15	Ph	H	H	H	Me	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,22 (d, J = 22,4 Hz, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,63 - 3,69 (m, 2H), 3,74 - 3,8 (m, 1H), 4,02 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,23 - 4,28 (m, 1H), 4,40 - 4,43 (m, 1H), 5,57 - 5,60 (m, 1H), 5,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,00 - 6,06 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 3H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H), 11,52 (s, 1H); EM, m/e 487,97 (M+1)+
16	2,4-Cl-Ph	H	H	Me	Me	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,22 - 1,28 (m, 6H), 3,57 - 3,60 (m, 3H), 3,84 - 3,92 (m, 2H), 4,00 - 4,04 (m, 1H), 4,31 - 4,44 (m, 2H), 5,54 - 5,61 (m, 1H), 5,85 - 6,10 (m, 2H), 6,32 - 6,43 (m, 1H), 7,44 - 7,54 (m, 3H), 7,72 - 7,75 (m, 1H), 11,54 (s, 1H); EM, m/e 570,2 (M+1)+

17	1-Naphth	H	H	Me	Me	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,15 - 1,27 (m, 6H), 3,51 - 3,55 (d, 3H), 3,85 - 3,96 (m, 2H), 4,00 - 4,10 (m, 1H), 4,30 - 0,46 (m, 2H), 5,31 - 5,39 (m, 1H), 5,89 - 6,05 (m, 2H), 6,22 - 6,34 (m, 1H), 7,44 - 7,60 (m, 5H), 7,73 - 7,77 (m, 1H), 7,93 - 7,96 (m, 1H), 8,12 - 8,14 (m, 1H), 11,50 (s, 1H); EM, m / e 552,1 (M+1)+
18	Ph	*	H	*	Me	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,19 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,69 - 1,84 (m, 3H), 1,99 - 2,04 (m, 1H), 3,16 - 3,21 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,68 - 3,8 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,01 - 4,13 (m, 1H), 4,22 - 4,25 (m, 1H), 4,5 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,6 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,2 (m, 3H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 11,38 (s, 1H); EM, m / e 527,93 (M+1)+
19	Ph	H	H	Me	n-Bu	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,80 - 0,90 (m, 3H), 1,20 - 1,35 (m, 8H), 1,48 - 1,55 (m, 2H), 3,78 - 3,88 (m, 2H), 3,95 - 0,08 (m, 3H), 4,22 - 4,45 (m, 2H), 5,55 - 5,57 (t, 1H), 5,85 - 6,18 (m, 3H), 7,14 - 7,23 (m, 3H), 7,35 - 7,40 (m, 2H), 7,51 - 7,60 (d, 1H), 11,50 (s, 1H); EM, m / e 544,2 (M+1)+
20	Ph	H	H	Me	Bn	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,20 - 1,30 (m, 6H), 3,72 - 4,05 (m, 3H), 4,23 - 4,27 (m, 1H), 4,32 - 4,45 (m, 1H), 5,07 - 5,10 (t, 2H), 5,52 - 5,56 (t, 1H), 5,86 - 6,10 (m, 2H), 6,13 - 6,21 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 3H), 7,29 - 7,40 (m, 7H), 7,51 - 7,56 (d, 1H), 11,50 (s, 1H); EM, m / e 578,2 (M+1)+
21	4-F-Ph	H	H	Me	Me	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,28 - 1,34 (m, 6H), 3,65 (d, J = 4 Hz, 3H), 3,85 - 3,96 (m, 2H), 4,06 - 4,12 (m, 1H), 4,30 - 4,34 (m, 1H), 4,40 - 4,47 (m, 1H), 5,62 - 5,67 (m, 1H), 5,94 - 6,01 (m, 1H), 6,09 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 6,17 - 6,26 (m, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 4H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 11,61 (s, 1H); EM, m / e 519,94 (M+1)+
22	4-Cl-Ph	H	H	Me	Me	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,22 - 1,28 (m, 6H), 3,58 (d, 2H), 3,70 - 3,95 (m, 2H), 3,95 - 4,08 (m, 1H), 4,23 - 4,45 (m, 2H), 5,55 - 5,61 (t, 1H), 5,85 - 6,10 (m, 2H), 6,15 - 6,23 (m, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,43 - 7,46 (m, 2H), 7,54 - 7,57 (d, 1H), 11,50 (s, 1H); EM, m / e 536,1 (M+1)+
23	3,4-Cl-Ph	H	H	Me	Me	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,13 (m, 6H), 3,49 (s, 3H), 3,61 - 3,85 (m, 2H), 3,90 - 3,93 (m, 1H), 4,16 - 4,22 (m, 1H), 4,27 - 4,31 (m, 1H), 5,47 - 5,52 (m, 1H), 5,82 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 6,15 - 6,25 (m, 1H), 7,13 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 11,43 (s, 1H); EM, m / e 569,85 (M+1)+
24	Ph	H	H	Me	2-Bu	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,20 - 1,26 (m, 6H), 1,79 - 1,86 (m, 1H), 3,73 - 3,90 (m, 4H), 4,01 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 4,21 - 4,28 (m, 1H), 4,33 - 4,42 (m, 1H), 5,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,85 - 5,92 (m, 1H), 5,99 - 6,13 (m, 2H), 7,19 (t, J = 8 Hz, 3H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 11,52 (s, 1H); EM, m / e 544,00 (M+1)+
25	Ph	H	H	Me	i-Pr	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,13 - 1,28 (m, 12H), 3,74 - 3,81 (m, 2H), 3,95 - 4,08 (m, 1H), 4,20 - 0,45 (m, 2H), 4,83 - 4,87 (m, 1H), 5,52 - 5,58 (m, 1H), 5,84 - 6,15 (m, 3H), 7,17 - 7,23 (m, 3H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,54 - 7,57 (m, 1H), 11,50 (s, 1H); EM, m / e 530,2 (M+1)+

