

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 025**

51 Int. Cl.:

C07H 19/06 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2008 E 14171097 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2848624**

54 Título: **Nucleósidos sustituidos en 2',4' como agentes antivirales**

30 Prioridad:

20.11.2007 US 989296 P
14.11.2008 US 271388

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SOFIA, MICHAEL, J. y
DU, JINFA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 794 025 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

Nucleósidos sustituidos en 2',4' como agentes antivirales

5 **Campo**

10 **[0001]** Las formas de realización de la invención se dirigen a compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de las infecciones virales. Las realizaciones más específicamente de la invención son compuestos nucleósidos sustituidos en 2',4' útiles para el tratamiento de infecciones virales, tales como infecciones por VIH, VHC y VHB.

Antecedentes

15 **[0002]** La infección del virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud importante que conduce a la enfermedad crónica del hígado, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, en un número considerable de individuos infectados, estimado en 2-15% de la población mundial de la población. Se estima que solo en los Estados Unidos hay 4,5 millones de personas infectadas, según el Centro de EE.UU. para el control de enfermedades. Según la Organización Mundial de la Salud, hay más de 200 millones de personas infectadas en todo el mundo, con al menos 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 el resto de sus vidas. Diez a veinte por ciento de las personas con infección crónica eventualmente desarrollan 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 el VHC, que se limitan a la inmunoterapia con interferón α recombinante solo o en la combinación con el análogo de nucleósido ribavirina tiene un beneficio clínico limitado ya que la resistencia se desarrolla rápidamente. Además, no existe una vacuna establecida para el VHC. En consecuencia, existe una necesidad urgente de mejores agentes terapéuticos que combatan eficazmente la infección crónica por el VHC.

20 **[0003]** El virión del VHC es un virus de cadena positiva de ARN envuelto con una sola secuencia genómica oligorribonucleótido de aproximadamente 9600 bases que codifica una poliproteína de aproximadamente 3010 aminoácidos. Los productos proteicos del gen HCV consisten en 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 poliproteínas. La polimerasa NS5B del VHC se requiere para la síntesis de un ARN bicatenario a partir de un ARN vírico monocatenario 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. *Heptology*, 1999, 29: 1227-1235; V. Lohmann, et al., *Virology*, 1998, 249: 108-118) La inhibición de la polimerasa NS5B del VHC evita la formación del ARN del VHC bicatenario y, por lo tanto, constituye un enfoque atractivo para el desarrollo de terapias antivirales específicas para el VHC.

30 **[0004]** El VHC pertenece a una familia mucho más grande de virus que comparten muchas características comunes.

Virus Flaviviridae

35 **[0005]** La familia de virus Flaviviridae comprende al menos tres géneros distintos: pestivirus, que causan enfermedades en bovinos y cerdos; flavivirus, que son la causa principal de enfermedades como el 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 en función de la relación serológica (Calisher et al., *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43). Los síntomas clínicos son muy intensos e incluyen fiebre, encefalitis y fiebre hemorrágica (Fields *Virology*, Editors: Fields, B.N., Knipe, D. M. y Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Capítulo 31, 931-959) Los flavivirus de preocupación mundial asociados con enfermedades humanas incluyen los virus de la fiebre hemorrágica del dengue (DHF), el virus de la fiebre amarilla, el síndrome de shock y el virus de la encefalitis japonesa (Halstead, SB, *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6,251-264; Halstead, SB, *Science*, 239: 476-481, 1988; Monath, TP, *New Eng. J. Med.* 1988, 319, 641-643).

45 **[0006]** El género pestivirus incluye virus de la diarrea viral bovina (BVDV), virus de la fiebre porcina clásica (CSFV, también llamado virus de cólera del cerdo) y el virus de enfermedad de la frontera (BDV) de ovejas (Moennig, V. et al. *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98). Las infecciones por pestivirus del ganado domesticado (ganado, cerdos y ovejas) causan pérdidas económicas significativas en todo el mundo. El BVDV causa enfermedad de la mucosa en el ganado y tiene una importancia económica significativa para la industria ganadera (Meyers, G. y 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 ampliamente como los pestivirus animales. Sin embargo, las encuestas serológicas indican una considerable exposición a pestivirus en humanos.

50 **[0007]** Pestivirus y hepacivirus son grupos de virus estrechamente relacionados dentro de la familia Flaviviridae. Otros virus estrechamente relacionados en esta familia incluyen el virus GB A, los agentes similares al virus GB A, el virus

GB B y el virus GB C (también llamado virus de la hepatitis G, HGV). El grupo de hepacivirus (virus de la hepatitis C; VHC) consta de varios virus estrechamente relacionados pero genotípicamente distinguibles que infectan a los humanos. Hay al menos 6 genotipos de VHC y más de 50 subtipos. Debido a las similitudes entre los pestivirus y los hepacivirus, combinados con la poca capacidad de los hepacivirus para crecer de manera eficiente en el cultivo celular, el virus de la diarrea viral bovina (BVDV) a menudo se usa como sustituto para estudiar el virus del VHC.

[0008] La organización genética de pestivirus y hepacivirus es muy similar. Estos virus de ARN de cadena positiva poseen un único marco de lectura abierto grande (ORF) que codifica todas las proteínas virales necesarias para la replicación del virus. Estas proteínas se expresan como una poliproteína que es procesada de manera co y postraducciona por proteinasas codificadas por virus y celulares para producir las proteínas virales maduras. Las proteínas virales responsables de la replicación del genoma viral de ARN se encuentran dentro de aproximadamente el terminal carboxi. Dos tercios de los ORF se denominan proteínas no (NS). La organización genética y el procesamiento de poliproteínas de la porción de proteína no estructural del ORF para pestivirus y hepacivirus es muy similar. Tanto para los pestivirus como para los hepacivirus, las proteínas maduras no estructurales (proteínas NS, en orden secuencial desde el extremo amino de la región de codificación de proteínas no estructurales hasta el extremo carboxi del ORF, consisten en p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.

[0009] Las proteínas NS de pestivirus y hepacirus comparten dominios de secuencia que son característicos de funciones proteicas específicas. Por ejemplo, las proteínas NS3 de virus en ambos grupos poseen motivos de secuencia de aminoácidos característicos de proteinasas de serina y de helicasas (Gorbalenya, et al., Nature, 1988, 333, 22; Bazan y Fletterick, Virology, 1989, 171, 637-639; Gorbalenyl, et al., Nucleic Acid Res., 1989, 17, 3889-3897). Similarmente, las proteínas NS5B de pestivirus y hepacivirus tienen la característica de motivos de ARN polimerasas dirigidas por ARN (Koonin, E. V. y Dolja, V. V., Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol., 1993, 28, 375-430).

[0010] Los papeles y funciones actuales de las proteínas NS de pestivirus y hepacivirus en el ciclo de vida de los virus es directamente análogo. En ambos casos, la proteinasa de serina NS3 es responsable de todo el procesamiento proteolítico de los precursores de poliproteínas aguas abajo de su posición en el ORF (Wiskerchen y Collett, Virology, 1991, 184, 341-350; Bartenschlager et al., J. Virol. 1993, 67, 3835-3844; Eckart y col., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1993, 192, 399-406; Grakoui y col., J. Virol. 1993, 67, 2832-2843; Grakoui y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 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 cofactor con la proteasa de serina NS3 (Bartenschlager et al., J. Virol. 1994, 68, 5045-5055; failla et al., J. Virol., 1994, 68, 3753-3760; Xu y col., J. Virol., 1997, 71, 5312-5322). La proteína NS3 de ambos virus también funciona como una helicasa (Kim et al., Biochem Biophys. Res. Comm., 1995, 215, 160-166; Jin y Peterson, Arch. Biochem. Biophys., 1995, 323, 47-53; Warrenner y Collett, J. Virol., 1995, 69, 1720-1726). Finalmente, las proteínas NS5B de pestivirus y hepacivirus tienen la actividad de polimerasa de ARN dirigida por ARN predicha (Behrens et al., EMBO, 1996, 15, 12-22; Lechmann et al., J. Virol., 1997, 71, 8416-8428; Yuan y col., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1997, 232, 231-235; Hagedorn PCT WO 97/12033; Zhong y col., J. Virol., 1998, 72, 9365-9369).

