

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 398**

51 Int. Cl.:

C07H 19/02 (2006.01)

C07H 19/10 (2006.01)

C07H 19/20 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 1/06 (2006.01)

C07D 309/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2011 E 11743400 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2596004**

54 Título: **Métodos para la preparación de profármacos de fosforoamidato diastereoméricamente puros**

30 Prioridad:

19.07.2010 US 365621 P

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

09.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHO, AESOP;
WOLCKENHAUER, SCOTT, ALAN y
CLARKE, MICHAEL, O'NEIL HANRAHAN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 524 398 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

Métodos para la preparación de profármacos de fosforoamidato diastereoméricamente puros

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere en general a métodos para preparar compuestos con actividad antiviral, más particularmente a profármacos de inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN del virus de la hepatitis C.

10 **Antecedentes de la invención**

El virus de la hepatitis C (VHC) es una causa principal de enfermedad hepática grave en todo el mundo ((Boyer, N. et al J Hepatol 32:98-112, 2000) y puede producir fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular (Cale, P., Gastroenterology Clin. Biol. 2009, 33, 958). Un foco significativo de la actual investigación antiviral está dirigido al desarrollo de mejores métodos de tratamiento de las infecciones crónicas por VHC en seres humanos (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). Una serie de tratamientos del VHC se revisa en Bymock et al. en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000).

20 En la actualidad hay principalmente dos compuestos antivirales, la ribavirina, un análogo nucleosídico, y el interferón-alfa (á) (IFN), que se usan para el tratamiento de las infecciones crónicas por el VHC en seres humanos. La ribavirina sola no es eficaz en la reducción de los niveles de ARN viral, tiene toxicidad significativa y se sabe que induce anemia. Se ha comunicado que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz en el tratamiento de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., et al. Drugs 2002, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes a los que se ha
25 administrado este tratamiento muestran un beneficio persistente. Otras solicitudes de patentes que divulgan el uso de análogos nucleosídicos para tratar el virus de la hepatitis C incluyen WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2008/089105 y WO2008/141079, pero todavía los pacientes no disponen de tratamientos adicionales para las infecciones por VHC. Por tanto, son necesarios urgentemente fármacos que tienen mejores propiedades antivirales y farmacocinéticas antivirales con mayor actividad
30 contra el desarrollo de resistencia el VHC, mejor biodisponibilidad ora, mayor eficacia, menos efectos secundarios indeseables y semivida eficaz prolongada *in vivo* (De Francesco, R. et al. (2003) Antiviral Research 58:1-16).

La ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) es una de las dianas mejor estudiadas para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos del VHC. La polimerasa NS5B es una diana para los inhibidores en los primeros ensayos clínicos
35 con seres humanos (Sommadossi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Estas enzimas se han caracterizado se atribuye a nivel bioquímico y estructural, con ensayos de detección para identificar los inhibidores selectivos (De Clercq, E. (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther. 297:1-10; De Clercq, E. (2001) J. Clin. Virol. 22:73-89). Las dianas bioquímicas tales como NS5B son importantes para desarrollar terapias para el VHC, ya que el VHC no se replica en el laboratorio y hay dificultades para desarrollar ensayos celulares y sistemas preclínicos con animales.

40 La inhibición de la replicación viral por los nucleósidos se ha estudiado extensamente (De Clercq, E. (2001) J. Clin. Virol. 22:73-89) incluyendo los nucleósidos que inhiben la RdRp. En general, la actividad antiviral de estos nucleósidos se atribuye a la conversión de los nucleósidos en sus nucleósidos trifosfatos (NTP) que actúan como inhibidores de las ADN y ARN polimerasas o como terminadores de la cadena tras la incorporación en la hebra de ADN o ARN viral en
45 crecimiento. No obstante, muchos NTP carecen de la especificidad adecuada para las polimerasas virales en comparación con las polimerasas del huésped y, como resultado, producen una toxicidad sustancial. Esto ha conducido a esfuerzos para modificar las estructuras del núcleo de los nucleósidos para alcanzar una selectividad más alta, pero muchas de las modificaciones estructurales han comprometido simultáneamente la producción de NTP en las células Yamanaka, Anti- microb. Agents Chemother. 1999: 190-193).

50 La mala conversión del nucleósido en NTP a menudo se puede atribuir a la incapacidad de las nucleósido quinatas para convertir el nucleósido en el nucleósido-5'-monofosfato (NMP). Los profármacos de NMP se han usado para sortear la mala actividad de la nucleósido quinasa (Schultz, Bioorg. Med. Chem. 2003, 11,885). Entre estos profármacos, se ha notificado que los NMP fosforamidatos aumentan las concentraciones intracelulares de los NTP en
55 comparación con el nucleósido solo (McGuigan, J. Med. Chem. 1993, 36, 1048-1052). No obstante, estos NMP profármacos son sustratos de las esteratas y fosfodiesteratas en sangre y otros tejidos corporales que pueden escindir el profármaco en una molécula cargada o en el nucleósido, respectivamente. La molécula cargada es impermeable al órgano diana o célula y el nucleósido está poco fosforilado intracelularmente.

60 El desarrollo de un profármaco de NMP no tóxico altamente eficaz es en gran medida un ensayo impredecible y un ejercicio de error que requiere el equilibrio de la estabilidad del profármaco de NMP en sangre con la capacidad del profármaco para alcanzar un órgano o célula diana, absorberse o ser captado activamente por la célula diana, siendo escindido eficientemente en el NMP intracelularmente y convertido después en un NTP que es selectivo de la
65 inhibición de la polimerasa viral (Perrone, J. Med. Chem. 2007, 50, 1840-49; Gardelli, J. Med. Chem. 2009, 52, 5394-5407). Para el caso de un inhibidor de RdRp eficaz por vía oral para tratar la infección por VHC, el profármaco de NMP necesitaría ser químicamente estable en las condiciones del tracto intestinal superior, ser eficientemente

absorbido en el tracto intestinal, sobrevivir a las muchas esterasas de las células intestinales y la sangre, ser eficientemente extraído por los hepatocitos y ser escindido en el NMP y después convertido en un NTP en los hepatocitos específico de la inhibición de la NS5B polimerasa del VHC. Cabe destacar que la actividad anti-VHV de los profármacos de fosfato puede depender marcadamente de la quiralidad del fósforo en el profármaco (Gardelli, J. Med. Chem. 2009, 52, 5394-5407; Meppen, Abstracts of Papers, 236th ACS National Meeting, Philadelphia, PA, Estados Unidos, 17-21 agosto, 2008 (2008), MEDI- 404.).

Babu, Y. S., WO2008/089105 y WO2008/141079, divulgan ribósidos de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina nucleobases con actividad antiviral, anti-HCV y anti-RdRp.

Los documentos WO 2009/132123 and WO 2008 121634 divulgan respectivamente profármacos carbanucleósidos y fosforamidatos como compuestos antivirales.

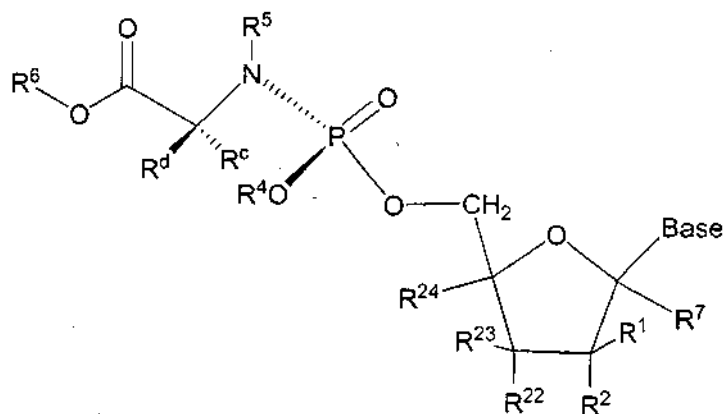
Butler, et al., WO2009132135, divulgan ribósidos 1' sustituidos y profármacos que comprenden pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina nucleobases que tienen actividad anti-HCV y anti-RdRp pero no divulgan especies de los derivados 3'-O-acilados de dichos ribósidos o las propiedades previstas de dichos derivados. Cho, et al., en el documento US 61353351, divulga profármacos de ribósidos fosfato 3'-O- acilados 1' sustituidos que comprenden pirrolo[1,2'-f][1,2,4]triazina nucleobases que tienen actividad anti- HCV que se liberan eficientemente en el hígado tras la administración oral. La liberación eficiente de los profármacos en el hígado depende de la quiralidad del profármaco fosforoso.

En vista de la importancia de las terapéuticas anti-VHC que son profármacos de NMP con átomos de fósforo quirales tales como los descritos por Cho, et al., Gardelli, et al., Perrone et al., and Meppen, et al., se necesitan nuevos métodos eficientes para producir fosfatos quirales de estos profármacos.

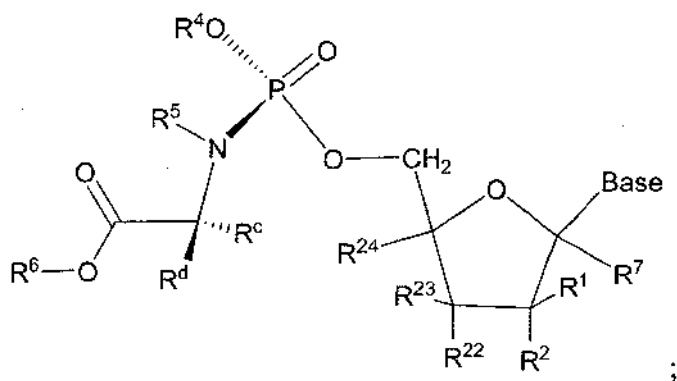
Sumario de la invención

Se proporcionan métodos para la preparación de compuestos que inhiben el virus de la hepatitis C. Los compuestos son profármacos de nucleósidos monofosfatos que, cuando se administran a animales, se convierten intracelularmente en nucleósidos trifosfatos. La quiralidad del átomo de fósforo determina la eficiencia de la conversión en el nucleósido trifosfato en el animal. El método divulgado proporciona una síntesis convergente de estos profármacos diastereoisómeros individuales, que es una mejora sobre los métodos cromatográficos descritos previamente de la separación de un solo diastereómero a partir de una mezcla de diastereómeros.

En una realización, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula Ia o Ib:



Fórmula Ia

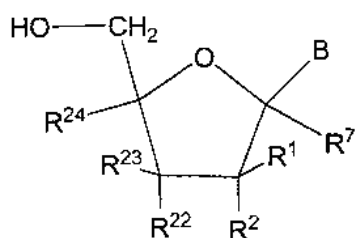


Fórmula Ib

o una sal o ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;
en la que:

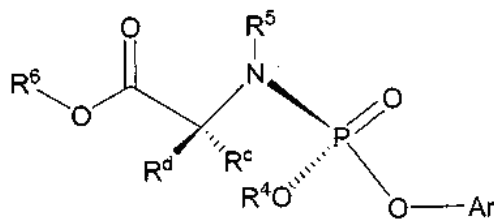
- 5 cada $R^1, R^2, R^7, R^{22}, R^{23}$ o R^{24} es independientemente H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)OR^{11}$, $S(O)_nR^aS(O)_2NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, halógeno, alquilo (C_1-C_8), (C_3-C_8)carbociclilo, carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8);
o dos cualquiera $R^1, R^2, R^7, R^{22}, R^{23}$ o R^{24} en átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son
10 $-O(CO)O-$ o $-O(CR^{11}R^{12})O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;
cada base es independientemente una base de purina o pirimidina de origen natural o modificada unida al anillo de furanosa a través de un átomo de carbono o nitrógeno;
cada n es independientemente 0, 1 o 2;
15 cada R^a, R^4 o R^6 es independientemente alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterociclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo; cada R^c o R^d es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterociclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo siempre que R^c y R^d no sean los mismos;
20 cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterociclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo; cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo, (C_3-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterociclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}), heteroarilo, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_a$ alquilo(C_1-C_8) o R^{11} y R^{12} junto con un nitrógeno al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que uno cualquiera de los átomos
25 de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; y en el que cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbociclilalquilo, (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterociclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada $R^c, R^d, R^1, R^2, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{11}$ o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $NH(R^a)_2$, NH_2 , NO_2 , $C(O)N(R^a)_2$, $C(O)NH(R^a)$, $C(O)NH_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $OC(O)NH(R^a)$, $OC(O)NH_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, $S(O)_2NH(R^a)$, $S(O)_2NH_2$, OR^a o R^a ,
30 comprendiendo dicho método:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula II



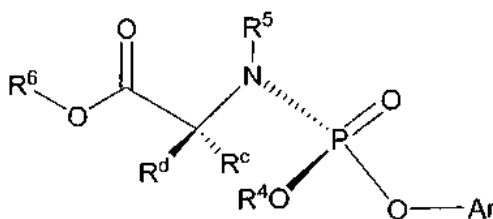
Fórmula II

- 35 y
(b) tratar el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IIIa y una base



Fórmula IIIa

formando de este modo un compuesto de fórmula la o
(c) tratar el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IIIb y una base



Fórmula IIIb

5

formando de este modo un compuesto de fórmula Ib;
en la que:

10 cada Ar es un arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀) en el que dicho (arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀)) está sustituido con uno o más halógeno, NO₂, o haloalquilo (C₁-C₈) y opcionalmente sustituido con uno o más de CN, N₃, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, OC(O)N(R^a)₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, C(O)R^a, OC(O)R^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R⁴.

15 En otro aspecto, la base no es uracilo. En otro aspecto, la base no es citosina.

En otro aspecto, la invención también proporciona nuevos compuestos intermedios divulgado en el presente documento para la preparación de la Fórmula la o fórmula Ib.

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

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

25 A continuación se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción adjunta, las estructuras y las fórmulas. Aunque la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende que limiten la invención a esas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

30 Normalmente, el método para la preparación de un compuesto de fórmula Ia de la Fórmula II y la Fórmula IIIa o la Fórmula Ib de la Fórmula II y la Fórmula IIIb se lleva a cabo en un disolvente adecuado. El disolvente adecuado es preferentemente un disolvente anhidro, no ácido no hidroxílico. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados son éteres, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, di-t-butiléter, tetrahidrofurano, dioxano y diversos disolventes glima; dimetilformamida o dimetilacetamida. Un disolvente preferido es tetrahidrofurano. La concentración de la Fórmula II en el disolvente es normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mol por litro de disolvente. El método se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C, más preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C.

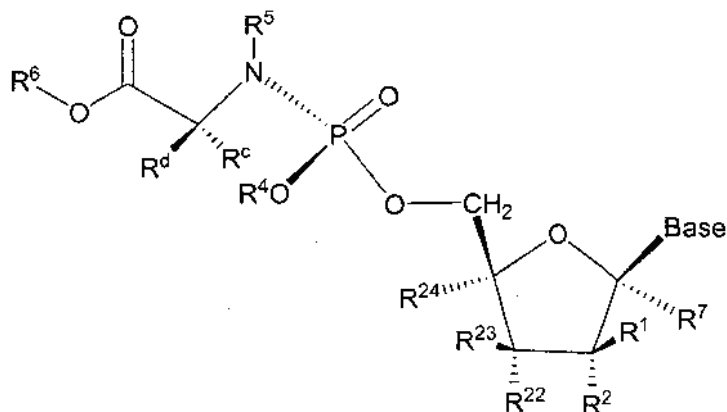
40 La solución de la Fórmula II se trata normalmente con una base impedida o una base no nucleófila. Ejemplos típicos pero no limitantes de bases impedidas son t-butil-litio, sec-isobutil-litio, diisopropilamida de litio o de sodio y haluros de t-butilmagnesio. Una base impedida preferido es el cloruro de t-butilmagnesio. Ejemplos típicos pero no limitantes de bases no nucleófilas son hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio e hidruro de calcio. Las bases impedidas o las bases no nucleófilas se pueden utilizar como soluciones o como bases no diluidas. Preferiblemente, las bases se utilizan como soluciones en disolventes anhidros, no hidroxílicos en las que la concentración de la base en el disolvente es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 moles por litro. La relación molar de la base y el compuesto de Fórmula II es de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 3: 1, preferentemente de aproximadamente

45

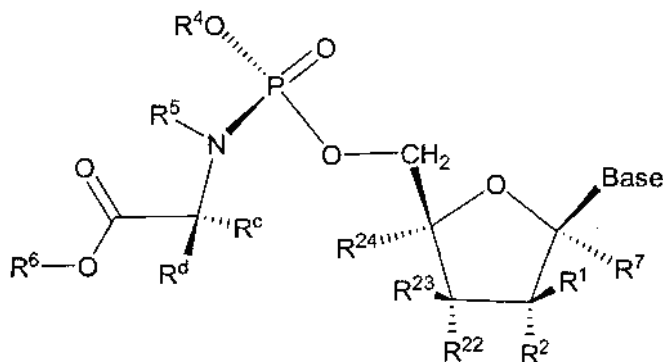
1,1: 1 a aproximadamente 1,5: 1. La solución del compuesto de la Fórmula II se trata normalmente con la base durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente dos horas, preferentemente menos de 30 minutos.

5 La mezcla de la solución del compuesto de la Fórmula II y la base se trata con un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas, preferentemente de aproximadamente uno a aproximadamente cuatro horas. La relación molar del compuesto de Fórmula II y el compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb es normalmente de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 1: 4. Preferiblemente, la relación molar es aproximadamente 1: 1,1 a aproximadamente 1: 2.

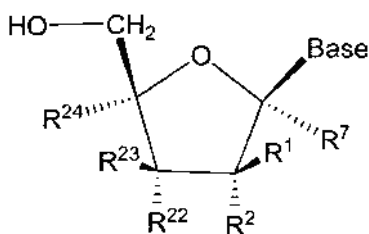
10 En otra realización del método para preparar un compuesto de fórmula Ia o Ib o una sal o éster farmacéuticamente del mismo, la Fórmula Ia es la Fórmula IVa, la Fórmula Ib es la Fórmula IVb y la Fórmula II es la Fórmula V:



Fórmula IVa



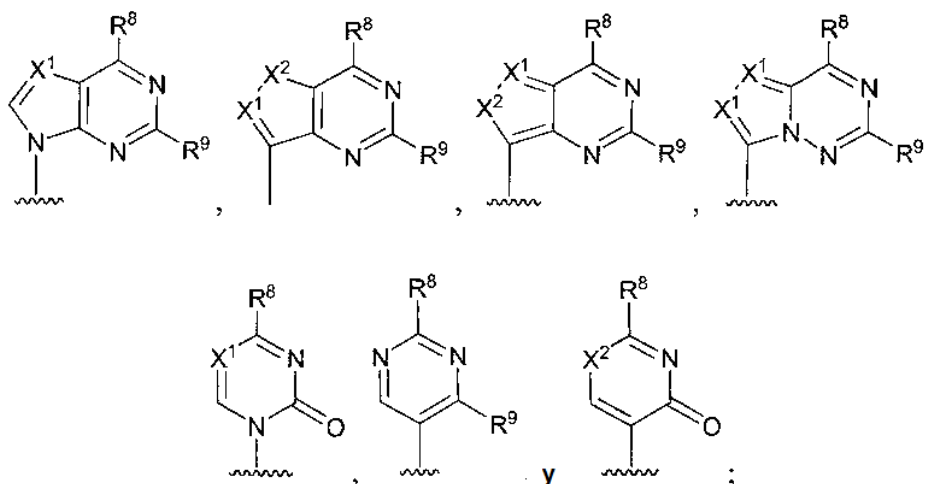
Fórmula IVb



Fórmula V

15 En una realización del método para preparar un compuesto de fórmula IVa o IVb a partir de un compuesto de fórmula V, R¹ es H, halógeno, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alquenilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido o alquinilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es H. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R₁ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquenilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es

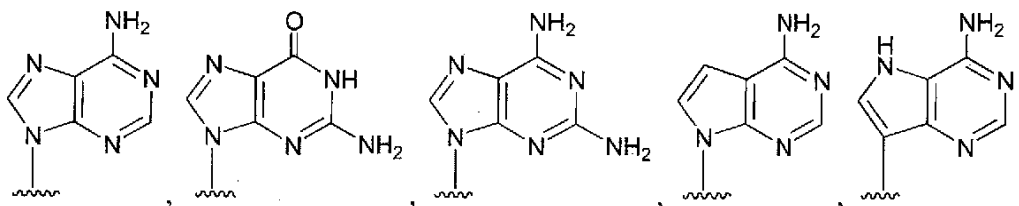
alquinilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es F. En otro aspecto de esta realización, R² es F. En otro aspecto de esta realización, R² es OR¹¹. En otro aspecto de la presente realización, R² es OH. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es alquinilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es CN. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquinilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es alquinilo (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R²³ es H. En otro aspecto de la presente realización, R²² es OR¹¹. En otro aspecto de la presente realización, R²² es OH. En otro aspecto de la presente realización, R²⁴ es N₃. En otro aspecto de esta realización, R²⁴ es H. En otro aspecto de esta realización, la base se selecciona del grupo que consiste en:

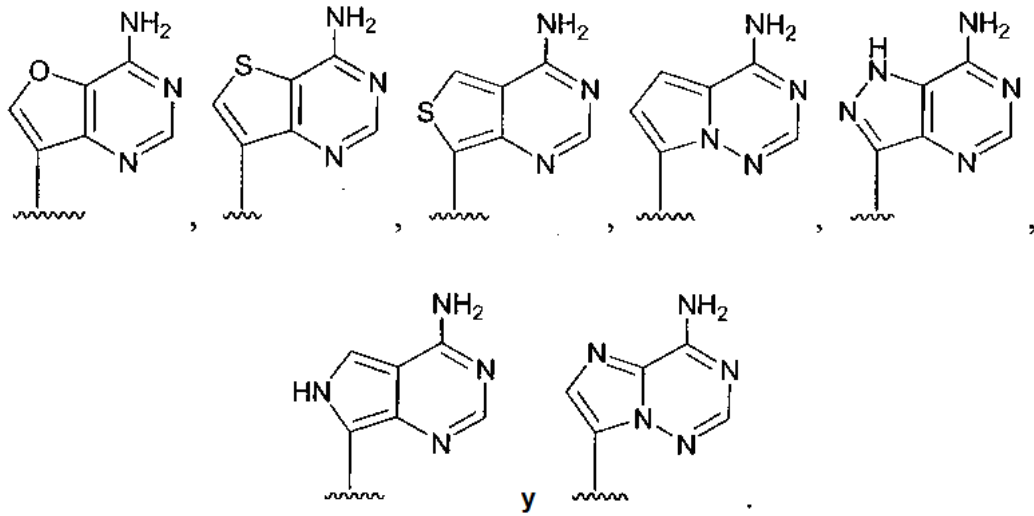


en la que:

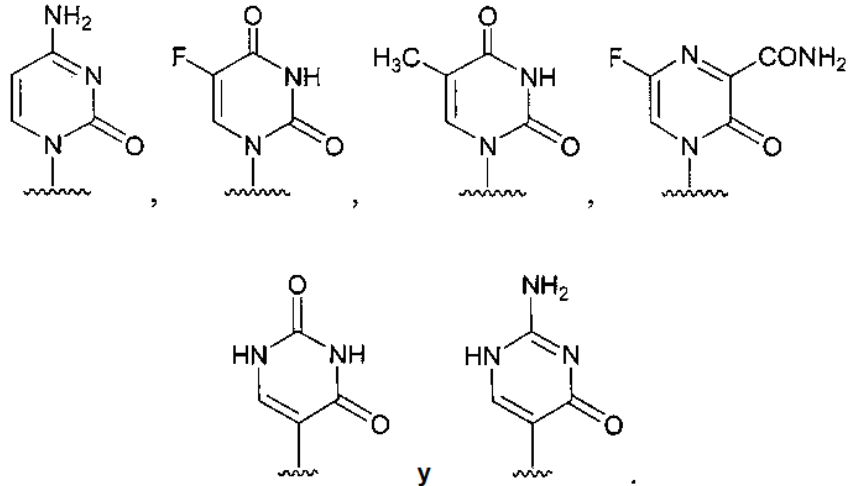
15 cada X¹ es independientemente N o CR¹⁰; cada X² es independientemente NR¹¹, O, o S(O)_n;
 cada R⁸ es independientemente halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀), heteroarilo, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹; cada n es independientemente 0, 1, o 2;
 cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, Or o SR¹¹.
 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀), heteroarilo, -C(=O)alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈) o R¹¹ y R¹² junto con un nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que uno cualquiera del átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con -O-, -S(O)_n- o -NR^a-; y
 en el que cada alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo de cada R^c, R^d, R¹, R², R²², R²³, R²⁴, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂, NH(R^a)₂, NH₂, NO₂, C(O)N(R^a)₂, C(O)NH(R^a), C(O)NH₂, OC(O)N(R^a)₂, OC(O)NH(R^a), OC(O)NH₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, C(O)R^a, OC(O)R^a. S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, S(O)₂NH(R^a), S(O)₂NH₂, OR^a o R^a. En otro aspecto, la base no es uracilo. En otro aspecto, la base no es citosina.