26	4-MeOH-Ph	H	H	Me	n-Bu	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 0,78 - 0,82$ (m, 3H), 1,29 - 1,47 (m, 8H), 1,49 - 1,54 (m, 2H), 3,66 - 3,87 (m, 5H), 3,96 - 4,02 (m, 3H), 4,21 - 4,39 (m, 2H), 5,57 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 5,84 - 6,05 (m, 3H), 6,90 (dd, J1 = 8,0 Hz, J2 = 4,0 Hz, 2H), 7,09 - 7,14 (dd, J1 = 16,0 Hz, J2 = 4,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 11,48 - 11,62 (s, 1H)
27	4-F-Ph	H	H	Me	Et	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,12 - 1,28 (m, 9H), 3,72 - 3,94 (m,2H),3,98 - 4,10 (m,3H), 4,21 - 4,42 (m,2H), 5,55 - 5,61 (t, 1H), 5,85 - 6,20 (m, 3H), 7,18 - 7,25 (m,4H), 7,55 - 7,58 (d, 1H), 11,50 (s,1H); EM, m / e 533,90 (M+1)+
28	4-F-Ph	H	H	Me	i-Pr	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,13 - 1,30 (m, 12H), 3,74 - 3,85 (m,2H), 3,98 - 4,06 (m, 1H), 4,23 - 4,41 (m,2H), 4,83 - 4,87 (m, 1H), 5,55 - 5,61 (t, 1H), 5,85 - 6,12 (m, 3H), 7,18 - 7,24 (m,4H), 7,55 - 7,58 (d, 1H), 11,50 (s,1H); EM, m / e 547,91 (M+1)+
29	4-F-Ph	H	H	Me	Bn	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,10 - 1,23 (m, 6H), 3,65 - 3,89 (m,3H),4,10 - 4,30 (m,2H), 4,96 - 5,00 (m,2H), 5,46 - 5,50 (t, 1H), 5,75 - 5,96 (m, 2H), 6,04 - 6,12 (m,1H), 7,05 - 7,11 (m,4H), 7,20 - 7,24 (d, 5H), 7,42 - 7,45 (d,1H), 11,50 (s,1H); EM, m / e 595,94 (M+1)+
30	4-MeO-Ph	H	H	Me	i-Pr	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1,15 - 1,27$ (m, 12H), 3,71 - 3,89 (m, 5H), 3,98 - 4,02 (m, 1H), 4,22 - 4,25 (m, 1H), 4,33 - 4,39 (m, 1H), 4,84 - 4,87 (m, 1H), 5,57 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 5,91 - 6,03 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 11,51 (s, 1H)
31	2-Cl-Ph	H	H	Me	Bn	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,23 (m, 6 H), 3,93 - 4,00 (m, 3 H), 4,27 - 4,40 (m, 2H), 5,0 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,53 (m, 1 H), 5,80 - 6,0 (m, 2 H), 6,30 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (m, 6 H), 7,51 (m, 3 H), 11,5 (s, 1 H); EM, m / e 579,87 (M+1)+/ 596,78 (M+18)+
32	2,4-Cl-Ph	H	H	Me	n-Bu	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta = 0,82$ (m, 3 H),1,23 (m, 8 H), 1,47 (m, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 3,84 (m, 3 H),4,27 - 4,43 (m, 2H), 5,5 (m, 1H), 6,02 (m,2 H), 6,35 (m, 1H), 7,44 (m, 3 H), 7,77 (m, 1H), 11,5 (s, 1H); EM, m / e 611,87 (M+1)+
33	4-Me-Ph	H	H	Me	i-Pr	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,14 - 1,27 (m, 12H), 2,17 - 2,26 (m, 3H), 3,73 - 3,82 (m, 1H), 3,99 - 4,02 (m, 1H), 4,23 - 4,26 (m, 1H), 4,37 - 4,40 (m, 1H), 4,82 - 4,88 (m, 1H), 5,52 - 5,58 (m, 1H), 5,85 - 6,07 (m, 3H), 7,01 - 7,20 (m, 4H), 7,55 (d, J = 16 Hz, 1H), 11,51 (s, 1H); EM, m / e 543,98 (M+1)+; 1108,86 (2M+23)+
34	4-F-Ph	H	H	Me	n-Bu	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,82 - 0,89 (m,3H), 1,20 - 1,31 (m, 8H), 1,48 - 1,53 (m,2H), 3,77 - 3,90 (m,2H),3,95 - 4,10 (m,3H), 4,21 - 4,45 (m,2H), 5,56 - 5,61 (t, 1H), 5,83 - 6,20 (m, 3H), 7,18 - 7,25 (m,4H), 7,55 - 7,58 (d, 1H), 11,50 (s,1H); EM, m / e 584,1 (M+23)+
35	3,4-diCl-Ph	H	H	Me	Et	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,12 - 1,31 (m, 9H), 3,77 - 3,92 (m,2H), 3,95 - 4,08 (m,3H), 4,21 - 4,45 (m,2H), 5,56 - 5,62 (t, 1H), 5,80 - 6,11 (m, 2H), 6,18 - 6,33 (m,1H), 7,18 - 7,25 (m,1H), 7,49 - 7,56 (d, 2H), 7,62 - 7,67 (m,1H), 11,50 (s,1H); EM, m / e 606,1 (M+23)+
36	2-Cl-Ph	H	H	Me	i-Pr	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1,12 - 1,16$ (m, 6H), 1,21 - 1,27 (m, 6H), 3,79 - 3,85 (m, 2H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 4,28 - 4,32 (m, 1H), 4,38 - 4,43 (m, 1H), 4,83 - 4,87 (m, 1H), 5,56 (dd, J1 = 16,0 Hz, J2 = 8,0 Hz, 1H), 5,85 - 6,12 (m, 2H), 6,20 - 6,33 (m, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 1H), 7,33 (t, J = 16,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 3H), 11,55 (s, 1H)