[0011] En la actualidad, hay opciones limitadas de tratamiento para las personas infectadas con el virus de la hepatitis C. La opción terapéutica aprobada actualmente es el uso de inmunoterapia con interferón α 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 responden a la terapia. Por lo tanto, existe una necesidad significativa de terapias más efectivas y novedosas para abordar la necesidad médica no satisfecha planteada por la infección por el VHC.

[0012] Un número de dianas moleculares potenciales para el desarrollo de fármacos de antivirales de acción directa para la terapéutica anti-HCV ahora se han identificado incluyendo, pero no limitado a, la NS2-NS3 autoproteasa, el N3 de la proteasa, la helicasa N3 y la polimerasa NS5B. La ARN polimerasa dependiente de ARN es absolutamente esencial para la replicación del genoma de ARN de sentido positivo de cadena sencilla y esta enzima ha despertado un interés significativo entre los químicos medicinales.

[0013] Los inhibidores de NS5B del VHC como posibles terapias para la infección por VHC han sido revisados: Tan, SL, y otros, Nature. Rev. Drug Discov, 2002, 1, 867-881; Walker, MP y col., Exp. Opin. Investigational Drugs, 2003, 12, 1269-1280; Ni, ZJ., Et al., Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2004, 7, 446-459; Beaulieu, PL, 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, RC, et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2004, 39, 223-237; Carrol, S., et al., Infectious Disorders-Drug Targets, 20-06, 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 respalda la necesidad de continuar los esfuerzos para identificar nucleósidos nuevos y más eficaces como inhibidores de NS5B del VHC. Los inhibidores de nucleósidos de la polimerasa NS5b pueden actuar como un sustrato no natural que da como resultado 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 absorbido por la célula y convertido *in vivo* en un trifosfato para competir por el sitio de unión al nucleótido de la polimerasa. Esta conversión al trifosfato está mediada comúnmente por las quinasas celulares que imparten requisitos estructurales adicionales sobre un posible inhibidor de nucleósido polimerasa.

[0014] A pesar de la existencia de vacunas eficaces, virus de la hepatitis B (VHB) sigue siendo un importante problema

mundial de salud pública con 400 millones de portadores crónicos. Estos pacientes infectados están expuestos a un riesgo de desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (Lee, WM 1997, N. Eng. J. Med., 337, 1733-1745). Actualmente, se cree que hay aproximadamente 1,25 millones de portadores de hepatitis B crónica solo en los Estados Unidos, con 200.000 personas recién infectadas cada año por contacto con sangre o fluidos corporales.

[0015] El virus de la hepatitis B es el segundo al tabaco como causa de cáncer humano. Se desconoce el mecanismo por el cual el VHB induce el cáncer, aunque se postula que puede desencadenar directamente el desarrollo del tumor, o indirectamente desencadenar el desarrollo del tumor a través de la inflamación crónica, la cirrosis y la regeneración celular asociada con la infección.

[0016] El virus de la hepatitis B ha alcanzado niveles epidémicos en todo el mundo. Después de un período de incubación de dos a seis meses en el que el huésped no es consciente de la infección, la infección por VHB puede conducir a hepatitis aguda y daño hepático, que causa dolor abdominal, ictericia y niveles sanguíneos elevados de ciertas enzimas. El VHB puede causar hepatitis fulminante, una forma de la enfermedad rápidamente progresiva, a menudo mortal, en donde se destruyen secciones masivas del hígado. Los pacientes generalmente se recuperan de la hepatitis viral aguda. Sin embargo, en algunos pacientes, los altos niveles de antígeno viral persisten en la sangre durante un período prolongado o indefinido, causando una infección crónica. Las infecciones crónicas pueden conducir a hepatitis crónica persistente. Los pacientes infectados con el VHB persistente crónico son más comunes en los países en desarrollo. A mediados de 1991, había aproximadamente 225 millones de portadores crónicos de VHB solo en Asia, y en todo el mundo, casi 300 millones de portadores. La hepatitis crónica persistente puede causar fatiga, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, un cáncer primario de hígado.

[0017] En los países industrializados occidentales, los grupos de alto riesgo para la infección por VHB incluyen aquellos en contacto con portadores del VHB o sus muestras de sangre. La epidemiología del VHB es, de hecho, muy similar a la del VIH, lo que explica por qué la infección por el VHB es común entre los pacientes con SIDA o infecciones asociadas al VIH. Sin embargo, el VHB es más contagioso que el VIH.

[0018] Como es bien sabido, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una enfermedad que compromete gravemente el sistema inmune humano, y que conduce a la muerte. Se ha determinado que la causa del SIDA es el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Para mejorar el sufrimiento y prolongar la vida de los huéspedes infectados, se siguen buscando nuevos compuestos y métodos para tratar el SIDA y atacar el virus del VIH.

Murakami et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, American Society for Microbiology, 2007, 51 (2), 503-509; se relaciona con el mecanismo de activación de beta-D-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina y la inhibición de la ARN polimerasa del virus de la hepatitis C NS5B.

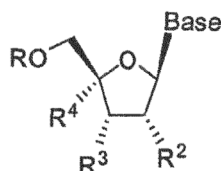
La Patente de Estados Unidos N° 5.977.325 se refiere a derivados de 2'-halometilideno, 2'-etilideno y 2'-etilideno citidina, uridina y guanosina.

Jeannot et al., *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2003, 1, 2096-2102; se relaciona con la síntesis y la evaluación antiviral de los análogos 2'-desoxi-2'-C-trifluorometilo β-D-ribonucleósido que tienen las cinco bases de ácido nucleico naturales. El documento WO 98/50530 se refiere a métodos y reactivos para el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con los niveles de expresión de genes *raf*.

El documento WO 02/32920 A2 se refiere a compuestos y métodos para el tratamiento de *Flaviviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae* y proliferación celular anormal.

Resumen

[0019] Las formas de realización de la invención se refieren a nuevos derivados de nucleósidos 2',4'-sustituidos para el uso en el tratamiento de infecciones virales en mamíferos. Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona un compuesto de la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

(a) R² es F;

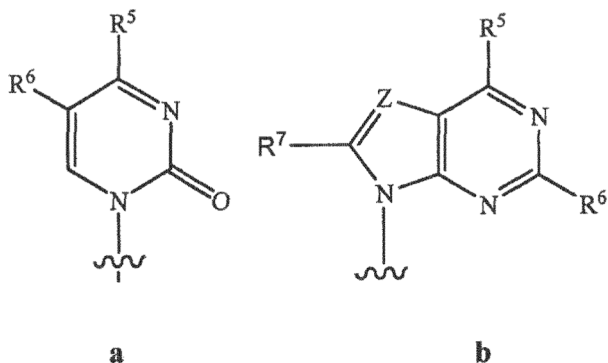
(b) R es H, fosfato, incluyendo 5'-monofosfato, 5',3'-fosfato cíclico, difosfato, trifosfato, H-fosfonato, acilo, alquilo, carboxialquilamino O-sustituido, éster de sulfonato y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido, un lípido, un L o D-aminoácido, un carbohidrato, un péptido o un colesterol;

