

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 462**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/20** (2006.01)

**A61K 31/7072** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2008 E 14179358 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2826784**

54 Título: **Composición que comprende un inhibidor de NS3 proteasa de VHC y un profármaco de fosforamidato de nucleósido de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina**

30 Prioridad:

**30.03.2007 US 909315 P**

**24.10.2007 US 982309 P**

**21.03.2008 US 53015**

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

**02.03.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 745 462 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

Composición que comprende un inhibidor de NS3 proteasa de VHC y un profármaco de fosforamido de nucleósido de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina

5

**Campo de la invención**

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

10

**Antecedentes**

15

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un importante problema de salud que lleva a una enfermedad crónica del hígado, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, en un número sustancial de individuos infectados, que se estima que es el 2-15% de la población mundial. Según el Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos se estima que solo en los Estados Unidos hay 4,5 millones de personas infectadas. Según la Organización Mundial de la Salud, hay más de 200 millones de individuos infectados en todo el mundo, con por lo menos de 3 a 4 millones de personas infectadas cada año. Una vez infectados, aproximadamente el 20% de las personas eliminan el virus, pero el resto puede albergar el VHC por el resto de sus vidas. Del diez al veinte por ciento de los individuos con infección crónica desarrollan eventualmente cirrosis o cáncer que destruyen el hígado. La enfermedad viral se transmite por vía parenteral a través de sangre y productos sanguíneos contaminados, agujas contaminadas, o sexual y verticalmente de madres infectadas o madres portadoras a su descendencia. Los tratamientos actuales para la infección por VHC, que están restringidos a la inmunoterapia con interferón- $\alpha$  recombinante solo o en combinación con el análogo de nucleósido ribavirina, tienen un beneficio clínico limitado. Además, no existe una vacuna establecida para el VHC. Consecuentemente, hay una necesidad urgente de agentes terapéuticos mejorados que combatan eficazmente la infección crónica por VHC.

20

25

30

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

35

40

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

45

*Virus Flaviviridae*

La familia de virus Flaviviridae comprende por lo menos tres géneros distintos: *pestivirus*, que provocan enfermedades en el ganado y los cerdos; *flaviviruses*, que son la causa principal de enfermedades como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla; y *hepacivirus*, cuyo único miembro es el VHC. El género de flavivirus incluye más de 68 miembros separados en grupos sobre la base de la relación serológica (Calisher et al., J. Gen. Virol, 1993, 70,37-43). Los síntomas clínicos varían e incluyen fiebre, encefalitis y fiebre hemorrágica (Fields Virology, Editors: Fields, B.N., Knipe, D.M. y Howley, P.M., Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, PA, 1996, Capítulo 31, 931-959). Los flavivirus de preocupación global que están asociados con enfermedades humanas incluyen los virus de la fiebre hemorrágica del dengue (FHD), el virus de la fiebre amarilla, el síndrome de shock y el virus de la encefalitis japonesa (Halstead, S.B., Rev. Infect. Dis., 1984, 6, 251-264; Halstead, S.B., Science, 239: 476-481, 1988; Monath, TP, New Eng. J. Med, 1988, 319, 64 1-643).

50

55

El género de pestivirus incluye el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), el virus de la peste porcina clásica (CSFV, también llamado virus del cólera porcino) y el virus de la enfermedad fronteriza (BDV) de las ovejas (Moennig, V. et al. Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98). Las infecciones por pestivirus de ganado domesticado (vacas, cerdos y ovejas) provocan importantes pérdidas económicas en todo el mundo. La BVDV provoca enfermedad de la mucosa en el ganado y tiene una importancia económica significativa para la industria ganadera (Meyers, G. and Thiel, H.J., Advances in Virus Research, 1996, 47, 53-118; Moennig V., et al, Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98). Los pestivirus humanos no se han caracterizado tan extensamente como los pestivirus animales. Sin embargo, los

60

65

estudios serológicos indican una exposición considerable a los pestivirus en humanos.

Los pestivirus y los hepacivirus son grupos de virus estrechamente relacionados dentro de la familia Flaviviridae. Otros virus estrechamente relacionados en esta familia incluyen el virus A del GB, agentes similares al virus A del GB, el virus B del GB y el virus C del GB (también llamado virus de la hepatitis G, VHG). El grupo de hepacivirus (virus de la hepatitis C, VHC) consiste de una serie de virus estrechamente relacionados pero genotípicamente distinguibles que infectan a los humanos. Hay por lo menos 6 genotipos de VHC y más de 50 subtipos. Debido a las similitudes entre los pestivirus y los hepacivirus, combinado con la poca capacidad de los hepacivirus para crecer de manera eficiente en cultivos celulares, el virus de la diarrea viral bovina (BVDV) se usa a menudo como un sustituto para estudiar el virus del VHC.

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

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

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

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

Se ha identificado ahora una serie de objetivos moleculares potenciales para el desarrollo de fármacos de antivirales de acción directa como agentes terapéuticos anti-VHC, incluyendo, pero no limitado a, autoproteasa NS2-NS3, proteasa NS3, helicasa NS3 y polimerasa NS5B. La ARN polimerasa dependiente del ARN es absolutamente esencial para la replicación del genoma de ARN de sentido positivo de cadena sencilla y esta enzima ha provocado un interés significativo entre los químicos farmacéuticos.

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

Los inhibidores de nucleósidos de la NS5B polimerasa pueden actuar como un sustrato no natural que resulta en la terminación de la cadena o como un inhibidor competitivo que compite con la unión de nucleótidos a la polimerasa. Para funcionar como un terminador de cadena, el análogo de nucleósido debe ser captado por la célula y convertido *in vivo* en un trifosfato para competir por el sitio de unión del nucleótido de polimerasa. Esta conversión al trifosfato está mediada comúnmente por quinasas celulares que imparten requisitos estructurales adicionales a un potencial inhibidor de la polimerasa del nucleósido. Desafortunadamente, esto limita la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del VHC en ensayos basados en células capaces de fosforilación *in situ*.

En algunos casos, la actividad biológica de un nucleósido se ve obstaculizada por sus pobres características de sustrato para una o más de las quinasas necesarias para convertirlo en la forma de trifosfato activo. La formación del monofosfato por una nucleósido quinasa se considera generalmente como el paso de limitación de la velocidad de los tres eventos de fosforilación. Para sortear la necesidad del paso de fosforilación inicial en el metabolismo de un nucleósido al análogo de trifosfato activo, se ha informado la preparación de profármacos de fosfato estables. Se ha demostrado que los profármacos de fosforamidato de nucleósido son precursores del trifosfato de nucleósido activo e inhiben la replicación viral cuando se administran a células completas infectadas con virus (McGuigan, C., et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1748-1753; Valette, G., et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1981-1990; Balzarini, J., et al., Proc. National Acad Sci USA, 1996, 93, 7295-7299; Siddiqui, A. Q., et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 4122-4128; Eisenberg, E. J., et al., Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2001, 20, 1091-1098; Lee, W.A., et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 49, 1898); US 2006/0241064; y WO 2007/095269.

Sus a veces pobres propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas también limitan la utilidad de los nucleósidos como agentes terapéuticos viables. Estas propiedades pobres pueden limitar la absorción intestinal de un agente y limitar la absorción en el tejido o la célula objetivo. Para mejorar sus propiedades se han empleado profármacos de nucleósidos. Se ha demostrado que la preparación de fosforamidatos de nucleósido mejora la absorción sistémica de un nucleósido y, además, la fracción de fosforamidato de estos "pronucleótidos" se enmascara con grupos lipofílicos neutros para obtener un coeficiente de partición adecuado para optimizar la captación y el transporte a la célula mejorando dramáticamente la concentración intracelular del análogo de monofosfato de nucleósido en relación con la administración del nucleósido de origen solo. La hidrólisis mediada por enzimas de la fracción de éster de fosfato produce un monofosfato de nucleósido en el que la tasa que limita la fosforilación inicial es innecesaria.

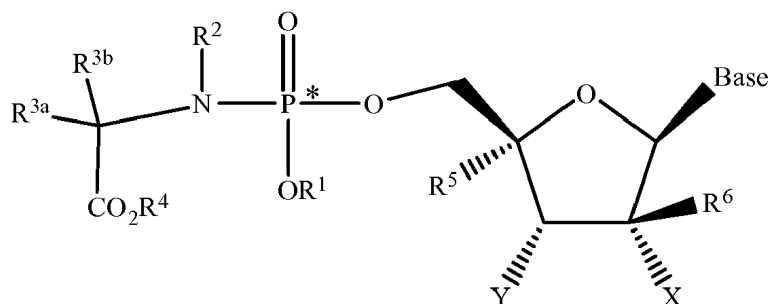
La WO 2005/003147 divulga composiciones y métodos para tratar una infección por *Flaviviridae*, incluyendo el virus de la hepatitis C.

J. Med. Chem., 2005, 48, 5504-5508, Clark et al., divulga la 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina como un inhibidor del virus de la hepatitis C Bioorg. & Med. Chem. Letters, 2006, 16, 1712-1715, Clark et al., divulga los nucleósidos de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilpurina como un inhibidor del virus de la hepatitis C.

## SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención es como se expone en las reivindicaciones.

La presente divulgación está dirigida a nuevos profármacos de fosforamidato de derivados de nucleósidos para el tratamiento de infecciones virales en mamíferos, que es un compuesto, sus estereoisómeros, sales (sales de adición ácidas o básicas), hidratos, solvatos o formas cristalinas del mismo, representados por siguiente estructura:



I

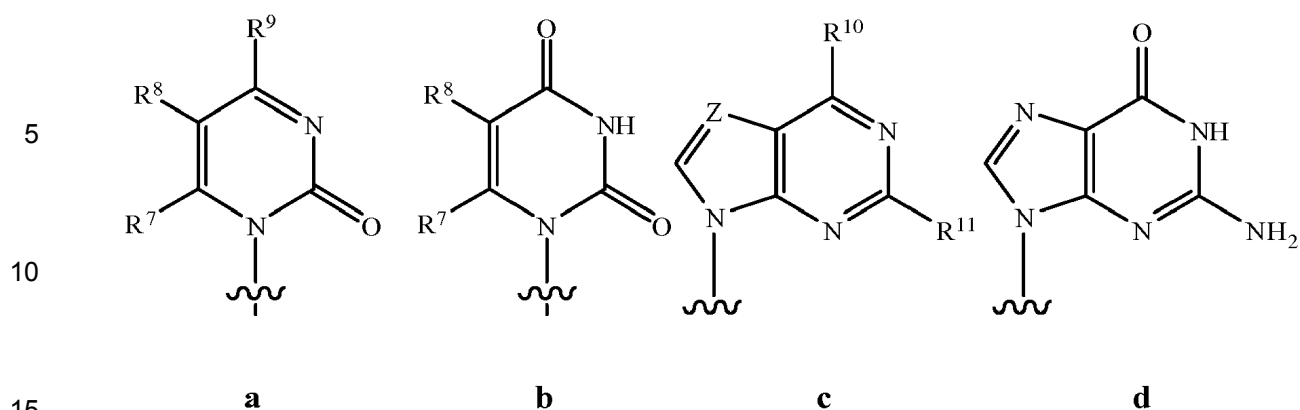
en donde

- 5 (a) R<sup>1</sup> es hidrógeno, n-alquilo; alquilo ramificado; cicloalquilo; o arilo, que incluye, pero no está limitado a, fenilo o naftilo, donde el fenilo o naftilo están opcionalmente sustituidos con por lo menos uno de alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, F, Cl, Br, I, nitro, ciano, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, acilamino C<sub>1-6</sub>, -NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, COR<sup>1</sup> y -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>; (R<sup>1</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo, que incluye, pero no está limitado a, alquilo C<sub>1-20</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>1</sup> es -OR' o -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>);
- 10 (b) R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> y R<sup>2</sup> juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> para formar un anillo cíclico que incluye los átomos N y C adyacentes, C(O)CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>NHR<sup>1</sup>, donde n es de 2 a 4 y R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup>;
- 15 (c) R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se (i) seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>(NR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S(O)<sub>d</sub>Me, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>COR<sup>3</sup>, arilo y aril alquilo C<sub>1-3</sub>, dichos grupos arilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de hidroxilo, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, nitro y ciano; (ii) R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son ambos alquilo C<sub>1-6</sub>; (iii) R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub> para formar un anillo espiro; (iv) R<sup>3a</sup> es hidrógeno y R<sup>3b</sup> y R<sup>2</sup> juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> para formar un anillo cíclico que incluye los átomos N y C adyacentes (v) R<sup>3b</sup> es hidrógeno y R<sup>3a</sup> y R<sup>2</sup> juntos son (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> para formar un anillo cíclico que incluye los átomos N y C adyacentes, donde c es de 1 a 6, d es de 0 a 2, e es de 0 a 3, f es de 2 a 5, n es de 2 a 4 y donde R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> y R<sup>3</sup> es -OR' o -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>; (vi) R<sup>3a</sup> es H y R<sup>3b</sup> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-indol-3-ilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-imidazol-4-ilo, CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>((4'-OH)-Ph), CH<sub>2</sub>SH, o cicloalquilo inferior; o (viii) R<sup>3a</sup> es CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-indol-3-ilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-imidazol-4-ilo, CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>((4'-OH)-Ph), CH<sub>2</sub>SH, o cicloalquilo inferior y R<sup>3b</sup> es H, donde R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo, que incluye, pero no está limitado a, alquilo C<sub>1-20</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>3</sup> es -OR' o -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>);
- 20 (d) R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido con un alquilo inferior, alcoxi, di(alquilo inferior) -amino, o halógeno, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, aminoacilo, arilo, como fenilo, heteroarilo, como piridinilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido;
- 25 (e) R<sup>5</sup> es H, un alquilo inferior, CN, vinilo, O-(alquilo inferior), hidroxil alquilo inferior, es decir, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OH, donde p es 1 -6, incluyendo hidroxil metilo (CH<sub>2</sub>OH), CH<sub>2</sub>F, N<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, alquino (opcionalmente sustituido) o halógeno, incluyendo F, Cl, Br, o I, con la condición de que cuando X es OH, la base es citosina y R<sup>6</sup> es H, R<sup>5</sup> no puede ser N<sub>3</sub> y cuando X es OH, R<sup>6</sup> es CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>F y B es una base de purina, R<sup>5</sup> no puede ser H;
- 30 (f) R<sup>6</sup> es H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F o CN;
- 35 (g) X es H, OH, F, OMe, halógeno, NH<sub>2</sub>, o N<sub>3</sub>;
- 40 (h) Y es OH, H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, vinilo, N<sub>3</sub>, CN, Cl, Br, F, I, NO<sub>2</sub>, OC(O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), OC(O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), OC(O)O(alquinilo C<sub>2-4</sub>), OC(O)O(alquenilo C<sub>2-4</sub>), OC<sub>1-10</sub> haloalquilo, O(aminoacilo), O(acilo C<sub>1-10</sub>), O(alquilo C<sub>1-4</sub>), O(alquenilo C<sub>2-4</sub>), S(acilo C<sub>1-4</sub>), S(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(alquinilo C<sub>2-4</sub>), S(alquenilo C<sub>2-4</sub>), SO(acilo C<sub>1-4</sub>), SO(alquilo C<sub>1-4</sub>), SO(alquinilo C<sub>2-4</sub>), SO(alquenilo C<sub>2-4</sub>), SO<sub>2</sub>(acilo C<sub>1-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alquinilo C<sub>2-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alquenilo C<sub>2-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(acilo C<sub>1-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(alquenilo C<sub>2-4</sub>), NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), NH(alquenilo C<sub>2-4</sub>), NH(alquinilo C<sub>2-4</sub>), NH(acilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, N(acilo C<sub>1-18</sub>)<sub>2</sub>, en donde el alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo están opcionalmente sustituidos por N<sub>3</sub>, CN, uno a tres halógeno (Cl, Br, F, I), NO<sub>2</sub>, C(O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)O(alquilo C<sub>1-4</sub>), C(O)O(alquinilo C<sub>2-4</sub>), C(O)O(alquenilo C<sub>2-4</sub>), O(acilo C<sub>1-4</sub>), O(alquilo C<sub>1-4</sub>), O(alquenilo C<sub>2-4</sub>), S(acilo C<sub>1-4</sub>), S(alquilo C<sub>1-4</sub>), S(alquinilo C<sub>2-4</sub>), S(alquenilo C<sub>2-4</sub>), SO(acilo C<sub>1-4</sub>), SO(alquilo C<sub>1-4</sub>), SO(alquinilo C<sub>2-4</sub>), SO(alquenilo C<sub>2-4</sub>), SO<sub>2</sub>(acilo C<sub>1-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alquinilo C<sub>2-4</sub>), SO<sub>2</sub>(alquenilo C<sub>2-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(acilo C<sub>1-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), OS(O)<sub>2</sub>(alquenilo C<sub>2-4</sub>), NH<sub>2</sub>, NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), NH(alquenilo C<sub>2-4</sub>), NH(alquinilo C<sub>2-4</sub>), NH(acilo C<sub>1-4</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, N(acilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