37	4-MeO-Ph	H	H	Me	Bn	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1,19 - 1,26 (m, 6H), 3,69 - 3,70 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 4,20 - 4,21 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 5,07 - 5,09 (m, 2H), 5,54 (t, $J$ = 16,0 Hz, 1H), 5,85 - 5,92 (m, 1H), 6,04 - 6,10 (m, 2H), 6,86 (d, $J$ = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (dd, $J_1$ = 16,0 Hz, $J_2$ = 4,0 Hz, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 5H), 7,53 (s, 1H), 11,52 (s, 1H)
38	Ph	H	H	Me	n-Pen	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,79 - 0,81 (m, 3H), 1,17 - 1,23 (m, 10H), 3,74 - 3,81 (m, 2H), 3,94 - 3,96 (m, 3H), 4,19 - 4,36 (m, 2H), 5,49 - 5,54 (m, 1H), 5,87 - 6,08 (m,3H), 7,14 - 7,33 (m, 3H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,51 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 11,51 (s, 1H); EM, m / e 557,9 (M+1)+; 1136,88 (2M+23)+
39	4-Cl-Ph	H	H	Me	i-Pr	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,04 - 1,19 (m, 12H), 3,76 - 3,80 (m, 2H), 3,98 - 4,08 (m, 1H), 4,42 - 4,42 (m, 2H), 4,82 - 4,85 (m, 1H), 5,55 - 5,60 (m, 1H), 5,80 - 6,20 (m,3H),7,20 - 7,2 5 (m, 2H), 7,43 (d, $J$ = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 11,51 (s, 1H); EM, m / e 563,88 (M+1)+; 1148,73 (2M+23)+
40	4-Cl-Ph	H	H	Me	n-Bu	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,85 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H), 1,22 - 1,33 (m, 8H),1,45 - 1,53 (m, 2H), 3,80 - 3,87 (m, 2H), 3,96 - 4,04 (m, 3H), 4,24 - 4,27 (m, 1H), 4,35 - 4,39 (m, 1H), 5,56 - 5,61 (m, 1H), 5,82 - 6,11 (m, 2H), 6,15 - 6,18 (m, 1H), 7,20 - 7,56 (m, 4H), 7,51 - 7,57 (m,1H), 11,54 (s, 1H); EM, m / e 577,95 (M+1)+
41	4-Cl-Ph	H	H	Me	Et	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,14 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H), 1,20 - 1,28 (m, 6H),3,77 - 3,88 (m, 2H), 3,99 - 4,07 (m, 3H), 4,24 - 4,28 (m, 1H), 4,34 - 4,43 (m, 1H), 5,56 - 5,61 (m, 1H), 5,86 - 6,13 (m, 2H), 6,15 - 6,24 (m, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,44 (d, $J$ = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 11,55 (s, 1H); EM, m / e 549,11 (M+1)+
42	4-Me-Ph	H	H	Me	n-Bu	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,79 - 0,83 (m, 3H), 1,17 - 1,28 (m, 8H), 1,45 - 1,47 (m, 2H), 2,22 (d, $J$ = 2,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,90 (m, 2H), 3,95 - 3,98 (m, 3H), 4,10 - 0,40 (m, 2H), 5,51 (t, 1H), 5,80 - 5,90 (m, 1H), 5,95 - 6,05 (m, 2H), 7,02 - 7,06 (m, 2H), 7,51 (t, $J$ = 4,2 Hz, 4H), 7,51 (d, 1H), 11,51 (s, 1H); EM, m / e 557,99 (M+1)+; 1136,84 (2M+23)+
43	4-Me-Phe	H	H	Me	Bn	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,16 - 1,24 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 3,65 - 4,03 (m,3H), 4,11 - 4,38 (m, 2H), 5,04 - 5,05 (m, 2H), 5,48 - 5,50 (m, 1H), 5,77 - 5,87 (m,1H),5,90 - 6,11 (m, 2H), 6,98 - 7,10 (m, 4H), 7,28 - 7,32 (m, 5H), 7,50 (t,1H), 11,48 (s, 1H); EM, m / e 592,00 (M+1)+.
44	Ph	H	H	Et	Me	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,70 - 0,80 (m, 3H), 1,11 - 1,26 (m, 3H), 1,42 - 1,61 (m, 2H), 3,50 - 3,54 (m, 3H), 3,58 - 3,80 (m, 2H), 3,91 - 4,02 (m, 1H), 4,12 - 4,38 (m, 2H), 5,47 - 5,52 (m,1H),5,90 - 6,03 (m, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 3H), 7,26 - 7,35 (m, 2H),7,48 (t,1H),11,45 (s, 1H); EM, m / e 515,95 (M+1)+; 1052,82 (2M+23)+
45	Ph	H	H	Me	4-F-Bn	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 1,20 - 1,26 (m, 6H), 3,80 - 3,93 (m, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,25 - 4,26 (m, 1H), 4,36 - 4,37 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,52 - 5,55 (m, 1H), 5,86 - 5,87 (m, 1H), 5,98 - 6,04 (m, 1H), 6,14 - 6,17 (m, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 5H), 7,36 (dd, $J$ = 20,0, 8,0 Hz, 4H), 7,54 (s, 1H), 11,55 (s, 1H)

46	4-Cl-Ph	H	H	Me	n-Bu	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 1,21 - 1,28 (m, 6H), 3,71 - 3,88 (m, 1H), 3,91 - 3,98 (m, 1H), 4,00 - 4,01 (m, 1H), 4,23 - 4,27 (m, 1H), 4,35 - 4,38 (m, 1H), 5,08 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 5,57 (dd, $J = 12,0, 8,0$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,22 - 6,24 (m, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 7H), 7,53 (s, 1H), 11,50 (s, 1H)
47	Ph	H	H	Me	3-Me-1-Bu	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,80 - 0,82 (m, 6H), 1,18 - 1,40 (m, 8H), 1,50 - 1,58 (m, 1H), 3,71 - 3,82 (m, 3H), 3,97 - 3,4,01 (m, 3H), 4,21 - 4,40 (m, 2H), 5,30 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,81 - 6,10 (m, 3H), 7,15 - 7,20 (m, 3H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 11,38 (s, 1H); EM, $m/e$ 557,98 (M+1)+; 1136,88 (2M+23)+
48	3,4-diCl-Ph	H	H	Me	Bn	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,05 - 1,37 (m, 6H), 3,71 - 3,82 (m, 1H), 3,87 - 4,02 (m, 2H), 4,28 - 4,29 (m, 1H), 4,36 - 4,38 (m, 1H), 5,04 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 5,55 - 5,64 (m, 1H), 5,85 - 5,94 (m, 1H), 6,00 - 6,05 (m, 1H), 6,29 - 6,40 (m, 1H), 7,17 - 7,24 (m, 1H), 7,30 - 7,41 (m, 5H), 7,45 - 7,58 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 11,53 (s, H); EM, $m/e$ 545,80 (M+1)+;
49	Ph	H	H	Me	c-Hex	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,18 - 1,41 (m, 12H), 1,59 - 1,67 (m, 4H), 3,74 - 13,80 (m, 1H), 3,96 - 4,02 (m, 1H), 4,19 - 4,26 (m, 1H), 4,31 - 4,39 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 5,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,80 - 6,09 (m, 3H), 7,15 - 7,20 (m, 3H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 11,50 (s, 1H); EM, 569,98 (M+1)+; 592,14 (M+23)+
50	Ph	H	Me	H	n-Bu	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,76 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,10 - 1,22 (m, 8H), 1,38 - 1,43 (m, 2H), 3,72 - 3,75 (m, 2H), 3,87 - 3,93 (m, 3H), 4,14 - 4,21 (m, 1H), 4,23 - 4,33 (m, 1H), 5,46 - 5,54 (m, 1H), 5,84 - 6,11 (m, 3H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,34 - 7,51 (m, 1H), 11,47 (s, 1H); EM, $m/e$ 543,98 (M+1)+
51	Ph	H	Me	H	i-Pr	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,19 - 1,29 (m, 6H), 3,65 - 3,75 (m, 2H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 4,20 - 4,22 (m, 1H), 4,31 - 4,33 (m, 1H), 4,79 - 4,82 (m, 1H), 5,48 - 5,57 (m, 1H), 5,84 - 5,91 (m, 1H), 5,96 - 6,07 (m, 2H), 7,12 - 7,35 (m, 5H), 7,44 - 7,54 (m, 1H), 11,49 (s, 1H); EM, $m/e$ 529,96 (M+1)+
52	Ph	H	Me	H	Bn	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,18 - 1,28 (m, 6H), 3,70 - 3,83 (m, 1H), 3,87 - 3,94 (m, 1H), 3,99 - 4,01 (m, 1H), 4,23 - 4,26 (m, 1H), 4,33 - 4,37 (m, 1H), 5,03 - 5,12 (m, 2H), 5,51 - 5,59 (m, 1H), 5,87 - 5,90 (m, 1H), 5,95 - 6,07 (m, 1H), 6,10 - 6,27 (m, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 3H), 7,31 - 7,38 (m, 7H), 7,47 - 7,56 (m, 1H), 11,50 (s, 1H); EM, $m/e$ 577,99 (M+1)+
53	2-Cl-Ph	H	H	Me	n-Bu	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 0,81 - 0,86 (m, 3H), 1,21 - 1,31 (m, 8H), 1,46 - 1,52 (m, 2H), 3,84 - 3,90 (m, 2H), 3,97 - 4,04 (m, 3H), 4,27 - 4,41 (m, 2H), 5,53 - 5,58 (m, 1H), 5,82 - 5,95 (m, 1H), 5,96 - 6,10 (m, 1H), 6,27 - 6,31 (m, 1H), 7,19 - 7,22 (m, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 3H), 11,55 (s, 1H)
54	4-Br-Ph	H	H	Me	i-Pr	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 1,10 - 1,14 (m, 6H), 1,27 (m, 6H), 3,74 - 3,81 (m, 2H), 3,99 - 4,01 (m, 1H), 4,21 - 4,25 (m, 1H), 4,37 - 4,38 (m, 1H), 4,81 - 4,85 (m, 1H), 5,58 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Hz, 1H), 5,82 - 5,95 (m, 1H), 5,96 - 6,09 (m, 1H), 6,10 - 6,13 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 12,0, 8,0$ Hz, 2H), 7,53 - 7,57 (m, 3H), 11,52 (s, 1H)