(c) R³ es OH, H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinoilo, vinilo, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₂₋₄ alquinoilo), C(O)O(C₂₋₄ alquenoilo), O(C₁₋₁₀ acilo), O(C₁₋₄ alquilo), O(C₂₋₄ alquenoilo), SH, S(C₁₋₄ acilo), S(C₁₋₄ alquilo), S(C₂₋₄ alquinoilo), S(C₂₋₄ alquenoilo), SO(C₁₋₄ acilo), SO(C₁₋₄ alquilo), SO(C₂₋₄ alquinoilo), SO(C₂₋₄ alquenoilo), SO₂(C₁₋₄ acilo), SO₂(C₁₋₄ alquilo), SO₂(C₂₋₄ alquinoilo), SO₂(C₂₋₄ alquenoilo), OS(O)₂(C₁₋₄ acilo), OS(O)₂(C₁₋₄ alquilo), OS(O)₂(C₂₋₄ alquenoilo), NH₂, NH(C₁₋₄ alquilo), NH(C₂₋₄ alquenoilo), NH(C₂₋₄ alquinoilo), NH(C₁₋₄ acilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂, N(C₁₋₁₈ acilo)₂, en donde alquilo, alquinoilo, alquenoilo y vinilo están opcionalmente sustituidos por N₃, CN, de uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₂₋₄ alquinoilo), C(O)O(C₂₋₄ alquenoilo), O(C₁₋₄ acilo), O(C₁₋₄ alquilo), O(C₂₋₄ alquenoilo), SH, S(C₁₋₄ acilo), S(C₁₋₄ alquilo), S(C₂₋₄ alquinoilo), S(C₂₋₄ alquenoilo), SO(C₁₋₄ acilo), SO(C₁₋₄ alquilo), SO(C₂₋₄ alquinoilo), SO(C₂₋₄ alquenoilo), SO₂(C₁₋₄ acilo), SO₂(C₁₋₄ alquilo), SO₂(C₂₋₄ alquinoilo), SO₂(C₂₋₄ alquenoilo), OS(O)₂(C₁₋₄ acilo), OS(O)₂(C₁₋₄ alquilo), OS(O)₂(C₂₋₄ alquenoilo), NH₂, NH(C₁₋₄ alquilo), NH(C₂₋₄ alquenoilo), NH(C₂₋₄ alquinoilo), NH(C₁₋₄ acilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂, N(C₁₋₄ acilo)₂;

(d) R⁴ es independientemente H, un C₁₋₈ alquilo, CN, vinilo, O-(C₁₋₈ alquilo), hidroxilo, C₁₋₈ alquilo, CH₂F, N₃, CH₂CN, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, un etinilo, halógeno opcionalmente sustituido, que incluye F, Cl, Br o I, alquenoilo, alquinoilo, Br-vinilo, hidroxilo, O-alquenoilo, NO₂, amino, C₁₋₈ alquilamino o di(C₁₋₈ alquilo)amino;

(e) R y R³ juntos pueden formar 5',3'-fosfato cíclico;

(f) La base es una base de purina o pirimidina que ocurre naturalmente o está modificada y representada por la siguiente estructura:



en donde para a y b

Z es N o CR⁸;

R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo de C₁₋₆, alquilo halogenado de C₁₋₆, alquenoilo de C₂₋₆, alquenoilo halogenado de C₂₋₆, alquinoilo de C₂₋₆ tal como C=CH, alquinoilo halogenado de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi halogenado de C₁₋₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R', en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquinoilo opcionalmente sustituido de C₂₋₆, un alquenoilo opcionalmente sustituido de C₂₋₆, o acilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, C₁₋₄ alquilo-arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, C₁₋₄ alquilo-heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un amino C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un flúor C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido;

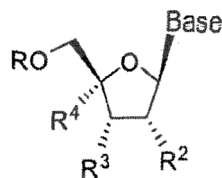
R⁸ es independientemente H, halógeno (incluidos F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂ (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o saturados o anillos heterocíclicos insaturados), NO₂, alquilo de C₁₋₆, alquilo halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁₋₆, alquenoilo de C₂₋₆, halogenado (F, Cl, Br, I) alquenoilo de C₂₋₆, alquinoilo de C₂₋₆, alquinoilo halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁₋₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, o CH=CHCO₂R' en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye sustituido, pero no está limitado a un C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un C₁₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido, un C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquinoilo opcionalmente sustituido de C₂₋₆, un alquenoilo opcionalmente sustituido de C₂₋₆, o acilo opcionalmente sustituido, que incluye pero no se limita a C(O) alquilo, C(O) alquilo (C₁₋₂₀ alquilo), C(O)(C₁₋₁₀ alquilo), o C(O)(C₁₋₈ alquilo), arilo opcionalmente sustituido, C₁₋₄ alquilo-arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, C₁₋₄ alquilo-heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un amino C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un flúor C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido.

[0020] Un objeto de las realizaciones de la invención es proporcionar un compuesto y una composición para uso en el tratamiento o la prevención del VIH, el VHB, o la infección por HCV en un huésped. Un objeto adicional de las

realizaciones de la invención es proporcionar un compuesto y composición para uso en el tratamiento o prevención de VIH, VHB o VHC cuando el huésped es un humano, o cuando el huésped es un animal.

Descripción detallada

[0021] Las formas de realización de la invención se refieren a nuevos derivados de nucleósidos 2',4'-sustituídos para el uso en el tratamiento de infecciones virales en mamíferos, compuesta de uno o más compuestos de la fórmula:



en donde

(a) R² es F;

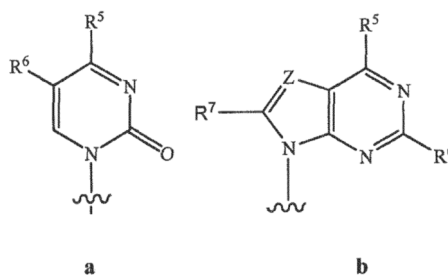
(b) R es H, fosfato, que incluye 5'-monofosfato, 5',3'-fosfato cíclico, difosfato, trifosfato, H-fosfonato, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, O-carboxialquilamino sustituido o sus derivados peptídicos, éster sulfonato, que incluye alquilo o arilalquilsulfonilo, que incluye metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un L o D-aminoácido, un carbohidrato, un péptido, o un colesterol;

(c) R³ es independientemente OH, H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinoilo, vinilo, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₂₋₄ alquinoilo), C(O)O(C₂₋₄ alquenoilo), O(C₁₋₁₀ acilo), O(C₁₋₄ alquilo), O(C₂₋₄ alquenoilo), SH, S(C₁₋₄ acilo), S(C₁₋₄ alquilo), S(C₂₋₄ alquinoilo), S(C₂₋₄ alquenoilo), SO(C₁₋₄ acilo), SO(C₁₋₄ alquilo), SO(C₂₋₄ alquinoilo), SO(C₂₋₄ alquenoilo), SO₂(C₁₋₄ acilo), SO₂(C₁₋₄ alquilo), SO₂(C₂₋₄ alquinoilo), SO₂(C₂₋₄ alquenoilo), OS(O)₂(C₁₋₄ acilo), OS(O)₂(C₁₋₄ alquilo), OS(O)₂(C₂₋₄ alquenoilo), NH₂, NH(C₁₋₄ alquilo), NH(C₂₋₄ alquenoilo), NH(C₂₋₄ alquinoilo), NH(C₁₋₄ acilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂, N(C₁₋₁₈ acilo)₂, en donde alquilo, alquinoilo, alquenoilo y vinilo están opcionalmente sustituidos por N₃, CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₂₋₄ alquinoilo), C(O)O(C₂₋₄ alquenoilo), O(C₁₋₄ acilo), O(C₁₋₄ alquilo), O(C₂₋₄ alquenoilo), SH, S(C₁₋₄ acilo), S(C₁₋₄ alquilo), S(C₂₋₄ alquinoilo), SO(C₁₋₄ acilo), SO(C₁₋₄ alquilo), SO(C₂₋₄ alquinoilo), SO(C₂₋₄ alquenoilo), SO₂(C₁₋₄ acilo), SO₂(C₁₋₄ alquilo), SO₂(C₂₋₄ alquinoilo), SO₂(C₂₋₄ alquenoilo), OS(O)₂(C₁₋₄ acilo), OS(O)₂(C₁₋₄ alquilo), OS(O)₂(C₂₋₄ alquenoilo), NH₂, NH(C₁₋₄ alquilo), NH(C₂₋₄ alquenoilo), NH(C₂₋₄ alquinoilo), NH(C₁₋₄ acilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂, N(C₁₋₄ acilo)₂;