55 la base es una base de purina o pirimidina de origen natural o modificada representada por las siguientes estructuras:

60

65



en donde

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

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

30            en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero no está limitado a, un alquilo C<sub>1-20</sub> opcionalmente sustituido, un alquilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido, un alquilo inferior opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquino opcionalmente sustituido de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un alqueno inferior opcionalmente sustituido de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o acilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero no está limitado a, alquilo C(O), C(O)(alquilo C<sub>1-20</sub>), C(O)(alquilo C<sub>1-10</sub>) o C(O)(alquilo inferior) o alternatively, en el caso de NR'<sub>2</sub>, cada R' comprende por lo menos un átomo de C que se une para formar un heterociclo que comprende por lo menos dos átomos de carbono; y

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

## DEFINICIONES

45            La frase "un" o "una" entidad como se usa en la presente se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o por lo menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "uno"), "uno o más" y "por lo menos uno" pueden usarse indistintamente en la presente.

50            La frase "como se define en la presente anteriormente" se refiere a la primera definición proporcionada en el Sumario de la Invención.

55            Los términos "opcional" u "opcionalmente", como se usan en la presente, significan que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir pero no es necesario, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede estar presente o no, y que la descripción incluye enlaces simples, dobles o triples.

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

65            El término "alqueno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que tiene uno o dos dobles enlaces olefínicos, preferiblemente un enlace doble olefínico. El término "alqueno C<sub>2-N</sub>" se refiere a un alqueno que comprende 2 a N átomos de carbono, donde N es un

número entero que tiene los siguientes valores: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. El término "alqueno  $C_{2-10}$ " se refiere a un alqueno que comprende de 2 a 10 átomos de carbono. El término "alqueno  $C_{2-4}$ " se refiere a un alqueno que comprende de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, vinilo, 1-propeno, 2-propeno (alilo) o 2-butenilo (crotilo).

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

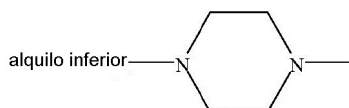
El término "alquilo" se refiere a un residuo de hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena no ramificada o ramificada, que contiene de 1 a 30 átomos de carbono. El término "alquilo  $C_{1-M}$ " se refiere a un alquilo que comprende de 1 a M átomos de carbono, donde M es un número entero que tiene los siguientes valores: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30. El término "alquilo  $C_{1-4}$ " se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" denota un residuo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. "alquilo  $C_{1-20}$ ", como se usa en la presente, se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. "alquilo  $C_{1-10}$ " como se usa en la presente se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 10 carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, grupos alquilo inferior incluyendo metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. El término (ar)alquilo o (heteroarilo)alquilo indica que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo arilo o heteroarilo, respectivamente.

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

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

El término "cicloheteroalquilo" se refiere a un heterociclo no sustituido o sustituido, en el que el heterociclo contiene de 2 a 9 átomos de carbono; preferiblemente de 2 a 7 átomos de carbono; más preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloheteroalquilos incluyen, pero no están limitados a, aziridin-2-ilo, *N*- $C_{1-3}$ -alquil-aziridin-2-ilo, azetidino, *N*- $C_{1-3}$ -alquil-azetidino-*m'*-ilo, pirrolidino-*m'*-ilo, *N*- $C_{1-3}$ -alquil-pirrolidino-*m'*-ilo, piperidino-*m'*-ilo, y *N*- $C_{1-3}$ -alquil-piperidino-*m'*-ilo, donde *m'* es 2, 3 o 4 dependiendo del cicloheteroalquilo. Ejemplos específicos de  $N$ - $C_{1-3}$ -alquil-cicloheteroalquilos incluyen, pero no están limitados a, *N*-metil-aziridin-2-ilo, *N*-metil-azetidino-3-ilo, *N*-metil-pirrolidino-3-ilo, *N*-metil-pirrolidino-4-ilo, *N*-metil-piperidino-2-ilo, *N*-metil-piperidino-3-ilo y *N*-metil-piperidino-4-ilo. En el caso de  $R^4$ , el punto de unión entre el anillo de carbono del cicloheteroalquilo y el oxígeno se produce en cualquiera de *m'*

El término "heterociclo" se refiere a un heterociclo no sustituido o sustituido que contiene carbono, hidrógeno y por lo menos uno de N, O y S, donde C y N pueden ser trivalentes o tetravalentes, es decir,  $sp^2$ - o  $sp^3$ -hibridados. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no están limitados a, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, imidazol, oxazol, piperazina, etc. En el caso de la piperazina, en relación con  $R^{10}$  para  $NR'_2$ , el átomo de nitrógeno opuesto correspondiente del piperazino está sustituido por un alquilo inferior representado por la siguiente estructura:



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

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

3-bromopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo.

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

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

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

20 El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo o un grupo -O-cicloalquilo, en el que alquilo y cicloalquilo son como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos -O-alquilo incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi. "Alcoxi inferior" como se usa en la presente denota un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" como se ha definido anteriormente. "Alcoxi C<sub>1-10</sub>" se refiere a un -O-alquilo en el que alquilo es C<sub>1-10</sub>. Los ejemplos de grupos -O-cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, -O-c-propilo, -O-c-butilo, -O-c-pentilo y -O-c-hexilo.

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

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

35 El término "aminoácido" incluye aminoácidos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  sintéticos de origen natural, e incluye, pero no está limitado a, aminoácidos que se encuentran en las proteínas, es decir, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina. En una realización preferida, el aminoácido está en la configuración L. Alternativamente, el aminoácido puede ser un derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaroilo, lisinilo, argininilo, histidinilo,  $\beta$ -alanilo,  $\beta$ -valinilo,  $\beta$ -leucinilo,  $\beta$ -isoleucinilo,  $\beta$ -prolinilo,  $\beta$ -fenilalaninilo,  $\beta$ -triptofanilo,  $\beta$ -metioninilo,  $\beta$ -glicinilo,  $\beta$ -serinilo,  $\beta$ -treoninilo,  $\beta$ -cisteinilo,  $\beta$ -tirosinilo,  $\beta$ -asparaginilo,  $\beta$ -glutaminilo,  $\beta$ -aspartoilo,  $\beta$ -glutaroilo,  $\beta$ -lisinilo,  $\beta$ -argininilo o  $\beta$ -histidinilo. Cuando se usa el término aminoácido, se considera que es una divulgación específica e independiente de cada uno de los ésteres de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina en las configuraciones D y L.

45 El término "aminoacilo" incluye derivados N,N-no sustituidos, N,N-monosustituidos y N,N disustituidos de amino acilos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  de origen natural, donde los amino acilos se derivan de los aminoácidos. El amino-nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido. Cuando el amino-nitrógeno está sustituido, el nitrógeno está mono- o di-sustituido, donde el sustituyente unido al amino-nitrógeno es un alquilo inferior o un alcarilo. En el caso de su uso para Y, se usa la expresión "O(aminoacilo)". Se entiende que el carbono C3' de la ribosa está unido al oxígeno "O", que se une luego al carbono de carbonilo del aminoacilo.

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

55 El término "protegido", como se usa en la presente y a menos que se defina lo contrario, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para prevenir su reacción adicional o con otros propósitos. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno. Ejemplos no limitativos incluyen: C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-alquilo, CH<sub>2</sub>-alqueno, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-arilo, CH<sub>2</sub>O-alquilo, CH<sub>2</sub>O-arilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo y 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

60 El término "arilo", como se usa en la presente, y a menos que se defina lo contrario, se refiere a fenilo (Ph), bifenilo o naftilo sustituido o no sustituido, preferiblemente el término arilo se refiere a fenilo sustituido o no

65



sustituido. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más fracciones seleccionadas entre hidroxilo, F, Cl, Br, I, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato., ya sea desprotegido o protegido según sea necesario, como es conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, 1999.

Los términos "alcarilo" o "alquilarilo" se refieren a un grupo alquilo con un sustituyente arilo, como bencilo. Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a un grupo arilo con un sustituyente alquilo.

El término "di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior" se refiere a un alquilo inferior sustituido con un grupo amino que está sustituido a su vez con dos grupos alquilo inferior. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a,  $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , etc. Los ejemplos anteriores muestran alquilo inferior sustituido en el átomo de carbono terminal con un sustituyente N,N-dimetil-amino. Estos pretenden ser sólo como ejemplos y no se pretende que limiten el significado del término "di(alquilo inferior)amino-alquilo inferior" para requerir el mismo. Se contempla que la cadena de alquilo inferior pueda sustituirse con un N,N-di(alquilo inferior)-amino en cualquier punto a lo largo de la cadena, por ejemplo,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{N}-(\text{alquilo inferior})_2)\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

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

El término "acilo" se refiere a un sustituyente que contiene una fracción carbonilo y una fracción no carbonilo. La fracción carbonilo contiene un enlace doble entre el carbono de carbonilo y un heteroátomo, donde el heteroátomo se selecciona entre O, N y S. Cuando el heteroátomo es N, el N está sustituido con un alquilo inferior. La fracción no carbonilo se selecciona de alquilo lineal, ramificado y cíclico, que incluye, pero no está limitado a, un alquilo  $\text{C}_{1-20}$ , alquilo  $\text{C}_{1-10}$  o alquilo inferior lineal, ramificado o cíclico; alcoxialquilo, incluyendo metoximetilo; aralquilo, incluyendo bencilo; ariloxialquilo como fenoximetilo; o arilo, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_4$  o alcoxi  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_4$ , ésteres de sulfonato como alquilo o aralquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo, el éster mono, di o trifosfato, tritilo o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialkilsililo (por ejemplo, dimetil-t-butilsililo) o difenilmethylsililo. Cuando por lo menos un grupo arilo está presente en la fracción no carbonilo, se prefiere que el grupo arilo comprenda un grupo fenilo.

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

El término base "purina" o "pirimidina" incluye, pero no está limitado a, adenina,  $\text{N}^6$ -alquilpurinas,  $\text{N}^6$ -acilpurinas (en donde el acilo es  $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo}, \text{arilo}, \text{alquilarilo}, \text{ o arilalquilo})$ ),  $\text{N}^6$ -bencilpurina,  $\text{N}^6$ -halopurina,  $\text{N}^6$ -vinilpurina, purina  $\text{N}^6$ -acetilénica, purina  $\text{N}^6$ -acilo, purina  $\text{N}^6$ -hidroxialquilo,  $\text{N}^6$ -allicilaminopurina, purina  $\text{N}^6$ -tioalcil,  $\text{N}^2$ -alquilpurinas,  $\text{N}^2$ -alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorcitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimida, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluouracilo,  $\text{C}^5$ -alquilpirimidinas,  $\text{C}^5$ -bencilpirimidinas,  $\text{C}^5$ -halopirimidinas,  $\text{C}^5$ -vinilpirimidina, pirimidina  $\text{C}^5$ -acetilénica,  $\text{C}^5$ -acil pirimidina,  $\text{C}^5$ -hidroxialquil purina,  $\text{C}^5$ -amidopirimidina,  $\text{C}^5$ -cianopirimidina,  $\text{C}^5$ -yodopirimidina,  $\text{C}^6$ -yodo-pirimidina,  $\text{C}^5$ -Br-vinil pirimidina,  $\text{C}^6$ -Br-vinil pirimidina,  $\text{C}^5$ -nitropirimidina,  $\text{C}^5$ -aminopirimidina,  $\text{N}^2$ -alquilpurinas,  $\text{N}^2$ -alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopiridinilo, y pirazolopiridinilo. Las bases de purina incluyen, pero no están limitadas a, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno en la base pueden protegerse como sea necesario o como se desee. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen trimethylsililo, dimethylhexilsililo, *t*-butildimetilsililo y *t*-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, y grupos acilo como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y *p*-toluenosulfonilo.

El término "tautomerismo" y "tautómeros" tienen sus significados simples aceptados.

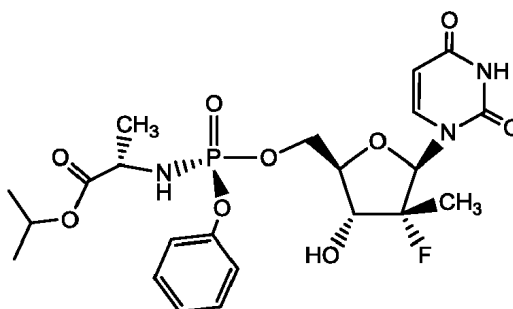
El término "P\*" significa que el átomo de fósforo es quiral y que tiene la designación Cahn-Ingold-Prelog correspondiente de "R" o "S" que tienen sus significados simples aceptados. Se contempla que los compuestos de la fórmula I sean racémicos debido a la quiralidad en el fósforo. Los solicitantes contemplan el uso del racemato y/o los enantiómeros resueltos. En algunos casos, no aparece un asterisco junto al átomo de fósforo de fosforamido. En estos casos, se entiende que el átomo de fósforo es quiral y que un experto en la técnica entiende que esto es así a menos que los sustituyentes unidos al fósforo excluyan la posibilidad de quiralidad en el fósforo, como en  $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$ .

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se expone en las cláusulas siguientes:

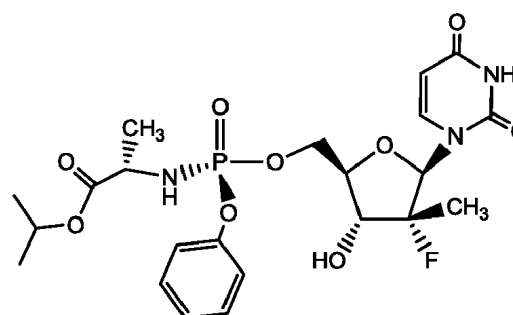
1. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC y un compuesto

representado por la siguiente fórmula:



2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una infección por el virus de la hepatitis C o una enfermedad o afección asociada o mediada por la infección de la hepatitis C, o los síntomas clínicos de la misma.