55	4-F-Ph	H	H	Me	c-Hex	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,20 - 1,44 (m, 12H), 1,60 - 1,71 (m, 4H), 3,75 - 4,02 (m, 2H), 3,94 - 4,02 (m, 1H), 4,19 - 4,26 (m, 2H), 4,59 - 4,61 (m, 1H), 5,57 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,85 - 6,06 (m, 3H), 7,17 - 7,23 (m, 4H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 11,50 (s, 1H); EM, $m/e$ 587,92 (M+1)+
56	4-Br-Ph	H	H	Me	c-Hex	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1,18 - 1,46$ (m, 12H), 1,61 - 1,69 (m, 4H), 3,75 - 3,82 (m, 2H), 3,95 - 4,08 (m, 1H), 4,25 - 4,28 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,60 - 4,62 (m, 1H), 5,56 - 5,60 (m, 1H), 5,82 - 5,95 (m, 1H), 6,02 - 6,20 (m, 2H), 7,09 - 7,20 (m, 2H), 7,53 - 7,57 (m, 3H), 11,52 (s, 1H) EM, $m/e$ 650,0 (M+3) <sup>+</sup>
57	Ph	H	H	Et	i-Pr	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta = 0,75 - 0,82$ (m, 3H), 1,12 - 1,26 (m, 9H), 1,52 - 1,59 (m, 2H), 3,55 - 3,68 (m, 1H), 3,72 - 3,85 (m, 1H), 3,95 - 4,08 (m, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 1H), 4,32 - 4,41 (m, 1H), 4,83 - 4,86 (m, 1H), 5,55 (m, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,99 - 6,04 (m, 2H), 6,05 - 6,10 (m, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 3H), 7,33 - 7,37 (m, 2H), 7,52 - 7,54 (m, 1H), 11,53 (s, 1H); EM, $m/e$ 566,07 (M+23) <sup>+</sup>
58	Ph	H	H	Et	c-Hex	RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 0,75 - 0,88 (m, 3H), 1,26 - 1,46 (m, 9H), 1,52 - 1,69 (m, 6H), 3,60 - 3,63 (m, 1H), 3,72 - 3,90 (m, 1H), 4,02 - 4,03 (m, 1H), 4,24 - 4,27 (m, 1H), 4,37 - 4,38 (m, 1H), 4,63 - 4,65 (m, 1H), 5,55 (dd, $J = 8,0$ Hz, 4,4 Hz, 1H), 5,80 - 5,95 (m, 1H), 6,00 - 6,07 (m, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 3H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 11,55 (s, 1H); EM, $m/e$ 584,01 (M+1)+; 606,17 (M+23)+
59	4-F-Ph	H	H	Et	c-Hex	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 0,75 - 0,84 (m, 3H), 1,24 (d, $J = 22,8$ Hz, 3H), 1,29 - 1,47 (m, 6H), 1,51 - 1,70 (m, 6H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 1H), 3,98 - 4,04 (m, 1H), 4,21 - 4,27 (m, 1H), 4,34 - 4,41 (m, 1H), 4,60 - 4,65 (m, 1H), 5,56 - 5,60 (m, 1H), 5,84 - 5,90 (m, 1H), 6,00 - 6,08 (m, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 4H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 11,49 (s, 1H); EM, $m/e$ 602,00 (M+1)+
60	Ph	H	H	Me	F-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,18 - 1,25 (m, 6H), 3,71 - 3,89 (m, 2H), 3,92 - 3,99 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 4H), 4,48 - 4,61 (m, 2H), 3,94 - 3,98 (m, 2H), 4,11 - 4,23 (m, 4H), 5,47 - 5,52 (m, 1H), 6,01 - 6,11 (m, 1H), 5,90 - 6,14 (m, 2H), 7,15 - 7,21 (m, 3H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,46 - 7,57 (m, 1H), 11,49 (s, 1H); EM, $m/e$ 533,86 (M+1)+
61	Ph	H	H	Me	F <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,17 - 1,24 (m, 6H), 3,67 - 3,81 (m, 1H), 3,89 - 3,98 (m, 2H), 4,21 - 4,36 (m, 4H), 5,48 - 5,53 (m, 1H), 5,82 - 6,05 (m, 2H), 6,18 - 6,22 (m, 2H), 7,15 - 7,20 (m, 3H), 7,32 - 7,36 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 11,50 (s, 1H); EM, $m/e$ 551,92 (M+1)+;
62	Ph	H	H	Me	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,13 - 1,29 (m, 6H), 3,67 - 3,81 (m, 1H), 3,94 - 4,32 (m, 4H), 5,47 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 5,82 - 6,01 (m, 2H), 6,33 - 6,36 (m, 1H), 6,70 - 6,78 (m, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 3H), 7,28 - 7,32 (m, 2H), 7,43 - 7,46 (m, 1H), 11,44 (s, 1H); EM, $m/e$ 637,90 (M+1)+
63	Ph	H	H	Me	(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub> -CH-	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1,20 - 1,29 (m, 6H), 3,70 - 3,90 (m, 1H), 3,91 - 4,12 (m, 2H), 4,20 - 4,33 (m, 1H), 4,35 - 4,48 (m, 1H), 4,52 - 4,55 (m, 2H), 4,63 - 4,67 (m, 2H), 5,20 - 5,35 (m, 1H), 5,56 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,80 - 5,95 (m, 1H), 5,95 - 6,10 (m, 1H), 6,18 - 6,21 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 3H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 11,55 (s, 1H); EM, $m/e$ 565,98 (M+1)+