(d) R⁴ es un alquilo inferior, CN, vinilo, O-(alquilo inferior), hidroxilo alquilo inferior, es decir, -(CH₂)_pOH, donde p es 1 -6, incluyendo metilo hidroxilo (CH₂OH), CH₂F, N₃, CH₂CN, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, etinilo alquino (opcionalmente sustituido) o halógeno, incluidos F, Cl, Br o I, alquenoilo, alquinoilo, Br-vinilo, hidroxilo, o-alquenoilo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

(e) R y R³ juntos pueden formar 5',3'-fosfato cíclico;

(f) La base es una base de purina o pirimidina de origen natural o modificada representada por las siguientes estructuras:



en donde para a y b

Z es N o CR⁸;

R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂ (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o anillos heterocíclicos saturados o insaturados), alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, alquenoilo inferior de C₂-C₆, alquenoilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alquinoilo inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquinoilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-

5 C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR',
 10 CONR'₂, CH=CHCO₂H, o CH=CHCO₂R' en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero
 no se limita a, un alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido, un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, un alquilo
 inferior opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquinilo opcionalmente
 15 sustituido de C₂-C₆, un alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido,
 que incluye pero no se limita a C(O) alquilo, C(O)(C₁₋₂₀ alquilo), C(O)(C₁₋₁₀ alquilo), o C(O) (alquilo inferior),
 arilo opcionalmente sustituido, C₁-C₄ alquilo-ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo, C₁-C₄ alquilo-
 20 heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un amino C₁₋₂₀ alquilo
 opcionalmente sustituido, un fluoro C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido;
 R⁸ es independientemente H, halógeno (incluidos F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂ (dos R'
 pueden formar anillos saturados o insaturados o saturados o anillos heterocíclicos insaturados), NO₂, alquilo
 inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, alquenilo inferior de C₂-C₆, alquenilo inferior
 halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alquinilo inferior de C₂-C₆, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-
 25 C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR',
 CONR'₂, CH=CHCO₂H, o CH=CHCO₂R', en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye,
 pero no se limita a, un C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, un
 alquilo inferior opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquinilo opcionalmente
 30 sustituido de C₂-C₆, un alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido,
 que incluye pero no se limita a C(O) alquilo, C(O)(C₁₋₂₀ alquilo), C(O)(C₁₋₁₀ alquilo), o C(O) (alquilo inferior),
 arilo opcionalmente sustituido, C₁-C₄ alquilo-ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo, C₁-C₄ alquilo-
 heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un amino C₁₋₂₀ alquilo
 35 opcionalmente sustituido, un fluoro C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido; y sales farmacéuticamente
 aceptables, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables de tautómeros, sales (sales de adición ácidas
 o básicas), hidratos, solvatos, formas cristalinas de los mismos;
 40 opcionalmente en combinación con uno o más agentes antivirales, antibacterianos o antiproliferativos.

Definiciones

30 **[0022]** La frase "un" o "una" entidad tal como se utiliza aquí se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un
 compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tal, los términos "un" o (o "una"), "uno
 o más" y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en el presente documento.

35 **[0023]** La frase "como se define aquí anteriormente" se refiere a la primera definición proporcionada en el Resumen
 de la Invención.

40 **[0024]** Los términos "opcional" u "opcionalmente" como se han utilizado en el presente documento, significan que un
 evento o circunstancia descrita posteriormente puede pero no tener que ocurrir, y que la descripción incluye casos en
 los que ocurren el evento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace
 puede o no estar presente, y que la descripción incluye enlaces simples, dobles o triples.

45 **[0025]** El término "independientemente" se usa aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier instancia sin
 tener en cuenta a la presencia o ausencia de una variable que tiene la misma o una definición diferente dentro del
 mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto en el que R aparece dos veces y se define como
 "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R pueden ser carbono, ambos R pueden ser nitrógeno o un R
 puede ser carbono y el otro nitrógeno.

50 **[0026]** El término "alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos
 de carbono que tienen uno o dos dobles enlaces olefínicos, preferentemente un doble enlace olefínico. El término "
 alquenilo C_{2-N}" se refiere a un alquenilo 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 "C₂₋₁₀ alquenilo" se refiere a un alquenilo que
 comprende de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo,
 (alilo) o 2-butenilo (crotilo).

55 **[0027]** El término "alquenilo halogenado" se refiere a un alquenilo que comprende al menos uno de F, Cl, Br, y I.

60 **[0028]** El término "alquilo" se refiere a una cadena no ramificada o ramificada, residuo saturado, monovalente de
 hidrocarburo que contiene 1 a 30 átomos de carbono. El término "C_{1-N} alquilo" se refiere a un alquilo que comprende
 de 1 a N átomos de carbono, donde N es un número entero que tiene los siguientes valores: 1, 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 "C₁₋₄" alquilo se refiere a
 un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. El término "alquilo bajo" o "alquilo inferior" denota un residuo de
 65 hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 8 átomos de carbono. "C₁₋₂₀ alquilo", como se usa
 en el presente documento, se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. "C₁₋₁₀ alquilo" como
 se usa en el presente documento se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos
 de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, 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.

5 **[0029]** El término "alquilo halogenado" (o "haloalquilo") se refiere a una cadena no ramificada o ramificada que comprende al menos uno de F, Cl, Br, y I. El término "C₁₋₃ haloalquilo" se refiere a un haloalquilo que comprende de 1 a 3 carbonos y al menos uno de F, Cl, Br e I. El término "alquilo inferior halogenado" se refiere a un haloalquilo que
10 comprende de 1 a 8 átomos de carbono y al menos uno de F, Cl, Br e I. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, diiodometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triiodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2-dibromoetilo, 2,2-diiodoetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3-bromopropilo, 3-yodopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 1-fluoro-1-cloroetilo o 1-fluoro-1-cloro-1-bromoetilo.

15 **[0030]** El término "alquinilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no ramificada o ramificada que tiene de 2 a 10 de carbono átomos, preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono, y que tiene un triple enlace. El término "C_{2-N} alquinilo" 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: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. El término "C₂₋₄ alquinilo" se refiere a un alquinilo que comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "C₂₋₁₀ alquinilo" se refiere a un alquinilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo o 3-butinilo.

20 **[0031]** 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 tienen un triple enlace y al menos uno de F, Cl, Br, y I.

25 **[0032]** 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 "C₃₋₇ cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo que comprende de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

30 **[0033]** El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, donde alquilo se ha definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi. "Alcoxi inferior" o "alcoxi bajo" o "alcoxilo bajo" como se usa en el presente documento denota un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" como se definió previamente. "C₁₋₁₀ alcoxi" se refiere a un -O-alquilo en el que alquilo es C₁₋₁₀.

[0034] El término "alcoxi halogenado" se refiere a un grupo -O-alquilo en el que el grupo alquilo comprende al menos una de F, Cl, Br, y I.

35 **[0035]** El término "alcoxi inferior halogenado" o "alcoxi bajo halogenado" se refiere a un grupo -O-(alquilo inferior) en el que el grupo alquilo inferior comprende al menos una de F, Cl, Br, y I.

40 **[0036]** El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

45 **[0037]** El término "protegido", como se usa en el presente documento 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 evitar su reacción adicional o para otros fines. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno. Ejemplos no limitantes incluyen: C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH₃, CH₂-alquilo, CH₂-alqueno, CH₂Ph, CH₂-arilo, CH₂O alquilo, CH₂O-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, y 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

50 **[0038]** El término "halo" como se usa en este documento, incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo.