En otro aspecto de la presente realización, la base se selecciona del grupo que consiste en:



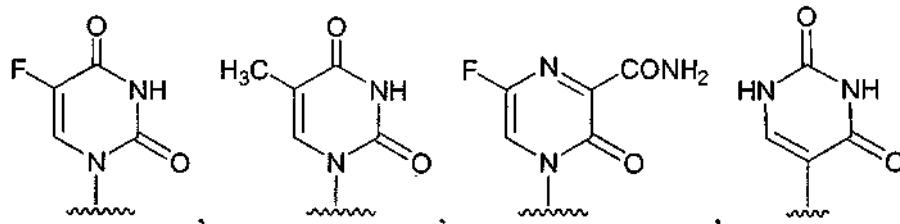


En otro aspecto de la presente realización, la base se selecciona del grupo que consiste en

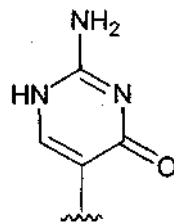


5

En otro aspecto de la presente realización, la base se selecciona del grupo que consiste en



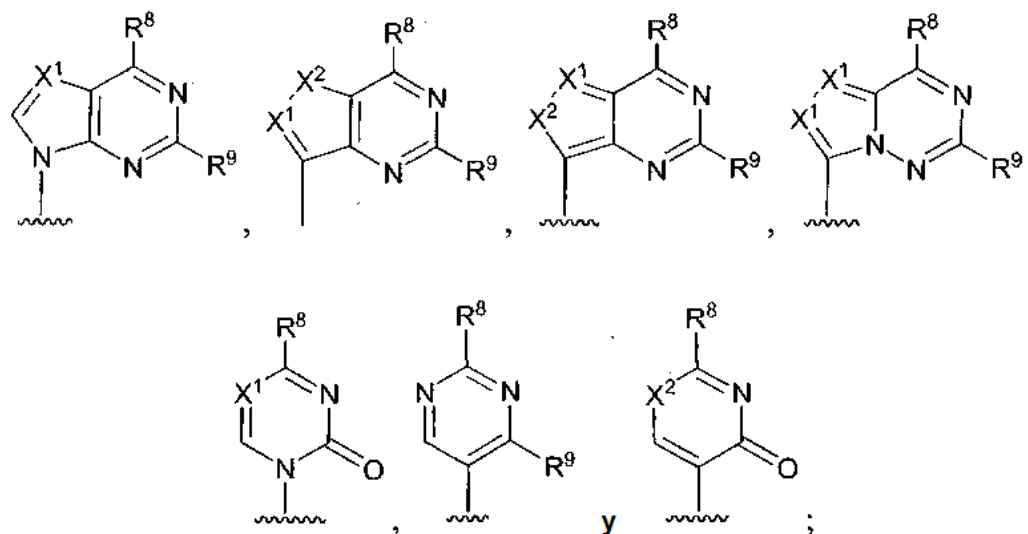
y



10

En otra realización del método para preparar un compuesto de fórmula IVa o IVb a partir de un compuesto de fórmula V, R^1 es H, halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido, alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido o alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido; R^2 es OR^{11} o halógeno; R^{22} es OR^{11} y cada R^5 , R^{23} y R^{24} es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro

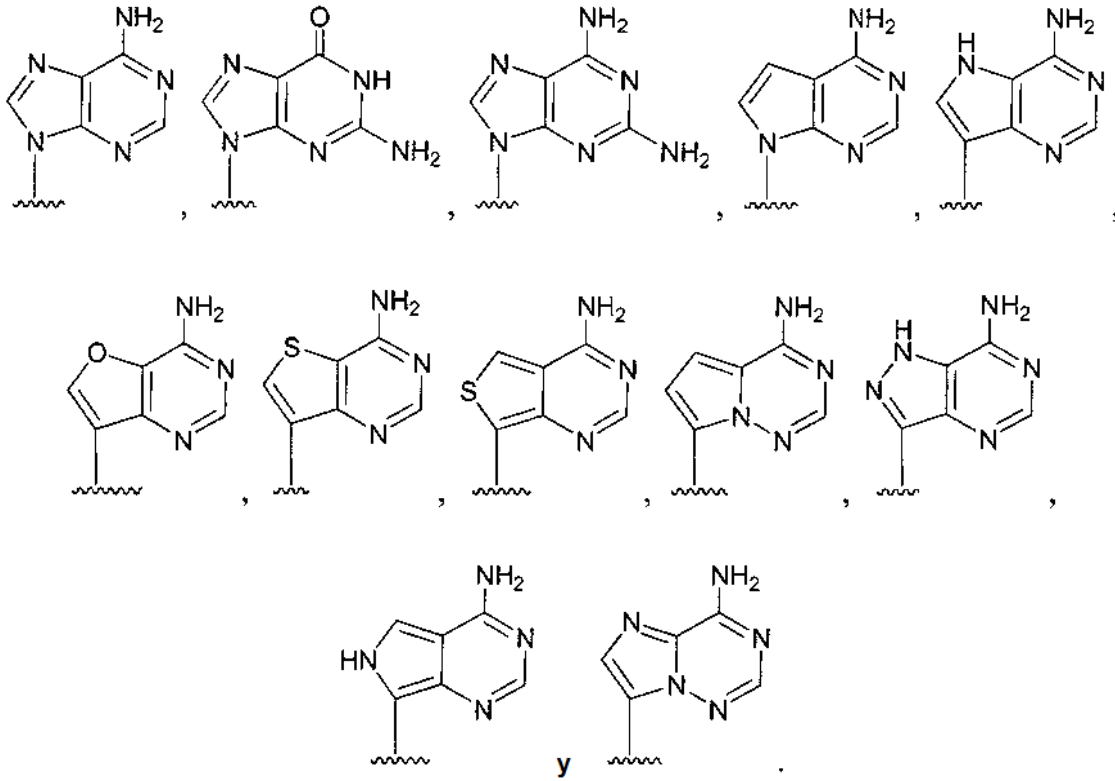
5 aspecto de la presente realización, R¹ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alqueno (C₂-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquino (C₂-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es F. En otro aspecto de esta realización, R² es F. En otro aspecto de esta realización, R² es OH. En otro aspecto de la presente realización, R²² es OH. En otro aspecto de la presente realización, cada R² y R²² es OH. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es alquino (C₂-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es CN. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquino (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es alquino (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, la base se selecciona del grupo que consiste en:



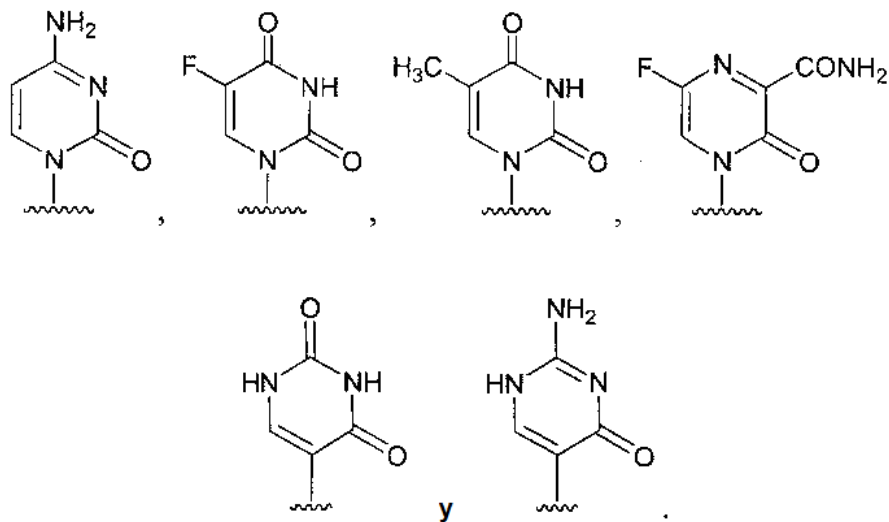
en la que:

- 15 cada X¹ es independientemente N o CR¹⁰;
 cada X² es independientemente NR¹¹, O, o S(O)_n;
 cada R⁸ es independientemente halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN,
 -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo
 20 (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀),
 heteroarilo, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹; cada n es
 independientemente 0, 1, o 2;
 cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN,
 -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o
 SR¹¹.
 25 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈),
 carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀),
 heteroarilo, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈) o R¹¹ y R¹² junto con un nitrógeno al que están unidos
 forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que uno cualquiera del átomo de carbono de dicho anillo
 heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con -O-, -S(O)_n- o -NR^a-; y
 30 en el que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo, (C₄-C₈),
 arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo de cada R^c, R^d, R¹,
 R², R²², R²³, R²⁴, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno
 o más halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂, NH(R^a)₂, NH₂, NO₂, C(O)N(R^a)₂, C(O)NH(R^a), C(O)NH₂, OC(O)N(R^a)₂,
 OC(O)NH(R^a), OC(O)NH₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, C(O)R^a, OC(O)R^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, S(O)₂NH(R^a),
 35 S(O)₂NH₂, OR^a o R^a. En otro aspecto, la base no es uracilo. En otro aspecto, la base no es citosina.

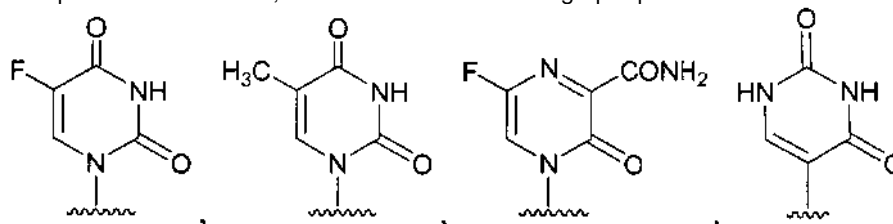
En otro aspecto de la presente realización, la base se selecciona del grupo que consiste en:



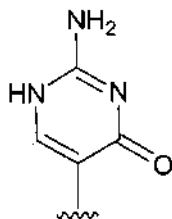
En otro aspecto de la presente realización, la base se selecciona del grupo que consiste en



En otro aspecto de la presente realización, la base se selecciona del grupo que consiste en



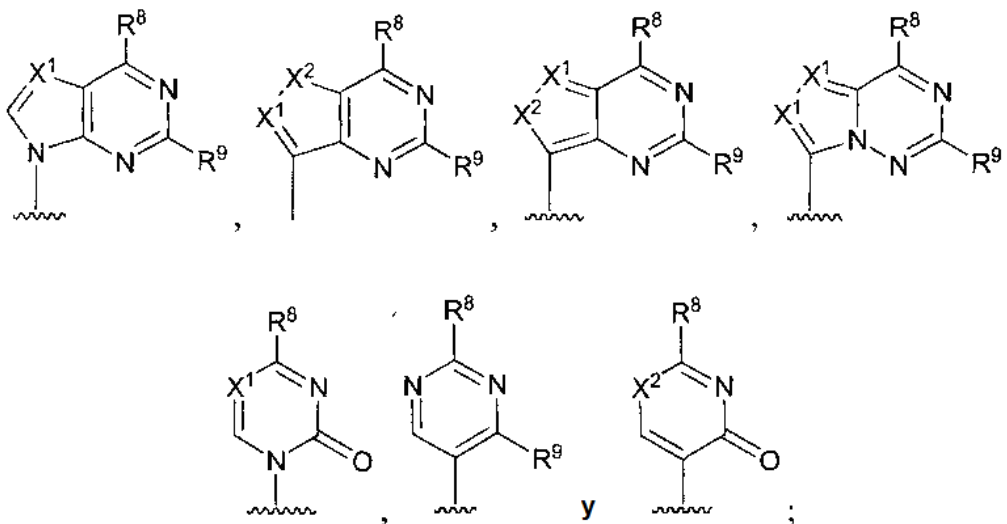
y



5

En otra realización del método para preparar un compuesto de fórmula IVa o IVb a partir de un compuesto de fórmula V, R¹ es H o CH₃; R² es OR¹¹ o halógeno; R⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido; uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido; R²² es OR¹¹, y cada R⁵, R²³ y R²⁴ es H. En otro aspecto de esta realización, R¹ es H. En otro aspecto de esta realización, R¹ es CH₃.

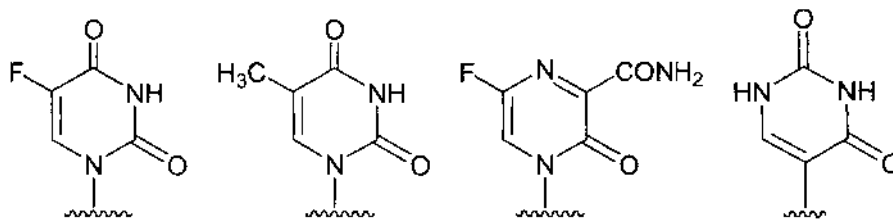
10 En otro aspecto de esta realización, R² es F. En otro aspecto de esta realización, R² es OH. En otro aspecto de la presente realización, R²² es OH. En otro aspecto de la presente realización, cada R² y R²² es OH. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es H. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es CH₃. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es etinilo. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es CN. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es alquilo (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, la base se selecciona del grupo que consiste en:



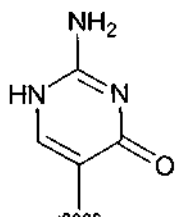
en la que:

20 cada X¹ es independientemente N o CR¹⁰; cada X² es independientemente NR¹¹, O, o S(O)_n;
 cada R⁸ es independientemente halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN,
 -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo
 25 (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀),
 heteroarilo, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹; cada n es
 independientemente 0, 1, o 2;
 cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN,
 -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o
 30 SR¹¹.
 cada R¹² o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈),
 carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀),

En otro aspecto de la presente realización, la base se selecciona del grupo que consiste en

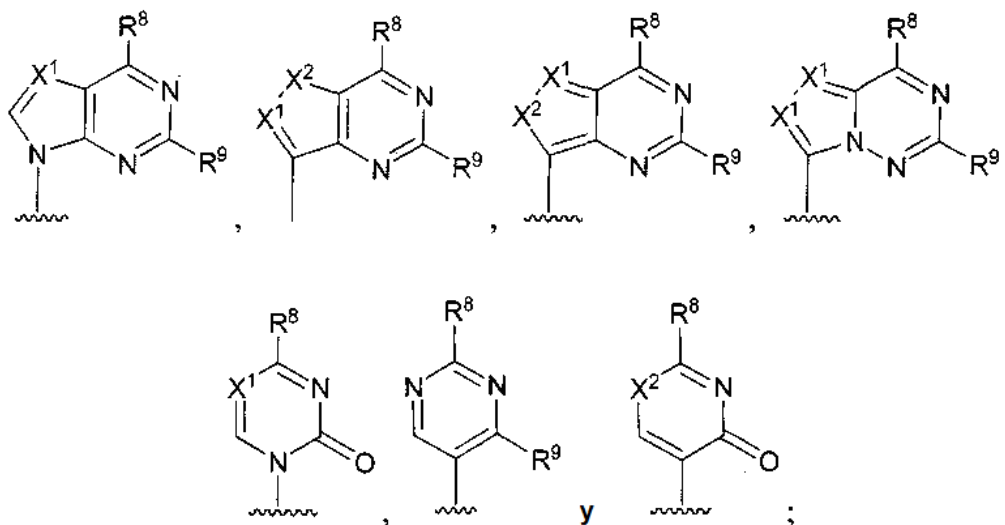


y



5

En otra realización del método para preparar un compuesto de fórmula IVa o IVb a partir de un compuesto de fórmula V, R¹ es H o CH₃; R² es OR¹¹ o halógeno; R⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido; uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido; R²² es OR¹¹, y cada R⁵, R²³ y R²⁴ es H y la base se selecciona del grupo que consiste en:



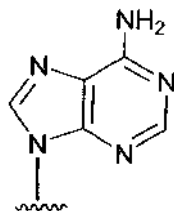
10

en la que:

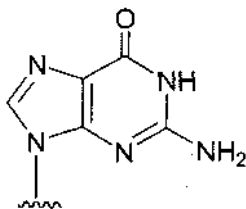
- 15 cada X¹ es independientemente N o CR¹⁰; cada X² es independientemente NR¹¹, O, o S(O)_n;
 cada R⁸ es independientemente halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀), heteroarilo, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹; cada n es independientemente 0, 1, o 2;
- 20 cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;
- 25 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀), heteroarilo, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈) o R¹¹ y R¹² junto con un nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que uno cualquiera del átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con -O-, -S(O)_n- o -NR^a-; y
- 30 en el que cada alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo de cada R^c, R^d, R¹, R², R²², R²³, R²⁴, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂, NH(R^a)₂, NH₂, NO₂, C(O)N(R^a)₂, C(O)NH(R^a), C(O)NH₂, OC(O)N(R^a)₂,

$\text{OC(O)NH(R}^a\text{)}$, OC(O)NH_2 , C(O)OR^a , OC(O)OR^a , C(O)R^a , OC(O)R^a , $\text{S(O)}_n\text{R}^a$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}^a\text{)}_2$, $\text{S(O)}_2\text{NH(R}^a\text{)}$, $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, OR^a o R^a . En otro aspecto, la base no es uracilo. En otro aspecto, la base no es citosina.