64	Ph	H	H	Me	c-Pr-CH <sub>2</sub> -	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,20 - 0,24 (m, 2H), 0,47 - 0,48 (m, 2H), 0,76 - 0,84 (m, 3H), 1,03 - 1,05 (m, 1H), 1,23 (dd, <i>J</i> = 22,4 6,8 Hz 3H), 1,55 - 1,60 (m, 2H), 3,61 - 3,68 (m, 1H), 3,81 - 3,89 (m, 3H), 3,98 - 4,03 (m, 1H), 4,23 - 4,29 (m, 1H), 4,35 - 4,41 (m, 1H), 5,56 - 6,00 (m, 1H), 5,88 - 5,91 (m, 1H), 6,04 - 6,10 (m, 2H), 7,20 - 7,24 (m, 4H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz 1H), 11,53 (s, 1H); EM, <i>m/e</i> 573,17 (M+1) <sup>+</sup>
65	Ph	H	H	Et	c-Pen	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,75 - 0,83 (m, 3H), 1,20 - 1,28 (m, 3H), 1,49 - 1,63 (m, 8H), 1,76 - 1,80 (m, 2H), 3,58 - 3,60 (m, 1H), 3,70 - 3,82 (m, 1H), 3,98 - 4,05 (m, 1H), 4,24 - 4,26 (m, 1H), 4,37 - 4,42 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 5,54 - 5,57 (m, 1H), 5,90 - 6,00 (m, 1H), 6,02 - 6,07 (m, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 3H), 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 11,55 (s, 1H); EM, <i>m/e</i> 570,03 (M+1) <sup>+</sup>

\*R<sup>2</sup> y R<sup>3b</sup> de forma conjunta son -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- tal como se obtiene a partir de L-prolina

#### El procedimiento de purificación mediante HPLC preparativa:

Los productos en bruto se disolvieron en metanol. Los volúmenes de inyección de estas soluciones fueron de 5 ml.

El sistema de HPLC preparativa incluye 2 conjuntos de bombas Gilson 306, un detector Gilson 156 UV / V is, un inyector y colector de fracciones Gilson 215, con soporte lógico de control Unipoint. Se usó una columna Ymc 25 x 30 x 2 mm. La fase móvil era agua de calidad HPLC (A), y acetonitrilo de calidad HPLC (B). Las fracciones se recogieron en 100 tubos de vidrio de 15 mm.

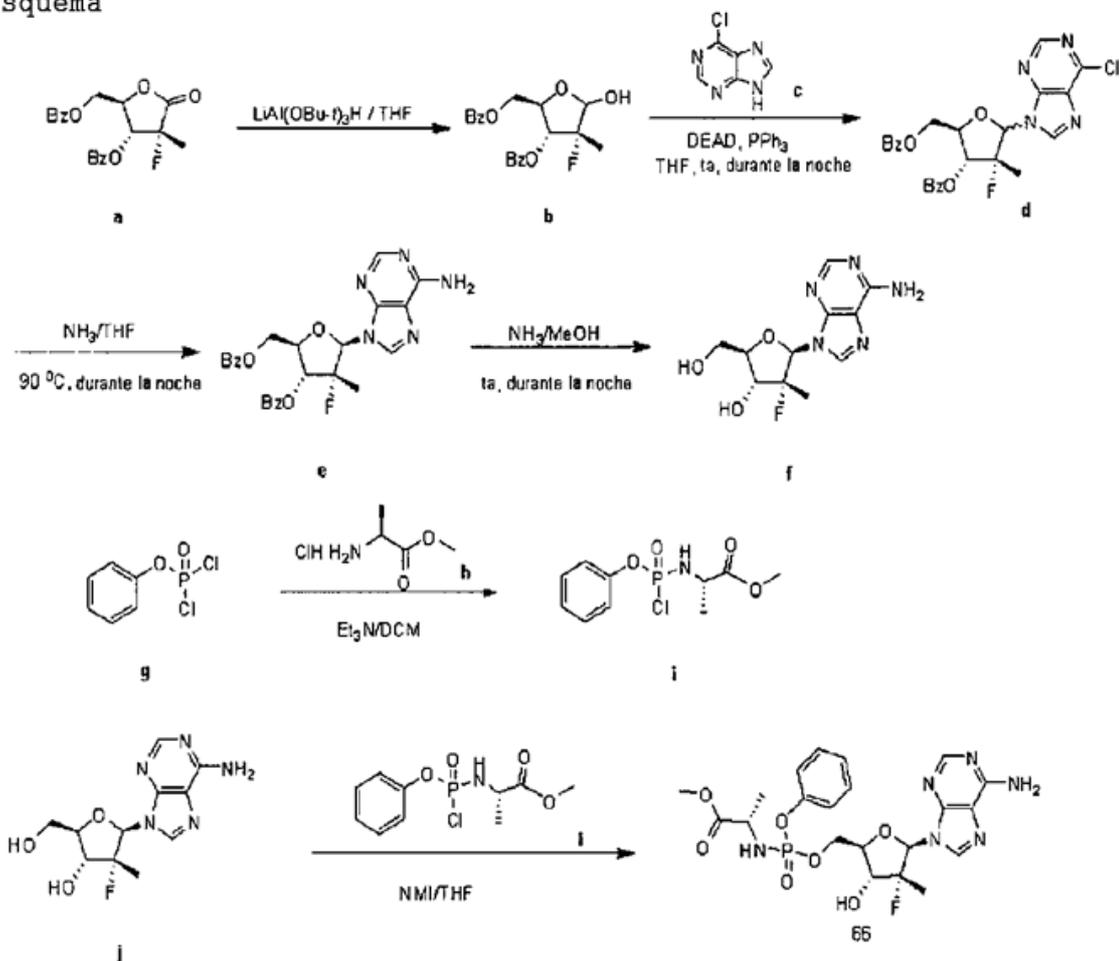
El gradiente de HPLC se muestra en la Tabla 1. Una vez que el gradiente se hubo seleccionado, se inyectó una solución de acetonitrilo en el sistema de HPLC, y a continuación las fracciones se recogieron de acuerdo con los picos de UV. Después de la separación, se hizo que cada tubo de vidrio pasara un ensayo de EM para recoger los compuestos deseados. Las fracciones con EM objetivo se combinaron en un matraz bien pesado. La mayor parte del acetonitrilo se retiró a presión reducida y la solución restante se liofilizó para dar el compuesto deseado.