55 **[0039]** El término base "purina" o "pirimidina" incluye, pero no se limita a, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (en el que acilo es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo, o arilalquilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, N⁶-purina acetilénica, N⁶-acilo purina, N⁶-hidroxialquilpurina, N⁶-alilaminopurina, N⁶-tioalcilpurina, N²-alquilpurinas, N²-alquilo-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpyrimidines, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, C⁵-pirimidina acetilénica, C⁵-acilo pirimidina, C⁵-hidroxialquilo purina, C⁵-aminopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-yodopirimidina, C⁶-yodo-pirimidina, C⁵-Br-vinilo pirimidina, C⁶-Br-vinilo pirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-amino-pirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquilo-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, pero no se limitan a, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno en la base se pueden proteger según sea necesario o deseado. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo y *t*-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo y grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y *p*-toluenosulfonilo.

65 **[0040]** El término "tautomerismo" y "tautómeros" tienen sus significados aceptados.

5 [0041] El término "sal o profármaco farmacéuticamente aceptable" se utiliza en toda la memoria para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable (tal como un éster, éster de fosfato, sal de un éster o un grupo relacionado) de un compuesto que tras la administración a un mamífero, proporciona el compuesto activo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a un compuesto que se metaboliza, por ejemplo, hidrolizado u oxidado, en el huésped para formar un compuesto de la presente invención. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto seleccionado. Los profármacos incluyen compuestos que pueden ser oxidados, reducidos, aminados, desaminados, hidroxilados, deshidroxilados, hidrolizados, deshidrolizados, alquilados, desalquilados, acilados, desacilados, fosforilados, desfosforilados para producir el compuesto activo. Los compuestos de esta invención poseen actividad antiviral contra los virus VIH, VHB y VHC, o se metabolizan a un compuesto que exhibe dicha actividad.

15 [0042] En los casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas no tóxicas estables, la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable puede ser apropiada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos, que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas, que incluyen sales de sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

20 [0043] Alternativamente, las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción de un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado que proporciona un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden fabricar sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio) de, por ejemplo, ácidos carboxílicos.

25 [0044] Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento puede administrarse como un profármaco para aumentar la actividad, biodisponibilidad, estabilidad o alterar de otro modo las propiedades del compuesto seleccionado. Se conocen varios ligandos profármacos.

30 [0045] El término "huésped" como se usa en el presente documento, se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que el virus puede replicarse, incluyendo pero no limitado a las líneas celulares y animales, y preferiblemente un humano. Alternativamente, el huésped puede llevar una parte del genoma viral, cuya replicación o función puede ser alterada por los compuestos de la presente invención. El término huésped se refiere específicamente a células infectadas, células transfectadas con todo o parte del genoma viral y animales.

35 [0046] Los compuestos de la presente invención se pueden formular en una amplia variedad de formas y portadores de dosis de administración oral. La administración oral puede ser en forma de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por administración de supositorios, entre otras vías de administración. La forma más conveniente de administración es generalmente oral usando un régimen de dosificación diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente a la medicación antiviral.

40 [0047] Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes convencionales, vehículos, o diluyentes, pueden ser colocados en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden estar compuestas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diaria previsto que se empleará. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida o líquidos tales 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 5% a aproximadamente 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación o "forma de dosificación" pretende incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas de compuesto activo y un experto en la técnica apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo de la dosis deseada y de los parámetros farmacocinéticos.

45 [0048] El término "excipiente", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que se usa para preparar una composición farmacéutica, y generalmente es seguro, no tóxico y no es biológicamente indeseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario y uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticos adecuados, diluyentes o portadores seleccionados con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar.

50 [0049] Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo también puede conferir una propiedad farmacocinética deseable sobre el ingrediente activo que estaba ausente en la forma sin sal, 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 el presente documento significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxibenzoilo)benzoico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, 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 comprenden un componente catiónico seleccionado entre Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} , NH_4^+ , en el que R^m es un alquilo 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), formas de adición de agua (hidratos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se definen en el presente documento, de las mismas sales de adición de ácido.

[0050] Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material encapsulante. En los polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

[0051] Las formulaciones líquidas también adecuadas para administración oral incluyen formulaciones líquidas que incluyen emulsiones, jarabes, elixires y suspensiones acuosas. Estos 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 acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

[0052] Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración como supositorios. Primero se derrite 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 en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

[0053] Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la 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.

[0054] Las formulaciones adecuadas junto con vehículos farmacéuticos, diluyentes y excipientes se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania, que se incorpora aquí por referencia. Un científico experto en formulación puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una ruta particular de administración sin hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o comprendan su actividad terapéutica.

[0055] La modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede ser lograda fácilmente mediante modificaciones menores (por ejemplo, formulación de sal), que están dentro de la experiencia ordinaria en la técnica. También está dentro de la habilidad ordinaria de la técnica modificar la ruta de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular para manejar la farmacocinética de los presentes compuestos para obtener el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

[0056] El término "medicamento" significa una sustancia usada en un método de tratamiento y/o profilaxis de un sujeto en necesidad del mismo, en el que la sustancia incluye, pero no se limita a, una composición, una formulación, una dosis de, y similares, que comprenden un compuesto de fórmula I. Se contempla que el uso del compuesto representado por la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones antivirales descritas en el presente documento puede ser cualquiera de los compuestos contemplados en cualquiera de los aspectos de la invención, solos o en combinación con otros compuestos de la presente invención.

[0057] El término "sujeto" se refiere a un mamífero, que incluye, pero no se limita a, ganado vacuno, cerdos, ovejas, pollo, pavo, búfalo, llama, avestruz, perros, gatos y seres humanos, preferiblemente, el sujeto es un humano.

[0058] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria 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 dosis puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores, como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado de salud general del paciente, otros medicamentos con los que el paciente está siendo tratado, la ruta y la forma de administración y preferencias y experiencia del profesional médico involucrado. Para la administración oral, una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 g, incluidos 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 g, por día deben ser apropiados en monoterapia y/o en terapia combinada. Una dosis diaria preferida es entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 7,5 g por día, una dosis más preferida es entre 1,5 y aproximadamente 6,0 g por día. En general, el tratamiento se inicia con una gran "dosis de carga" inicial 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 habitual en el tratamiento de enfermedades descritas en el presente documento podrá, sin experimentación indebida y en dependencia del conocimiento personal, la experiencia y las divulgaciones de esta solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente dados.

[0059] La eficacia terapéutica en VHB y el tratamiento del VHC puede determinarse a partir de pruebas de la función hepática, incluyendo, pero no limitado a los niveles de proteína tales como proteínas séricas (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, C-glutamínitranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica del hígado, que incluye, entre otros, metabolismo de carbohidratos, aminoácidos y metabolismo de amoníaco. Alternativamente, la efectividad terapéutica puede controlarse midiendo el VHB o el ARN del VHC. Los resultados de estas pruebas permitirán optimizar la dosis. Para el VIH, la eficacia terapéutica en la infección por VIH se puede determinar midiendo los niveles de ARN del VIH a partir de muestras de plasma y midiendo los niveles de células CD4.

[0060] Los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables o sales o formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen estos compuestos son útiles en la prevención y tratamiento de infecciones por VIH y otros da a conocer las condiciones relacionadas tales como complejo relacionado con el SIDA (ARC), linfadenopatía generalizada persistente (PGL), afecciones neurológicas relacionadas con el SIDA, anticuerpos positivos contra el VIH y condiciones positivas para el VIH, sarcoma de Kaposi, trombocitopenia purpúrea e infecciones oportunistas. Además, estos compuestos o formulaciones se pueden usar de manera profiláctica para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad clínica en individuos que tienen anticuerpos anti-VIH o antígeno VIH positivo o que han estado expuestos al VIH.

[0061] Otro aspecto de la presente invención comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente antiviral; en el que la administración es concurrente o alternativa o secuencial. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa (o secuencial) puede variar entre 1-24 horas, lo que incluye cualquier subintervalo entre 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23 horas.