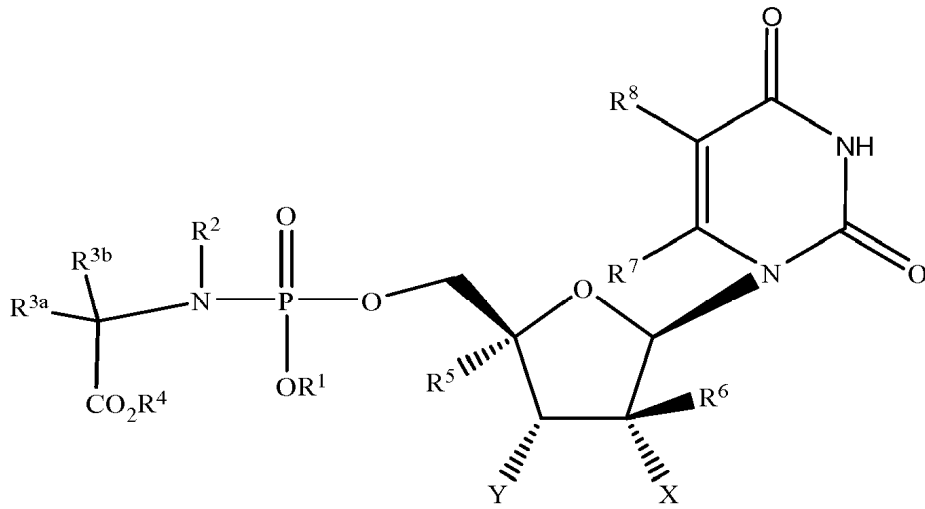
3. Un compuesto representado por la siguiente fórmula:



para su uso en combinación con un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC en el tratamiento o la profilaxis de una infección por el virus de la hepatitis C o una enfermedad o afección asociada o mediada por una infección de la hepatitis C, o los síntomas clínicos de la misma.

4. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto se administra concurrentemente con el inhibidor de la proteasa NS3 del VHC.

Las siguientes tablas contienen identificadores numéricos asociados con varios designadores de sustituyentes que deben verse a la luz de la estructura acompañante. Estas estructuras son especies contempladas de los varios aspectos de las realizaciones divulgadas y no se pretende que limiten la extensión completa del compuesto contemplado representado por la estructura de fórmula I. Sin embargo, se contempla que cualquiera de las bases de nucleósidos ejemplificadas pueda ser usada en combinación con cualquiera de las especies contempladas que especifican una combinación particular de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X e Y. En cada una de las tablas presentadas, el sustituyente fosforamidato que contiene los sustituyentes  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  se representan sin referencia a la estructura estereoquímica. Se contempla que los compuestos que enumerados a continuación incorporen compuestos en los que  $R^{3a}$  se proyecta hacia el observador, mientras que  $R^{3b}$  se proyecta lejos del observador. Además, se contempla que los compuestos enumerados a continuación también incorporen compuestos en los cuales  $R^{3a}$  se proyecta lejos del observador, mientras que  $R^{3b}$  se proyecta hacia el observador. Sin embargo, no se pretende que sean limitativos, se contempla que los compuestos preferidos son aquellos en los que  $R^{3a}$  se proyecta hacia el observador y  $R^{3b}$  se proyecta lejos del observador de tal manera que se presente la configuración natural (S) de L-aminoácido. Además, los inventores reconocen que el átomo de fósforo de la fracción de fosforamidato es otra fuente de quiralidad. Aunque las estructuras a continuación no representan específicamente la quiralidad en el fósforo, los inventores reconocen que las configuraciones estereoquímicas son posibles de tal manera que en una línea escalonada (o en zigzag) el oxo-sustituyente se proyecta hacia el observador, mientras que el sustituyente  $OR^1$  se proyecta lejos del observador, y viceversa, es decir, donde la designación estereoquímica Cahn-Ingold-Prelog de fósforo es R o S. Por lo tanto, las estructuras siguientes incluyen todas las posibles configuraciones estereoquímicas posibles para el fósforo.



**IX**

Tabla IX-1.

25  
30  
35

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

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

Tabla IX-2.

40  
45  
50

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

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

Tabla IX-3.

55  
60  
65

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

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

Tabla IX-4.

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

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

Tabla IX-5.

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

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

Tabla IX-6.

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

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

Tabla IX-7.

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

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

Tabla IX-8.

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

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

Tabla IX-9.

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

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

Tabla IX-10.

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

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

Tabla IX-11.

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

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

Tabla IX-12.

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

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

Tabla IX-13.

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

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

Tabla IX-14.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
IX-14-1	<i>tBu</i>	H	H	H	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-2	<i>tBu</i>	H	H	CH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-3	<i>tBu</i>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-4	<i>tBu</i>	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-5	<i>tBu</i>	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-6	<i>tBu</i>	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-ilo	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-7	<i>tBu</i>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-14-8	<i>tBu</i>	*	H	*	Et	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

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

Tabla IX-15.

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

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

Tabla IX-16.

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

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

Tabla IX-17.

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

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

Tabla IX-18.

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

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

Tabla IX-19.

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

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

Tabla IX-20.

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

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

Tabla IX-21.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
IX-21-1	CH <sub>3</sub>	H	H	H	<i>i</i> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-21-2	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	<i>i</i> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-21-3	CH <sub>3</sub>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>i</i> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-21-4	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>i</i> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-21-5	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<i>i</i> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-21-6	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-ilo	<i>i</i> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-21-7	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<i>i</i> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-21-8	CH <sub>3</sub>	*	H	*	<i>i</i> Pr	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

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

Tabla IX-22.

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

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

Tabla IX-23.

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

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



Tabla IX-24.

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

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

Tabla IX-25.

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

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

Tabla IX-26.

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

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

Tabla IX-27.

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

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

Tabla IX-28.

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

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

Tabla IX-29.

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

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

Tabla IX-30.

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

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

Tabla IX-31.

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

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

Tabla IX-32.

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

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

Tabla IX-33.

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

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

Tabla IX-34.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
IX-34-1	<i>t</i> Bu	H	H	H	<i>n</i> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-2	<i>t</i> Bu	H	H	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-3	<i>t</i> Bu	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>n</i> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-4	<i>t</i> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>n</i> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-5	<i>t</i> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	<i>n</i> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-6	<i>t</i> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-ilo	<i>n</i> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-7	<i>t</i> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	<i>n</i> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-34-8	<i>t</i> Bu	*	H	*	<i>n</i> Bu	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

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

Tabla IX-35.

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

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

Tabla IX-36.

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

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

Tabla IX-37.

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

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

Tabla IX-38.

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

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

Tabla IX-39.

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

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

Tabla IX-40.

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

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

Tabla IX-41.

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

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

Tabla IX-42.

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

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

Tabla IX-43.

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

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

Tabla IX-44.

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	X	Y	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
IX-44-1	<sup>t</sup> Bu	H	H	H	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-44-2	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-44-3	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-44-4	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-44-5	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> Ph	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-44-6	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> -indol-3-ilo	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-44-7	<sup>t</sup> Bu	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H
IX-44-8	<sup>t</sup> Bu	*	H	*	Bz	H	CH <sub>3</sub>	F	OH	H	H

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

Tabla IX-45.

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

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

Tabla IX-46.

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

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

Tabla IX-47.

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

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

Tabla IX-48.

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

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

Tabla IX-49.

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

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

Tabla IX-50.

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

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

## DOSIFICACIÓN, ADMINISTRACIÓN Y USO.

Un aspecto adicional de la presente divulgación está dirigido a una composición para el tratamiento de cualquiera de los agentes virales divulgados en la presente, dicha composición comprendiendo un medio farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un excipiente, portador, diluyente, y medio equivalente y un compuesto, que se pretende que incluya sus sales (sales de adición ácidas o básicas), hidratos, solvatos y formas cristalinas que se puedan obtener, representados por la fórmula I.

Se contempla que la formulación de acuerdo con este aspecto de la presente divulgación pueda contener cualquiera de los compuestos contemplados en cualquier otro aspecto de la presente divulgación o los enumerados específicamente en las tablas anteriores o ejemplificados en la presente, ya sea solo o en combinación con otro compuesto de La presente invención.

Los compuestos comprendidos en las composiciones de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación de administración oral y portadores. La administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos comprendidos en las composiciones de la presente invención son eficaces cuando se administran por administración de supositorios, entre otras vías de administración. La manera más conveniente de administración es generalmente oral usando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente a la medicación antiviral.

Un compuesto o compuestos comprendidos en las composiciones de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes, portadores o diluyentes convencionales, pueden colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria pueden estar compuestas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos activos adicionales y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcional al intervalo de dosificación diaria que se pretende emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos como suspensiones, emulsiones o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Una preparación típica contendrá de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). Se pretende que el término "preparación" o "forma de dosificación" incluya formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en la técnica apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo de la dosis deseada y los parámetros farmacocinéticos.

El término "excipiente", como se usa en la presente, se refiere a un compuesto que se usa para preparar una composición farmacéutica, y es generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticos adecuados seleccionados con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar.

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo también puede conferir inicialmente una propiedad farmacocinética deseable sobre el ingrediente activo que estaba ausente en la forma no salina, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto como se usa en la presente significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido salicílico, ácido mucónico, y similares o (2) sales de adición básicas formadas con las bases conjugadas de cualquiera de los ácidos inorgánicos enumerados anteriormente, en donde las bases conjugadas comprende un componente catiónico seleccionado entre  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{NH}_4\text{R}^{4-g+}$ , en el que  $\text{R}^g$  es un alquilo  $\text{C}_{1-3}$  y  $g$  es un número seleccionado entre 0, 1, 2, 3, o 4. Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definen en la presente, de la misma sal de adición de ácido.

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos, o un material de encapsulación. En los polvos, el portador generalmente es un sólido dividido finamente que es una mezcla con el componente activo dividido finamente. En comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el portador que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los portadores adecuados incluyen, pero no están limitados a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas que también son adecuadas para administración oral incluyen las formulaciones líquidas incluyendo emulsiones, jarabes, elixires y suspensiones acuosas. Estas incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones en forma líquida poco antes de su uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuosas o pueden contener agentes emulsionantes como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo dividido finamente en agua con material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos comprendidos en las composiciones de la presente invención pueden formularse para administración como supositorios. Primero se funde una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo,



por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

5 Los compuestos comprendidos en las composiciones de la presente invención pueden formularse para administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del ingrediente activo, los portadores que se conocen en la técnica como apropiados.

10 Las formulaciones adecuadas junto con los portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Los compuestos comprendidos en las composiciones de la presente invención también pueden encapsularse en liposomas, tales como los divulgados en las Patentes de Estados Unidos N° 6.180.134, 5.192.549, 5.376.380, 6.060.080, 6.132.763. Un científico experto en formulaciones científicas puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una vía particular de administración sin hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o comprometan su actividad terapéutica.

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

20 Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere al uso del compuesto representado por la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier afección, el resultado de una infección por cualquiera de los siguientes agentes virales: virus de la hepatitis C, virus del Nilo occidental, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, rinovirus, virus de la polio, virus de la hepatitis A, virus de la diarrea viral bovina y virus de la encefalitis japonesa.

25 El término "medicamento" significa una sustancia usada en un método de tratamiento y/o profilaxis de un sujeto con necesidad de ello, en el que la sustancia incluye, pero no está limitada a, una composición, una formulación, una forma de dosificación, y similares. que comprende los compuestos comprendidos en las composiciones de la presente invención.

30 El término "sujeto" significa un mamífero, que incluye, pero no está limitado a, ganado vacuno, cerdos, ovejas, pollos, pavos, búfalos, llamas, avestruces, perros, gatos y humanos, preferiblemente el sujeto es un humano.

35 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Esa dosificación puede variar dentro de límites amplios dependiendo de numerosos factores, como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos con los que está siendo tratado el paciente, la vía y la forma de administración y las preferencias y experiencia del practicante médico implicado. Para la administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 g, incluyendo todos los valores intermedios, como 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9 y 9,5 por día en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida es de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 7,5 g por día, más preferiblemente 1,5 y aproximadamente 6,0 g por día. En general, el tratamiento se inicia con una "dosis de carga" inicial grande para reducir o eliminar rápidamente el virus seguido de una disminución de la dosis a un nivel suficiente para evitar el resurgimiento de la infección. Un experto en la técnica en el tratamiento de enfermedades descritas en la presente será capaz, sin excesiva experimentación y basándose en el conocimiento personal, la experiencia y las divulgaciones de esta solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones de la presente invención para una enfermedad y paciente dados.

40 La eficacia terapéutica puede determinarse a partir de pruebas de la función hepática incluyendo, pero no limitadas a, niveles de proteínas como las proteínas séricas (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa,  $\gamma$ -glutaminyltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica del hígado, incluyendo pero no limitado a, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y amoníaco. Alternativamente, la eficacia terapéutica puede controlarse midiendo el ARN del VHC. Los resultados de estas pruebas permitirán optimizar la dosis.

45 Un aspecto adicional de la presente divulgación, está dirigido a un método de tratamiento y/o profilaxis en un sujeto con necesidad de ello, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto comprendido en la composición de acuerdo con la presente invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC como otro agente antiviral; en donde la

administración es concurrente o alternativa. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede variar entre 1-24 horas, lo que incluye cualquier sub-intervalo entre el mismo incluyendo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23 horas. Los ejemplos de inhibidores de la proteasa NS3 del VHC incluyen, pero no están limitados al divulgado en la WO 2008010921, WO 2008010921, EP 1881001, WO 2007015824, WO 2007014925, WO 2007014926, WO 2007014921, WO 2007014920, WO 2007014922, US 2005267018, WO 2005095403, WO 2005037214, WO 2004094452, US 2003187018, WO 2003644456, WO 2005028502, y WO 2003006490. En la presente se divulgan "otros agentes antivirales" que incluyen, pero no están limitados a, los inhibidores de NS5B del VHC (ver US 2007275947, US20072759300, WO2007095269, WO 2007092000, WO 2007076034, WO 200702602, US 2005-98125, WO 2006093801, US 2006166964, WO 2006065590, WO 2006065335, US 2006040927, US 2006040890, WO 2006020082, WO 2006012078, WO 2005123087, US 2005154056, US 2004229840, WO 2004065367, WO 2004003138, WO 2004002977, WO 2004002944, WO 2004002940, WO 2004000858, WO 2003105770, WO 2003010141, WO 2002057425, WO 2002057287, WO 2005021568, WO 2004041201, US 20060293306, US 20060194749, US 20060241064, US 6784166, WO 2007088148, WO 2007039142, WO 2005103045, WO 2007039145, WO 2004096210, y WO 2003037895); inhibidores de NS4 del VHC (ver WO 2007070556 y WO 2005067900); inhibidores de NS5a del VHC (ver US 2006276511, WO 2006120252, WO 2006120251, WO 2006100310, WO 2006035061); agonistas de receptores tipo Toll (ver WO 2007093901); y otros inhibidores (ver WO 2004035571, WO 2004014852, WO 2004014313, WO 2004009020, WO 2003101993, WO 2000006529).

Un aspecto adicional de la presente divulgación, está dirigido a un método de tratamiento en un sujeto con necesidad de ello, dicho método comprende administrar alternativa o concurrentemente un agente terapéuticamente eficaz de un compuesto comprendido en la composición de acuerdo con la presente invención y un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC como otro agente antiviral al sujeto. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede variar entre 1-24 horas, lo que incluye cualquier sub-intervalo entre el mismo incluyendo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23 horas.