Tabla 1:

Gradiente de HPLC preparativa			
Tiempo (min)	Caudal (ml / min)	% de A	% de B
0	15	90	10
30	15	60	40

## Preparación de Ejemplo 66

## Esquema



## 5 Preparación del compuesto (b)

A una solución del compuesto **a** (1 g, 2,69 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió gota a gota una solución 1 M de  $\text{LiAl}(\text{OBu-}t)_3\text{H}$  en THF (2,69 ml, 2,69 mmol) a  $-20^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 2 - 3 h a la misma temperatura. Se añadió EtOAc (100 ml) seguido de solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada (10 ml) y mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con HCl 1 N y agua. La fase orgánica combinada se evaporó para dar 0,8 g del compuesto **b** en bruto como un aceite transparente, que se usó directamente para la siguiente reacción.

## 15 Preparación del compuesto (d)

A una solución del compuesto **b** (0,8 g, 2,1 mmol), el compuesto **c** (0,45 g, 2,5 mmol) y  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0,56 g, 2,1 mmol) en THF anhidro (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió DEAD (1,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se separó por cromatografía de capa preparativa (hexanos : EtOAc = 3:1) para dar el compuesto **d** en bruto (0,8 g). El compuesto **d** en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

## 20 Preparación del compuesto (e)

El compuesto **d** (0,8 g, 1,57 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y THF saturado con amoníaco (5 ml) se añadió a continuación a esta solución. La mezcla de reacción se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante una noche. Después de 18 horas, la solución se enfrió a temperatura ambiente mediante agua helada, a continuación el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por columna para dar el compuesto **e** (0,75 g) para la siguiente etapa.

**Preparación del compuesto (f)**

El compuesto e (0,5 g, 1,01 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) y se saturó metanol con amoníaco (5 ml) y se añadió a continuación a esta solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de 18 horas, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por columna para dar el compuesto f en bruto (0,15 g) para la siguiente etapa.

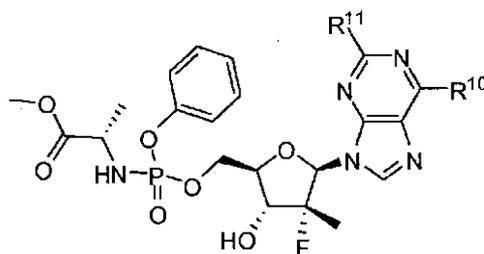
**Preparación del compuesto (i)**

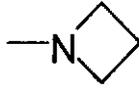
Una solución de trietilamina (1,07 g, 10,6 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se añadió gota a gota a una solución del compuesto g (1,16 g, 5,3 mmol) y el compuesto h (1,31 g, 5,3 mmol) en diclorometano (10 ml) con agitación vigorosa a -78 °C durante un periodo de 2 horas. Después de la compleción de la adición, se dejó que la temperatura de reacción se elevara a temperatura ambiente de manera gradual y se agitó durante una noche. A continuación el disolvente se retiró al vacío y se añadieron 20 ml de éter anhidro y la sal precipitada se filtró y el precipitado se lavó con éter. La fase orgánica combinada se concentró para dar el aceite incoloro del compuesto i (1,0 g).

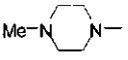
**Preparación del compuesto 66**

A una solución del compuesto j (0,1 g, 0,35 mmol) disuelto en 10 ml de THF anhidro, agitada y a la que se añadieron 0,4 g de NMI hasta que la solución se volvió transparente, se añadió el compuesto i (0,8 g, 2,89 mmol) en 10 ml de THF gota a gota, se agitó a t. a. durante una noche. La pureza y la identificación del compuesto se confirmó por CL-EM. El disolvente se evaporó y se purificó por HPLC preparativa para dar **66**. (25 mg, Rendimiento: 13,6 %). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,08 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,17 - 1,24 (m, 3H), 3,50 - 3,52 (m, 3H), 3,78 - 3,83 (m, 1H), 4,10 - 4,13 (m, 1H), 4,24 - 4,44 (m, 2H), 5,85 - 5,92 (m, 1H), 6,01 - 6,11 (m, 1H), 6,2 - 6,27 (m, 1H), 7,08 - 7,19 (m, 4H), 7,31 - 7,38 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,26 (s, 1H); EM, m/e 525 (M+1)<sup>+</sup>.

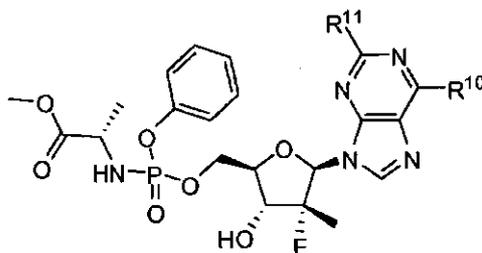
Los números de ejemplo **67 - 74**, que se identifica en lo sucesivo, se prepararon usando procedimientos similares a los que se divulgan para el Ejemplo **66**, en lo que antecede.