[0062] Se contempla que el otro agente antiviral incluye, pero no se limita a interferón- α , el interferón-B, interferón α pegilado, ribavirina, levovirina, viramidina, otro nucleósido de VIH, VHB, o el inhibidor de la polimerasa del VHC, un VIH, VHB, o inhibidor de la polimerasa VHC no nucleósido, un VIH, VHB, o el inhibidor de la proteasa del VHC, un VHB, HCV o inhibidor de helicasa VIH o un VIH, VHB, VHC o inhibidor de fusión. Cuando un 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 una terapia combinada, dicha administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados de nucleósidos. La "administración concurrente", como se usa en el presente documento, incluye por tanto la administración de los agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo se puede lograr mediante una formulación única que contiene dos o más ingredientes activos o mediante la administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un solo agente activo.

[0063] En otra forma de realización para su uso en el tratamiento de la infección por VIH, el compuesto activo o su sal farmacéuticamente aceptable se puede administrar en combinación o alternancia con otro agente antiviral, tal como otro agente activo anti-VIH, incluyendo, pero no limitados a aquellos de las fórmulas anteriores, otras enumeradas a continuación o conocidas en la técnica. En general, en la terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más agentes se administran juntas, mientras que durante la terapia de alternancia, una dosis efectiva de cada agente se administra en serie. La dosificación dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la materia. Cabe señalar que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto particular, los regímenes y horarios de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

[0064] Los ejemplos no limitantes de agentes antivirales que pueden usarse en combinación con los compuestos

descritos en el presente documento incluyen los siguientes: Invirase[®], Fortovase[®], Norvir[®], Crixivan[®], Viracept[®], Agenerase[®], Kaletra[®], Retrovir[®], Efavirenz[®], Combivir[®], Triazivir[®], Ziagen[®], Hivid[®], Videx[®], Didex[®] EC, Zerit[®], Viread[®], Covencil[™], Viramune[®], Rescriptor[®], Sustiva[®], Droxia[®], Fuzeon[®], Atazanavir[®], Proleukin[®], Remune[®], Procrit[®], Darunavir[®] y Serostim[®].

5

Resultados experimentales

[0065] Se entenderá que las referencias en este documento al tratamiento se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de condiciones existentes. Además, el término "tratamiento" de una infección viral, como se usa en el presente documento, también incluye el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una afección asociada o mediada por la infección viral, o los síntomas clínicos de la misma.

10

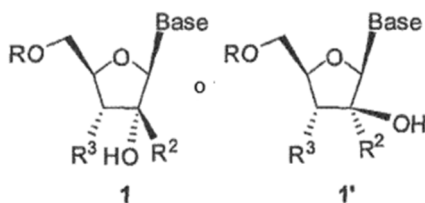
[0066] También se describe aquí un proceso para preparar el compuesto representado por A o A' en el compuesto A o A' obtenido por el procedimiento, y a una composición que comprende A o A' obtenido por el procedimiento, comprendiendo el proceso

15

(1) desoxygenar la posición 2'-C de un compuesto representado por 1 o 1'

20

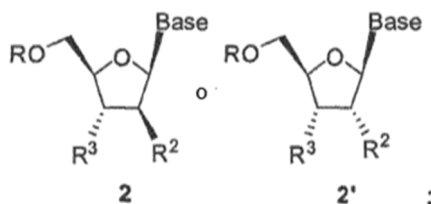
25



para obtener un compuesto representado por 2 o 2'

30

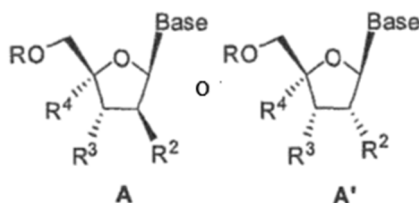
35



40

y
(2) derivatizar el compuesto representado por 2 o 2' para obtener un compuesto representado por A o a'

45



50

en donde para estructuras 1, 1', 2, 2', A, y A'

(a) R² es independientemente CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F, CN, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, o C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo, o de 1 a 3 átomos de flúor;

55

(b) R es H, fosfato, que incluye 5'-monofosfato, 5',3'-fosfato cíclico, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado, H-fosfonato, que incluye H-fosfonatos estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados peptídicos, éster sulfonato, que incluye alquilo o arilalquilsulfonilo, que incluye metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un L o D-aminoácido, un carbohidrato, un péptido, un colesterol u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo*;

60

(c) R³ es independientemente OH, H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, vinilo, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₂₋₄ alquino), C(O)O(C₂₋₄ alquino), O(C₁₋₁₀ acilo), O(C₁₋₄ alquilo), O(C₂₋₄ alqueno), SH, S(C₁₋₄ acilo), S(C₁₋₄ alquilo), S(C₂₋₄ alquino), S(C₂₋₄ alqueno), SO(C₁₋₄ acilo), SO(C₁₋₄ alquilo), SO(C₂₋₄ alquino), SO(C₂₋₄ alqueno), SO₂(C₁₋₄ acilo),

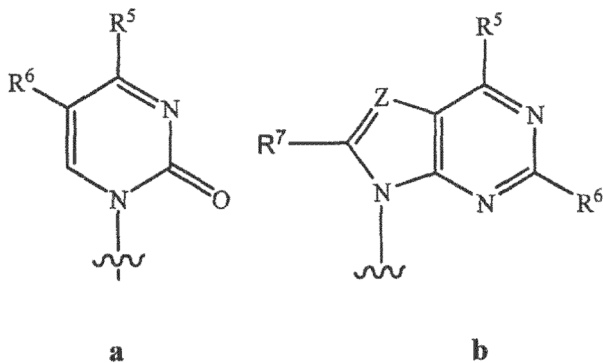
65

SO₂(C₁₋₄ alquilo), SO₂(C₂₋₄ alquinilo), SO₂(C₂₋₄ alquenilo), OS(O)₂(C₁₋₄ acilo), OS(O)₂(C₁₋₄ alquilo), OS(O)₂(C₂₋₄ alquenilo), NH₂, NH(C₁₋₄ alquilo), NH(C₂₋₄ alquenilo), NH(C₂₋₄ alquinilo), NH(C₁₋₄ acilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂, N(C₁₋₁₈ acilo)₂, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo están opcionalmente sustituidos por N₃, CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₂₋₄ alquinilo), C(O)O(C₂₋₄ alquenilo), O(C₁₋₄ acilo), O(C₁₋₄ alquilo), O(C₂₋₄ alquenilo), SH, S(C₁₋₄ acilo), S(C₁₋₄ alquilo), S(C₂₋₄ alquinilo), S(C₂₋₄ alquenilo), SO(C₁₋₄ acilo), SO(C₁₋₄ alquilo), SO(C₂₋₄ alquinilo), SO(C₂₋₄ alquenilo), SO₂(C₁₋₄ acilo), SO₂(C₁₋₄ alquilo), SO₂(C₂₋₄ alquinilo), SO₂(C₂₋₄ alquenilo), OS(O)₂(C₁₋₄ acilo), OS(O)₂(C₁₋₄ alquilo), OS(O)₂(C₂₋₄ alquenilo), NH₂, NH(C₁₋₄ alquilo), NH(C₂₋₄ alquenilo), NH(C₂₋₄ alquinilo), NH(C₁₋₄ acilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂, N(C₁₋₄ acilo)₂;

(d) R⁴ es independientemente H, un alquilo inferior, CN, vinilo, O-(alquilo inferior), hidroxilo alquilo inferior, es decir, -(CH₂)_pOH, donde p es 1-6, incluyendo metilo hidroxilo (CH₂OH), CH₂F, N₃, CH₂CN, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, etinilo alquino (opcionalmente sustituido) o halógeno, incluidos F, Cl, Br, o I, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxilo, O-alquenilo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

(e) R y R³ juntos pueden formar 5',3'-fosfato cíclico incluyendo profármacos estabilizados de los mismos;

(f) La base es una base de purina o pirimidina de origen natural o modificada representada por las siguientes estructuras:



en donde para a y b

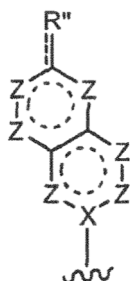
Z es N o CR⁸;