Un aspecto adicional de la presente divulgación, está dirigido a un método de tratamiento y/o profilaxis en un sujeto con necesidad de ello, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto comprendido en la composición de acuerdo con la presente invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC como otro agente antiviral; en donde la administración es concurrente o alternativa. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede variar entre 1-24 horas, lo que incluye cualquier sub-intervalo entre el mismo incluyendo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23 horas.

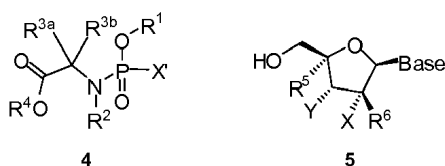
Un aspecto adicional de la presente divulgación, está dirigido a un método de tratamiento en un sujeto con necesidad de ello, dicho método comprende administrar alternativa o concurrentemente una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto comprendido en la composición de acuerdo con la presente invención y un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC como otro agente antiviral al sujeto. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede variar entre 1-24 horas, lo que incluye cualquier sub-intervalo entre el mismo incluyendo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23 horas.

En la presente divulgación, se contempla que el otro agente antiviral incluya, pero no está limitado a, interferón  $\alpha$ , interferón  $\beta$ , interferón  $\alpha$  pegilado, ribavirina, levovirina, viramidina, otro inhibidor de la polimerasa del VHC nucleósido, un inhibidor de la polimerasa del VHC no nucleósido, un inhibidor de la proteasa del VHC, un inhibidor de la helicasa del VHC o un inhibidor de la fusión del VHC. Cuando el compuesto activo o su derivado o sal se administran en combinación con otro agente antiviral, la actividad puede incrementarse sobre el compuesto original. Cuando el tratamiento es terapia de combinación, dicha administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados de nucleósidos. La "administración concurrente", como se usa en la presente, incluye la administración de los agentes al mismo tiempo o en diferentes momentos. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede lograrse mediante una única formulación que contiene dos o más ingredientes activos o mediante la administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un único agente activo.

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

## PROCESO DE PREPARACIÓN

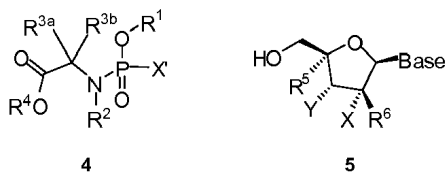
Un aspecto de la presente divulgación está dirigido a un proceso para preparar el compuesto comprendido en la composición de la invención, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fosfocloridato adecuadamente sustituido 4 con un análogo de nucleósido 5.



en donde los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $R^6$  y la base tienen sus significados como se divulga en la Descripción Detallada de la Invención y  $X'$  es un grupo saliente como Cl, Br, I, tosilato, mesilato, trifluoroacetato, trifluorosulfonato, pentafluorofenóxido, p-NO<sub>2</sub>-fenóxido, u otros grupos salientes comúnmente usados como se divulga en *Advanced Organic Chemistry* en marzo, Cuarta Edición. Los grupos salientes y métodos que pueden usarse para efectuar la formación de un conjugado de nucleósido fosforamidato se encuentran en la US 20060142238 y la WO 2007095269. Preferiblemente, el grupo saliente es Cl.

Esta reacción se realiza en un solvente aprótico anhidro, como tetrahidrofurano, dioxano o tanto tetrahidrofurano como dioxano, o cualquier equivalente funcional de los mismos, siendo el tetrahidrofurano el solvente preferido. La reacción se inicia típicamente en un intervalo de temperatura de -78° C a 40° C siendo la temperatura de reacción preferida entre 0° C y temperatura ambiente. El nucleósido se agita primero con una base (5 a 12 equivalentes) como N-metilimidazol, colidina, piridina, 2,6-lutidina, 2, 6-t-Bu-piridina, etc. una base de amina terciaria como trietilamina, diisopropiltilamina, etc., o un reactivo de alquilo Grignard como tBuMgCl, tBuMgBr, MeMgCl, MeMgBr, etc. El fosforocloridato (3-10 equivalentes) se disuelve en el solvente de reacción y se añade a la mezcla del nucleósido y la base. Luego se deja agitar la reacción durante un período de tiempo a una temperatura entre temperatura ambiente y 40°C durante un período de 30 minutos a 24 horas, siendo la temperatura de reacción preferida temperatura ambiente y el tiempo de 24 h. El solvente se elimina de la mezcla de la reacción y el producto se purifica por cromatografía en gel de sílice.

Un aspecto de la presente divulgación está dirigido a un producto obtenido por un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fosforocloridato adecuadamente sustituido **4** con un análogo de nucleósido **5**



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

Esta reacción se puede realizar en un solvente aprótico anhidro u otro solvente adecuado, como tetrahidrofurano, dioxano o una mezcla de tetrahidrofurano y dioxano, siendo el tetrahidrofurano el solvente preferido. La reacción se inicia típicamente en un intervalo de temperatura de -78° C a 40° C siendo la temperatura de reacción preferida entre 0° C y la temperatura ambiente. El nucleósido se agita primero con una base (de 5 a 12 equivalentes), como N-metilimidazol, una base de amina terciaria o cloruro de tbutil magnesio. Se disuelve un fosforocloridato (3-10 equivalentes (o una "fósforo-(grupo saliente)-dato adecuado)) en el solvente de reacción y se añade a la mezcla del nucleósido y la base. Luego se deja agitar la reacción durante un período de tiempo a una temperatura entre temperatura ambiente y 40°C durante un período de 30 minutos a 24 horas, siendo la temperatura de reacción preferida la temperatura ambiente y el tiempo de 24 h. El solvente se elimina de la mezcla de reacción y el producto se purifica por cromatografía en gel de sílice.

### Compuestos y Preparación

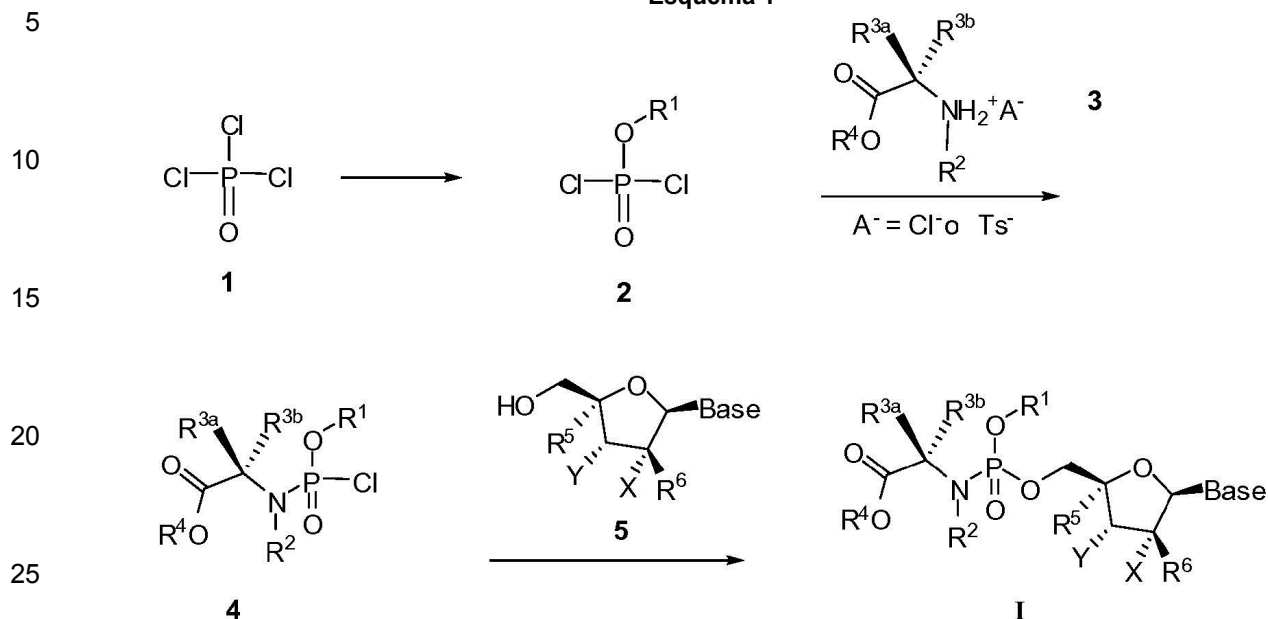
Los compuestos de fosforamidato comprendidos en la composición de la presente invención pueden prepararse por condensación de un análogo de nucleósido **5** con un compuesto de fosforocloridato adecuadamente sustituido **4** (Esquema 1). El análogo de nucleósido se elabora mediante procedimientos convencionales divulgados en cualquiera de Solicitudes Publicadas de Estados Unidos N° 2005/0009737, 2006/0199783, 2006/0122146 y 2007/0197463.

Los valores de 1H-RMN divulgados se registraron en un instrumento Varian AS-400. Los datos de espectro de masas se obtuvieron usando o un API Micromass-Quattromicro o un Waters Acquity.

Por tanto, a modo de ejemplo solamente, un fenol adecuadamente sustituido puede hacerse reaccionar con oxicluro de fósforo (**1**) para producir un ariloxi fosforocloridato **2** (ver Ejemplo 1) que se trata posteriormente con una sal de adición de ácido de un éster de  $\alpha$ -aminoácido en presencia de TEA para proporcionar un ariloxi fosforocloridato **4**. Este arilalcoxi-aminoácido fosforamidato se hace reaccionar con el análogo de nucleósido para

proporcionar el producto I (para el procedimiento ver, por ejemplo, C. McGuigan et al. Antiviral Res. 1992 17:311-321; D. Curley et al. Antiviral Res. 1990 14:345-356; McGuigan et al. Antiviral Chem. Chemother 1990 1(2):107-113).

Esquema 1



30

35

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

40

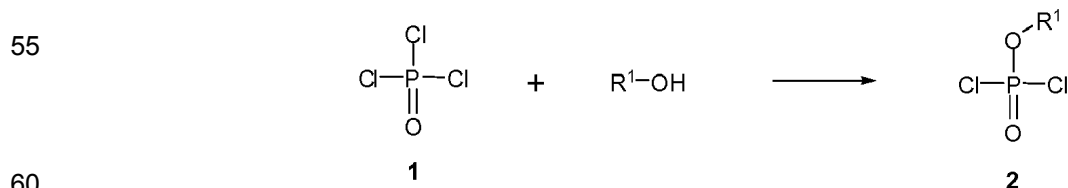
La condensación del fosforodichloridato puede llevarse a cabo en el nucleósido no protegido. Dado que el grupo 5'-OH de un nucleósido está mucho menos impedido que el grupo 3'-OH, es posible la fosforamidación selectiva bajo condiciones cuidadosamente controladas. Después de la condensación para formar un nucleósido de fosforamidato protegido, la desprotección para obtener el nucleósido de fosforamidato libre puede llevarse a cabo usando protocolos estándar para química de ácidos nucleicos. En muchos casos, el producto deseado se separa fácilmente del material de partida usando cromatografía en columna sobre gel de sílice. El esquema sintético se resume en el Esquema 1.

45

Una comprensión más completa de las realizaciones divulgadas se apreciará considerando los siguientes ejemplos, que solo pretenden ser ilustrativos. Cualquier ejemplo que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención y se pretende que solo tenga propósitos ilustrativos así como comparativos.

50 **EJEMPLO 1**

Procedimiento general para la preparación de fosforodichloridatos.



65

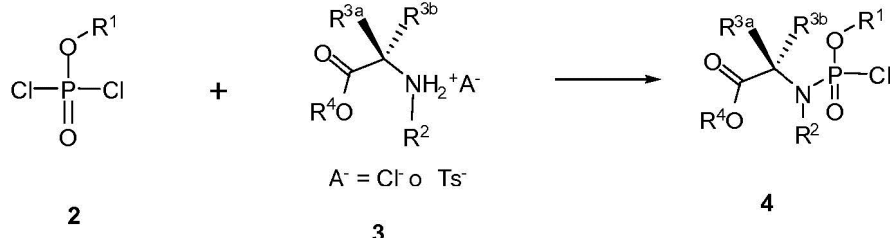
Se añadió gota a gota una solución del fenol **R<sup>1</sup>-OH** apropiado (1 eq) y trietilamina (1 eq.) en éter anhidro a una solución agitada de fosforil tricloruro **1** (1eq) a 0° C durante un período de 3 horas bajo nitrógeno. Luego, la temperatura se calentó a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La sal de trietilamina se eliminó rápidamente con filtración por succión y el filtrado se concentró al vacío hasta la sequedad para proporcionar **2** en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional.

**EJEMPLO 2**

Procedimiento general para la preparación de fosforocloridatos.

5

10



15

20

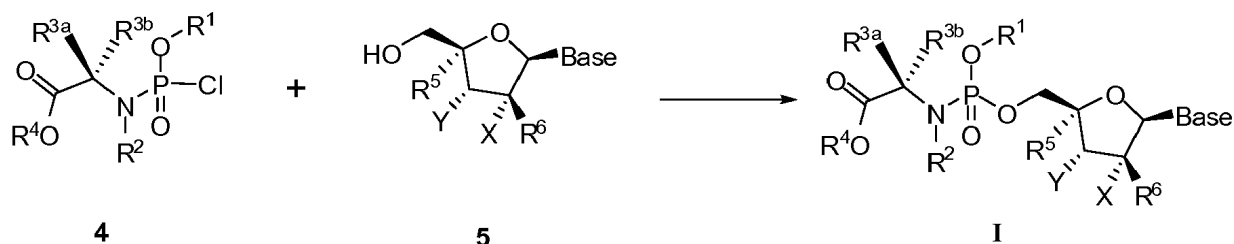
Se añadió gota a gota una solución de trietilamina (2 eq) en diclorometano anhidro a una solución de ariloxi-fosfodichloridato **2** (1 eq) y el éster de amino apropiado **3** (1 eq) en diclorometano anhidro con agitación vigorosa a  $-78^\circ\text{C}$  durante un período de 30 a 120 minutos. Luego la temperatura de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se eliminó el solvente. El residuo se lavó con éter etílico y se filtró, el filtrado se secó a presión reducida para dar **4**.