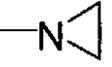
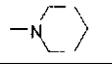
Ejemplo	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>	RMN / EM
<b>67</b>	OH	NH <sub>2</sub>	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,06 - 1,13 (m, 3H), 1,20 - 1,24 (m, 3H), 3,27 - 3,33 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,82 - 3,88 (m, 1H), 4,07 - 4,13 (m, 1H), 4,25 - 4,40 (m, 2H), 5,85 - 5,87 (m, 1H), 5,98 - 6,09 (m, 2H), 6,59 (s, 32H), 7,14 - 7,37 (m, 3H), 7,35 - 7,37 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 10,69 (s, 1H); EM, m/e 541 (M+1) <sup>+</sup> ;
<b>68</b>	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,75 - 3,81 (m, 1H), 4,05 - 4,11 (m, 1H), 4,27 - 4,42 (m, 2H), 5,79 - 5,83 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,00 - 6,09 (m, 2H), 6,75 (s, 2H), 7,08 - 7,17 (m, 3H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,78 (s, 1H); EM, m/e 540 (M+1) <sup>+</sup> ;
<b>69</b>	NH <sub>2</sub>	c-Pentil-NH-	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,05 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 1,09 - 1,19 (m, 3H), 1,48 (s, 4H), 1,66 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 3,54 (d, J = 14 Hz, 3H), 3,65 (s, 1H), 4,25 - 4,43 (m, 4H), 5,71 - 5,82 (m, 1H), 5,94 - 6,04 (m, 4H), 7,11 - 7,24 (m, 3H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H); EM, m/e 608 (M+1) <sup>+</sup>
<b>70</b>	NH <sub>2</sub>		RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,07 (d, J = 22,4 Hz, 3H), 2,35 - 2,38 (m, 2H), 3,54 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 3,59 - 3,62 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,75 - 3,82 (m, 1H), 4,01 - 4,13 (m, 2H), 4,22 - 4,40 (m, 6H), 5,75 - 5,85 (m, 1H), 6,00 - 6,07 (m, 4H), 7,15 - 7,21 (m, 3H), 7,32 - 7,35 (m, 2H), 7,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H); EM, m/e 580 (M+1) <sup>+</sup>

71	NH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> N-	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,06 - 1,28 (m, 12H), 3,55 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,79 - 3,87 (m, 4H), 4,07 - 4,12 (m, 2H), 4,29 - 4,42 (m, 3H), 5,75 - 5,82 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,04 - 6,10 (m, 2H), 7,14 - 7,22 (m, 3H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H); EM, <i>m/e</i> 596 (M+1) <sup>+</sup>
72	NH <sub>2</sub>	n-Propil-NH-	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,01 - 1,01 (m, 3H), 1,09 - 1,12 (m, 3H), 1,51 - 1,56 (m, 2H), 3,48 (d, J = 15,2 Hz, 3H), 3,79 - 3,82 (m, 1H), 4,04 - 4,05 (m, 1H), 4,27 - 4,38 (m, 3H), 5,72 - 5,79 (m, 1H), 5,98 - 6,04 (m, 4H), 7,13 - 7,20 (m, 3H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H); EM, <i>m/e</i> 582 (M+1) <sup>+</sup>
73	NH <sub>2</sub>	c-Butil-NH-	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1,02 - 1,08 (m, 3H), 1,18 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,44 - 1,61 (m, 2H), 2,02 - 2,17 (m, 4H), 3,51 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 3,78 - 3,83 (m, 1H), 4,03 - 4,06 (m, 1H), 4,27 - 4,38 (m, 2H), 4,53 - 4,62 (m, 1H), 5,68 - 5,79 (m, 1H), 5,95 - 6,04 (m, 4H), 7,11 - 7,18 (m, 3H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H); EM, <i>m/e</i> 594 (M+1) <sup>+</sup>
74	NH <sub>2</sub>		RMN de <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0,97 - 1,20 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,19 (s, 4H), 3,43 - 3,47 (m, 3H), 3,75 (s, 1H), 4,01 - 4,06 (m, 4 H), 4,22 - 4,35 (m, 3H), 5,69 - 5,75 (m, 1H), 5,98 - 6,05 (m, 3H), 7,09 - 7,15 (m, 3H), 7,25 - 7,29 (m, 2H), 7,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H); EM, <i>m/e</i> 623 (M+1) <sup>+</sup>

Los números de ejemplo 75 - 80 se preparan usando procedimientos similares a los que se divulgan para el Ejemplo 66, en lo que antecede.



5

Ejemplo	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>
75	H	n-propil-NH-
76	H	c-Butil-NH-
77	H	c-Pentil-NH-
78	H	
79	H	
80	H	

## EJEMPLO 81

Determinados compuestos ejemplificados se obtuvieron como mezcla de diastereómeros debido a la quiralidad en el fósforo. Los diastereómeros se separaron sobre una columna Chiralpak-AS-H (2 X 25 cm) bajo unas condiciones de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando metanol al 20 % en dióxido de carbono como disolvente. La estereoquímica absoluta del centro quiral P de los diastereómeros no se determinó. Sin embargo, la resolución cromatográfica de estos dos diastereómeros prevé unos isómeros que se caracterizan como isómeros de elución rápida y de elución lenta. Algunos ejemplos se muestran en lo sucesivo.

15

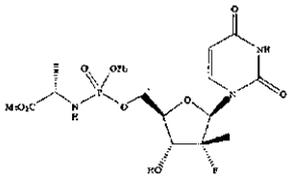
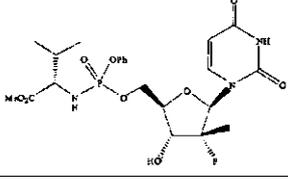
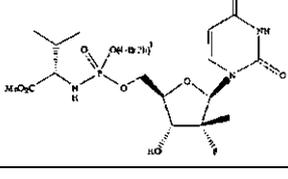
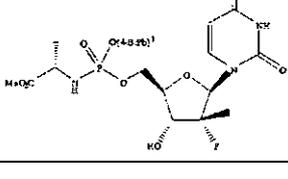
Compuesto	CE90 (μM)
<b>Ejemplo 15</b> (Mezcla diastereomérica)	0,86
Isómero de movimiento rápido del <b>Ejemplo 15</b>	1,35
Isómero de movimiento lento del <b>Ejemplo 15</b>	0,26