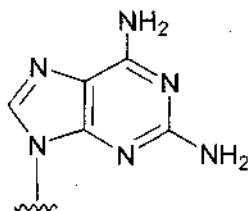
- 5 En otro aspecto de la presente realización, R1 es H. En otro aspecto de la presente realización, R1 es CH₃. En otro aspecto de esta realización, R² es F. En otro aspecto de esta realización, R² es OH. En otro aspecto de la presente realización, R²² es OH. En otro aspecto de la presente realización, cada R² y R²² es OH. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es H. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es CH₃. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es etinilo. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es CN. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es alquinilo (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es y el otro de R^c o R^d es CH₃. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, la base es



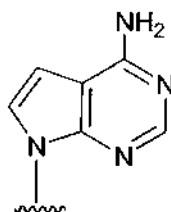
En otro aspecto de la presente realización, la base es



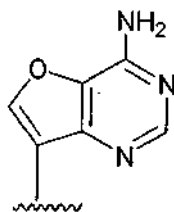
- 15 En otro aspecto de la presente realización, la base es



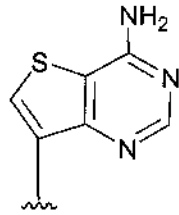
En otro aspecto de la presente realización, la base es



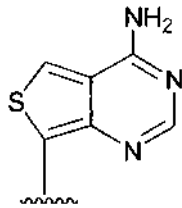
- 20 En otro aspecto de la presente realización, la base es



En otro aspecto de la presente realización, la base es

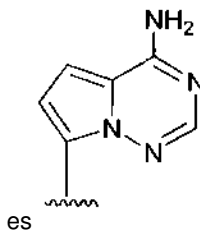


En otro aspecto de la presente realización, la base es

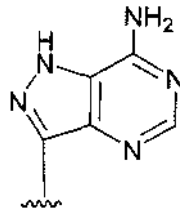


5

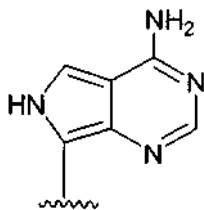
En otro aspecto de la presente realización, la base es



10 En otro aspecto de la presente realización, la base es

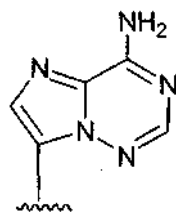


En otro aspecto de la presente realización, la base es

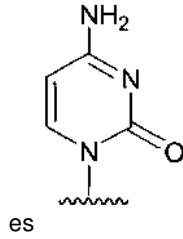


15

En otro aspecto de la presente realización, la base es

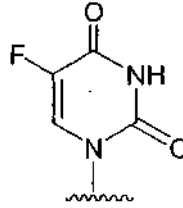


En otro aspecto de la presente realización, la base

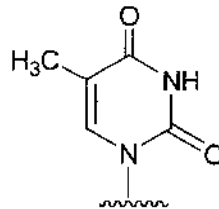


En otro aspecto de la presente realización, la base es

5

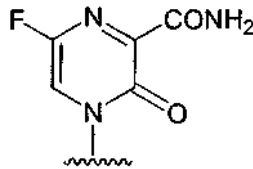


En otro aspecto de la presente realización, la base es

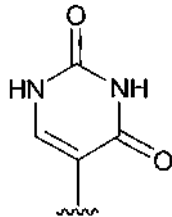


10

En otro aspecto de la presente realización, la base es

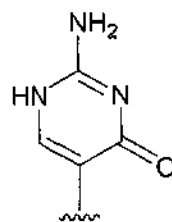


En otro aspecto de la presente realización, la base es



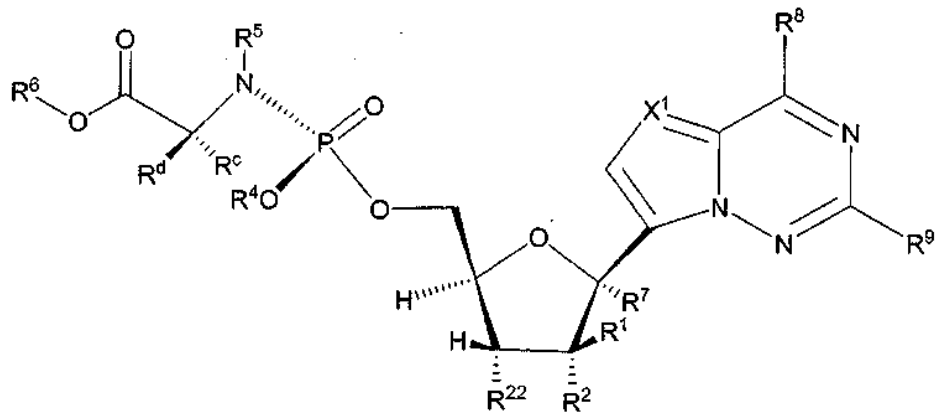
15

En otro aspecto de la presente realización, la base es

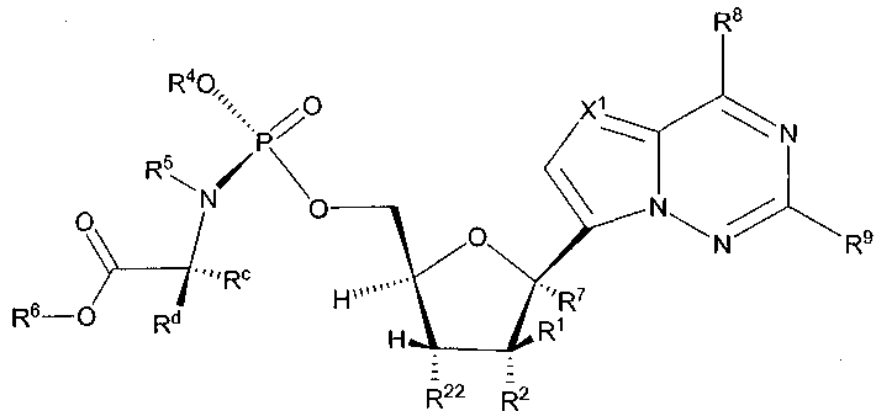


20

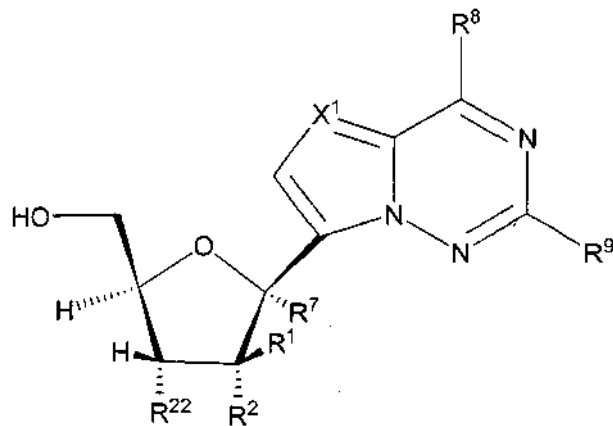
En otra realización del método para preparar un compuesto de fórmula Ia o Ib o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula Ia es la Fórmula VIa, la Fórmula Ib es la Fórmula VIb y la Fórmula II es la Fórmula VII:



Fórmula VIa



Fórmula VIb



Fórmula VII

en la que:

- 5 cada R¹ es independientemente H, halógeno, alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, alquenoilo (C₂-C₈)
 opcionalmente sustituido o alquínilo (C₂-C₈) opcionalmente sustituido;
 cada R² es independientemente halógeno o OR¹¹;
 cada R⁵ es H;
 cada R²² es OR¹¹ y
 10 las variables restantes se definen como para las Fórmulas Ia o Ib o II o IIIa o IIIb.

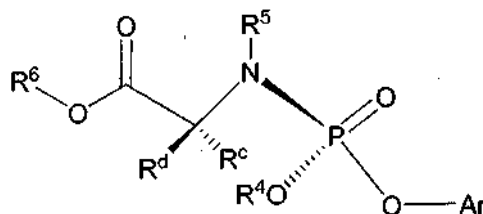
En una realización del método para la preparación de un compuesto de fórmula VIa o de fórmula VIb a partir de un
 compuesto de Fórmula VII, X¹ es CR¹⁰. En otro aspecto de esta realización, R¹⁰ es H. En otro aspecto de esta
 realización, R¹ es H. En otro aspecto de esta realización, R¹ es F. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquilo

(C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R₁ es metilo. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alqueno (C₂-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R¹ es etenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R₁ es alquino (C₂-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R¹ es etinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R² es F. En otro aspecto de esta realización, R² es OH. En otro aspecto de la presente realización, R²² es OH. En otro aspecto de esta realización, cada R² y R²² es OH. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es alquino (C₂-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es CN. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquino (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es alquino (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido.

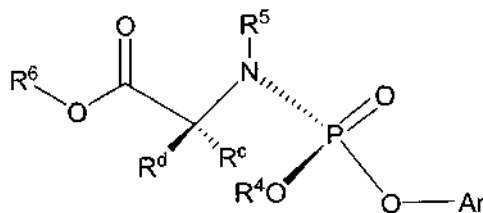
En otra realización del método para la preparación de un compuesto de fórmula VIa o Fórmula VIb a partir de un compuesto de la Fórmula VII, X¹ es CH, R¹ es H o CH₃ y uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta realización, R² es F. En otro aspecto de esta realización, R² es OH. En otro aspecto de la presente realización, R²² es OH. En otro aspecto de la presente realización, cada R² y R²² es OH. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es CH₃. En otro aspecto de esta realización, R⁷ es alquino (C₂-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es etinilo. En otro aspecto de la presente realización, R⁷ es CN. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁶ está opcionalmente sustituido alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es alquino (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁸ es NR¹¹R¹². En otro aspecto de la presente realización, R⁸ es OR¹¹. En otro aspecto de la presente realización, R⁸ es NH₂. En otro aspecto de la presente realización, R⁸ es OH. En otro aspecto de la presente realización, R⁹ es H. En otro aspecto de la presente realización, R⁹ es NR¹¹R¹². En otro aspecto de la presente realización, R⁹ es OR¹¹. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es NR¹¹R¹² y R⁹ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es NR¹¹R¹² y R⁹ es NR¹¹R¹².

En otra realización del método para la preparación de un compuesto de fórmula VIa o VIb Fórmula partir de un compuesto de la Fórmula VII, X¹ es CH, R¹ es H o CH₃, uno de R^c o R^d es H y R⁷ es CN. En otro aspecto de esta realización, R² es F. En otro aspecto de esta realización, R² es OH. En otro aspecto de la presente realización, R²² es OH. En otro aspecto de la presente realización, cada R² y R²² es OH. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es y el otro de R^c o R^d es CH₃. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquino (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es alquino (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁸ es NR¹¹R¹². En otro aspecto de la presente realización, R⁸ es OR¹¹. En otro aspecto de la presente realización, R⁸ es NH₂. En otro aspecto de la presente realización, R⁸ es OH. En otro aspecto de la presente realización, R⁹ es H. En otro aspecto de la presente realización, R⁹ es NR¹¹R¹². En otro aspecto de la presente realización, R⁹ es OR¹¹. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es NR¹¹R¹² y R⁹ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es NH₂ y R⁹ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁸ es NR¹¹R¹² y R⁹ es NR¹¹R¹². En otro aspecto de la presente realización, R⁸ es NH₂ y R⁹ es NH₂. En otro aspecto de la presente realización, R⁸ es OH y R⁹ es NH₂.

En una realización, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula IIIa o fórmula IIIb



Fórmula IIIa



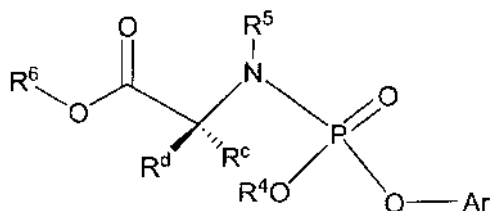
Fórmula IIIb

en la que:

5 cada R^a , R^4 o R^6 es independientemente alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterociclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo; cada R^c o R^d es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterociclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo siempre que R^c y R^d no sean los mismos;

10 cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_8), carbociclilalquilo, (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterociclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo, en el que cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_8), carbociclilalquilo, (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterociclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^4 , R^5 o R^6 está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidróxido, CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $NH(R^a)_2$, NH_2 , NO_2 , $C(O)N(R^a)_2$, $C(O)NH(R^a)$, $C(O)NH_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $OC(O)NH(R^a)$, $OC(O)NH_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, $S(O)_2NH(R^a)$, $S(O)_2NH_2$, OR^a o R^a ; y cada Ar es un arilo o heteroarilo (C_6-C_{20}) en el que dicho (arilo o heteroarilo (C_6-C_{20})) está sustituido con uno o más halógeno, NO_2 , o haloalquilo (C_1-C_8) y opcionalmente sustituido con uno o más de CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R^a ; comprendiendo dicho método:

20 (d) proporcionar un compuesto diastereomérico de fórmula VIII



Fórmula VIII

y

(e) cristalizar el compuesto de fórmula VIII a partir de un disolvente adecuado, formando de este modo un diaestereómero puro de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb.

25 En una realización del método de preparación de un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R^5 es H y uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^5 es alquino (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^5 es alquilo (C_1-C_8) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^4 es alquino (C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R.

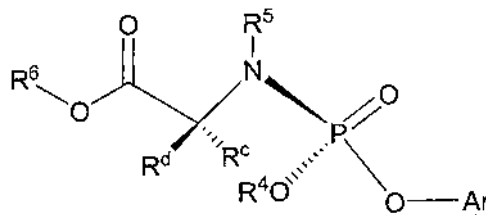
40 En otra forma de realización del método de preparación de un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R^5 es H, uno de R^c o R^d es H, R^6 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, y R^4 es arilo (C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^6 es alquilo (C_1-C_8) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^6 es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R.

50 En otra forma de realización del método de preparación de un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R^5 es H, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, R^6 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^6 es alquilo (C_1-C_8) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^6 es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es fenilo. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto

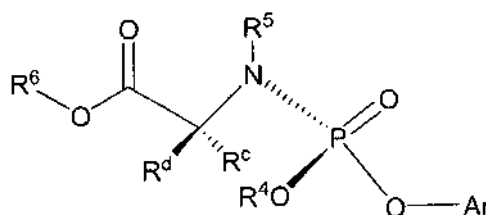
de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R.

- 5 En otra forma de realización del método de preparación de un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R⁵ es H, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH₃, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido y R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁶ es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁶ es 2-propilo. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R.
- 10
- 15 La mezcla de diastereoisómeros del compuesto de la Fórmula VIII se resuelve mediante cristalización del compuesto de la Fórmula VIII en un disolvente adecuado. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados son éter dietílico, éter dipropílico, di t-butiléter, metilt-butiléter, alcanos C₁-C₆ halogenados, un hidrocarburo C₅-C₈, tetrahidrofurano, tolueno, xileno, dioxano y similares. En otra realización, el compuesto de Fórmula IV se disuelve en un disolvente adecuado y la cristalización se induce por adición de un hidrocarburo C₅-C₈ o hidrocarburo cíclico C₅-C₈. En una realización preferida, el compuesto de la Fórmula VIII se disuelve en un disolvente de éter y la cristalización se induce mediante la adición de un hidrocarburo C₅-C₈. En una realización particularmente preferida, el compuesto de la Fórmula VIII se disuelve en éter dietílico y la cristalización se induce mediante la adición de hexano.
- 20
- 25 La mezcla de diastereoisómeros del compuesto de la Fórmula VIII se resuelve por cristalización del compuesto de la Fórmula VIII en un disolvente adecuado a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente -20 °C. Preferiblemente, la temperatura es de aproximadamente 30 °C a aproximadamente -20 °C, más preferentemente de aproximadamente la temperatura ambiente hasta -10 °C.
- 30 La mezcla de diastereoisómeros del compuesto de la Fórmula VIII se resuelve por cristalización del compuesto de la Fórmula VIII en un disolvente adecuado en el que la concentración del compuesto de la Fórmula VIII en solución es de aproximadamente 25 g a aproximadamente 1.000 g por litro de disolvente. Más normalmente, la concentración del compuesto de la Fórmula VIII es de aproximadamente 50 a 500 g por litro de disolvente.
- 35 La resolución de la mezcla de diastereoisómeros del compuesto de la Fórmula VIII por cristalización puede ser estimulada por la adición de cristales de siembra del diastereómero puro. Los cristales de siembra de diastereómeros puros se pueden obtener a través de la purificación de la mezcla de diastereoisómeros del compuesto de la Fórmula VIII por cromatografía líquida, cromatografía líquida quiral, cromatografía líquida de alta presión, o cromatografía líquida de alta presión quiral, tal como mediante los métodos no limitantes descritos en el presente documento.
- 40 Normalmente, la cristalización de la mezcla de diastereoisómeros del compuesto de la Fórmula VIII produce una mezcla de diastereómeros que contiene al menos 60 % de un solo diastereómero. Más normalmente, la mezcla producida contiene al menos 70 % de un diastereómero individual, más normalmente, al menos el 80 % de un único diastereómero, preferentemente al menos 90 % de un diastereómero individual, y más preferentemente al menos el 95 % de un solo diastereómero. Se puede obtener mayor pureza diastereomérica, por ejemplo al menos una pureza diastereomérica del 99 %, mediante una o más cristalizaciones posteriores. El rendimiento de material cristalino a partir de una única cristalización es normalmente de aproximadamente 10 a 45 %, más normalmente de aproximadamente 20-35 %.
- 45

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb

o una sal o éster del mismo.

5 en la que:

cada R^a , R^4 o R^6 es independientemente alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino, carbociclilo (C_3-C_8), carbocicliclilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterocicliclilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo;

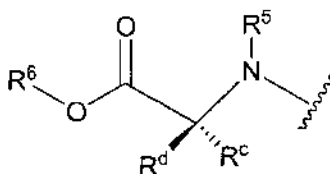
10 cada R^c o R^d es independientemente alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino, carbociclilo (C_3-C_8), carbocicliclilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterocicliclilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo, siempre que R^c y R^d no sean iguales;

cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbocicliclilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterocicliclilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo,

15 en el que cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbocicliclilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterocicliclilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^4 , R^5 o R^6 está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxí, CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $NH(R^a)_2$, NH_2 , NO_2 , $C(O)N(R^a)_2$, $C(O)NH(R^a)$, $C(O)NH_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $OC(O)NH(R^a)$, $OC(O)NH_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, $S(O)_2NH(R^a)$, $S(O)_2NH_2$, OR^a o R^a ; y

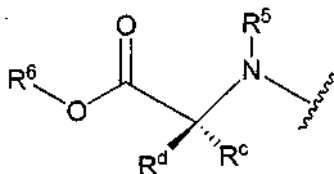
20 Cada Ar es un arilo o heteroarilo (C_6-C_{20}) en el que dicho (arilo o heteroarilo (C_6-C_{20})) está sustituido con uno o más halógeno, NO_2 , o haloalquilo (C_1-C_8) y opcionalmente sustituido con uno o más de CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R^4 .

25 En otra realización del método de preparación de un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R^5 es H y uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^6 es alquino (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^6 es alquilo (C_1-C_8) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^4 es alquino (C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R. En otro aspecto de esta realización, el resto



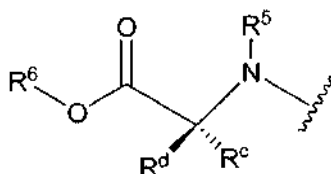
de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb comprende un éster unido a nitrógeno de un α -aminoácido de origen natural.

5 En otra forma de realización del compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R⁵ es H, uno de R^c o R^d es H, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, y R⁴ es arilo (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es y el otro de R^c o R^d es CH₃. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁶ es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R. En otro aspecto de esta realización, el resto



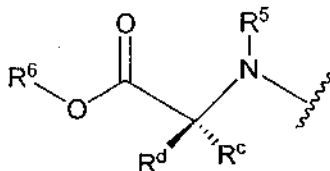
de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb comprende un éster unido a nitrógeno de un α -aminoácido de origen natural.

15 En otra forma de realización del un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R⁵ es H, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido y R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es y el otro de R^c o R^d es CH₃. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁶ es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R. En otro aspecto de esta realización, el resto



25 de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb comprende un éster unido a nitrógeno de un α -aminoácido de origen natural.

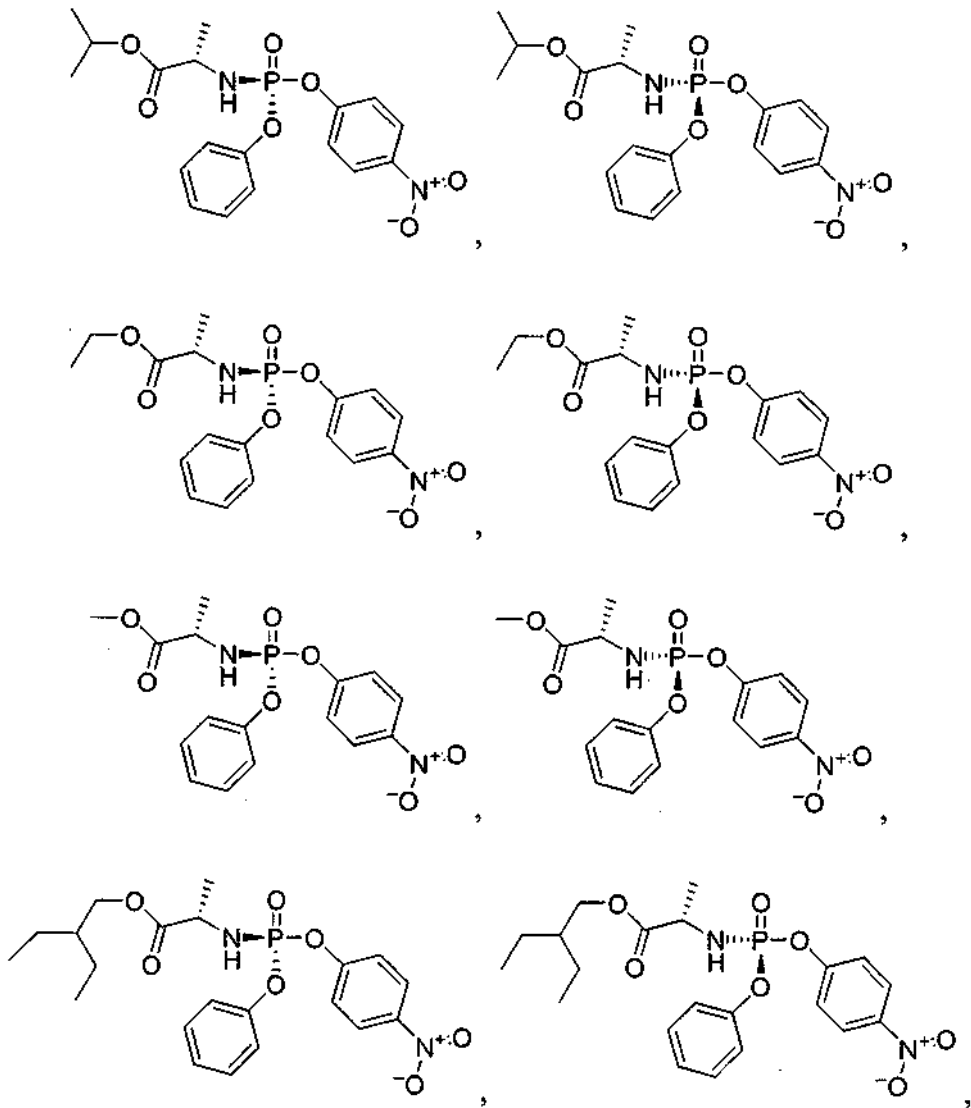
30 En otra forma de realización del compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R⁵ es H, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH₃, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido y R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁶ es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁵ es 2-propilo. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R. En otro aspecto de esta realización, el resto

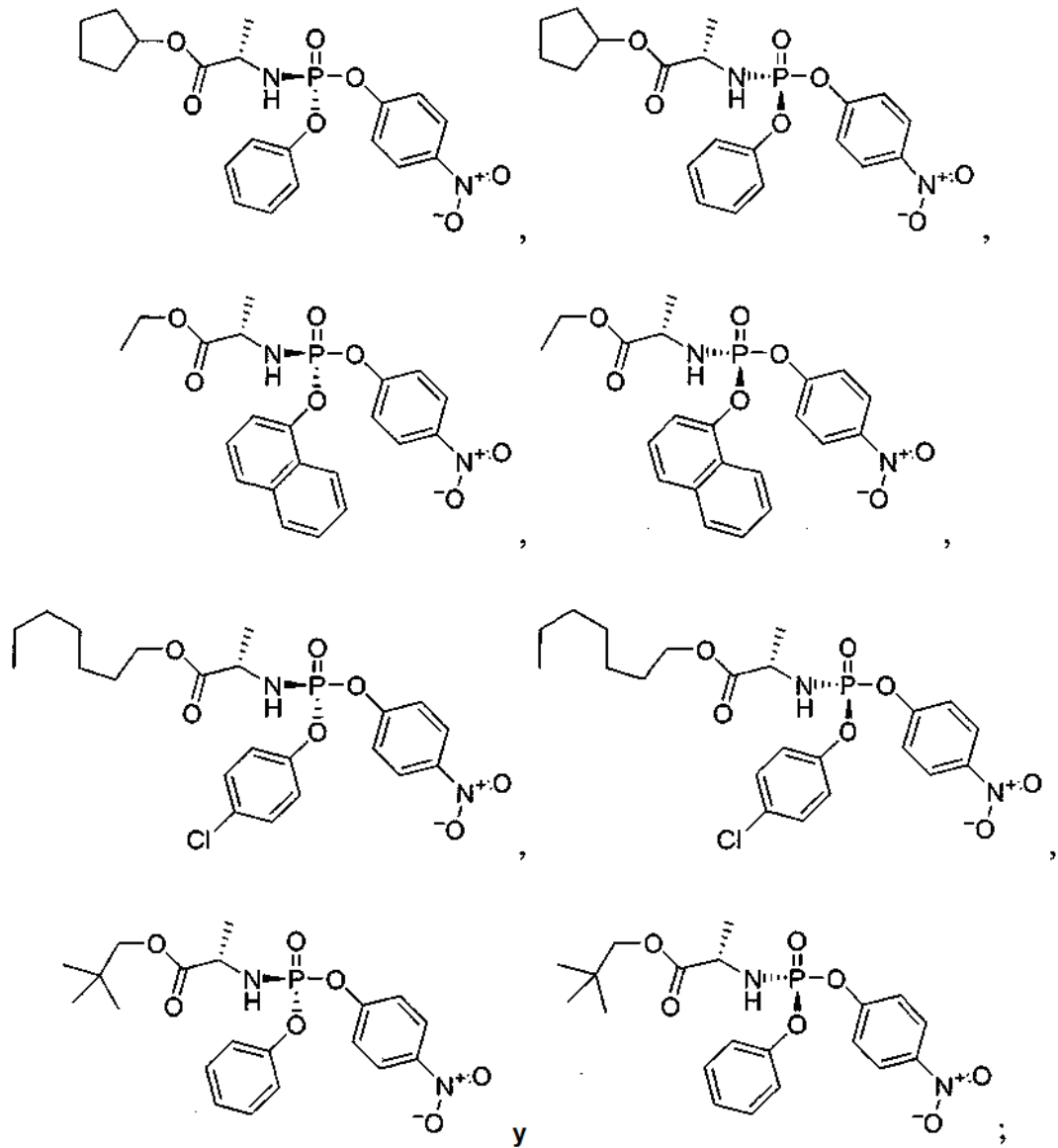


de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb comprende un éster unido a nitrógeno de un α -aminoácido de origen natural.