**EJEMPLO 3**

Procedimientos generales para derivados de fosforamidato de nucleósido

25

30



35

40

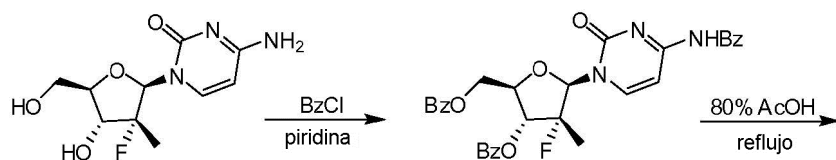
Se añadió una solución del fosforocloridato apropiado **4** (6,5 equivalentes) en tetrahidrofurano anhidro (THF) a una mezcla de nucleósido **5** (1 equivalente) y N-metilimidazol (8 equivalentes) en THF anhidro con agitación vigorosa a temperatura ambiente y la mezcla de la reacción se agitó durante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

**EJEMPLO 4**

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

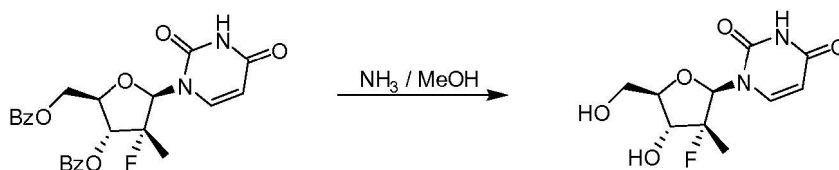
45

50



55

60



65

Se disolvió 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (1,0 g, 1 eq) (Clark, J., et al., J. Med. Chem., 2005, 48, 5504-5508) en 10 ml de piridina anhidra y se concentró hasta la sequedad al vacío. El jarabe resultante se disolvió en 20

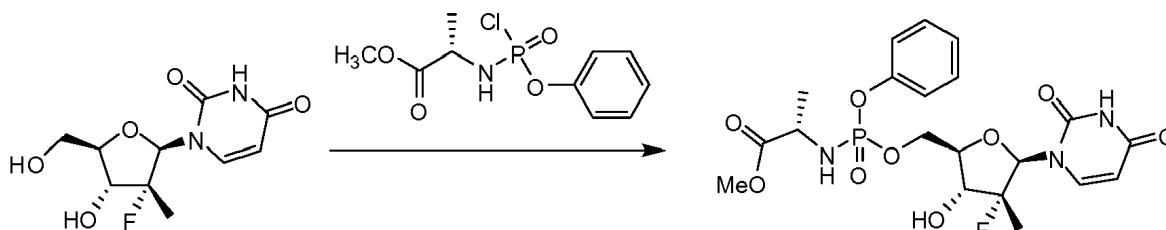
ml de piridina anhidra bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C con agitación. La solución marrón se trató con cloruro de benzoilo (1,63 g, 3 eq) gota a gota durante 10 min. Se retiró el baño de hielo y la agitación continuó durante 1,5 h, por lo que la cromatografía en capa fina (TLC) no mostró material de partida restante. La mezcla se neutralizó mediante la adición de agua (0,5 ml) y se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en 50 ml de diclorometano (DCM) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado solución acuosa y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre NaSO<sub>4</sub> y se filtró, se concentró hasta la sequedad para dar N<sup>4</sup>,3',5'-tribenzoil-2'-Desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (2,0 g, Rendimiento):. 91%).

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

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

#### EJEMPLO 5

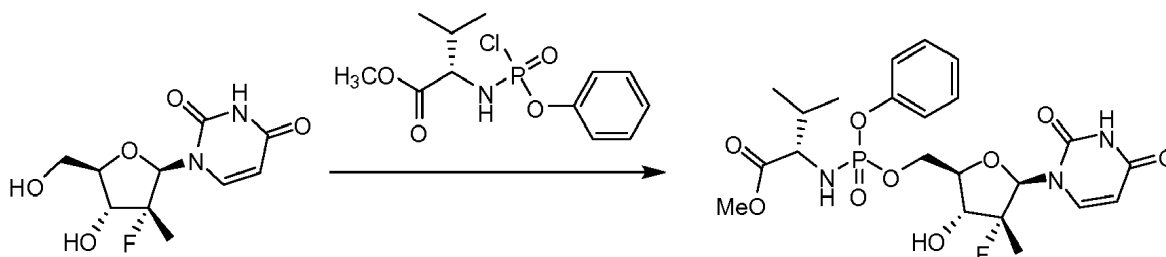
##### Preparación de 2'-Desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina 5'-(fenilmetoxi-alanil fosfato)



Se añadió fenil metoxialanil fosforocloridato (1 g, 6,5 eq) disuelto en 3 ml de THF a una mezcla de 2'-Desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,15 g, 1 eq) y N-metilimidazol (0,3 g, 8 eq) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, luego la reacción se agitó durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa en una columna YMC 25x30X2 mm usando una fase móvil de elución con gradiente de agua/acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se eliminaron a presión reducida para dar el producto deseado (50,1 mg, 15,6%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.20-1.27 (m, 6H), 3.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 3.75-3.92 (m, 2H), 4.015-4.379 (m, 2H), 5.54 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.83-5.91 (m, 1H), 6.00-6.16 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 11.52 (s, 1H); MS, *m/e* 502 (M+1)<sup>+</sup>.

#### EJEMPLO 6

##### Preparación de 2'-Desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina 5'-(fenilmetoxi-valil fosfato)



Se añadió fenilmetoxi-valil fosforocloridato (0,6 g, 3,6 eq) disuelto en 3 ml de THF a una mezcla de 2'-Desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,15 g, 1 eq) y N-metilimidazol (0,44 g, 9 eq) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, luego la reacción se agitó durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa en una columna YMC 25x30X2 mm usando una fase móvil de elución con gradiente de agua/acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se eliminaron a presión reducida para dar el producto deseado (60 mg, 20%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.74-0.847 (m, 6H), 1.20-1.28 (m, 3H), 1.89-1.92 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.58 (d, *J* = 10.4Hz, 3H), 3.72-3.95 (m, 1H), 4.03-4.05

(m, 1H), 4.23-4.43 (m, 2H), 5.56 (t,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.85-5.92 (m, 1H), 6.01-6.07 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.37 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 11.52 (s, 1H); MS,  $m/e$  530 (M+1)<sup>+</sup>.

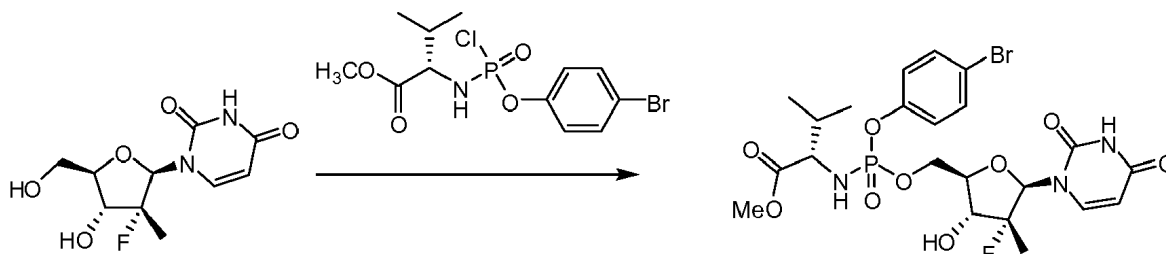
### EJEMPLO 7

5

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

10

15



20

25

Se añadió 4-bromofenil metoxi-valil fosforocloridato (1 g, 3,4 eq) disuelto en 3 ml de THF a una mezcla de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,2 g, 1 eq) y N-metilimidazol (0,35 g, 6 eq) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, luego la reacción se agitó durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa en una columna YMC 25x30X2 mm usando una fase móvil de elución con gradiente de agua/acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se eliminaron a presión reducida para dar el producto deseado (120 mg, 26%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.72-0.82 (m, 6H), 1.19-1.26 (m, 3H), 1.86-1.92 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 1H), 3.56 (d,  $J = 12.0$  Hz, 3H), 3.72-3.89 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.22-4.37 (m, 2H), 5.54-5.60 (m, 1H), 5.85-5.91 (m, 1H), 5.98-6.13 (m, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 11.53 (s, 1H); MS,  $m/e$  608 (M+1)<sup>+</sup>.

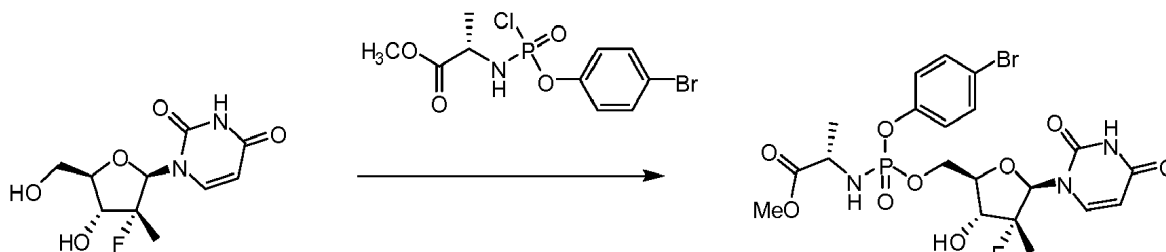
### EJEMPLO 8

30

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

35

40



45

50

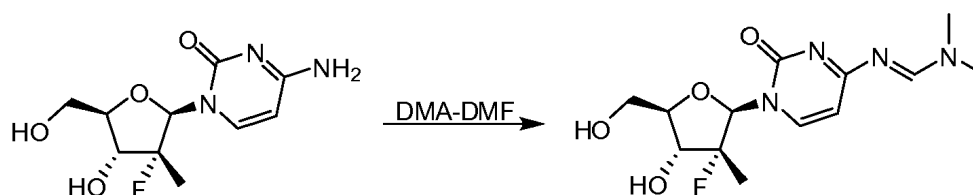
Se añadió 4-bromofenil metoxi-alanil fosforocloridato (0,6 g, 5 eq) disuelto en 3 ml de THF a una mezcla de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (0,15 g, 1 eq) y N-metilimidazol (0,3 g, 7,8 eq) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, luego la reacción se agitó durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa en una columna YMC 25x30X2 mm usando una fase móvil de elución con gradiente de agua/acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se eliminaron a presión reducida para dar el producto deseado (40 mg, 12%); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.20-1.26 (m, 6H), 3.57 (d,  $J = 2.8$  Hz, 3H), 3.84 (s, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 2H), 5.54-5.60 (m, 1H), 5.83-5.89 (m, 1H), 5.98-6.19 (m, 1H), 7.16 (t,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 11.52 (s, 1H); MS,  $m/e$  580(M+1)<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 9

#### Preparación de N<sup>4</sup>-(N,N-dimetilformamidinil)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina

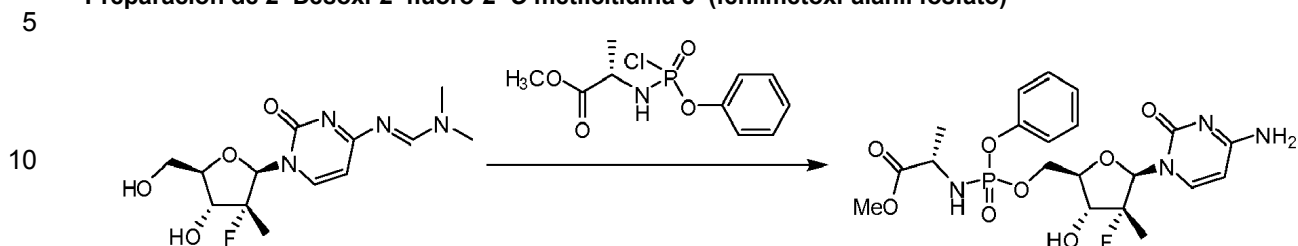
55

60

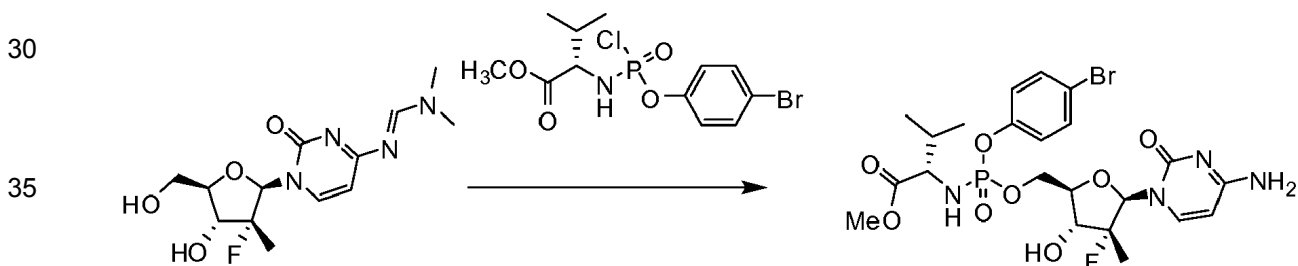


65

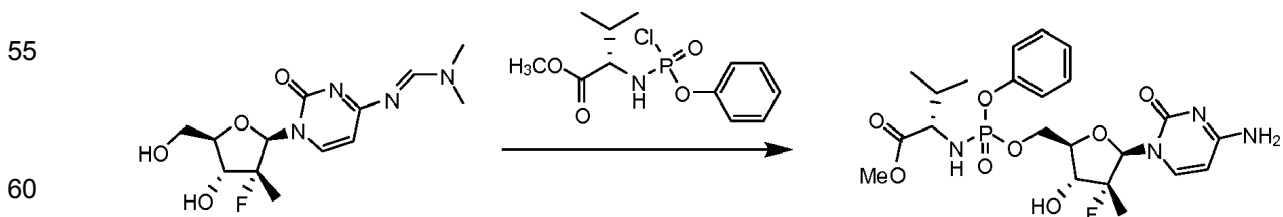
Se agitó 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (500 mg, 1.9 mmol) con dimetilformamida dimetil acetal en DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la eliminación del solvente, el producto bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional.

**EJEMPLO 10****Preparación de 2'-Desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina 5'-(fenilmetoxi-alanil fosfato)**

15 Se añadió de fenil metoxialanilo fosforocloridato (0,6 g, 6 eq) disuelto en 3 ml de THF a una mezcla de N<sup>4</sup>-(N, N- dimetilformamidinil) -2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (0,15 g, 1 eq) y N-metilimidazol (0,3 g, 7,8 eq) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, luego la reacción se agitó durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa en una columna YMC 25x30X2 mm usando una fase móvil de elución con gradiente de agua/acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se eliminaron a presión reducida para dar el producto deseado (62 mg, 20.6%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.16 (d, *J* = 23.2 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.69-3.75 (d, *J* = 25.6 Hz, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 4.21-4.34 (m, 2H), 5.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.75-5.77 (m, 1H), 6.07-6.16 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 3H), 7.2 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); MS, *m/e* 501(M+1)<sup>+</sup>.

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

40 Se añadió 4-bromofenil metoxi-valil fosforocloridato (1,0 g, 3,4 eq.) disuelto en 3 ml de THF a una mezcla de N<sup>4</sup>-(N,N- dimetilformamidinil)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (0,2 g, 1 eq.) y N-metilimidazol (0,35 g, 6 eq.) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, luego la reacción se agitó durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa en una columna YMC 25x30X2 mm usando una fase móvil de elución con gradiente de agua/acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se eliminaron a presión reducida para dar el producto deseado como un sólido blanco (59 mg, 13%); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.74-0.83 (m, 6H), 1.12-1.20 (m, 3H), 1.89-1.92 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.59-3.68 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 1H), 4.21-4.39 (m, 2H), 5.70-5.72 (m, 1H), 5.76-5.83 (m, 1H), 6.04-6.16 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H); MS, *m/e* 607 (M+1)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 12****Preparación de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina 5'-(fenil metoxi-valil fosfato)**

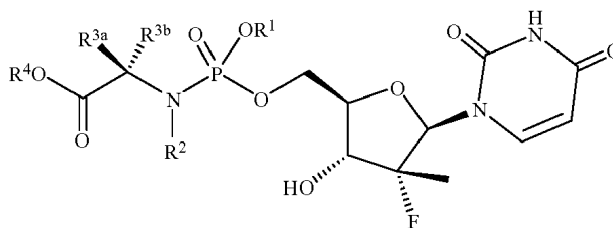
65 Se añadió fenil metoxi-valil fosforocloridato (0,6 g, 6 eq) disuelto en 3 ml de THF a una mezcla de N<sup>4</sup>-(N,N- dimetilformamidinil)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina (0,15 g, 1 eq) y N-metilimidazol (0,3 g, 7,8 eq) en 3 ml de THF con agitación vigorosa a temperatura ambiente, luego la reacción se agitó durante la noche. El solvente se



eliminó a presión reducida. El producto bruto resultante se disolvió en metanol purificado por HPLC preparativa en una columna YMC de 25x30X2 mm usando una fase móvil de elución con gradiente de agua/acetonitrilo. El acetonitrilo y el agua se eliminaron a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (86 mg, 42,9%). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0.72-0.80 (m, 6H), 1.09-1.18 (m, 3H), 1.87-1.92 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.97 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.22-4.37 (m, 2H), 5.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.76-5.84 (m, 1H), 6.01-6.15 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.27 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H); MS, *m/e* 529 (M+1)<sup>+</sup>.