R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂ (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados o anillos heterocíclicos saturados o insaturados), alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, alquenilo inferior de C₂-C₆, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, inferior alcoxi de C₁-C₆, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, o CH=CHCO₂R' en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero no se limita a, un C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un C₁₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido, un alquilo inferior opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, un alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, u opcionalmente acilo sustituido, que incluye pero no se limita a C(O) alquilo, C(O)(C₁₋₂₀ alquilo), C(O)(C₁₋₁₀ alquilo) o C(O)(alquilo inferior), arilo opcionalmente sustituido, C₁-C₄ alquilariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo, C₁-C₄ alquilo-heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un amino C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un fluoro C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido;

R⁸ es independientemente H, halógeno (incluidos F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂ (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o anillos heterocíclicos saturados o insaturados), NO₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, alquenilo inferior de C₂-C₆, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alquinilo inferior de C₂-C₆, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, o CH=CHCO₂R', en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero no se limita a, un C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un C₁₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido, un alquilo inferior opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, un alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido, que incluye pero no se limita a C(O) alquilo, C(O)(C₁₋₂₀ alquilo), C(O)(C₁₋₁₀ alquilo), o C(O)(alquilo inferior), arilo opcionalmente sustituido, C₁-C₄ alquilo-ariloxi opcionalmente sustituido,

heteroarilo, C₁-C₄ alquilo-heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un amino C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un fluoro C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido; o

5 la base puede seleccionarse de un grupo de fórmula c



c

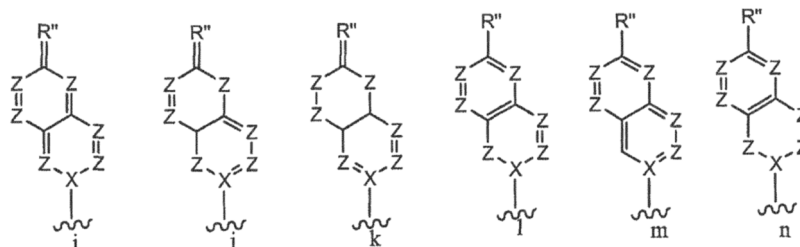
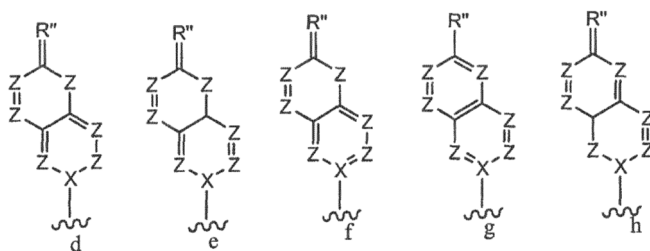
en donde para la estructura c,

si Z es un participante en un enlace pi (doble enlace), Z se selecciona independientemente de N o C-G; o, si Z no participa en un enlace pi (doble enlace), Z se selecciona independientemente de O, S, Se, NR, NOR, NNR₂, CO, CS, CNR, SO, S(O)₂, SeO, Se(O)₂ o C(G)₂;

25 cada G se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, OR, SR, NR₂, NROR, N₃, COOR, CN, CONR₂, C(S)NR₂, C(=NR)NR₂ y R; y donde dos Z adyacentes no se seleccionan entre O, S y Se, o no se seleccionan entre CO, CS, CNNR, SO, S(O)₂, SeO y Se(O)₂; en donde, si X es un participante en un enlace pi (doble enlace), X es C; o si X no participa en un enlace pi (doble enlace), X es CR o N;

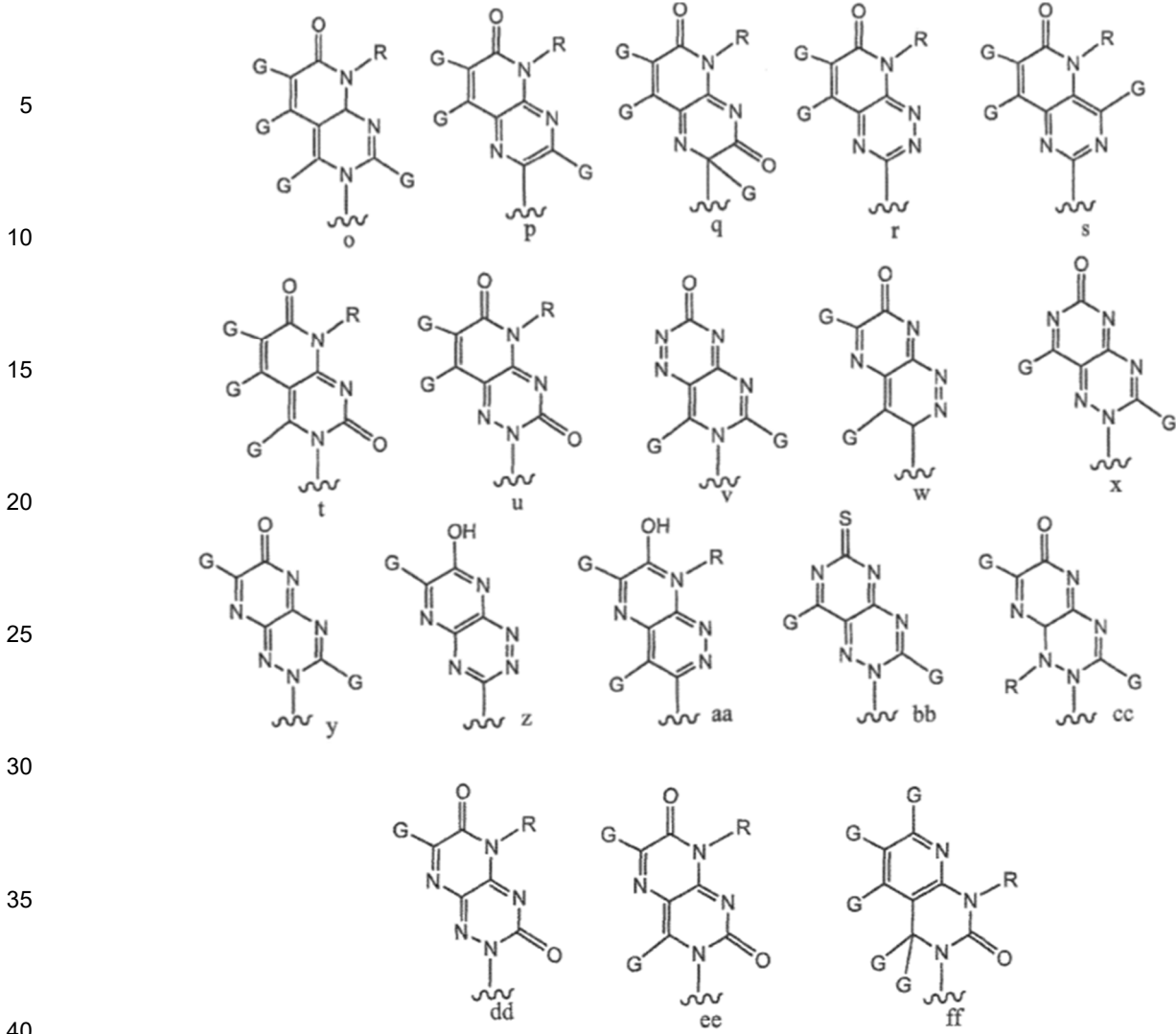
30 en donde, si R'' es un participante en un enlace pi (doble enlace), R'' es O, S, Se, NR, NOR o NNR₂; o si R'' no es un participante en un enlace pi (doble enlace), R'' es OR, SR, F, Cl, R o SeR; y las líneas discontinuas (---) indican un posible pi o doble enlace; cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, CF₃, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido; o

la base puede ser una estructura seleccionada del grupo que consiste en estructuras d-n



en donde Z, X y R'' se definen como en la estructura c;

la base puede ser una estructura seleccionada del grupo que consiste en estructuras o - ff