40

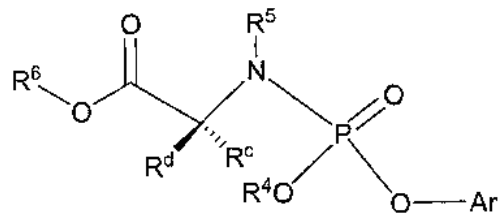
En otra realización, se proporcionan son compuestos de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb seleccionados del grupo que consiste en:





o sales o ésteres de los mismos.

En una realización, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula VIII



Fórmula VIII

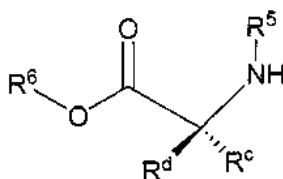
5 en la que

10 cada R^a, R^d o R⁶ es independientemente alquilo (C₁-C₈), alqueniilo (C₂-C₈), alquinilo, carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo;

cada R^c o R^d es independientemente alquilo (C_1-C_8), alquenido (C_2-C_8), alquinilo, carbociclilo (C_3-C_8), carbocicliclilalquilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterocicliclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo, siempre que R^c y R^d no sean iguales;

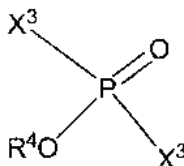
cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbocicliclilalquilo, (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterocicliclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo, en el que cada alquilo (C_1-C_8), alquenido (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbocicliclilalquilo, (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterocicliclilalquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclilo (C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^4 , R^5 o R^6 está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $NH(R^a)_2$, NH_2 , NO_2 , $C(O)N(R^a)_2$, $C(O)NH(R^a)$, $C(O)NH_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $OC(O)NH(R^a)$, $OC(O)NH_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, $S(O)_2NH(R^a)$, $S(O)_2NH_2$, OR^a o R^a ; y cada Ar es un arilo o heteroarilo (C_6-C_{20}) en el que dicho (arilo o heteroarilo (C_6-C_{20})) está sustituido con uno o más halógeno, NO_2 , o haloalquilo (C_1-C_8) y opcionalmente sustituido con uno o más de CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R^4 ; comprendiendo dicho método:

(f) proporcionar un éster de aminoácido químicamente puro de fórmula IX o una sal del mismo



Fórmula IX

(g) tratar el compuesto de la Fórmula IX con un compuesto de la Fórmula X en presencia de una base



Fórmula X

en la que cada X^3 es halógeno; y

(h) tratar la mezcla resultante con $ArOH$; formando de este modo un compuesto de fórmula VIII.

Normalmente, el aminoácido quiralmente puro de fórmula IX o una sal del mismo se disuelve o suspende en un disolvente no nucleófilo adecuado. Disolventes no nucleófilos no limitantes incluyen haloalcanos, por ejemplo, cloruro de metileno, dicloroetano y éteres, por ejemplo, dioxano, tetrahydrofurano y glimas. Normalmente, la suspensión o solución contiene de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 moles del compuesto de la Fórmula IX por litro de disolvente.

La suspensión o solución del aminoácido quiralmente puro de fórmula IX se trata con un compuesto de fórmula X. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente -20 a aproximadamente 60 °C. La relación molar del compuesto de Fórmula IX en el compuesto de la Fórmula X es de aproximadamente 1: 2 a aproximadamente 2: 1, preferentemente de aproximadamente 1: 1. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base no nucleófila. Los ejemplos no limitantes de bases no nucleófilas son aminas terciarias, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y trietilamina; hidruros de metales, por ejemplo, LiH , NaH y CaH_2 ; y heterociclos que contienen nitrógeno, por ejemplo, piridina y dimetilaminopiridina. En una realización preferida, la base es una amina terciaria tal como trietilamina. Cuando el compuesto de la Fórmula IX es una sal de un ácido monoprótico, la relación molar entre la base y el compuesto de la Fórmula IX es normalmente de aproximadamente 2: 1. Si el compuesto de la Fórmula IX es una base libre, la relación molar entre la base y el compuesto de la Fórmula IX es de aproximadamente 1: 1.

La reacción del compuesto de la Fórmula IX con el compuesto de la Fórmula X puede ser seguido de muchos medios convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Tales medios incluyen la cromatografía en capa fina y HPLC. Cuando se completa la reacción entre el compuesto de Fórmula IX y el compuesto de la Fórmula X, la reacción se trata con un compuesto fenólico de $ArOH$ en el que Ar se define como en el presente documento. La relación molar entre el compuesto de Fórmula X y el $ArOH$ es de aproximadamente 1,1: 1 a aproximadamente 1: 1,1, preferentemente de aproximadamente 1: 1. Después de la adición de $ArOH$, se requiere base adicional, normalmente base suficiente para neutralizar el ácido generado en la reacción. Normalmente, la base adicional es una base no nucleófila tal como se ha

descrito en lo que antecede.

El compuesto de la Fórmula VIII se aísla por medios convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la sal formada en la reacción puede precipitarse en la mezcla de reacción y el compuesto de la Fórmula VIII se aísla mediante evaporación del disolvente seguida de cristalización o cromatografía.

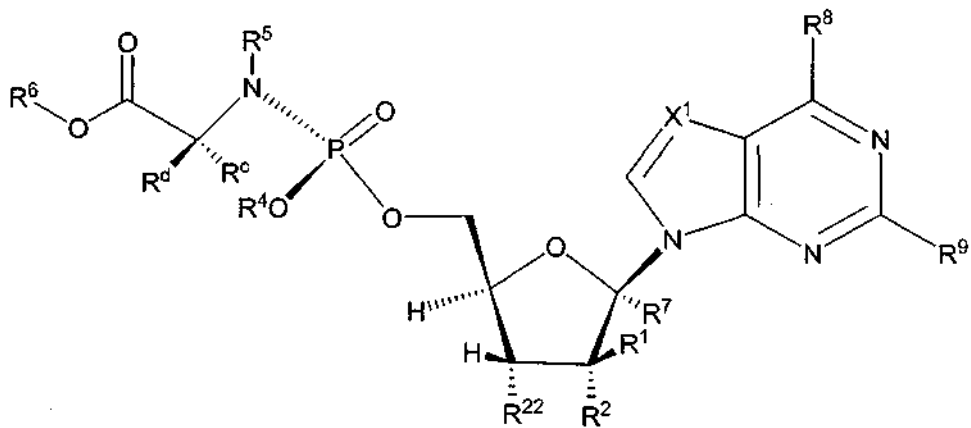
En una realización del método de preparación de un compuesto de Fórmula VIII, R⁵ es H y uno de R^c o R^a es H. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es y el otro de R^c o R^d es CH₃. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquinilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁴ es alquinilo (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de fórmula IX o una sal del mismo es un éster de un α-aminoácido de origen natural.

En otra forma de realización del método de preparación de un compuesto de Fórmula VIII, R⁵ es H, uno de R^c o R^a es H, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, y R⁴ es arilo (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es y el otro de R^c o R^d es CH₃. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁶ es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de fórmula IX o una sal del mismo es un éster de un α-aminoácido de origen natural.

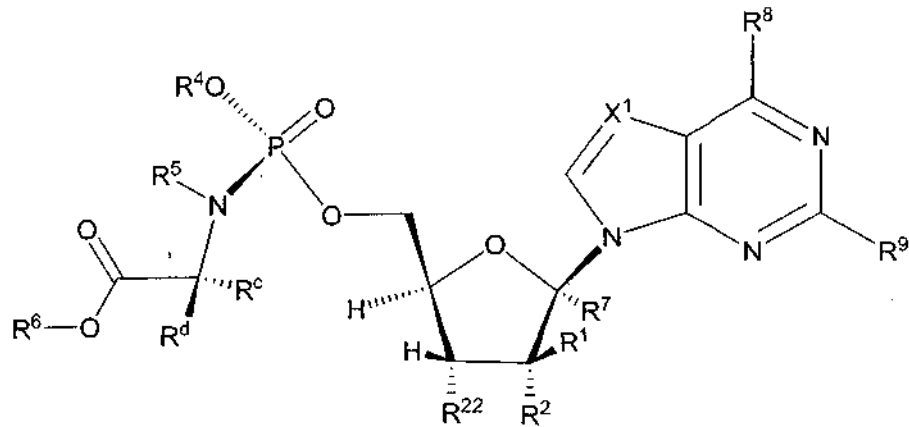
En otra forma de realización del método de preparación de un compuesto de Fórmula VIII, R⁵ es H, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido y R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es y el otro de R^c o R^d es CH₃. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁶ es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de fórmula IX o una sal del mismo es un éster de un α-aminoácido de origen natural.

En otra forma de realización del método de preparación de un compuesto de Fórmula VIII, R⁵ es H, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH₃, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido y R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es alquilo (C₁-C₈) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁶ es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R⁶ es 2-propilo. En otro aspecto de la presente realización, R⁴ es fenilo. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta realización, la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de fórmula IX o una sal del mismo es un éster de un α-aminoácido de origen natural.

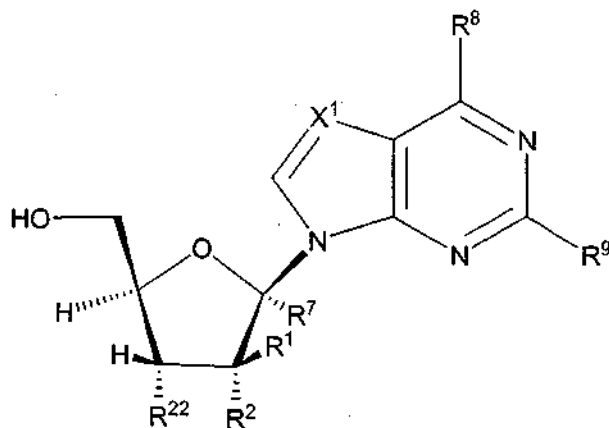
En otra realización del método para preparar un compuesto de fórmula Ia o Ib o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula Ia es la Fórmula XIa, la Fórmula Ib es la Fórmula XIb y la Fórmula II es la Fórmula XII:



Fórmula XIa



Fórmula XIb



Fórmula XII

en la que:

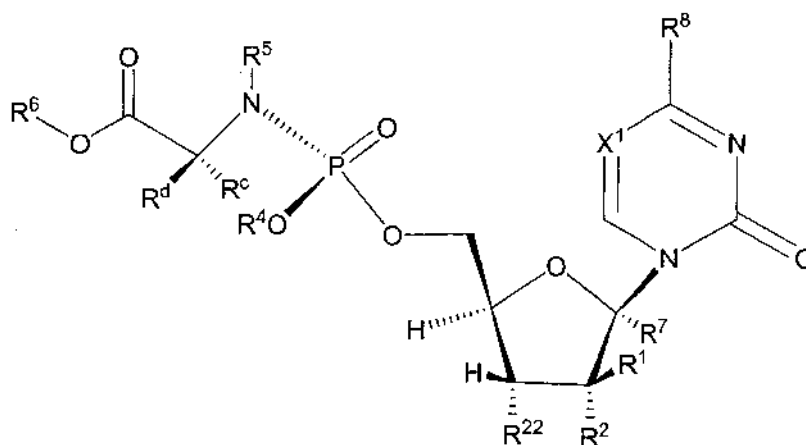
- 5 cada R^1 es independientemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_8) opcionalmente sustituido o alquino (C_2-C_8) opcionalmente sustituido;
 cada R^2 es independientemente halógeno o OR^{11} ;
 cada R^5 es H;
 cada R^{22} es OR^{11} y
 10 las variables restantes se definen como para las Fórmulas Ia o Ib o II o IIIa o IIIb.

En una realización del método para la preparación de un compuesto de fórmula XIa o de fórmula XIb a partir de un compuesto de Fórmula XII, X^1 es CR^{10} . En otro aspecto de esta realización, R^{10} es H. En otro aspecto de esta

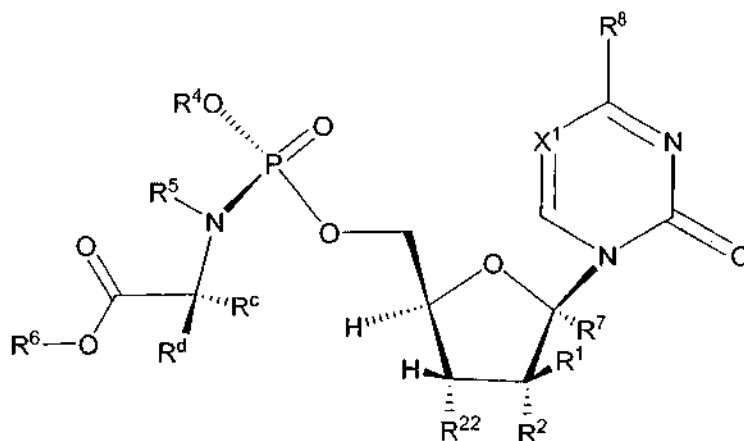
En otra realización del método para la preparación de un compuesto de fórmula XIa o Fórmula XIb a partir de un compuesto de la Fórmula XII, X^1 es N, R^1 es H o CH_3 y uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OH. En otro aspecto de la presente realización, R^{22} es OH. En otro aspecto de la presente realización, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de la presente realización, cada R^2 es F y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto de esta realización, R^7 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^7 es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^7 es alquínilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^7 es etínilo. En otro aspecto de la presente realización, R^7 es CN. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^6 es alquínilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^4 es alquínilo (C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es OR^{11} . En otro aspecto de la presente realización, R^8 es NH_2 . En otro aspecto de la presente realización, R^8 es OH. En otro aspecto de la presente realización, R^9 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de la presente realización, R^9 es OR^{11} . En otro aspecto de esta realización, R^8 es $NR^{11}R^{12}$ y R^9 es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es $NR^{11}R^{12}$ y R^9 es $NR^{11}R^{12}$.

En otra realización del método para la preparación de un compuesto de fórmula XIa o Fórmula XIb a partir de un compuesto de la Fórmula XII, X^1 es N, R^1 es H o CH_3 y uno de R^c o R^d es H y R^7 es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OH. En otro aspecto de la presente realización, R^{22} es OH. En otro aspecto de la presente realización, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de la presente realización, cada R^2 es F y R^{22} es OH. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, uno de R^c o R^d es y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^6 es alquínilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^4 es alquínilo (C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es OR^{11} . En otro aspecto de la presente realización, R^8 es NH_2 . En otro aspecto de la presente realización, R^8 es OH. En otro aspecto de la presente realización, R^9 es H. En otro aspecto de la presente realización, R^9 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de la presente realización, R^9 es OR^{11} . En otro aspecto de esta realización, R^8 es $NR^{11}R^{12}$ y R^9 es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H. En otro aspecto de esta realización, R^8 es $NR^{11}R^{12}$ y R^9 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de la presente realización, R^8 es NH_2 y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de la presente realización, R^8 es OR^{11} y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de la presente realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 .

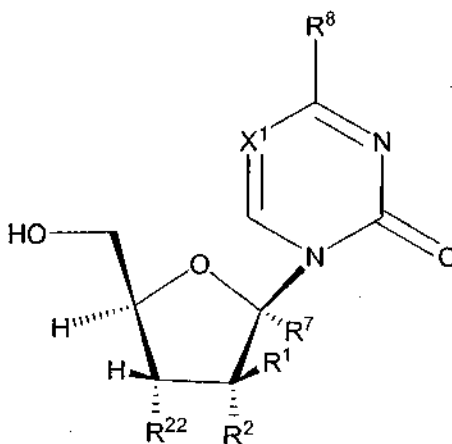
En otra realización del método para preparar un compuesto de fórmula Ia o Ib o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, la Fórmula Ia es la Fórmula XIIIa, la Fórmula Ib es la Fórmula XIIIb y la Fórmula II es la Fórmula XIV:



Fórmula XIIIa



Fórmula XIIIb



Fórmula XIV

en la que:

- 5 cada R^1 es independientemente H, halógeno, alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueno (C_2-C_8)
 opcionalmente sustituido o alquino (C_2-C_8) opcionalmente sustituido;
 cada R^2 es independientemente halógeno o OR^{11} ;
 cada R^5 es H;
 cada R^{22} es OR^{11} y
 10 las variables restantes se definen como para las Fórmulas Ia o Ib o II o IIIa o IIIb.

En una realización del método para la preparación de un compuesto de fórmula XIIIa o de fórmula XIIIb a partir de un
 compuesto de Fórmula XIV, X^1 es CR^{10} . En otro aspecto de la presente realización, R^{10} es H. En otro aspecto de la
 presente realización, R^{10} es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1
 es F. En otro aspecto de la presente realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la
 15 presente realización, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alqueno (C_2-C_8) opcionalmente
 sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^1 es etenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta
 realización, R^1 es alquino (C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^1 es etinilo
 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OH.
 En otro aspecto de la presente realización, R^{22} es OH. En otro aspecto de la presente realización, cada R^2 y R^{22} es OH.
 20 En otro aspecto de la presente realización, cada R^2 es F y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta realización, R^7 es H. En
 otro aspecto de esta realización, R^7 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^7
 es alqueno (C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la presente realización, R^7 es CN. En otro aspecto de
 esta realización, uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta realización, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d
 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^6 es alquilo (C_1-C_8) opcionalmente
 25 sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^4 es alquino (C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de la
 presente realización, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido.

En otra realización del método para la preparación de un compuesto de fórmula XIIIa o Fórmula XIIIb a partir de un
 compuesto de la Fórmula XIV, X^1 es CH, R^1 es H o CH_3 y uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta realización, R^2

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, con los siguientes términos y frases como se usan en la presente memoria descriptiva se pretende que tengan los significados siguientes:

5 Cuando en el presente documento se usan nombres comerciales, los solicitantes pretenden incluir de forma independiente el producto comercial y el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto comercial.

10 Como se utiliza en el presente documento, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de Fórmula I" significa un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Del mismo modo, con respecto a intermedios aislables, la frase "un compuesto de fórmula (número)" significa un compuesto de dicha fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 "Alquilo" es hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₈) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, entre otros, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1- propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octilo (-CH₂)₇CH₃.

25 "Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo en la que un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula parental a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, entre otros, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o OtBu) y similares.

30 "Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado con un átomo de halógeno. La porción haloalquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C₁-C₁₂) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, entre otros, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similares.

35 "Alquenilo" es un hidrocarburo de C₂-C₁₈ que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un doble enlace carbono-carbono *sp*². Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₈) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C₂-C₆). Ejemplos de grupos alquenilo adecuados entre otros, etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

40 "Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un triple enlace carbono-carbono *sp*. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C₂-C₈) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, entre otros, acetilénico (-C = CH), propargilo (-CH₂C=CH) y similares.

45 "Alquilenilo" se refiere un radical hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alcano parental. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Radicales de alquilenilo típicos incluyen, entre otros, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH₂CH₃-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

50 "Alquenileno" se refiere un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno parental. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquenileno típicos incluyen, entre otros, 1,2-etileno (-CH=CH-).

55 "Alquinileno" se refiere un radical hidrocarburo insaturado, de cadena lineal o ramificada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de los mismos o dos átomos

de carbono diferentes de un alquino parental. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquinileno típicos incluyen, entre otros, acetileno ($-C\equiv C-$), propargilo ($-CH_2C\equiv C-$) y 4-pentínulo ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$).