## EJEMPLOS

Los números de ejemplo **13-54** y **56-66** se preparan usando procedimientos similares a los descritos para los ejemplos **5-8**. A continuación se muestran el número de ejemplo, la identificación del compuesto y los detalles de NMR/MS:



Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	NMR/MS
13	Ph	H	H	Me	Et	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.12-1.16 (m, 3H), 1.20-1.28(m,6H), 3.70-3.90 (m, 2H), 4.00-4.08 (m, 3H), 4.18-4.45 (m, 2H), 5.52-5.58 (m, 1H), 5.85-5.98 (m, 1H), 6.00-6.20 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 11.54 (s.1H); MS, <i>m/e</i> 516.1 (M+1) <sup>+</sup>
14	1-Naph	H	H	Me	Bn	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.18-1.30 (m, 6H), 3.78-4.10 (m, 3H), 4.38-4.49 (m, 2H), 4.99-5.11 (m, 2H), 5.28-5.40 (m, 1H), 5.85-6.10 (m, 2H), 6.30-6.41 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 5H), 7.41-7.60 (m, 5H), 7.73-7.76(m, 1H), 7.94-8.11(m, 1H), 8.13-8.15(m, 1H), 11.50 (s.1H); MS, <i>m/e</i> 628.4 (M+1) <sup>+</sup>
15	Ph	H	H	H	Me	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.22 (d, <i>J</i> =22.4 Hz, 3H), 3.59(s, 3H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.74-3.8(m, 1H), 4.02(d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1H), 4.23-4.28(m, 1H), 4.40-4.43 (m, 1H), 5.57-5.60 (m, 1H), 5.89(d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 6.00-6.06(m, 2H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H),7.52(d, <i>J</i> =8 Hz, 1H), 11.52(s, 1H); MS, <i>m/e</i> 487.97 (M+1) <sup>+</sup>
16	2,4-Cl-Ph	H	H	Me	Me	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.22-1.28 (m, 6H), 3.57-3.60 (m, 3H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.31-4.44 (m, 2H), 5.54-5.61 (m, 1H), 5.85-6.10 (m, 2H), 6.32-6.43 (m, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.72-7.75 (m, 1H), 11.54 (s.1H); MS, <i>m/e</i> 570.2 (M+1) <sup>+</sup>
17	1-Naph	H	H	Me	Me	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.15-1.27 (m, 6H), 3.51-3.55 (d, 3H), 3.85-3.96 (m, 2H), 4.00-4.10(m, 1H), 4.30-4.46 (m, 2H), 5.31-5.39 (m, 1H), 5.89-6.05 (m, 2H), 6.22-6.34 (m, 1H), 7.44-7.60 (m, 5H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H),11.50(s.1H); MS, <i>m/e</i> 552.1 (M+1) <sup>+</sup>
18	Ph	*	H	*	Me	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.19 (d, <i>J</i> =22.8 Hz, 3H), 1.69-1.84 (m, 3H), 1.99-2.04 (m, 1H), 3.16-3.21 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.68-3.8 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 1H), 4.22-4.25 (m, 1 H), 4.5 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 5.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.6 (d, <i>J</i> = 19.6 Hz, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.34 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 11.38 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 527.93(M+1) <sup>+</sup>
19	Ph	H	H	Me	n-Bu	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.80-0.90 (m, 3H), 1.20-1.35 (m, 8H), 1.48-1.55 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 3H), 4.22-4.45 (m, 2H), 5.55-5.57(t, 1H), 5.85-6.18 (m, 3H), 7.14-7.23 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.51-7.60 (d, 1H), 11.50 (s.1H); MS, <i>m/e</i> 544.2 (M+1) <sup>+</sup>
20	Ph	H	H	Me	Bn	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.20-1.30 (m, 6H), 3.72-4.05 (m, 3H), 4.23-4.27 (m, 1H), 4.32-4.45 (m, 1H), 5.07-5.10(t, 2H), 5.52-5.56(t, 1H), 5.86-6.10 (m, 2H), 6.13-6.21(m,1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.29-7.40 (m, 7H), 7.51-7.56 (d, 1H), 11.50 (s.1H); MS, <i>m/e</i> 578.2 (M+1) <sup>+</sup>

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	NMR/MS
5 21	4-F-Ph	H	H	Me	Me	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.28-1.34 (m, 6H), 3.65(d, J= 4 Hz, 3H), 3.85-3.96 (m, 2H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 1H), 5.62-5.67 (m, 1H), 5.94-6.01(m, 1H), 6.09 (d, J=18.8 Hz, 1H), 6.17-6.26 (m, 1H), 7.27-7.33(m, 4H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.61 (s, 1H) ; MS, m/e 519.94(M+1)+
10 22	4-Cl-Ph	H	H	Me	Me	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.22-1.28 (m, 6H), 3.58 (d, 2H), 3.70-3.95(m,2H), 3.95-4.08 (m, 1H), 4.23-4.45 (m, 2H), 5.55-5.61(t, 1H), 5.85-6.10 (m, 2H), 6.15-6.23(m,1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.54-7.57 (d, 1H), 11.50 (s.1H); MS, m/e 536.1 (M+1)+
15 23	3,4-Cl-Ph	H	H	Me	Me	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.13 (m, 6H), 3.49 (s, 3H), 3.61-3.85 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 5.47-5.52 (m, 1H), 5.82 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.93(d, J = 19.2 Hz, 1H), 6.15-6.25 (m, 1H), 7.13 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 12Hz, 2H), 7.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 11.43(s, 1H); MS, m/e 569.85 (M+1)+
20 24	Ph	H	H	Me	2-Bu	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.20-1.26 (m, 6H), 1.79-1.86 (m, 1H), 3.73-3.90 (m, 4H), 4.01 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.21-4.28 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 1H), 5.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.85-5.92 (m, 1H), 5.99-6.13 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8 Hz, 3H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.52 (s, 1H); MS, m/e 544.00 (M+1)+
25 25	Ph	H	H	Me	i-Pr	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.13-1.28 (m, 12H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 1H), 4.20-4.45 (m, 2H), 4.83-4.87 (m, 1H), 5.52-5.58 (m, 1H), 5.84-6.15 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 11.50 (s.1H); MS, m/e 530.2 (M+1)+
30 26	4-MeO-Ph	H	H	Me	n-Bu	1HNMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ =0.78-0.82 (m, 3H), 1.29-1.47 (m, 8H), 1.49-1.54 (m, 2H), 3.66-3.87 (m, 5H), 3.96-4.02 (m, 3H), 4.21-4.39 (m, 2H), 5.57 (t, J= 12.0Hz, 1H), 5.84-6.05 (m, 3H), 6.90 (dd, J1 -8.0Hz, J2-4.0Hz, 2H), 7.09-7.14 (dd, J1-16.0Hz, J2-4.0Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 11.48-11.62 (s, 1H)
35 27	4-F-Ph	H	H	Me	Et	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.12-1.28 (m, 9H), 3.72-3.94(m,2H) ,3.98-4.10 (m,3H), 4.21-4.42(m,2H), 5.55-5.61 (t, 1H), 5.85-6.20 (m, 3H), 7.18-7.25 (m,4H), 7.55-7.58 (d, 1H), 11.50 (s.1H); MS, m/e 533.90 (M+1)+
40 28	4-F-Ph	H	H	Me	i-Pr	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.13-1.30 (m, 12H), 3.74-3.85(m,2H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.23-4.41(m,2H), 4.83-4.87 (m, 1H), 5.55-5.61 (t, 1H), 5.85-6.12 (m, 3H), 7.18-7.24 (m,4H), 7.55-7.58 (d, 1H), 11.50 (s.1H); MS, m/e 547.91 (M+1)+
45 29	4-F-Ph	H	H	Me	Bn	1HNMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.10-1.23 (m, 6H), 3.65-3.89(m,3H), 4.10-4.30 (m,2H), 4.96-5.00(m,2H), 5.46-5.50 (t, 1H), 5.75-5.96 (m, 2H), 6.04-6.12(m,1H), 7.05-7.11 (m,4H), 7.20-7.24 (d, 5H), 7.42-7.45(d,1H), 11.50 (s.1H); MS, m/e 595.94 (M+1)+
50 30	4-MeO-Ph	H	H	Me	i-Pr	1HNMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=1.15-1.27 (m, 12H), 3.71-3.89 (m, 5H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.22-4.25 (m, 1H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.84-4.87 (m, 1H), 5.57 (t, J= 12.0Hz, 1H), 5.91-6.03 (m, 3H), 6.90 (d, J= 8.0Hz, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.55 (d, J= 8.0Hz, 1H), 11.51 (s, 1H)
55 31	2-Cl-Ph	H	H	Me	Bn	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.23 (m, 6 H), 3.93-4.00 (m, 3 H), 4.27-4.40 (m, 2H), 5.0(t, J= 7.2 Hz, 2 H), 5.53 (m, 1 H), 5.80-6.0(m, 2 H), 6.30(m, 1H), 7.15 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 7.27 (m, 6 H), 7.51 (m, 3 H), 11.5 (s, 1 H); MS, m/e 579.87(M+1)+ / 596.78 (M+18)+
60 32	2,4-Cl-Ph	H	H	Me	n-Bu	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ=0.82 (m, 3 H), 1.23 (m, 8 H), 1.47 (m, 2H), 3.86 (m, 2 H), 3.84 (m, 3 H), 4.27-4.43 (m, 2H), 5.5 (m, 1 H), 6.02 (m, 2 H), 6.35(m, 1H), 7.44 (m, 3 H), 7.77 (m, 1 H), 11.5 (s, 1 H); MS, m/e 611.87(M+1)+
65 33	4-Me-Ph	H	H	Me	i-Pr	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.14-1.27 (m, 12H), 2.17-2.26 (m, 3H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.82-4.88 (m, 1H), 5.52-5.58 (m, 1H), 5.85-6.07 (m, 3H), 7.01-7.20 (m, 4H), 7.55 (d, J = 16Hz, 1H), 11.51 (s, 1H); MS, m/e 543.98 (M+1)+; 1108.86 (2M+23)+
34	4-F-Ph	H	H	Me	n-Bu	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.82-0.89 (m,3H), 1.20-1.31 (m, 8H), 1.48-1.53 (m,2H), 3.77-3.90 (m,2H), 3.95-4.10 (m,3H), 4.21-4.45(m,2H), 5.56-5.61 (t, 1H), 5.83-6.20 (m, 3H), 7.18-7.25 (m,4H), 7.55-7.58 (d, 1H), 11.50 (s.1H); MS, m/e 584.1 (M+23)+
35	3,4-diCl-Ph	H	H	Me	Et	1H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ1.12-1.31 (m, 9H), 3.77-3.92 (m,2H), 3.95-4.08 (m,3H), 4.21-4.45(m,2H), 5.56-5.62 (t, 1H), 5.80-6.11 (m, 2H), 6.18-6.33(m,1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.49-7.56 (d, 2H), 7.62-7.67(m,1H), 11.50 (s.1H); MS, m/e 606.1 (M+23)+

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	NMR/MS	
5	36	2-Cl-Ph	H	H	Me	i-Pr	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ =1.12-1.16 (m, 6H), 1.21-1.27 (m, 6H), 3.79-3.85 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.83-4.87 (m, 1H), 5.56 (dd, J1-16.0Hz, J2-8.0Hz, 1H), 5.85-6.12 (m, 2H), 6.20-6.33 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.33 (t, J= 16.0Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 11.55 (s, 1H)
10	37	4-MeO-Ph	H	H	Me	Bn	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=1.19-1.26 (m, 6H), 3.69-3.70 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 4.20-4.21 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 5.07-5.09 (m, 2H), 5.54 (t, J = 16.0Hz, 1H), 5.85-5.92 (m, 1H), 6.04-6.10 (m, 2H), 6.86 (d, J= 8.0Hz, 2H), 7.09 (dd, J1-16.0Hz, J2-4.0Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 11.52 (s, 1H)
15	38	Ph	H	H	Me	n-Pen	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.79-0.81 (m, 3H), 1.17-1.23 (m, 10H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.94-3.96 (m, 3H), 4.19-4.36 (m, 2H), 5.49-5.54 (m, 1H), 5.87-6.08 (m,3H), 7.14-7.33 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8Hz, 1H), 11.51 (s, 1H); MS, m/e 557.9 (M+1)+; 1136.88 (2M+23)+
20	39	4-Cl-Ph	H	H	Me	i-Pr	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.04-1.19 (m, 12H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.42-4.42 (m, 2H), 4.82-4.85 (m, 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 5.80-6.20 (m,3H),7.20-7.2 5(m, 2H), 7.43 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8Hz, 1H), 11.51 (s, 1H); MS, m/e 563.88 (M+1)+; 1148.73 (2M+23)+
25	40	4-Cl-Ph	H	H	Me	n-Bu	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22-1.33 (m, 8H),1.45-1.53 (m, 2H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 3H), 4.24-4.27 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 5.56-5.61 (m, 1H), 5.82-6.11 (m, 2H), 6.15-6.18 (m, 1H), 7.20-7.56 (m, 4H), 7.51-7.57 (m.1H), 11.54 (s, 1H); MS, m/e577.95(M+1)+
30	41	4-Cl-Ph	H	H	Me	Et	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.14 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.20-1.28 (m, 6H),3.77-3.88 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 3H), 4.24-4.28 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 1H), 5.56-5.61 (m, 1H), 5.86-6.13 (m, 2H), 6.15-6.24 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.6Hz, 1H), 11.55 (s, 1H); MS, m/e549.11(M+1)+
35	42	4-Me-Ph	H	H	Me	n-Bu	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.79-0.83 (m, 3H), 1.17-1.28 (m, 8H), 1.45-1.47 (m, 2H), 2.22 (d, J = 2.8Hz, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 3.95-3.98 (m, 3H), 4.10-4.40 (m, 2H), 5.51 (t, 1H), 5.80-5.90 (m, 1H), 5.95-6.05 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.51 (t, J = 4.2Hz , 4H), 7.51 (d, 1H), 11.51 (s, 1H); MS, m/e 557.99(M+1)+; 1136.84(2M+23)+
40	43	4-Me-Phe	H	H	Me	Bn	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.16-1.24 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 3.65-4.03 (m,3H), 4.11-4.38 (m, 2H), 5.04-5.05 (m, 2H), 5.48-5.50 (m, 1H), 5.77-5.87 (m,1H),5.90-6.11 (m, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 7.28-7.32 (m, 5H), 7.50 (t,1H), 11.48 (s, 1H); MS, m/e 592.00 (M+1)+.
45	44	Ph	H	H	Et	Me	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.70-0.80 (m, 3H), 1.11-1.26 (m, 3H), 1.42-1.61 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 3H), 3.58-3.80 (m, 2H), 3.91-4.02 (m, 1H), 4.12-4.38 (m, 2H), 5.47-5.52 (m,1H), 5.90-6.03 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 2H),7.48 (t,1H), 11.45 (s, 1H); MS, m/e 515.95 (M+1)+; 1052.82 (2M+23)+
50	45	Ph	H	H	Me	4-F-Bn	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.20-1.26 (m, 6H), 3.80-3.93 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 4.25-4.26 (m, 1H), 4.36-4.37 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.52-5.55 (m, 1H), 5.86-5.87(m, 1H), 5.98-6.04 (m, 1H), 6.14-6.17 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 5H), 7.36 (dd, J = 20.0, 8.0 Hz, 4H), 7.54 (s, 1H), 11.55 (s, 1H)
55	46	4-Cl-Ph	H	H	Me	n-Bu	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.21-1.28 (m, 6H), 3.71-3.88 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.00-4.01 (m, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 5.08 (d, J = 4.0Hz, 2H), 5.57 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.22-6.24 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 7H), 7.53 (s, 1H), 11.50 (s, 1H)
60	47	Ph	H	H	Me	3-Me-1-Bu	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.80-0.82 (m, 6H), 1.18-1.40 (m, 8H), 1.50-1.58 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 3H), 3.97-3.4.01 (m, 3H), 4.21-4.40 (m, 2H), 5.30(t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.81-6.10 (m, 3H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 11.38 (s, 1H); MS, m/e 557.98 (M+1)+; 1136.88 (2M+23)+
65	48	3,4-diCl-Ph	H	H	Me	Bn	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.05-1.37 (m, 6H), 3.71-3.82 (m, 1H), 3.87-4.02 (m, 2H), 4.28-4.29 (m, 1H), 4.36-4.38 (m, 1H), 5.04 (d, J = 5.2Hz, 2H), 5.55-5.64 (m, 1H), 5.85-5.94 (m, 1H), 6.00-6.05 (m, 1H), 6.29-6.40 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 5H), 7.45-7.58 (m, 2H), 7.61 (d, J = 4.0Hz, 1H), 11.53 (s, 1H); MS, m/e 545.80(M+1)+;