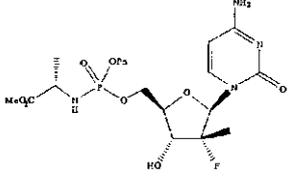
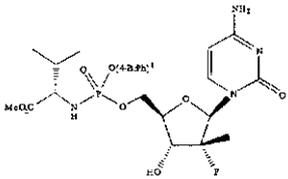
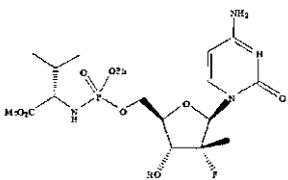
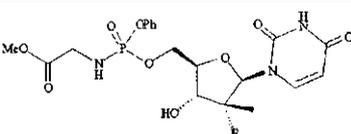
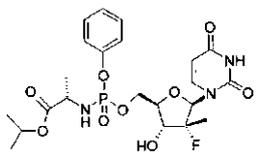
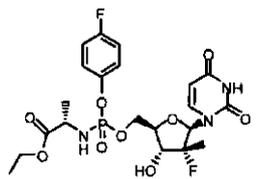
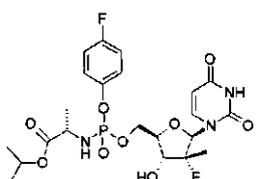
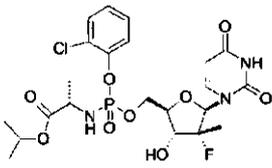
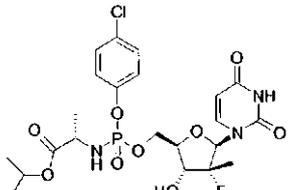
<b>Ejemplo 39</b> (Mezcla diastereomérica)	0,47
Isómero de movimiento rápido del <b>Ejemplo 39</b>	0,78
Isómero de movimiento lento del <b>Ejemplo 39</b>	0,02
<b>Ejemplo 49</b> (Mezcla diastereomérica)	0,126
Isómero de movimiento rápido <b>del Ejemplo 49</b>	0,03
Isómero de movimiento lento del <b>Ejemplo 49</b>	5,78

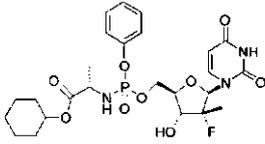
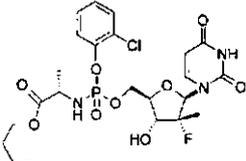
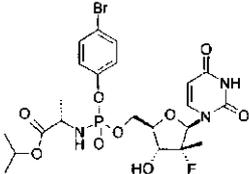
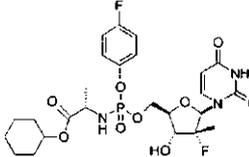
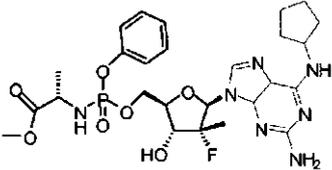
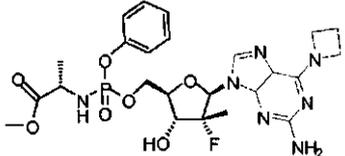
**EJEMPLO 82**

5 **Ensayo de replicón de VHC.** Las células Huh7 que contienen ARN de replicón de VHC (células de clon A; Apath, LLC, St. Louis, Mo.) se mantuvieron en crecimiento exponencial en medio Eagle modificado de Dulbecco (alta glucosa) que contiene un suero bovino fetal al 10 %, L-glutamina 4 mM y piruvato de sodio 1 mM, 1 × aminoácidos no esenciales, y G418 (1.000 µg / ml). Se realizaron ensayos antivirales en el mismo medio sin G418. Se sembraron células en una placa de 96 pocillos a 1.500 células por pocillo, y los compuestos de prueba se añadieron inmediatamente después de la siembra. Tiempo de incubación 4 días. Al final de la etapa de incubación, se aisló el ARN celular total (kit RNeasy 96; Qiagen). El ARN del replicón y un control interno (reactivos de control de ARNr TaqMan; Applied Biosystems) se amplificaron en un protocolo RT-PCR multiplex de etapa única de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. La sonda y los cebadores de VHC se diseñaron con soporte lógico Primer Express (Applied Biosystems) y cubrieron secuencias (UTR) de región 5' no traducida sumamente conservadas (sentido, 5'-AGCCATGGCGTTAGTA(T)GAGTGT-3', y antisentido, 5'-TTCCGCAGACCACTATGG-3'; sonda, 5'-FAM-CCTCCAGGACCCCCCTCCC-TAMRA-3').

15 Para expresar la efectividad antiviral de un compuesto, el ciclo de RT-PCR umbral del compuesto de prueba se sustrajo del ciclo de RT-PCR umbral promedio del control sin fármaco ( $\Delta Ct_{VHC}$ ). Un  $\Delta Ct$  de 3,3 es igual a una reducción de 1 - log 10 (igual a la concentración efectiva del 90 % [ $CE_{90}$ ]) en los niveles de ARN de replicón. La citotoxicidad del compuesto de prueba también podría expresarse mediante el cálculo de los valores de  $\Delta Ct_{ARNr}$ . Podría introducirse a continuación el parámetro de especificidad  $\Delta ACT$  ( $\Delta Ct_{VHC} - \Delta Ct_{ARNr}$ ), en el que los niveles de ARN de VHC se normalizan para los niveles de ARNr y se calibran frente al control sin fármaco.

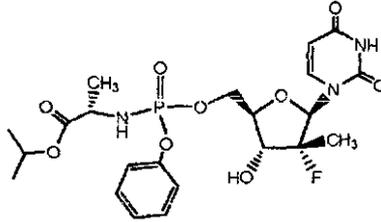
Ej. Nº	Compuesto	Reducción Log10 a 50 µM	CE90 (µM)
5		-1,21	3,0
6		-0,45	ND
7		0,31	ND
8		-1,48	2,11

10		-1,25	19,15
11		-0,55	ND
12		0,31	ND
15		ND	0,86
25		-2,22	0,39
27		-2,25	0,66
28		-2,16	0,75
36		-1,64	21,9
39		-1,78	0,47

49		-2,69	0,126
53		-1,33	< 0,3
54		-1,55	0,57
55		-2,38	< 0,3
69		-2,25	< 0,3
70		-2,25	< 0,3
<sup>1</sup> (4-BrPh): 4-bromo-fenilo.			

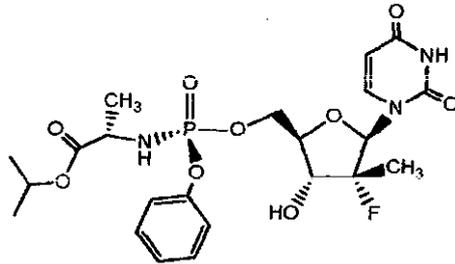
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula



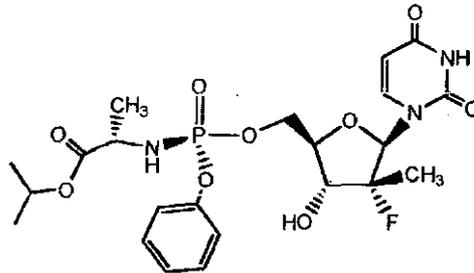
5

2. Un compuesto representado por la fórmula



10

3. Un compuesto representado por la fórmula



15

4. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un medio farmacéuticamente aceptable.

5. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 2 y un medio farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 3 y un medio farmacéuticamente aceptable.