5 "Amino" se refiere en general a un radical de nitrógeno que puede considerarse un derivado de amoniaco, que tiene la fórmula $-N(X)_2$, en la que cada "X" es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, etc. La hibridación del nitrógeno es de aproximadamente sp^3 . Tipos no limitantes de amino incluyen $-NH_2$, $-N$ (alquilo)₂, $-NH$ (alquilo), $-N$ (carbociclilo)₂, $-NH$ (carbociclilo), $-N$ (heterociclilo)₂, $-NH$ (heterociclilo), $-N$ (arilo)₂, $-NH$ (arilo), $-N$ (alquil) (arilo), $-N$ (alquil) (heterociclilo), $-N$ (carbociclilo) (heterociclilo), $-N$ (aril) (heteroarilo), $-N$ (alquil) (heteroarilo), etc. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH$ (fenil), $-N$ (fenil)₂, $-NH$ (bencilo), $-N$ (bencilo)₂, etc. Alquilamino sustituido se refiere generalmente a grupos alquilamino, como se ha definido anteriormente, en el que al menos un alquilo sustituido, como se define en el presente documento, está unido al átomo de nitrógeno amino. Ejemplos no limitantes de alquilamino sustituido incluye $-NH$ (alquilenileno-C(O)-OH), $-NH$ (alquilenileno-C(O)-O-alquilo), $-N$ (alquilenileno C(O)-OH) ₂, $-N$ (alquilenileno-C(O)-O-alquilo)₂, etc.

20 "Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono, o de 6 a 10 átomos de carbono. Entre los grupos arilo típicos se incluyen radicales derivados de benceno, benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

25 "Arlalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido por un radical arilo. Entre los grupos arilalquilo típicos se incluyen bencilo, 2-feniletan-2-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

30 "Arlalquilenilo" se refiere a un radical alquilenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^3 está sustituido por un radical arilo. La parte arilo del arilalquilenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo divulgados en el presente documento, y la porción de alquilenilo del arilalquilenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquilenilo divulgados en el presente documento. El grupo arilalquilenilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilenilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

40 "Arlalquiniilo" se refiere a un radical alquiniilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp está sustituido por un radical arilo. La parte arilo del arilalquiniilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo divulgados en el presente documento, y la porción de alquiniilo del arilalquiniilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquiniilo divulgados en el presente documento. El grupo arilalquiniilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquiniilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo es de 6 a 14 átomos de carbono.

45 El término "sustituido", en referencia a alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc. por ejemplo "alquilo sustituido", "alquilenilo sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" significa, a menos que se indique lo contrario, alquilo, alquilenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo, respectivamente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno independientemente reemplazados con un sustituyente que no es hidrógeno. Sustituyentes típicos incluyen, entre otros, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, en los que cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo o un grupo protector o resto profármaco. Los grupos alquilenilo, alquilenilo y alquiniilo también pueden estar sustituidos de forma similar. A menos que se indique lo contrario, cuando el término "sustituido" se utiliza junto con grupos tales como arilalquilo, que tienen dos o más restos capaces de sustitución, los sustituyentes pueden estar unidos al resto arilo, el resto alquilo, o ambos.

60 El término "profármaco" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, es decir el ingrediente activo, como resultado de reacción(es) química(s) espontánea(s), reacción(es) química(s) catalizadas por enzimas, fotólisis y/o reacción(es) química(s) metabólica(s). Por tanto, un profármaco es un análogo modificado covalentemente o la forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

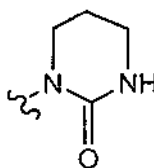
65 Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de Fórmula I-XIV deben seleccionarse con el fin de proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un

compuesto farmacéuticamente útil que se puede formular en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que los compuestos de Fórmula I-XIV que tienen dicha estabilidad entran dentro del alcance de la presente invención.

5 "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de carbono se han sustituido por un heteroátomo, tal como, O, N, o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula parental está sustituido con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH₃, etc.), una amina (por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH₃). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula parental está sustituido por un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un éter de alquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), una amina de alquilo (por ejemplo, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, etc.), o un éter tioalquilo (por ejemplo, -CH₂-S-CH₃). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo está sustituido por un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-OH), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, -CH₂NH₂) o un grupo tiol alquilo (por ejemplo, -CH₂CH₂-SH). Por ejemplo, un grupo heteroalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C₁-C₆ significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

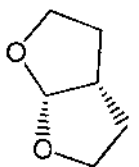
20 "Heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en la presente memoria descriptiva incluye, a modo de ejemplo y sin limitaciones, estos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (WA Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1,3,4,6,7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una forma de realización específica de la invención, "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se ha definido en la presente memoria descriptiva, en la que uno o más átomos de carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) se han sustituido con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluye anillos saturados, anillos parcialmente insaturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes divulgados en el presente documento incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:

30



Ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitaciones, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo de azufre oxidado, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidrozilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiacinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiacinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1 H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo y bis-tetrahidrofuranilo:

45



50 A modo de ejemplo y sin limitaciones, los heterociclos unidos a carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, en la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina. Todavía más habitualmente, los heterociclos unidos a

carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

5 A modo de ejemplo y sin limitaciones, los heterociclos unidos a nitrógeno están unidos en la posición 1 de un grupo aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperacina, indol, indolita, 1H-indazol, la posición 2 de un grupo isoindol o isoindolina, en la posición 4 de un grupo morfina y la posición 9 de un grupo carbazol o β -carbolina. Todavía más habitualmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

15 "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilo-alquileno). Grupos heterociclilo alquilo típicos incluyen, entre otros, heterociclilo- CH_2 , 2-(heterociclilo) etan-1-ilo, y similares, en los que la porción de "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluyendo los descritos en *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquilo de los grupos alquilo heterociclilo por medio de un enlace carbono-carbono o de un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de heterociclilalquilos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno y / o nitrógeno tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno, y / o nitrógeno tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridililmetilo, pirimidilmetilo, piracinilmetilo, etc.

30 "Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , está sustituido por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilo-alquenileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, y la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo divulgados en el presente documento. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquenilo de los grupos alquenilo heterociclilo por medio de un enlace carbono-carbono o de un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquenilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono.

40 "Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , está sustituido por un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilo-alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en el presente documento, incluyendo los descritos en *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, y la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo divulgados en el presente documento. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquinilo de los grupos alquinilo heterociclilo por medio de un enlace carbono-carbono o de un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo es de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono.

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

60 El término base "purina" o "pirimidina" comprende, entre otras, adenina, N^6 -alquilpurinas, N^6 -acilpurinas (en las que acilo es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo, o arilalquilo), N^6 -bencilpurina, N^6 -halopurina, N^6 -vinilpurina, purina N^6 -acetilénica, N^6 -acil purina, N^6 -hidroxialquil purina, N^6 -alilaminopurina, N^6 -tioalil purina, N^2 -alquilpurinas, N^2 -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^5 -alquilpirimidinas, C^5 -bencilpirimidinas, C^5 -halopirimidinas, C^5 -vinilpirimidina, pirimidina C^5 -acetilénica, C^5 -acil pirimidina, C^5 -hidroxialquil purina, C^5 -amidopirimidina, C^5 -cianopirimidina, C^5 -5-yodopirimidina, C^6 -yodo-pirimidina, C^5 -Br-vinil pirimidina, C^6 -Br-Vinil pirimidina, C^5 -nitro-pirimidina, C^5 -amino-pirimidina, N^2 -alquilpurinas, N^2 -alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina

incluyen, entre otras, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina, y 6-cloropurina. Bases purinas adicionales no clásicas incluyen pirrolo[1,2-f] [1,2,4]triazinas, imidazo[1,5-f] [1,2,4]triazinas, imidazo[1,2-f] [1.2.4] triazinas, y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinas, todas las cuales están opcionalmente sustituidas. Las bases purinas y pirimidinas de la fórmula II están unidas al azúcar ribosa, o a un análogo de la misma, a través de un átomo de nitrógeno o átomo de carbono de la base. Grupos de oxígeno y nitrógeno funcionales en la base pueden protegerse según sea necesario o se desee. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen, entre otros, trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, y t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, y grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

10 "Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en forma de un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono en forma de un biciclo y de hasta a aproximadamente 20 átomos de carbono en forma de un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos de anillo, todavía más habitualmente 5 o 6 átomos de anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de carbono, por ejemplo dispuestos en forma de un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos en forma de un sistema biciclo [5,6] o [6,6] o anillos condensados en espiro. Ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y fenilo. Ejemplos no limitantes de carbociclos biciclo incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno, y decalina.

20 "Carbociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se sustituye por un radical carbociclilo tal como se describe en el presente documento. Ejemplos típicos, pero no limitantes, de grupos carbociclilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclohexilmetilo.

25 "Arlheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno (que puede estar unido o bien a un átomo de carbono o a un heteroátomo) ha sido sustituido por un grupo arilo como se define en el presente documento. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, a condición de que el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener las fórmulas generales -alquileo-O-arilo, -alquileo-O-alquileo-arilo, -alquileo-NH-arilo, -alquileo-NH-alquileo-arilo, S-arilo -alquileo-, -alquileo-S-alquileo-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos de alquileo en las fórmulas generales anteriores puede estar sustituido adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes definidos o ilustrados como ejemplo en el presente documento.

35 "Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, en el que un átomo de hidrógeno ha sido sustituido con un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilalquilo incluyen CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzo- tioenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-caxbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

La expresión "opcionalmente sustituido", en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I-XIV (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto en el que todos los sustituyentes son hidrógeno o en el que uno o más de los hidrógenos del resto pueden estar sustituidos por sustituyentes tales como los enumerados en la definición de "sustituido".

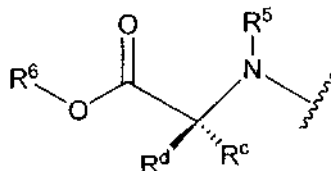
El término "opcionalmente reemplazado", en referencia a un resto particular del compuesto de Fórmula I-XIV (por ejemplo, los átomos de carbono de dicho alquilo (C₁-C₈) puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S-, o -NR^a-) significa que uno o más de los grupos metileno del alquilo (C₁-C₈) pueden estar reemplazados por 0, 1, 2, o más de los grupos especificados (por ejemplo, -O-, -S-, o -NR^a-).

La expresión "átomo(s) de carbono no terminal(es)" en referencia a un resto alquilo, alqueno, alquino, alquileo, alquilenilo, alquilenilo se refiere a los átomos de carbono en el resto que intervienen entre el primer átomo de carbono del resto y el último átomo de carbono en el resto. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, en el resto alquilo-CH₂(C⁴)H₂(C⁴)H₂CH₃ o el resto alquileo -CH₂(C⁴)H₂(C⁴)H₂CH₂- los átomos C * se considerará que son los átomos de carbono no terminales.

"Enlazador" o "enlace" se refiere a un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los enlazadores incluyen unidades repetitivas de alquiloxi (por ejemplo, polietileno, PEG, polimetileno) y alquilamino (por ejemplo, polietilenoamino, Jeffamine™); y éster diácido y amidas, incluidos succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

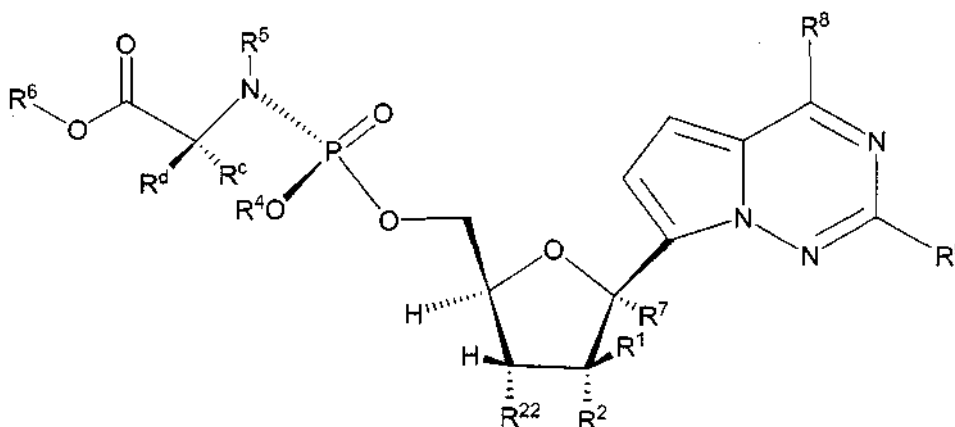
Los términos tales como "unido a oxígeno", "unido a nitrógeno", "unido a carbono", "unido a azufre", o "unido a fósforo" significan que si se puede formar un enlace entre dos restos mediante el uso de más de un tipo de átomo en un resto, el enlace formado entre los restos es a través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido unido a nitrógeno estaría unido a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en lugar de a través de un átomo de oxígeno o de carbono del aminoácido.

Algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I-XIV comprenden el resto

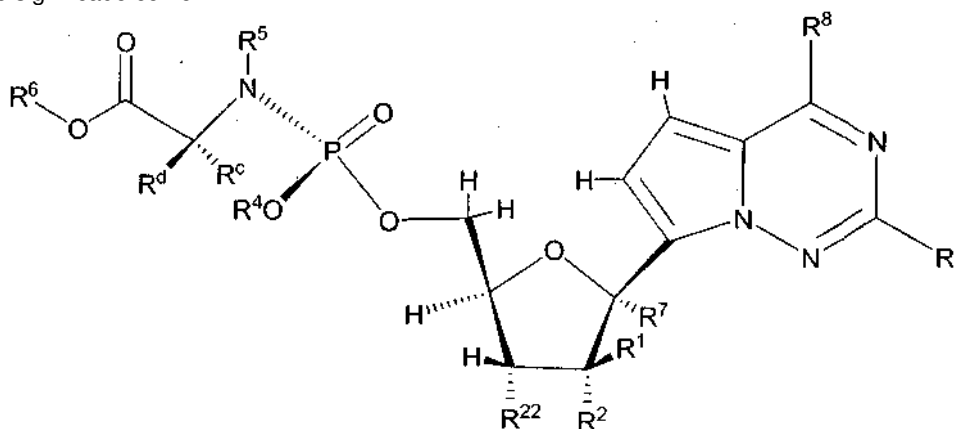


que puede comprender un radical de un éster unido a nitrógeno de un α -aminoácido de origen natural. Ejemplos de aminoácidos de origen natural incluyen isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, prolina, selenocisteína, serina, tirosina, arginina, histidina, ornitina y taurina. Los ésteres de estos aminoácidos comprenden cualquiera de los descritos para el sustituyente R^6 , en particular aquellos en los que R^6 es alquilo (C_1 - C_8) opcionalmente sustituido.

A menos se especifique lo contrario, los átomos de carbono de los compuestos de Fórmula I-XIV están destinados a tener una valencia de cuatro. En algunas representaciones de la estructura química en la que los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, debe asumirse que los sustituyentes de carbono restantes necesarios para proporcionar una valencia de cuatro son hidrógeno. Por ejemplo,



tiene el mismo significado como



"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como intermedio en la síntesis de la sustancia fármaco parental. Química de grupos protectores y estrategias para la protección / desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase: Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos

protectores a menudo se utilizan para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales para ayudar a la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo formación y rotura de enlaces químicos de un modo ordenado y planificado. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tales como la polaridad, la lipofilia (hidrofobia) y otras propiedades que se pueden medir con herramientas analíticas habituales. Los productos intermedios químicamente protegidos pueden ser, ellos mismos, biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos pueden también exhibir propiedades alteradas y en algunos casos optimizadas, *in vitro* e *in vivo*, tales como el paso a través de membranas celulares y la resistencia a la degradación o secuestro enzimático. En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos pretendidos pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco parental en un profármaco, de modo que el fármaco parental se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Dado que los profármacos activos pueden absorberse con más eficacia que el fármaco parental, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco parental. Los grupos protectores se eliminan *in vitro*, en el caso de los productos intermedios químicos, o *in vivo* en el caso de los profármacos. Con los productos intermedios químicos no es particularmente importante que los productos resultantes tras la desprotección, por ejemplo alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque, en general, es más deseable que los productos sean farmacológicamente inocuos.

“Resto de profármaco” significa un grupo funcional que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, escisión enzimática, o mediante algún otro procedimiento (Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pág. 113-191). Enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármacos de fosfonato de la invención incluyen, entre otros, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos de profármaco pueden servir para potenciar la solubilidad, la absorción y la lipofiliencia para optimizar la liberación, biodisponibilidad y eficacia del fármaco. Un resto profármaco puede incluir un metabolito activo o el propio fármaco.

El grupo fosfato puede ser un resto profármaco fosfato. El resto profármaco puede ser sensible a la hidrólisis. Como alternativa, el resto profármaco puede ser sensible a escisión enzimática, tal como un grupo éster lactato o éster fosfonoamidado.

Cabe destacar que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de la Fórmula I-IV y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son abarcados por la presente invención. Todas las mezclas de tales enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de Fórmula I-XIV y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma de diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Como se usa aquí, el polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede ser el resultado de diferencias en el empaquetamiento en cristal (polimorfismo del empaquetamiento) de diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en el presente documento, el pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a las diferencias en el empaquetamiento en cristal (pseudopolimorfismo del empaquetamiento) o debido a las diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformeros de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de Fórmula I-IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de Fórmula I-XIV y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir en forma de un sólido amorfo. Como se usa en el presente documento, un sólido amorfo es un sólido en el que no hay ninguna orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica también cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Se pueden usar aditivos, incluidos los disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Fórmula I-IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de Fórmula I-XIV están presentes en un grado recursivo. En este contexto, “sustituyente recursivo” significa que un sustituyente puede citar otro ejemplo de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de tales sustituyentes, teóricamente, un gran número de compuestos puede estar presente en cualquier realización dada. Un experto ordinario en la técnica de la química medicinal entiende que el número total de tales sustituyentes está limitado razonablemente por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Tales propiedades incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, propiedades físicas tales como el peso molecular, la solubilidad o el log P, las propiedades de aplicación tales como la actividad contra el objetivo pretendido, y las propiedades prácticas, tales como la facilidad de síntesis. Los sustituyentes recursivos son un aspecto pretendido de la invención. Un experto ordinario en la técnica de la química medicinal entiende la versatilidad de tales sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos están presentes en una forma de realización de la invención, pueden citar otra caso de sí mismos, 0, 1,2, 3, o 4 veces.

El modificador “aproximadamente” usado en relación con una cantidad incluye el valor indicado y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad concreta).

5 Cualquier referencia a cualquiera de los compuestos de la invención descritos en el presente documento también incluye una referencia a su sal fisiológicamente aceptable. Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base adecuada. Tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un metal alcalino-térreo (por ejemplo, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺² y Mg⁺²), amoniaco y NRa⁴⁺ (en el que Ra es como se define en el presente documento). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina y similares; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales, por ejemplo, cloro, bromo, y yodo. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na⁺ and NRa⁴⁺.

20 Para uso terapéutico, las sales de ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, *es decir* serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. No obstante, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden encontrar utilidad en, por ejemplo, la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, sean o no una forma derivada de un ácido o base fisiológicamente aceptables, entran dentro del alcance de la presente invención.

25 Por último, se debe entender que las composiciones de la presente memoria descriptiva comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

30 Los compuestos de la invención, ilustrados por la fórmula I-XIV, tienen centros quirales, por ejemplo átomos quirales de carbono o fósforo. Por ejemplo, los átomos de fósforo de la fórmula I-XIV pueden ser quirales debido a que tienen cuatro sustituyentes diferentes. Por tanto, los compuestos de la invención incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diaestereómeros y atropoisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales evidentes a partir de las representaciones se proporcionan en forma de los isómeros quirales o mezclas racémicas. Las mezclas tanto racémicas como diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus parejas enantioméricas o diaestereoméricas, entran todas ellas dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales sustancialmente ópticamente puros mediante técnicas bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diaestereoméricas formadas con auxiliares ópticamente activos, por ejemplo ácidos o bases, seguido por conversión de nuevo en las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza por medio de reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero adecuado del material de partida deseado.

45 El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de superposición de la pareja imagen especular, mientras que el término “aquiral” se refiere a moléculas que se pueden superponer sobre su pareja imagen especular.

50 El término “estereoisómeros” se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

55 “Diaestereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son especulares unas de otras. Los diaestereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, reactividades y propiedades biológicas. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I-XIV pueden tener un átomo de fósforo quiral cuando el fósforo tiene cuatro sustituyentes diferentes, por ejemplo, la Fórmula XIV, en la que la quiralidad es *R* o *S*. Cuando R^c y R^d del aminoácido del fosforamido de Fórmula IV son diferentes, hay dos centros de quiralidad en la molécula conducen a posibles mezclas diastereoméricas de los compuestos, por ejemplo, los isómeros *R, S*; *S, R*; *S, S* y *R, R*. Las mezclas de diaestereómeros se pueden separar mediante procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis, cristalización y cromatografía. Los diastereómeros pueden tener diferentes características físicas tales como, entre otras, solubilidad, estabildades químicas y cristalinidad y también pueden tener diferentes propiedades biológicas tales como, entre otras, la estabilidad enzimática, la absorción y la estabilidad metabólica.

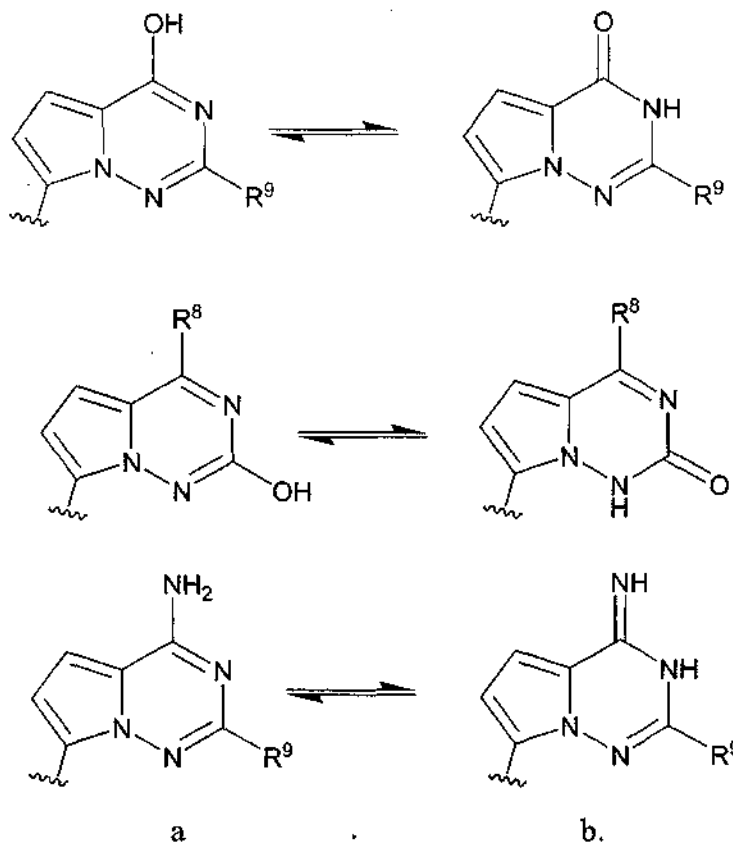
65 “Enantiómeros” se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes especulares superponibles uno de otro.