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	NMR/MS	
5	49	Ph	H	H	Me	c-Hex	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.18-1.41 (m, 12H), 1.59-1.67 (m, 4H), 3.74-13.80 (m, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 5.52 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.80-6.09 (m, 3H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 11.50 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 569.98 (M+1) <sup>+</sup> ; 592.14 (M+23) <sup>+</sup>
10	50	Ph	H	Me	H	n-Bu	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.76 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 3H), 1.10-1.22 (m, 8H), 1.38-1.43 (m, 2H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 3H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.23-4.33 (m, 1H), 5.46-5.54 (m, 1H), 5.84-6.11 (m, 3H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.34-7.51 (m, 1H), 11.47 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 543.98(M+1) <sup>+</sup>
15	51	Ph	H	Me	H	i-Pr	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.39 (d, <i>J</i> = 7.2Hz, 6H), 1.19-1.29 (m, 6H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 4.20-4.22 (m, 1H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 5.48-5.57 (m, 1H), 5.84-5.91 (m, 1H), 5.96-6.07 (m, 2H), 7.12-7.35 (m, 5H), 7.44-7.54 (m,1H), 11.49(s, 1H); MS, <i>m/e</i> 529.96 (M+1) <sup>+</sup>
20	52	Ph	H	Me	H	Bn	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.18-1.28 (m, 6H), 3.70-3.83 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 5.03-5.12 (m, 2H), 5.51-5.59 (m, 1H), 5.87-5.90 (m, 1H), 5.95-6.07 (m, 1H), 6.10-6.27 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 7H), 7.47-7.56 (m, 1H), 11.50 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 577.99 (M+1) <sup>+</sup>
25	53	2-Cl-Ph	H	H	Me	n-Bu	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0.81-0.86 (m, 3H), 1.21-1.31 (m, 8H), 1.46-1.52 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.97-4.04 (m, 3H), 4.27-4.41 (m, 2H), 5.53-5.58 (m, 1H), 5.82-5.95 (m, 1H), 5.96-6.10 (m, 1H), 6.27-6.31 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 11.55 (s, 1H)
30	54	4-Br-Ph	H	H	Me	i-Pr	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.10-1.14 (m, 6H), 1.20-1.27 (m, 6H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.99-4.01 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.37-4.38 (m, 1H), 4.81-4.85 (m, 1H), 5.58 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.82-5.95 (m, 1H), 5.96-6.09 (m, 1H), 6.10-6.13 (m, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 12.0, 8.0 Hz, 2H), 7.53-7.57 (m, 3H), 11.52 (s, 1H)
35	55	4-F-Ph	H	H	Me	c-Hex	<sup>1</sup> H NMR(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.20-1.44 (m, 12H), 1.60-1.71 (m, 4H), 3.75-4.02 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.19-4.26 (m, 2H), 4.59-4.61 (m, 1H), 5.57 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.85-6.06 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 4H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 11.50 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 587.92 (M+1) <sup>+</sup>
40	56	4-Br-Ph	H	H	Me	c-Hex	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.18-1.46 (m, 12H), 1.61-1.69 (m, 4H), 3.75-3.82 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.60-4.62 (m, 1H), 5.56-5.60 (m, 1H), 5.82-5.95 (m, 1H), 6.02-6.20 (m, 2H), 7.09-7.20 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 3H), 11.52 (s, 1H) MS, <i>m/e</i> 650.0 (M+3) <sup>+</sup>
45	57	Ph	H	H	Et	i-Pr	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ =0.75-0.82 (m, 3H), 1.12-1.26 (m, 9H), 1.52-1.59 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.95-4.08 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 5.55 (m, <i>J</i> = 7.6Hz, 1H), 5.99-6.04 (m, 2H), 6.05-6.10 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 11.53 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 566.07(M+23) <sup>+</sup>
50	58	Ph	H	H	Et	c-Hex	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 0.75-0.88 (m, 3H), 1.26-1.46 (m, 9H), 1.52-1.69 (m, 6H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.72-3.90 (m, 1H), 4.02-4.03 (m, 1H), 4.24-4.27 (m, 1H), 4.37-4.38 (m, 1H), 4.63-4.65 (m, 1H), 5.55 (dd, <i>J</i> =8.0Hz, 4.4Hz, 1H), 5.80-5.95 (m, 1H), 6.00-6.07 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 11.55 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 584.01 (M+1) <sup>+</sup> , 606.17 (M+23) <sup>+</sup>
55	59	4-F-Ph	H	H	Et	c-Hex	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.75-0.84 (m, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 22.8Hz, 3H), 1.29-1.47 (m, 6H), 1.51-1.70 (m, 6H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 5.56-5.60 (m, 1H), 5.84-5.90 (m, 1H), 6.00-6.08 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 4H), 7.56(d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 11.49 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 602.00(M+1) <sup>+</sup>
60	60	Ph	H	H	Me	F-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.18-1.25(m, 6H), 3.71-3.89 (m, 2H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.19-4.27 (m, 4H), 4.48-4.61 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 4.11-4.23 (m, 4H), 5.47-5.52 (m, 1H), 6.01-6.11 (m, 1H), 5.90-6.14 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.46-7.57 (m, 1H), 11.49 (s,1H); MS, <i>m/e</i> 533.86 (M+1) <sup>+</sup>
65	61	Ph	H	H	Me	F <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.17-1.24 (m, 6H), 3.67-3.81 (m, 1H), 3.89-3.98 (m, 2H), 4.21-4.36 (m, 4H), 5.48-5.53 (m, 1H), 5.82-6.05 (m, 2H), 6.18-6.22 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 11.50 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 551.92 (M+1) <sup>+</sup> ;

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	NMR/MS
5 62	Ph	H	H	Me	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.13-1.29 (m, 6H), 3.67-3.81 (m, 1H), 3.94-4.32 (m, 4H), 5.47 (t, <i>J</i> = 8 Hz 1H), 5.82-6.01 (m, 2H), 6.33-6.36 (m, 1H), 6.70-6.78 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 11.44 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 637.90 (M+1) <sup>+</sup>
10 63	Ph	H	H	Me	(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub> -CH-	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.20-1.29 (m, 6H), 3.70-3.90 (m, 1H), 3.91-4.12 (m, 2H), 4.20-4.33 (m, 1H), 4.35-4.48 (m, 1H), 4.52-4.55 (m, 2H), 4.63-4.67 (m, 2H), 5.20-5.35 (m, 1H), 5.56 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.80-5.95 (m, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.18-6.21 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 11.55 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 565.98 (M+1) <sup>+</sup>
15 64	Ph	H	H	Me	c-Pr-CH <sub>2</sub> -	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.20-0.24(m, 2H), 0.47-0.48(m, 2H), 0.76-0.84(m, 3H), 1.03-1.05(m, 1H), 1.23(dd, <i>J</i> = 22.4 6.8 Hz 3H), 1.55-1.60(m, 2H), 3.61-3.68(m, 1H), 3.81-3.89 (m, 3H), 3.98-4.03(m, 1H), 4.23-4.29(m, 1H), 4.35-4.41(m, 1H), 5.56-6.00(m, 1H), 5.88-5.91(m, 1H), 6.04-6.10(m, 2H), 7.20-7.24(m, 4H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz 1H), 11.53 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 573.17 (M+1) <sup>+</sup>
20 65	Ph	H	H	Et	c-Pen	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.75-0.83 (m, 3H), 1.20-1.28 (m, 3H), 1.49-1.63 (m, 8H), 1.76-1.80 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.70-3.82 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.54-5.57 (m, 1H), 5.90-6.00 (m, 1H), 6.02-6.07 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 11.55 (s, 1H); MS, <i>m/e</i> 570.03 (M+1) <sup>+</sup>
*R <sup>2</sup> y R <sup>3b</sup> juntos son -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> - como se deriva de L-prolina						

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

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

El sistema de HPLC preparativa incluye 2 juegos de bombas Gilson 306, un detector Gilson 156 UV/Vis, un inyector y colector de fracciones Gilson 215, con el software de control Unipoint. Se usó una columna Ymc 25×30×2 mm. La fase móvil fue agua de grado HPLC (A) y acetonitrilo de grado HPLC (B). Las fracciones se recogieron en tubos de vidrio de 100×15 mm.

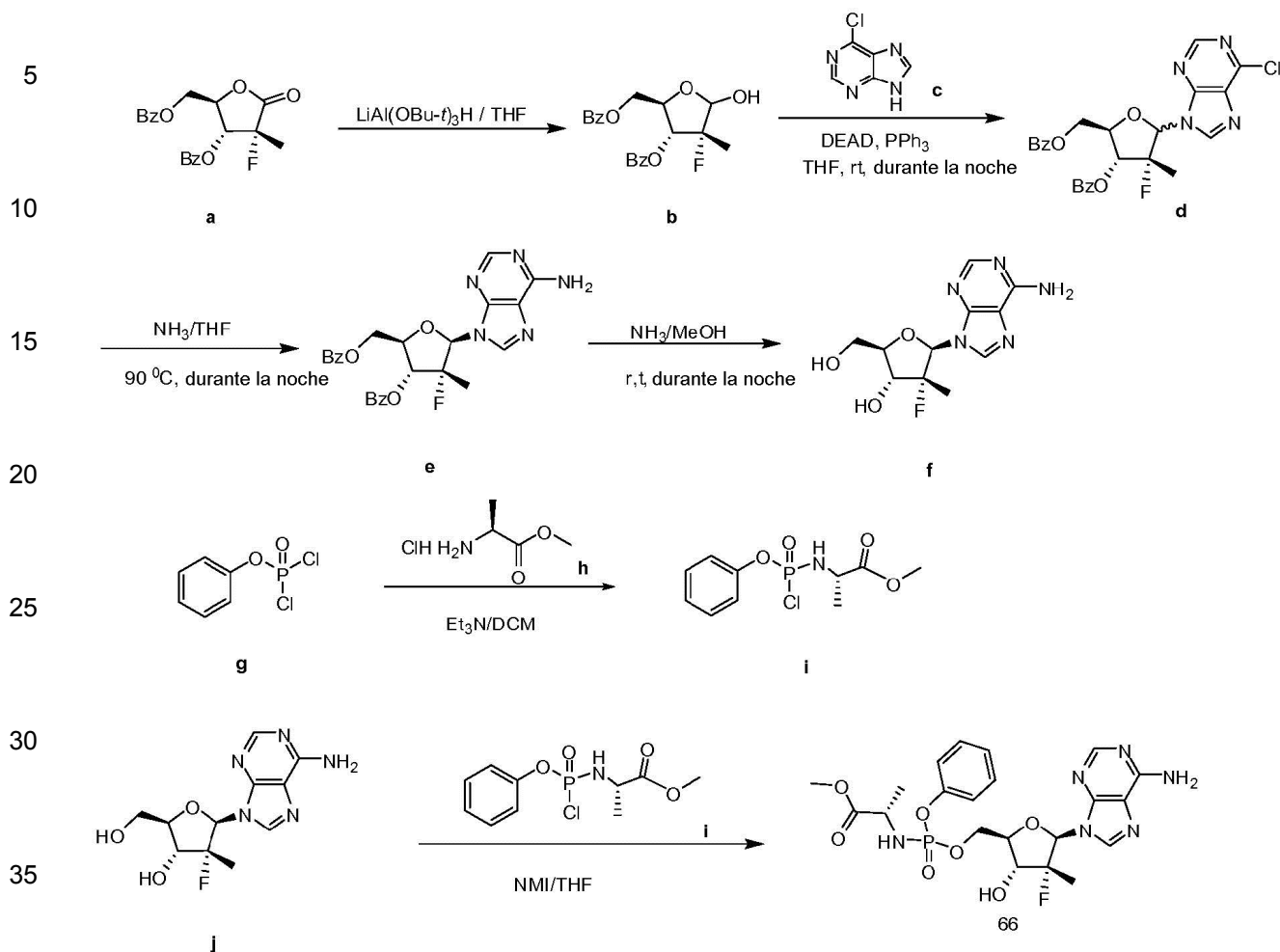
El gradiente de HPLC se muestra en la Tabla 1. Una vez que se seleccionó el gradiente, la solución de acetonitrilo se inyectó en el sistema de HPLC, y luego las fracciones se recogieron de acuerdo con los picos de UV. Después de la separación, se realizaron pruebas de MS en cada tubo de vidrio para recoger los compuestos deseados. Las fracciones con MS objetivo se combinaron en un matraz bien pesado. La mayor parte del acetonitrilo se eliminó a presión reducida y la solución restante se liofilizó para dar el compuesto deseado.

Tabla 1:

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

#### Preparación del Ejemplo 66

## Esquema



## Preparación del compuesto (b)

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

## Preparación del compuesto (d)

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

## Preparación del compuesto (e)

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

## Preparación del compuesto (f)

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

5

#### Preparación del compuesto (i)

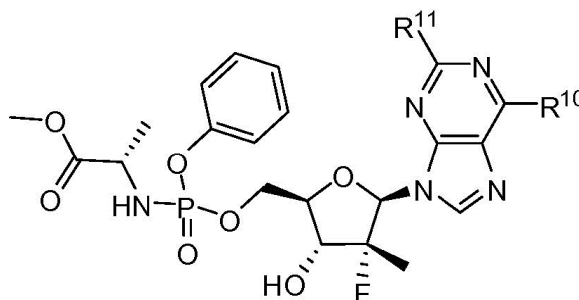
Se añadió gota a gota una solución de trietilamina (1,07 g, 10,6 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) a una solución de compuesto g (1,16 g, 5,3 mmol) y compuesto h (1,31 g, 5,3 mmol) en diclorometano (10 ml) con agitación vigorosa a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante un período de 2 horas. Una vez completada la adición, se dejó calentar la temperatura de la reacción a temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante una noche. Luego, el solvente se eliminó al vacío y se añadieron 20 ml de éter anhidro y se filtró la sal precipitada y el precipitado se lavó con éter. La fase orgánica combinada se concentró para dar el aceite incoloro del compuesto i (1,0 g).