Las definiciones estereoquímicas y consensos usados en la presente memoria descriptiva generalmente siguen las indicaciones de S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo se usan los prefijos D y L o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l, D y L o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando S, (-) o l que el compuesto es levorotatorio, mientras que un compuesto con R, (+), o d como prefijo es dextrorotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos a excepción de que son imágenes especulares uno de otro. Un estereoisómero específico pueden también denominarse enantiómero y una mezcla de dichos isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que se puede producir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

Siempre que un compuesto descrito en el presente documento está sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R^{2m}" o "R₁", se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas, ~~~~~ indican el sitio de unión de los enlaces covalentes a las subestructuras, grupos, restos o átomos adyacentes.

Los compuestos de la invención también se pueden existir en forma de isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque sólo se puede representar una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros eno-amina pueden existir para los sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

Un experto en la técnica reconocerá que las bases de nucleósidos tales como los nucleósidos pirrolo [1,2-f] [1,2,4] triazina pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, las estructuras (a) y (b) pueden tener formas tautoméricas equivalentes, como se muestra a continuación:



Todas las formas tautoméricas posibles de los heterociclos y las nucleobases en todas las realizaciones descritas en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de Fórmula I-XIV también incluyen moléculas que incorporan isótopos de los átomos especificados en las moléculas particulares. Ejemplos no limitantes de estos isótopos incluyen D, T, ^{14}C , ^{13}C y ^{15}N . Todas estas variaciones isotópicas de estas moléculas se proporcionan en la presente invención.

5 Ejemplos

Determinadas abreviaturas y siglas se utilizan en la descripción de los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos los entendería un experto en la técnica, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

10

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

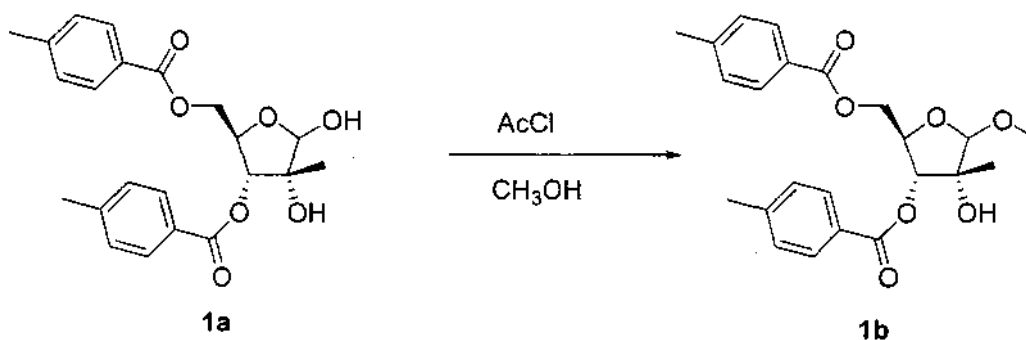
Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	Cloruro de benzoílo
CDI	carbonildiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-5
DCA	Dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTC ₁	Cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionización por electropulverización
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía de líquidos de presión alta
LDA	Diisopropilamida de litio
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	Metanol
MMTC	Cloruro de monometoxitritilo
m/z o m/e	proporción masa-carga
MH ⁺	Masa más 1
MH ⁻	Masa menos 1
MsOH	Ácido metanosulfónico
EM o em	Espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano

TMSI	yodotrimetilsilano
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	Pirofosfato de tributilamonio
TBSCI	Cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	Bicarbonato de trietilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía en capa fina
Tr	Trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoílo
ã	Partes por millón campo debajo de tetrametilsilano

Preparación de los compuestos

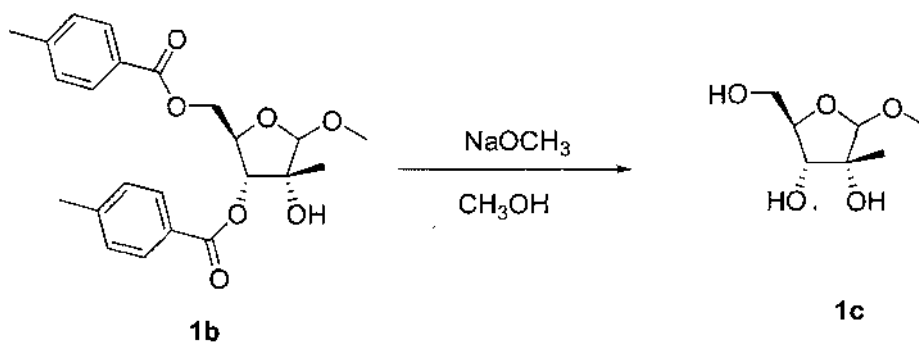
Compuesto 1a-1f

5



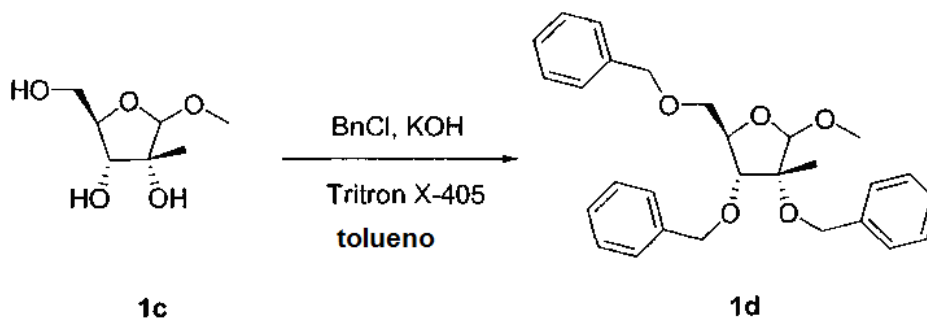
10

A una solución de **1a** (22,0 g, 54,9 mmol, preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en JOC, 2004, 6257) en metanol (300 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (22 ml) a 0 °C usando un embudo de goteo durante un período de 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró, se volvió a disolver en acetato de etilo (400 ml), se lavó con NaOH 2N enfriado con hielo y se concentró hasta sequedad, proporcionando el éter metílico crudo como un aceite **1b**. EM = 437,2 (M + Na⁺).

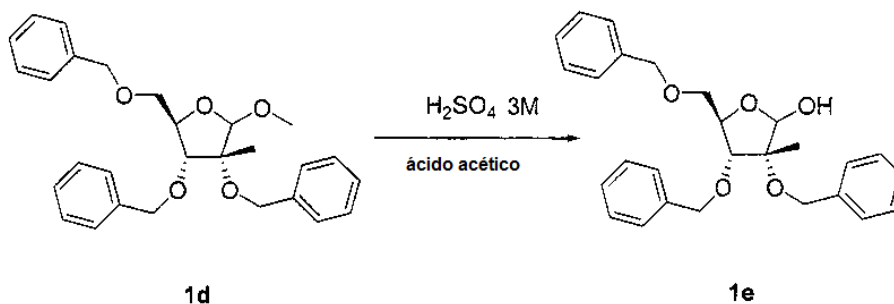


15

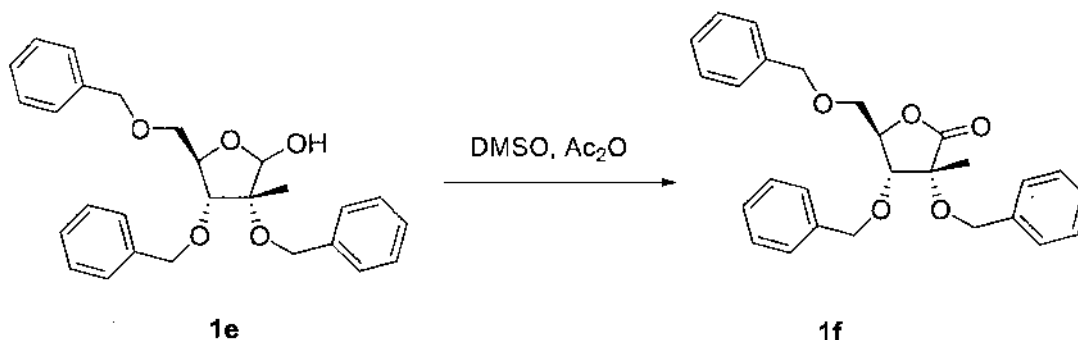
A una solución de **1b** (obtenido de la etapa anterior) en metanol (300 ml) se añadió una solución 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (20 ml, 10 mmol), y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución 4,0 N de HCl en dioxano (2,5 ml, 10 mmol). Después, la mezcla se concentró, proporcionando el **1c** crudo. EM = 201,0 (M + Na⁺).



Una mezcla de **1c** (obtenido de la etapa anterior), Triton X-405 (70 % en agua, 6,0 g), KOH al 50 % (en agua, 85 g) se calentó en tolueno (500 ml) a reflujo con una trampa de Dean-Stark unida. Después de recoger 1 hora ~25 ml de agua, se añadió cloruro de bencilo (33 g, 260 mmol) y continuó a reflujo con agitación durante 16 horas. La mezcla se enfrió después y se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (~20 % EtOAc / hexanos), proporcionando el éter metílico **1d** como un aceite (22,0 g, 89 % en tres etapas). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,3 (m, 15H), 4,5 - 4,9 (m, 7H), 4,37 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

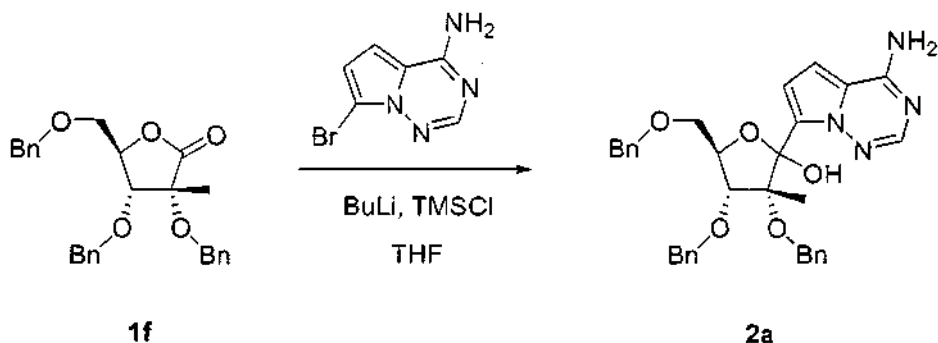


A una solución de **1d** (22,0 g, 49,0 mmol) en ácido acético (110 ml) se añadió ácido sulfúrico ~ 3 M (preparada mediante la mezcla de 4,8 g de ácido sulfúrico concentrado con 24 ml de agua) y se agitó a 70 °C durante 8 horas. La mezcla se concentró hasta un volumen de ~ 20 ml y se repartió entre acetato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



A una solución de **1e** (45 g, 104 mmol) en DMSO (135 ml) se añadió gota a gota anhídrido acético (90 ml, 815 mmol) a temperatura ambiente en argón. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y después se vertió en agua con hielo (1 l) mientras se agitaba. Una vez fundido completamente el hielo (~30 min), se añadió acetato de etilo (~500 ml). La capa orgánica se separó. Este proceso de extracción se repitió tres veces (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (~20 % EtOAc / hexanos), proporcionando **1f** como un aceite (39 g, 88 %). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,3 (m, 15H), 4,4 - 4,8 (m, 7H), 4,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 2,4, 11,4$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 5,4, 11,4$ Hz, 1H), 1,51 (s, 3H).

Compuesto 2



5 En un matraz de fondo redondo purgado con argón seco (100 ml) se añadieron 7-bromo-pirrolo [2,1-f] [1,2,4] triazin-4-ilamina (234 mg, 1,10 mmol) (preparado según el documento WO2007056170) y THF anhidro (1,5 ml). Después, se añadió TMSCl (276 μl , 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El matraz se colocó en un baño de hielo seco / acetona ($\sim 78\text{ }^\circ\text{C}$) y BuLi (2,5 ml, 4,0 mmol, 1,6 M en hexanos) se añadió gota a gota. Después de 1 hora, una solución de **1f** (432,5 mg, 1,0 mmol) en THF se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y después se añadió gota a gota al matraz de reacción. Después de 1 hora de agitación a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, el matraz se calentó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió NH_4Cl (5 ml) sat. para inactivar la reacción. Los compuestos orgánicos se extrajeron usando EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron usando MgSO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (hexanos / EtOAc). 560 mg (90 %) de **2a** se aisló como una mezcla de dos anómeros. CL/EM = 567,2 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (m, 1H), 7,27 (m, 15H), 7,01 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,66 (m, 8H), 4,40 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 1,62 (s, 2'- CH_3 de un anómero), 1,18 (s, 2'- CH_3 del otro anómero).

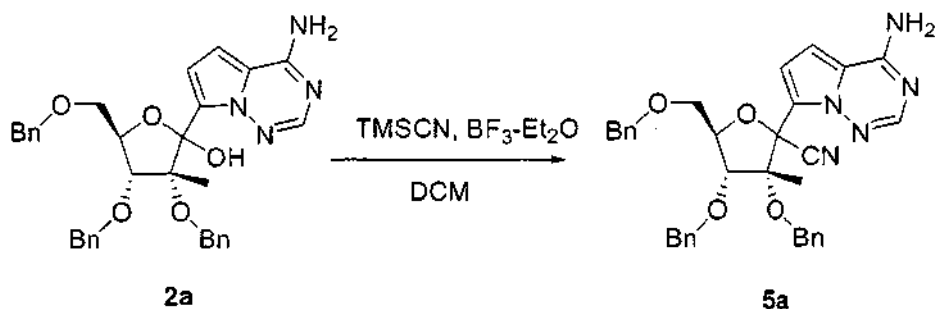
10

Procedimientos alternativos para 2a

20 En un matraz de fondo redondo purgado con argón seco se añadieron 7-bromo-pirrolo [2,1-f] [1,2,4] triazin-4-ilamina (9,6 g, 45 mmol) y THF anhidro (60 ml). Después, se añadió TMSCl (12,4 μl , 99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El matraz se colocó en un baño de hielo seco / acetona ($\sim 78\text{ }^\circ\text{C}$) y BuLi (98 ml, 158 mmol, 1,6 M en hexanos) se añadió gota a gota. Después de 1 hora, esta mezcla de reacción se añadió a una solución de **1f** (13,0 g, 30 mmol) en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mediante una cánula. Después de 2 horas de agitación a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, el matraz se calentó hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió NH_4Cl saturado (150 ml) para inactivar la reacción. Las capas orgánicas se extrajeron usando EtOAc (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron usando MgSO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (hexanos / EtOAc). Se aisló 7,5 g (44 %) del material deseado **2a**. CL/EM = 567,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

25

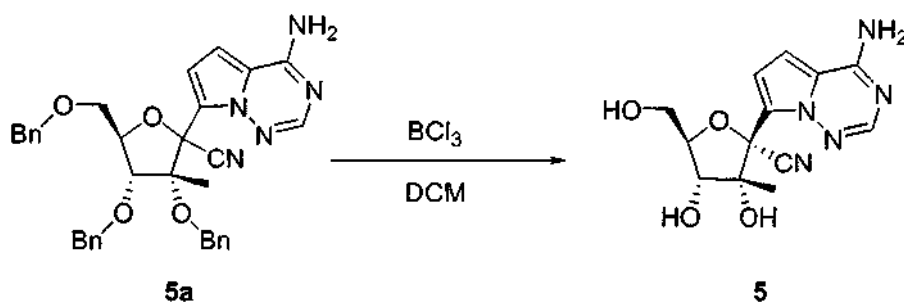
Compuesto 5



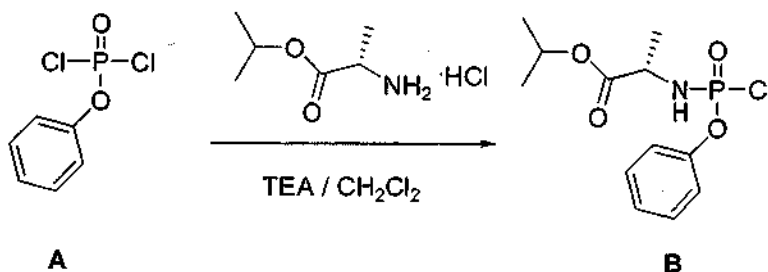
30

35 A una solución del compuesto **2a** (1 g, 1,77 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió TMSCN (1,4 ml, 10,5 mmol) y $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1 ml, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 0,5 horas, a continuación a temperatura ambiente durante 0,5 horas adicionales. La reacción se inactivó con NaHCO_3 $0\text{ }^\circ\text{C}$, y se diluyó con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. La fase orgánica se separó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ -hexanos (1: 1 a 2: 1), para dar el compuesto deseado **5a** (620 mg, 61 %) como una mezcla isomérica. EM = 576,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

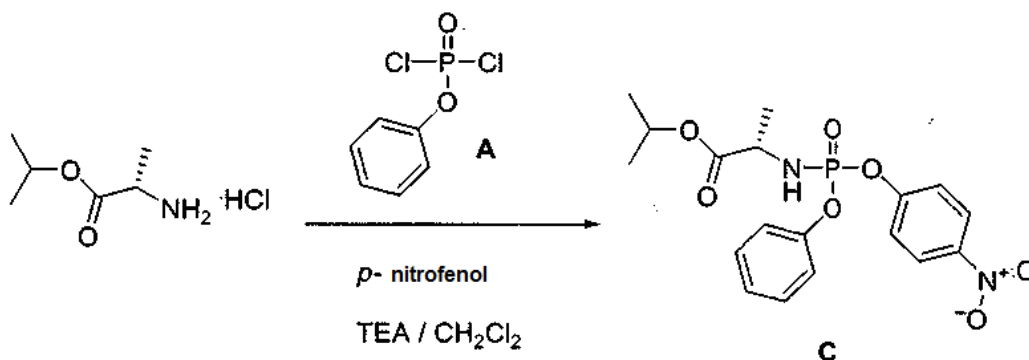
35



A una solución del compuesto **5a** (150 mg, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió BCl_3 (2 ml, 1M en CH_2Cl_2). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. La reacción se inactivó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mediante la adición gota a gota de TEA (2 ml) y MeOH (5 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se evaporó, y se coevaporó con MeOH varias veces. El residuo se trató con NaHCO_3 (1 g en 10 ml de H_2O), se concentró y se purificó mediante HPLC para dar el Compuesto deseado **5** (48 mg, 60 %). RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,74 (s 1H), 6,76 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 6,73 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 0,84 (s, 3H). EM = 305,9 ($\text{M} + \text{H}^+$). También se obtuvo el otro anómero alfa (9 mg, 11 %): RMN de ^1H (300 MHz, D_2O): δ 7,70 (s 1H), 6,8 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 6,7 (d, $J = 5\text{ Hz}$, 1H), 4,25 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,85 (m, 1 H), 3,7 (m, 1H), 1,6 (s, 3H). EM = 306,1 ($\text{M} + \text{H}^+$).



El Compuesto **A** (disponible en el comercio, 4,99 g, 23,8 mmol) se disolvió en diclorometano (100 ml) y se añadió clorhidrato de éster isopropílico alanina (3,98 g, 23,8 mmol). La solución transparente resultante se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. Se añadió trietilamina (6,63 ml, 47,5 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Después, se dejó que la mezcla se calentara a la temperatura ambiente. Después de 16 horas, el disolvente se eliminó mediante corriente de argón. El residuo se volvió a disolver en MTBE (25 ml) y la parte insoluble se eliminó por filtración en argón. El filtrado se condensó por corriente de argón y el producto bruto **B** se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 7,1-7,4 (m, 5H), 5,1 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 1,5 (d, 3H), 1,2 (m, 6H). RMN- ^{31}P (121,4 MHz, CDCl_3): δ 7,8 y 8,4 (2s).

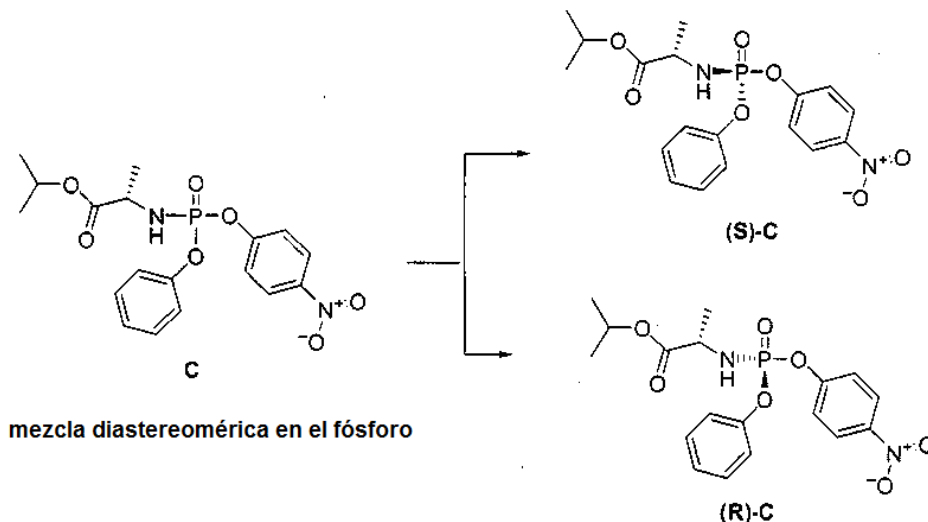


El clorhidrato de éster isopropílico alanina (7,95 g, 47,4 mmol) se suspendió en diclorometano (100 ml). Se añadió el compuesto **A** (10 g, 47,4 mmol). Se añadió trietilamina (13,2 ml, 95 mmol) gota a gota durante un período de 15 minutos (temperatura de reacción interna; $-10\text{ }^\circ\text{C} \sim -3\text{ }^\circ\text{C}$). Cuando la reacción era casi completa (por RMN de fósforo), se añadió *p*-nitrofenol (6,29 g, 45,0 mmol) como un sólido en una porción. A la suspensión espesa resultante se añadió trietilamina (6,28 ml, 45 mmol) durante un periodo de 15 minutos. Después, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Cuando la reacción se hubo completado, se añadió MTBE (100 ml). El precipitado blanco se retiró mediante filtración. La torta del filtro se lavó con MTBE (3 x 50 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50 % de acetato de etilo / hexanos), proporcionando el compuesto **C** como una relación 1: 1 de la mezcla de diastereoisómeros (14,1 g, 77 %). RMN de ^1H

(300 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (2d, 2H), 7,2-7,4 (m, 7H), 5,0 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 1,39 (2d, 3H), 1,22 (m, 6H).
EM = 409,0 (M + H⁺), 407,2 (M - H⁺).