#### 15 Preparación del compuesto 66

Una solución del compuesto j (0,1 g, 0,35 mmol) disuelto en 10 ml de THF anhidro, se agitó y se añadieron 0,4 g de NMI hasta que la solución se volvió transparente, se añadió el compuesto i (0,8 g, 2,89 mmol) en 10 ml de THF gota a gota, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La pureza del compuesto y la identificación fueron confirmadas por LCMS. El disolvente se evaporó y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 66. (25 mg, Rendimiento: 13,6%).  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.08 (d,  $J = 22.8$  Hz, 3H), 1.17-1.24 (m, 3H), 3.50-3.52 (m, 3H), 3.78-3.83 (m, 1H), 4.10-4.13 (m, 1H), 4.24-4.44 (m, 2H), 5.85-5.92 (m, 1H), 6.01-6.11 (m, 1H), 6.2-6.27 (m, 1H), 7.08-7.19 (m, 4H), 7.31-7.38 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.26 (s, 1H); MS,  $m/e$  525 (M+1) $^+$ .

Los números de ejemplo 67-74, identificados a continuación, se prepararon usando procedimientos similares a los divulgados para el Ejemplo 66 anterior.

30

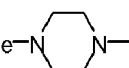


35

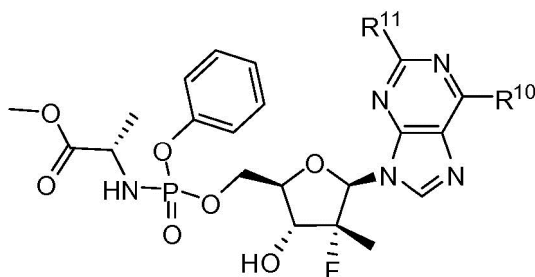
40

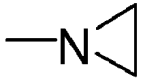
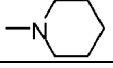
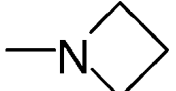
Ejemplo	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>	NMR/MS
67	OH	NH <sub>2</sub>	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.06-1.13 (m, 3H), 1.20-1.24 (m, 3H), 3.27-3.33(m, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.25-4.40 (m, 2H), 5.85-5.87 (m, 1H), 5.98-6.09 (m, 2H), 6.59 (s, 32H), 7.14-7.37 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.79 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 10.69 (s, 1H); MS, $m/e$ 541 (M+1) $^+$ ;
68	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.07 (d, $J=22.8$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.27-4.42 (m, 2H), 5.79-5.83 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.00-6.09 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.08-7.17 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.78 (s, 1H); MS, $m/e$ 540 (M+1) $^+$ ;
69	NH <sub>2</sub>	c-Pentil-NH-	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.05 (d, $J=22.8$ Hz, 3H), 1.09-1.19 (m, 3H), 1.48 (s, 4H), 1.66 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 3.54 (d, $J=14$ Hz, 3H), 3.65 (s, 1H), 4.25-4.43 (m, 4H), 5.71-5.82 (m, 1H), 5.94-6.04 (m, 4H), 7.11-7.24 (m, 3H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.77(d, $J=3.6$ Hz, 1H); MS, $m/e$ 608(M+1) $^+$
70	NH <sub>2</sub>		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.07 (d, $J=22.4$ Hz, 3H), 2.35-2.38 (m, 2H), 3.54 (d, $J=9.2$ Hz, 3H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 2H), 4.22-4.40 (m, 6H), 5.75-5.85 (m, 1H), 6.00-6.07 (m, 4H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.79 (d, $J=4.0$ Hz, 1H); MS, $m/e$ 580 (M+1) $^+$
71	NH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> N-	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.06-1.28 (m, 12H), 3.55 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 3.79-3.87 (m, 4H), 4.07-4.12 (m, 2H), 4.29-4.42 (m, 3H), 5.75-5.82 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 6.04-6.10 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.82 (d, $J=4.4$ Hz, 1H); MS, $m/e$ 596 (M+1) $^+$

65

Ejemplo	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>	NMR/MS
5 <b>72</b>	NH <sub>2</sub>	n-Propil-NH-	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.84 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.01-1.01 (m, 3H), 1.09-1.12 (m, 3H), 1.51-1.56 (m, 2H), 3.48 (d, <i>J</i> =15.2 Hz, 3H), 3.79-3.82 (m, 1H), 4.04-4.05 (m, 1H), 4.27-4.38 (m, 3H), 5.72-5.79 (m, 1H), 5.98-6.04 (m, 4H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H); MS, <i>m/e</i> 582 (M+1) <sup>+</sup>
10 <b>73</b>	NH <sub>2</sub>	c-Butil-NH-	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1.02-1.08 (m, 3H), 1.18 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 3H), 1.44-1.61 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 4H), 3.51 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 3H), 3.78-3.83 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.27-4.38 (m, 2H), 4.53-4.62 (m, 1H), 5.68-5.79 (m, 1H), 5.95-6.04 (m, 4H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H); MS, <i>m/e</i> 594 (M+1) <sup>+</sup>
15 <b>74</b>	NH <sub>2</sub>	Me-N  -	<sup>1</sup> H NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.97-1.20 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 4H), 3.43-3.47 (m, 3H), 3.75 (s, 1H), 4.01-4.06 (m, 4 H), 4.22-4.35 (m, 3H), 5.69-5.75 (m, 1H), 5.98-6.05 (m, 3H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H); MS, <i>m/e</i> 623 (M+1) <sup>+</sup>

Los números de ejemplo 75-80 se prepararon usando procedimientos similares a los divulgados para el Ejemplo 66, anterior.



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

#### EJEMPLO 81

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

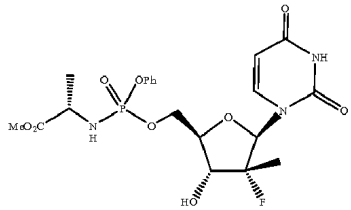
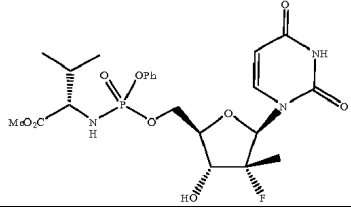
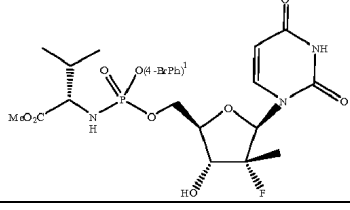


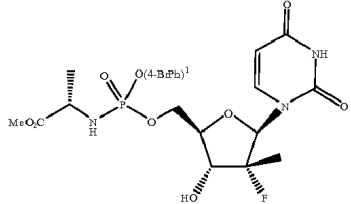
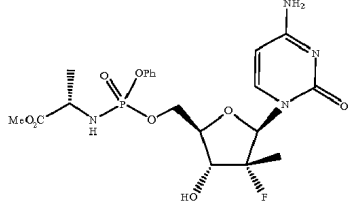
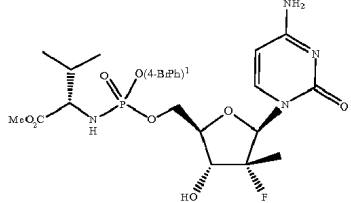
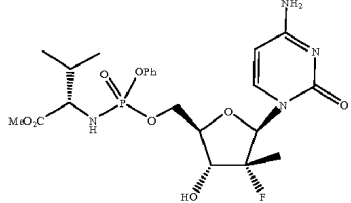
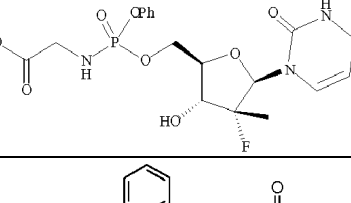
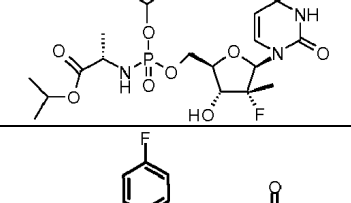
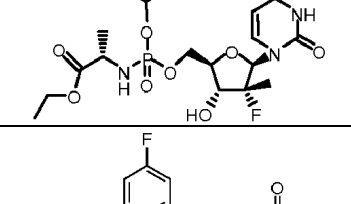
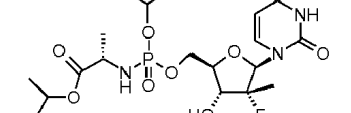
Compuesto	EC90 (μ M)
<b>Ejemplo 15</b> (Mezcla diastereomérica)	0.86
Isómero de movimiento rápido del <b>Ejemplo 15</b>	1.35
Isómero de movimiento lento del <b>Ejemplo 15</b>	0.26
<b>Ejemplo 39</b> (Mezcla diastereomérica)	0.47
Isómero de movimiento rápido del <b>Ejemplo 39</b>	0.78
Isómero de movimiento lento del <b>Ejemplo 39</b>	0.02
<b>Ejemplo 49</b> (Mezcla diastereomérica)	0.126
Isómero de movimiento rápido del <b>Ejemplo 49</b>	0.03
Isómero de movimiento lento del <b>Ejemplo 49</b>	5.78

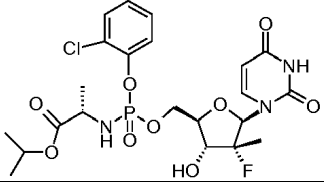
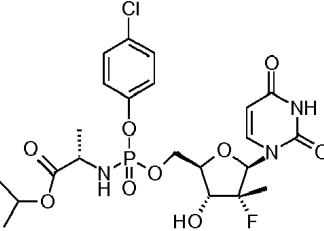
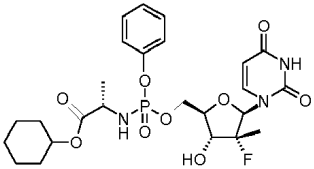
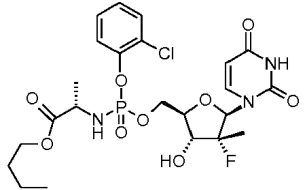
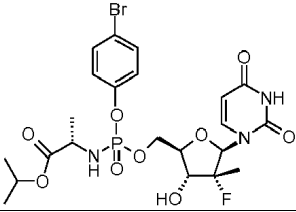
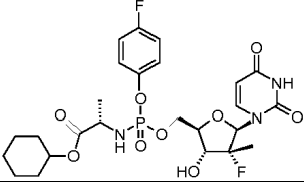
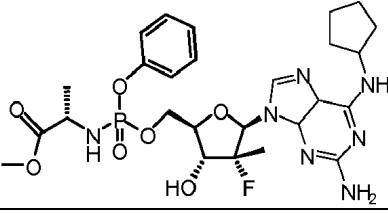
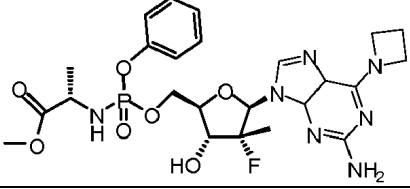
**EJEMPLO 82**

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

Para expresar la eficacia antiviral de un compuesto, el ciclo de umbral RT-PCR del compuesto de prueba se restó del ciclo RT-PCR de umbral medio del control sin fármaco ( $\Delta Ct_{HCV}$ ). Un  $\Delta Ct$  de 3.3 equivale a una reducción de 10 1-log (igual a la concentración efectiva del 90% [ $EC_{90}$ ]) en los niveles de ARN del replicón. La citotoxicidad del compuesto de ensayo también podría expresarse calculando los valores de  $\Delta Ct_{rRNA}$ . El parámetro de especificidad  $\Delta\Delta Ct$  podría entonces ser introducido ( $\Delta Ct_{HCV} - \Delta Ct_{rRNA}$ ), en el que los niveles de ARN del VHC se normalizan para los niveles de ARNr y se calibran contra el control sin fármaco.

Nº de Ej.	Compuesto	Reducción Log10 a 50μM	EC90 (μM)
5		-1.21	3.0
6		-0.45	ND
7		0.31	ND

N° de Ej.	Compuesto	Reducción Log10 a 50µM	EC90 (µM)
5 8		-1.48	2.11
10 15		-1.25	19.15
20 25		-0.55	ND
30 35		0.31	ND
40 45		ND	0.86
50 55		-2.22	0.39
60 65		-2.25	0.66
65		-2.16	0.75

N° de Ej.	Compuesto	Reducción Log10 a 50µM	EC90 (µM)
5 36		-1.64	21.9
10 15 39		-1.78	0.47
20 49		-2.69	0.126
25 30 53		-1.33	<0.3
35 54		-1.55	0.57
40 45 55		-2.38	<0.3
50 69		-2.25	< 0.3
55 60 70		-2.25	<0.3

(4-BrPh): 4-bromo-fenilo.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Gilead Pharmasset LLC
- <120> Profármacos de Fosforamidato de Nucleósido
- 5 <130> PN813970EPD
  - <150> US12/053, 015
  - <151> 2008-03-21
- 10 <150> US60/982, 309
  - <151> 2007-10-24
- <150> US60/909, 315
  - <151> 2007-03-30
- 15 <160> 3
  - <170> BISSAP 1.3
- 20 <210> 1
  - <211> 23
  - <212> ADN
  - <213> Secuencia Artificial
- 25 <220>
  - <223> Cebador
- <400> 1
  - agccatggcg ttagtatgag tgt 23
- 30 <210> 2
  - <211> 18
  - <212> ADN
  - <213> Secuencia Artificial
- 35 <220>
  - <223> Cebador
- <400> 2
  - ttccgagac cactatgg 18
- 40 <210> 3
  - <211> 20
  - <212> ADN
  - <213> Secuencia Artificial
- 45 <220>
  - <223> Cebador
- 50 <400> 3
  - cctccaggac cccccctccc 20

55

60

65

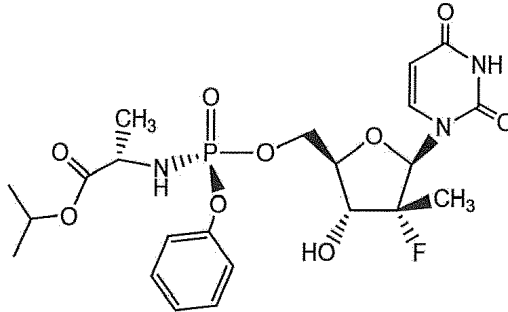
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC y un compuesto representado por la fórmula siguiente:

5

10

15



2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una infección por el virus de la hepatitis C o una enfermedad o afección asociada con o mediada por la infección de la hepatitis C, o los síntomas clínicos de las mismas.

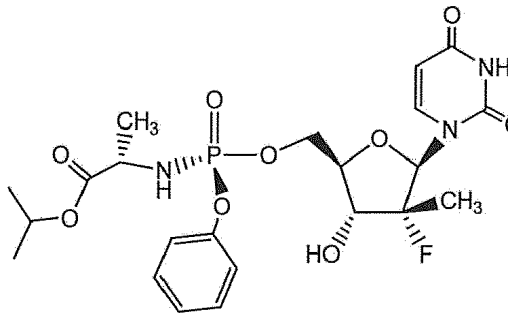
20

3. Un compuesto representado por la fórmula siguiente:

25

30

35



para su uso en combinación con un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC en el tratamiento o la profilaxis de una infección por el virus de la hepatitis C o una enfermedad o afección asociada con o mediada por una infección de la hepatitis C, o los síntomas clínicos de las mismas.

40

4. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el compuesto se administra concurrentemente con el inhibidor de la proteasa NS3 del VHC.

45

50

55

60

65