Separación de dos diastereómeros del compuesto C

5



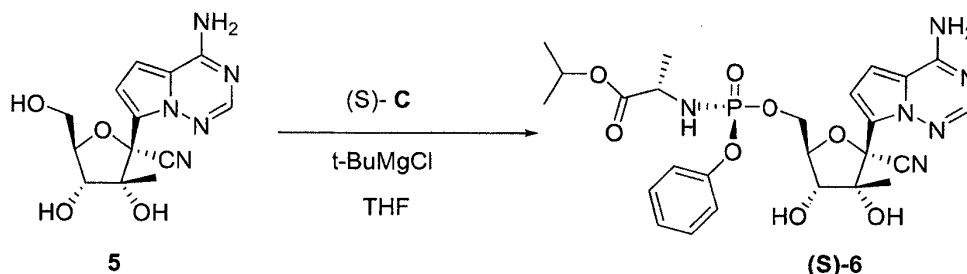
Los dos diastereómeros se separaron mediante cromatografía en columna quiral en las siguientes condiciones:

- 10 Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm
Sistema de disolvente: 70 % de heptano y 30 % de isopropanol (IPA)
Caudal: 6 ml/min.
Volumen de carga por ciclo: 1,0 ml
La concentración de la carga de la muestra: 150 mg / ml en 70 % de heptano y 30 % de IPA (S) Compuesto C:
15 tiempo de retención 43 minutos. RMN de ³¹P (161,9 MHz, CDCl₃): δ -2,99 (s). (R)-compuesto C: tiempo de retención 62 minutos. RMN de ³¹P (161,9 MHz, CDCl₃): δ -3,02 (s).

Alternativamente, los dos diastereómeros se separaron mediante cristalización con los siguientes procedimientos;

- 20 El Compuesto C se disolvió en éter dietílico (~ 10 ml / gramo). En agitación se añadieron después hexanos hasta que la solución se volvió turbia. Se añadieron cristales de siembra (~ 10 mg / gramo de compuesto C) para promover la cristalización. La suspensión resultante se agitó suavemente durante 16 horas, se enfrió HASTA 0 ~ °C, se agitó durante 2 horas adicionales, y se filtró para recoger el material cristalino (rendimiento de recuperación del material cristalino 35 % -35 % El material cristalino contiene -95 % de (S)-Compuesto C y -5 % de (R)-Compuesto C. La
25 recrystalización proporcionó 99 % diastereoméricamente puro isómero (S).

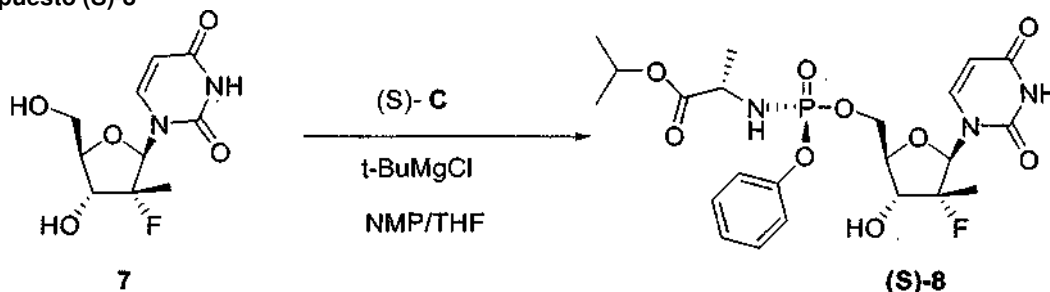
Compuesto (S)-6



- 30 En un matraz de fondo redondo purgado con argón y seco se añadió el compuesto 5 (1,0 g, 3,28 mmol) y THF anhidro (15 ml). La suspensión espesa se agitó durante 10 minutos y el matraz se introdujo en un baño de agua a temperatura ambiente. Gota a gota se añadió cloruro de t-butilmagnesio en THF (1,0 M, 4,91 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. A continuación se añadió una solución de (S)-C (2,68 g, 6,55 mmol) en THF (10 ml). El matraz se introdujo en un baño de aceite de calentamiento pre-fijado a 50 °C y la mezcla se agitó hasta que el compuesto 1 se consumió casi del todo. Tras 2-5 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió metanol (5 ml). Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en
35 columna de gel de sílice (70 % acetato de acetato e etilo / hexanos para eliminar las impurezas menos polares, 10 %

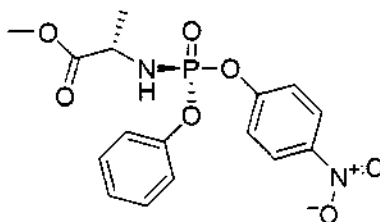
de metanol / diclorometano para eluir el producto), proporcionando **(S)**-**6** como un sólido blanquecino (1,45 g, 77 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,89 (s, 1H), 7,84 (brs, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,87 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,02 (dd, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,3 (dd, 1H), 4,22 (q, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H), 1,22 (d, 3H), 1,11 (dd, 6H), 0,89 (s, 3H). RMN de ^{31}P (161,9 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,99 (s). EM = 575,0 ($\text{M} + \text{H}^+$), 572,7 ($\text{M} - \text{H}^+$).

Compuesto (S)-8

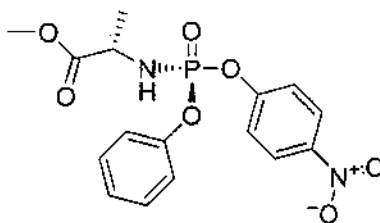


10 En un matraz de fondo redondo purgado con argón y seco se añadió el compuesto 7 (preparado de acuerdo con J. Med. Chem., 2005, 48, 5504-5508, 100 mg, 0,38 mmol), THF anhidro (3 ml) y NMP anhidro (1 ml). La suspensión espesa se agitó durante 10 minutos y el matraz se introdujo en un baño de agua a temperatura ambiente. Gota a gota se añadió cloruro de t-butilmagnesio en THF (1,0 M, 0,76 ml) y la mezcla se agitó durante 2 minutos adicionales. A
15 continuación se añadió una solución de (S)-**C** (313 mg, 0,76 mmol) en THF (10 ml). El matraz se introdujo en un baño de aceite de calentamiento pre-fijado a 55 °C y la mezcla se agitó hasta que el compuesto **7** se consumió casi del todo. Tras ~ 2-5 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió metanol (1 ml). Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC seguido de cromatografía en
20 columna de gel de sílice, dando **(S)**-**8** (130 mg, 65 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 6,28 (d, 1H), 5,70 (dd, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,8-4,1 (m, 4H), 1,41 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,24 (d, 6H). RMN de ^{31}P (162,1 MHz, CDCl_3): δ 3,70 (s). EM = 530,0 ($\text{M} + \text{H}^+$), 528,0 ($\text{M} - \text{H}^+$). Tiempo de retención en HPLC quiral (Chiralpak AS-H, 250 x 4,6 mm 5 micras, 100 % de CH_3CN , caudal 1 ml / min); 6,5 min frente a 5,2 min para el isómero R).

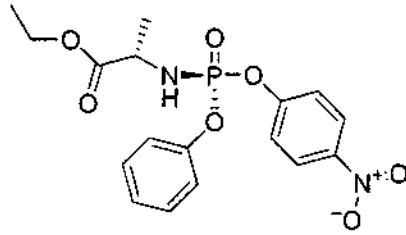
25 Usando los procedimientos generales descritos para la preparación del compuesto (S)-Co compuesto (R) -C se pueden preparar los Compuestos 10 al 24.



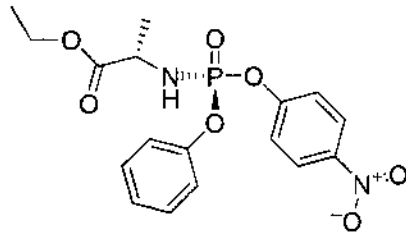
Compuesto 10



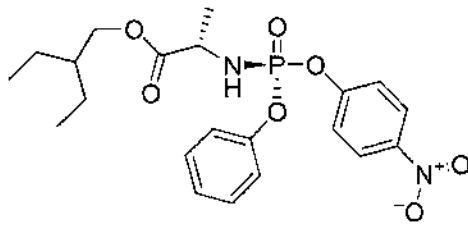
Compuesto 11



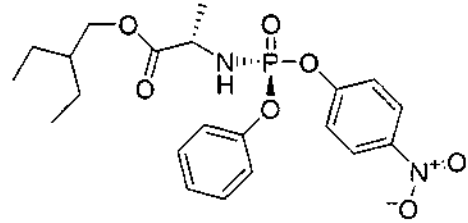
Compuesto 12



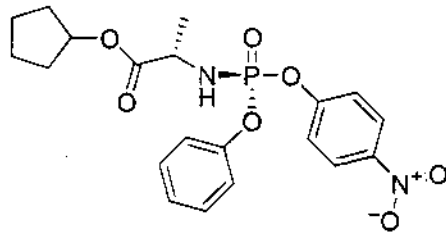
Compuesto 13



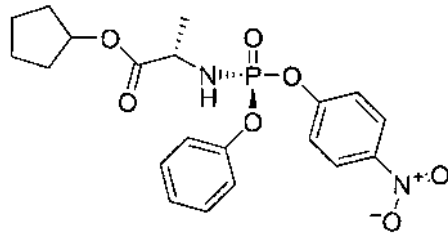
Compuesto 14



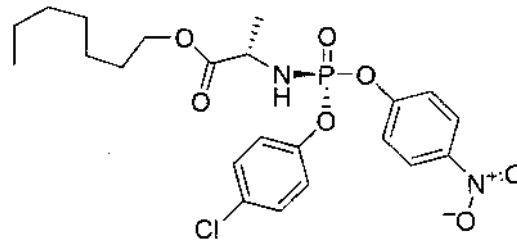
Compuesto 15



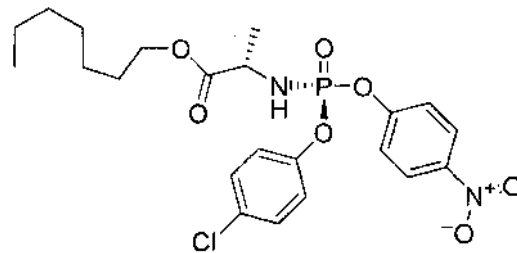
Compuesto 16



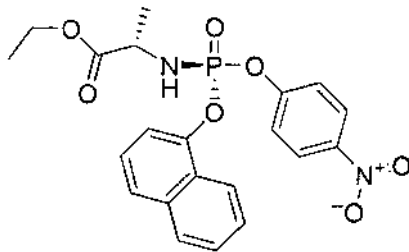
Compuesto 17



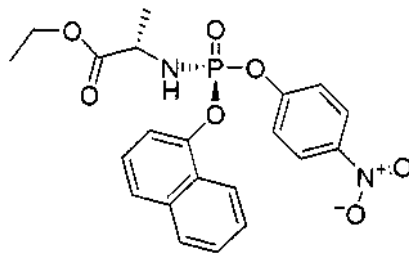
Compuesto 18



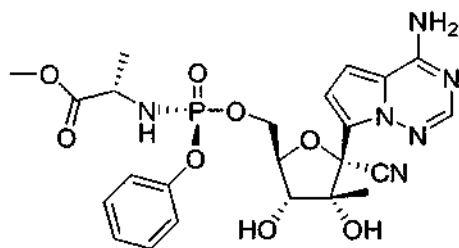
Compuesto 19



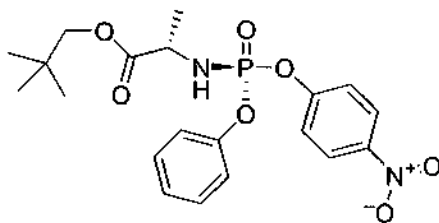
Compuesto 20



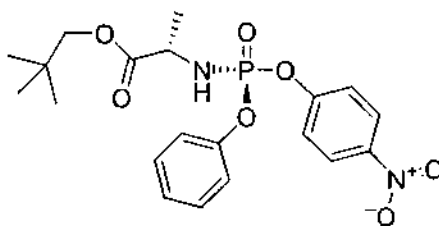
Compuesto 21



Compuesto 22

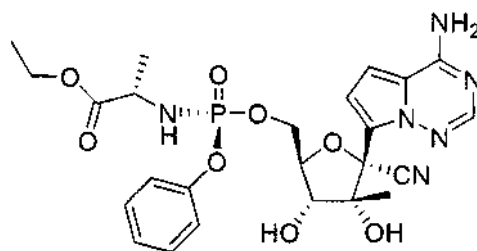


Compuesto 23

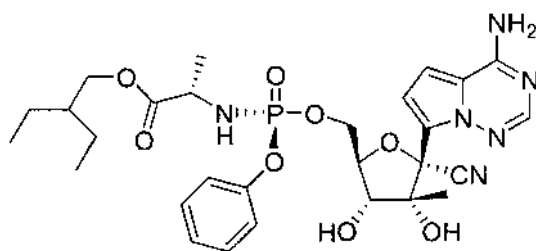


Compuesto 24

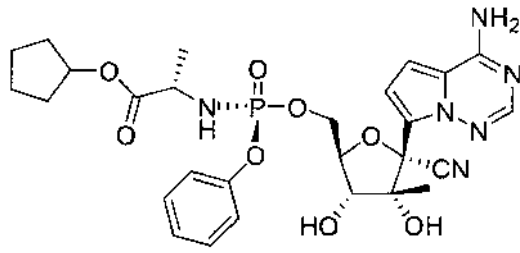
Usando los procedimientos generales descritos para la preparación del **Compuesto (S)-6** se pueden preparar los **Compuestos 25-38** usando el **Compuesto (S)-C** o el **Compuesto (R)-C**.



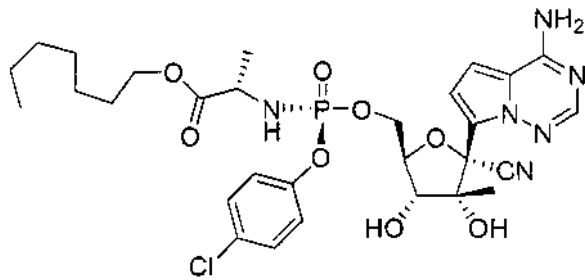
Compuesto 25



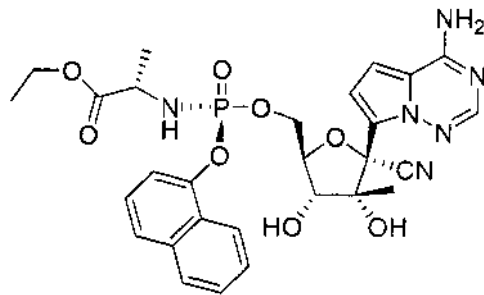
Compuesto 26



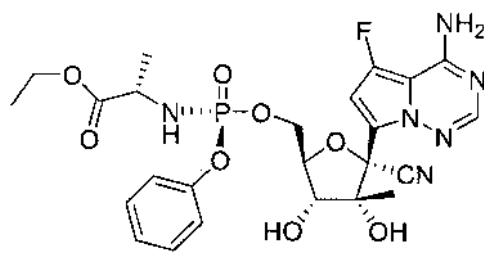
Compuesto 27



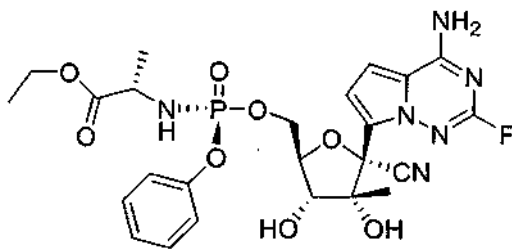
Compuesto 28



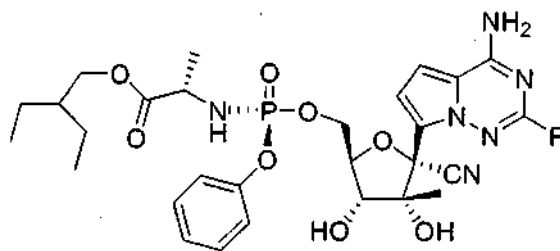
Compuesto 29



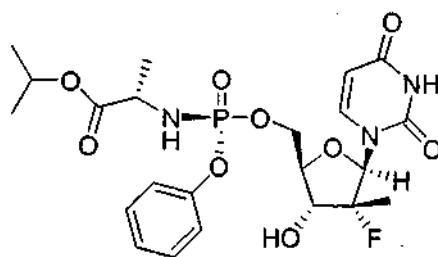
Compuesto 30



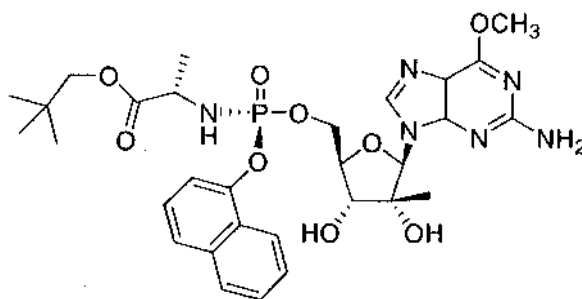
Compuesto 31



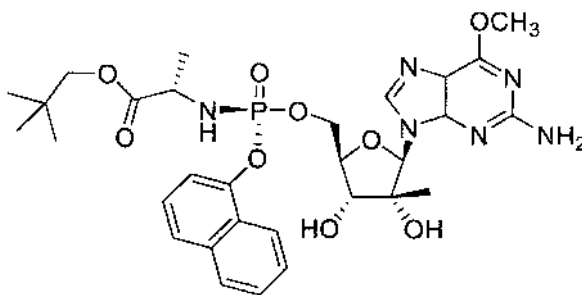
Compuesto 32



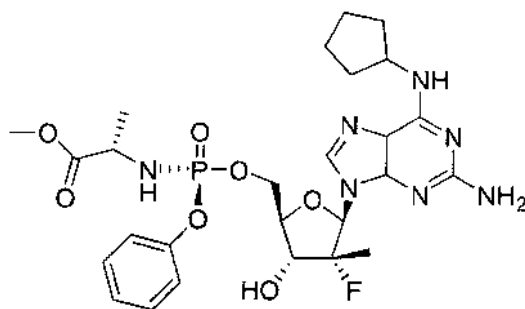
Compuesto 34



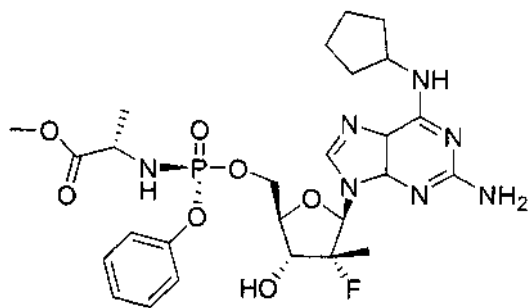
Compuesto 35



Compuesto 36



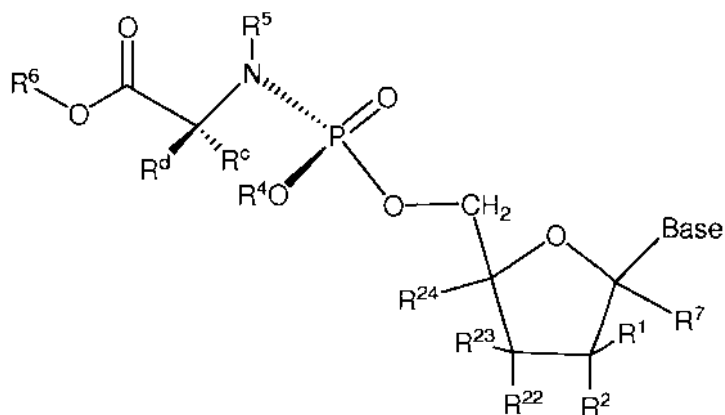
Compuesto 37



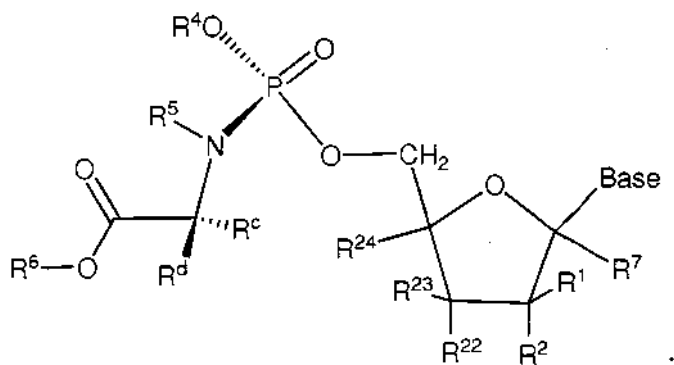
Compuesto 38

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula la o lb:



Fórmula Ia



Fórmula Ib

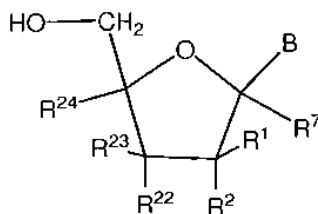
5 o una sal o un ácido farmacéuticamente aceptables del mismo;
en las que:

- 10 cada R¹, R², R⁷, R²², R²³ o R²⁴ es independientemente H, OR¹¹, NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹R¹², -OC(O)NR¹¹R¹², C(O)OR¹¹, OC(O)OR¹¹, S(O)_nR^a, S(O)₂NR¹¹R¹², N₃, CN, halógeno, alquilo (C₁-C₈), (C₃-C₈)carbociclilo, carbociclilalquilo (C₄-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈);
o dos cualquiera de R¹, R², R⁷, R²², R²³ o R²⁴ en átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos son -O(CO)O- o -O(CR¹¹R¹²)O- o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un doble enlace;
- 15 cada base es independientemente una base de purina o pirimidina de origen natural o modificada unida al anillo de furanosa a través de un átomo de carbono o nitrógeno;
siempre que la base no sea uracilo;
cada n es independientemente 0, 1 o 2;
cada R^a, R⁴ o R⁶ es independientemente alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo;
- 20 cada R^c o R^d es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo siempre que R^c y R^d no sean los mismos;
- 25 cada R⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo;
- 30 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀), heteroarilo, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈) o R¹¹ y R¹² junto con un nitrógeno al que están ambos unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en el que uno cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar sustituido opcionalmente con -O-, -S(O)_n- o -NR^a-; y en el que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈),

arilalquilo (C₁-C₈), heterociclalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo de cada R^c, R^d, R¹, R², R²², R²³, R²⁴, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, CN, N₃, N(R^a)₂, NH(R^a), NH₂, NO₂, C(O)N(R^a)₂, C(O)NH(R^a), C(O)NH₂, OC(O)N(R^a)₂, OC(O)NH(R^a), OC(O)NH₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, C(O)R^a, OC(O)R^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, S(O)₂NH(R^a), S(O)₂NH₂, OR^a o R^a:

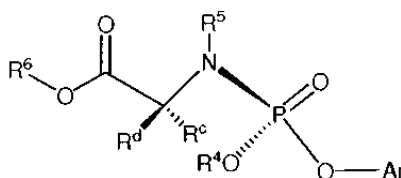
5 comprendiendo dicho método:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula II



Fórmula II

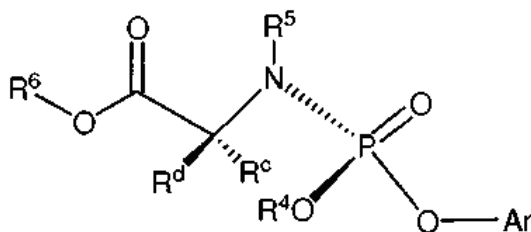
10 y
(b) tratar el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IIIa y una base



Fórmula IIIa

formando de este modo un compuesto de fórmula Ia o

(c) tratar el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula IIIb y una base

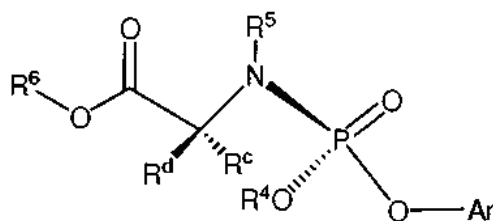


Fórmula IIIb

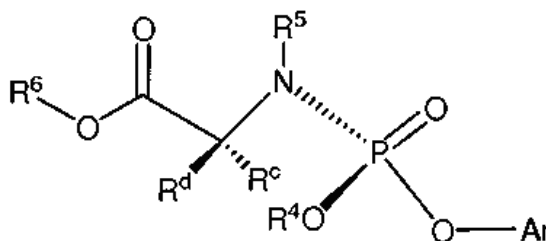
15

formando de este modo un compuesto de fórmula Ib;
en la que:

20 cada Ar es un arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀) en el que dicho (arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀)) está sustituido con uno o más halógeno, NO₂, o haloalquilo (C₁-C₈) y opcionalmente sustituido con uno o más de CN, N₃, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, OC(O)N(R^a)₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, C(O)R^a, OC(O)R^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R⁴, comprendiendo el método además un método de preparación de un compuesto de fórmula IIIa o fórmula IIIb



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb

en la que:

5 cada R^a, R^d o R⁶ es independientemente alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo; cada R^c o R^d es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo siempre que R^c y R^d no sean los mismos;

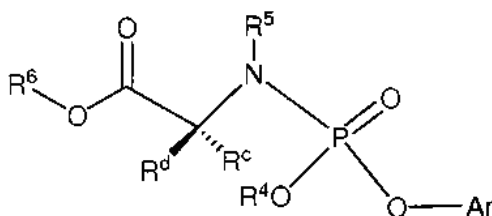
10 cada R⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo,

15 en el que cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo de cada R^c, R^d, R⁴, R⁵ o R⁶ está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂, NH(R^a)₂, NH₂, C(O)N(R^a)₂, C(O)NH(R^a), C(O)NH₂, OC(O)N(R^a)₂, OC(O)NH(R^a), OC(O)NH₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a), S(O)₂NH₂, OR^a o R^a; y

20 Cada Ar es un arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀) en donde dicho arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀) está sustituido con uno o más halógenos, NO₂ o haloalquilo (C₁-C₈) y opcionalmente sustituido con uno o más de CN, N₃, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, OC(O)N(R^a)₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, C(O)R^a, OC(O)R^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R⁴;

comprendiendo dicho método:

(d) proporcionar un compuesto diastereomérico de fórmula VIII



Fórmula VIII

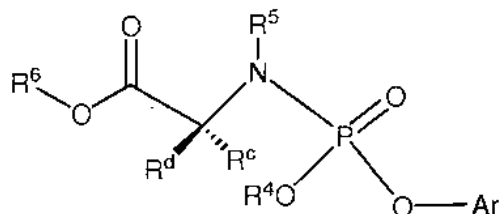
25 y
(e) disolver el compuesto de Fórmula VIII se disuelve en un disolvente adecuado e inducir la cristalización mediante la adición de un hidrocarburo C₅-C₈ o un hidrocarburo cíclico C₅-C₈;
formando de esta manera un diastereómero puro de fórmula IIIa o Fórmula IIIb.

30 2. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto de la Fórmula VIII se disuelve en un disolvente de éter y la cristalización se induce mediante la adición de un hidrocarburo C₅-C₈.

3. El método de las reivindicaciones 1 o 2 en el que el compuesto de la Fórmula VIII se disuelve en éter dietílico o en éter metil-t-butilo y la cristalización se induce mediante la adición de hexano.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto de la Fórmula VIII se disuelve en éter dietílico o éter metil-t-butilo y la cristalización se induce mediante la adición de hexano.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que además comprende un método de preparación de un compuesto de fórmula VIII.



Fórmula VIII

10 en la que:

cada R^a , R^4 o R^6 es independientemente alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterocicliclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo;

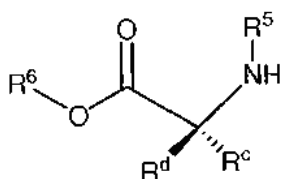
15 cada R^c o R^d es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterocicliclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo siempre que R^c y R^d no sean los mismos;

20 cada R^5 es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterocicliclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo,

en el que cada alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterocicliclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^4 , R^5 o R^6 está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, CN, N₃, N(R^a)₂, NH(R^a), NH₂, C(O)N(R^a)₂, C(O)NH(R^a), C(O)NH₂, OC(O)N(R^a)₂, OC(O)NH(R^a), OC(O)NH₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, S(O)₂N(R^a)₂, S(O)₂NH(R^a), S(O)₂NH₂, OR^a o R^a; y

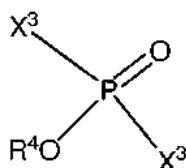
25 cada Ar es un arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀) en el que dicho arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀) está sustituido con uno o más halógeno, NO₂ o haloalquilo (C₁-C₈) y opcionalmente sustituido con uno o más de CN, N₃, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, OC(O)N(R^a)₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, C(O)R^a, OC(O)R^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R^a; comprendiendo dicho método:

30 (f) proporcionar un éster de aminoácido quiralmente puro de fórmula IX o una sal del mismo



Fórmula IX

(g) tratar el compuesto de la Fórmula IX con un compuesto de la Fórmula X en presencia de una base



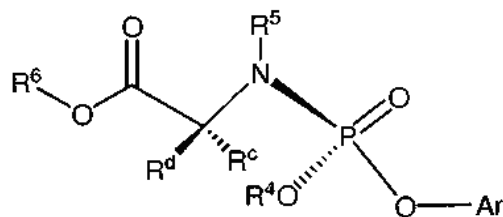
Fórmula X

35 en la que cada X³ es halógeno; y

(h) tratar la mezcla resultante con ArOH;

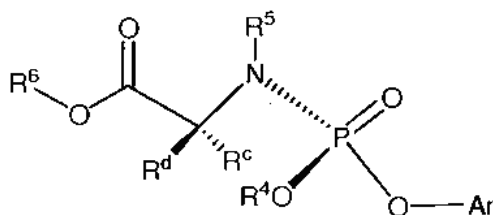
formando de este modo un compuesto de fórmula VIII.

6. Un método de preparación de un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb



Fórmula IIIa

5



Fórmula IIIb

o una sal o un éster del mismo,
en la que:

10 cada R^a , R^4 o R^6 es independientemente alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbocicliclilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterocicliclilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclico (C_2-C_{20}) o heteroarilo;

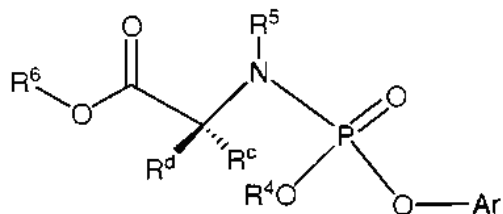
15 cada R^c o R^d es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbocicliclilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterocicliclilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclico (C_2-C_{20}) o heteroarilo siempre que R^c y R^d no sean los mismos;

20 cada R^5 es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbocicliclilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterocicliclilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclico (C_2-C_{20}) o heteroarilo,

en donde cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbocicliclilo (C_4-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), heterocicliclilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{20}), heterociclico (C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^4 , R^5 o R^6 está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $NH(R^a)_2$, NH_2 , $C(O)N(R^a)_2$, $C(O)NH(R^a)$, $C(O)NH_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $OC(O)NH(R^a)$, $OC(O)NH_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, $S(O)_2NH(R^a)$, $S(O)_2NH_2$, OR^a o R^a ; y

25 cada Ar es un arilo o heteroarilo (C_6-C_{20}) en el que dicho arilo o heteroarilo (C_6-C_{20}) está sustituido con uno o más halógeno, NO_2 o haloalquilo (C_1-C_8) y opcionalmente sustituido con uno o más de CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $OC(O)N(R^a)$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R^4 ; comprendiendo dicho método:

(d) proporcionar un compuesto diastereomérico de fórmula VIII



Fórmula VIII

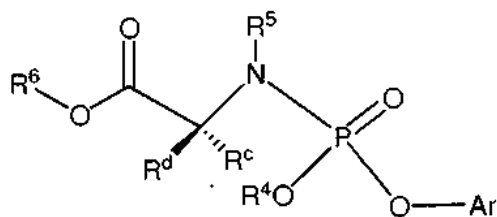
30

y

(e) disolver el compuesto de Fórmula VIII en un disolvente adecuado e inducir la cristalización mediante la adición de un hidrocarburo C_5-C_8 o un hidrocarburo cíclico C_5-C_8 ;

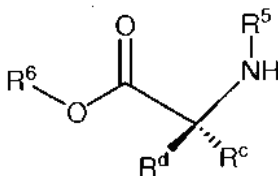
35 formando de esta manera un diastereómero puro de fórmula IIIa o Fórmula IIIb.

7. El método de la reivindicación 6, en el que el compuesto de la Fórmula VIII se disuelve en un disolvente de éter y la cristalización se induce mediante la adición de un hidrocarburo C₅-C₈.
8. El método de las reivindicaciones 6 o 7 en el que el compuesto de la Fórmula VIII se disuelve en éter dietílico o éter metil-t-butilo y la cristalización se induce mediante la adición de hexano.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en el que el compuesto de la Fórmula VIII se disuelve en éter dietílico y la cristalización se induce mediante la adición de hexano.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, que además comprende un método de preparación de un compuesto de fórmula VIII.



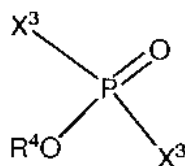
Fórmula VIII

- o una sal o un éster del mismo, en la que
- 15 cada R^a, R⁴ o R⁶ es independientemente alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterocicliclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo;
- 20 cada R^c o R^d es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterocicliclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo siempre que R^c y R^d no sean los mismos;
- 25 cada R⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterocicliclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo,
- 30 en donde cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclilo (C₃-C₈), carbocicliclilalquilo, (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterocicliclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterocicliclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo de cada R^c, R^d, R⁴, R⁵ o R⁶ está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, CN, N₃, N(R^a)₂, NH(R^a), NH₂, C(O)N(R^a)₂, C(O)NH(R^a), C(O)NH₂, OC(O)N(R^a)₂, OC(O)NH(R^a), OC(O)NH₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, S(O)₂NH(R^a), S(O)₂NH₂, OR^a o R^a; y
- 35 cada Ar es un arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀) en donde dicho arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀) está sustituido con uno o más halógeno, NO₂, o haloalquilo (C₁-C₈) y opcionalmente sustituido con uno o más de CN, N₃, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, OC(O)N(R^a)₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, C(O)R^a, OC(O)R^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R⁴; comprendiendo dicho método:
- (f) proporcionar un éster de aminoácido quiralmente puro de fórmula IX o una sal del mismo



Fórmula IX

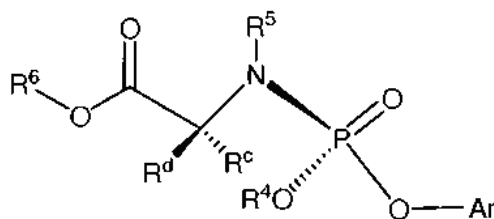
- (g) tratar el compuesto de la Fórmula IX con un compuesto de la Fórmula X en presencia de una base



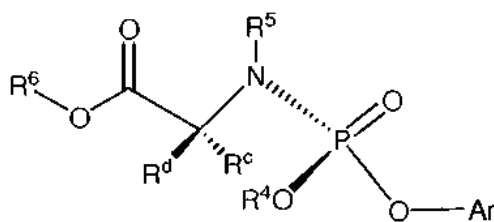
Fórmula X

en la que cada X³ es halógeno; y
 (h) tratar la mezcla resultante con ArOH;
 formando de este modo un compuesto de fórmula VIII.

- 5 11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en el que el compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb es



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb

- 10 o una sal o un éster del mismo.
 en la que:

15 cada R^a, R⁴ o R⁶ es independientemente alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo;

20 cada R^c o R^d es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo siempre que R^c y R^d no sean los mismos;

25 cada R⁵ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo;

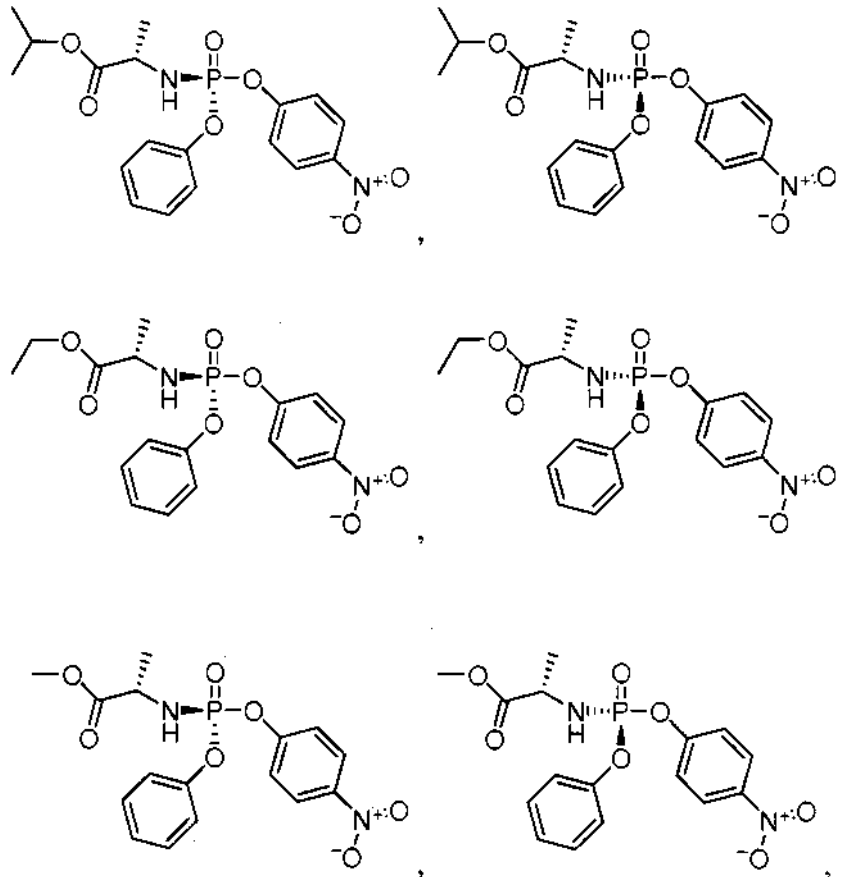
30 en donde cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), carbociclo (C₃-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilalquilo (C₁-C₈), heterociclilalquilo (C₁-C₈), arilo (C₆-C₂₀), heterociclilo (C₂-C₂₀) o heteroarilo de cada R^c, R^d, R⁴, R⁵ o R⁶ está independientemente opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂, NH(R^a), NH₂, C(O)N(R^a)₂, C(O)NH(R^a), C(O)NH₂, OC(O)N(R^a)₂, OC(O)NH(R^a), OC(O)NH₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, S(O)₂NH(R^a), S(O)₂NH₂, OR^a o R^a; y

35 cada Ar es un arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀) en donde dicho arilo o heteroarilo (C₆-C₂₀) está sustituido con uno o más halógeno, NO₂ o haloalquilo (C₁-C₈) y opcionalmente sustituido con uno o más de CN, N₃, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, OC(O)N(R^a)₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, C(O)R^a, OC(O)R^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R⁴.

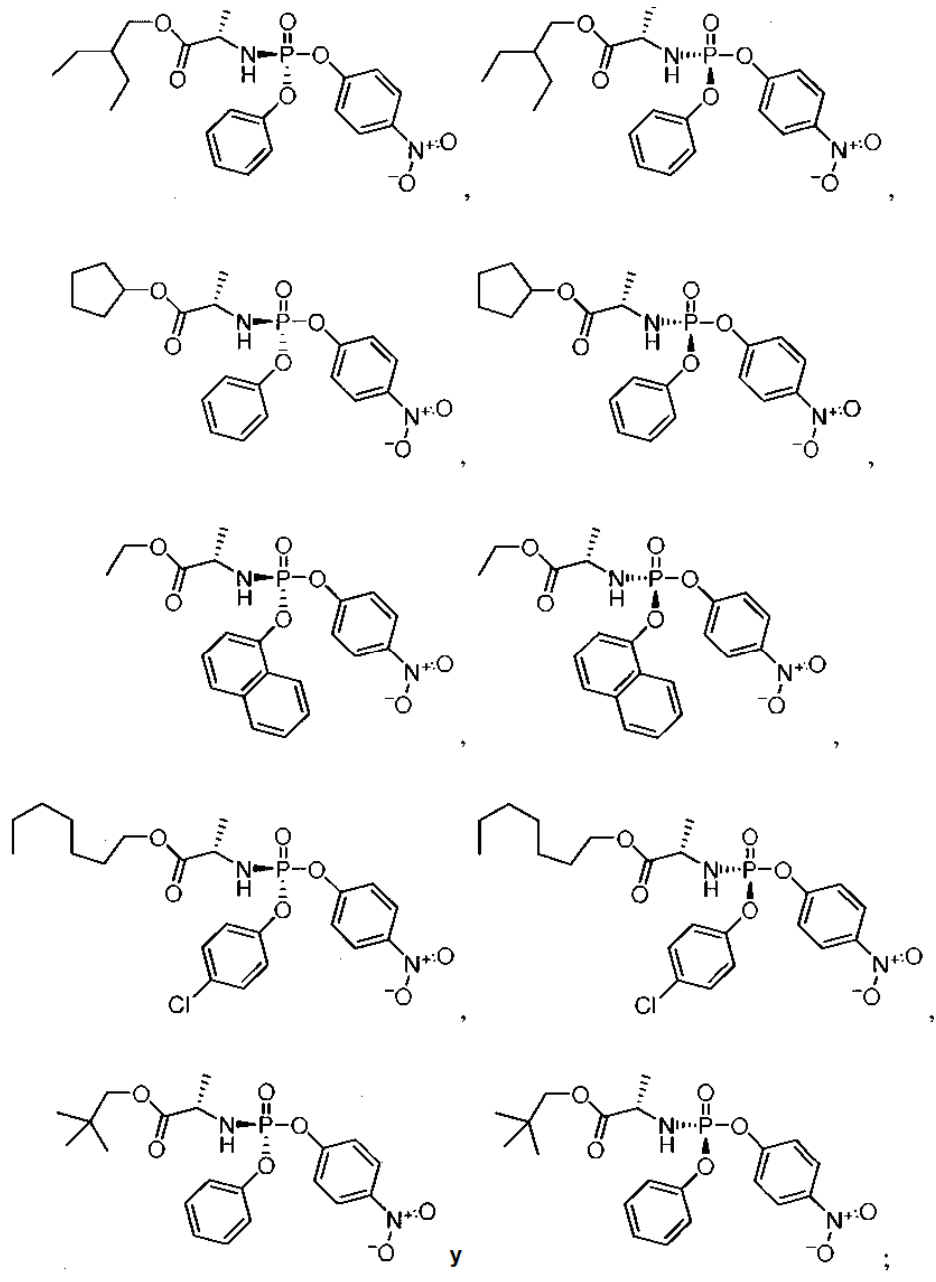
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R⁵ es H y uno de R^c o R^d es H.

- 35 13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R⁶ es alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido y R⁴ es arilo (C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^4 es fenilo opcionalmente sustituido.
15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 .
- 5 16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que Ar es para-nitrofenilo opcionalmente sustituido.
17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es S.
- 10 18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que la quiralidad en el carbono unido directamente al R^c y R^d es R.
19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



15



o sales o ésteres de los mismos.