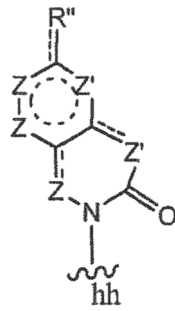
en donde G y R se definen como en la estructura c;
la base puede ser una estructura gg



en donde cada Z' es independientemente N (si es un participante en un enlace pi) o NR (si no es un participante en un enlace pi) y R'', R y Z son definido como en la estructura c;
la base puede ser una estructura hh

60

5

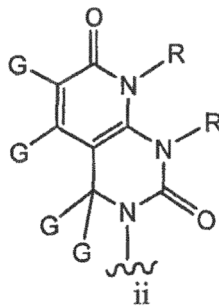


10

15

en donde cada Z 'es independientemente N (si es un participante en un enlace pi) o NR (si no es un participante en un enlace pi), y cada Z es independientemente CG (si es un participante en un enlace pi) o >C(G)2 (si no es un participante en un enlace pi), en donde R'' y G se definen como en la estructura c;
la base puede ser una estructura ii

20

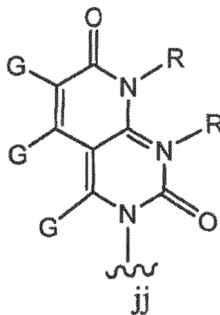


25

30

en donde R y G se definen como en la estructura c;
la base puede ser una estructura jj

35

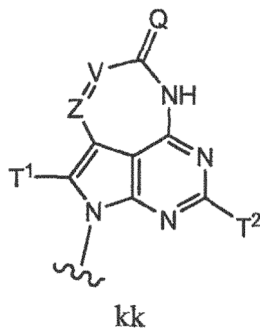


40

45

en donde R y G se definen como en la estructura c; o
base puede ser una kk estructura

50



55

60

en el que para la estructura kk:

65

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₁-C₃ alquilo;
X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y OW²;

Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O y CH₂;
 Q está ausente o se selecciona del grupo que consiste en O, S y
 NH, siempre que Q está ausente, V y NH están unidos a un grupo CH₂;

V se selecciona del grupo que consiste en N y CG;

Z se selecciona del grupo que consiste en N y C-G';

G y G' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, aminocarbonilo, metilamino, dimetilamino, acilamino, alcoxi-amino, -SO₃H, -SO₂NH₂, aminocarbonilamino, oxicarbonilamino, HR'NCHR"C(O)NH-, azido, ciano, halo, hidroxiamino e hidrazino, donde R' es hidrógeno y R" es una cadena lateral de un aminoácido o donde R' y R" junto con el nitrógeno y el carbono unidos a cada grupo forman respectivamente un grupo pirrolidinilo;

siempre que V y Z no sean idénticos;

siempre que cuando V sea CH, Z sea N;

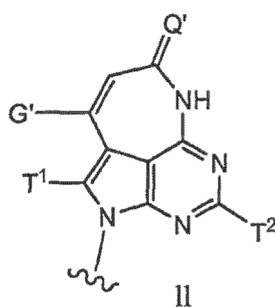
T¹ y T² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₄

alcoxi, C₁-C₄-tioalcoxi, amino, amino sustituido, y halo; y

cada uno de W, W¹ y W² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,

C₁-C₄ alquilo, y un grupo profármaco; o

la base puede ser una estructura 11



en donde para la estructura II:

R es C₁-C₃ alquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo y OW²;

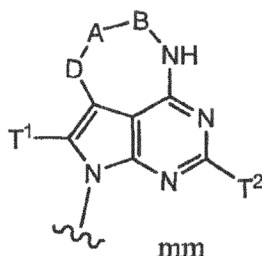
Q' se selecciona del grupo que consiste en NH, O y S;

G' se selecciona del grupo que consiste en amino, aminocarbonilo, metilamino, dimetilamino, acilamino, -SO₃H, -SO₂NH₂, alcoxi-amino, aminocarbonilamino, oxicarbonilamino, HR'NCHR"C(O)NH-, azido, ciano, halo, hidroxiamino e hidrazino, donde R' es hidrógeno y R" es una cadena lateral de un aminoácido o donde R' y R" junto con el nitrógeno y el carbono unidos a cada grupo forman respectivamente un grupo pirrolidinilo; Y es seleccionado del grupo que consiste en

un enlace, O, y CH₂; y cada uno de W, W¹ y W² se selecciona independientemente del grupo que

consiste en hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, y un grupo profármaco, o

de base puede ser una estructura mm



en donde para la estructura mm

Q es como se define para la estructura kk

A y B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en C=Q, NH y metileno opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos halo, siempre que A y B no son ambos NH;

D es NH, o -D-A-B- juntos forman un grupo -N=CH-NH-, -(C=Q)-CH₂-(C=Q)-, -(C=Q)-NH-(C=Q)-, -(CX')=(CX')-(C=Q)-, o -CH=CH-NH- donde X' es halo;

cada Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S y NH; R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y C₁-C₃ alquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo y OW²;

T¹ y T² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, C₁-C₄

alcoxi, C₁-C₄-tioalcoxi, amino, amino sustituido, y halo;

Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace, O, y CH₂; y cada uno de W, W¹ y W² es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, y un grupo profármaco; y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables de tautómeros, sales (sales de adición ácidas o básicas), hidratos, solvatos, formas cristalinas de los mismos; opcionalmente en combinación con uno o más agentes antivirales, antibacterianos o antiproliferativos.

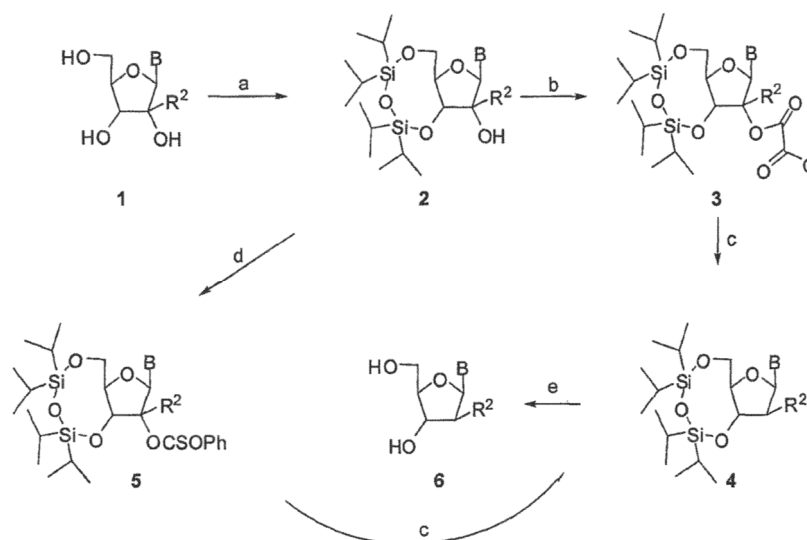
[0067] Sin limitarse a modo de ejemplo, los siguientes ejemplos están destinados a transmitir la información relacionada con métodos para preparar y usar los compuestos descritos y reivindicados.

Preparación de compuestos

Preparación General de 2'-(R)-2'-C-metilo-2'-desoxinucleósidos

[0068] La preparación de 2'-sustituido-2'-desoxinucleósidos se ilustra en el **Esquema 1** a continuación. El tratamiento del compuesto **1** con TIPDSCI seguido por reacción del compuesto intermedio resultante con cloruro de oxalilo de mono-metilo da el compuesto **3**. El tratamiento de **3** con AIBN/n-Bu₃SnH seguido de desililación con TBAF proporciona 2'-sustituido-2' desoxinucleósido **6**. El intermedio **4** también se puede preparar por tratamiento de **2** con PhOCSCI seguido de desoxigenación reductora como se usa para **4** de **3**. B y R² se definen como anteriormente.

Esquema 1

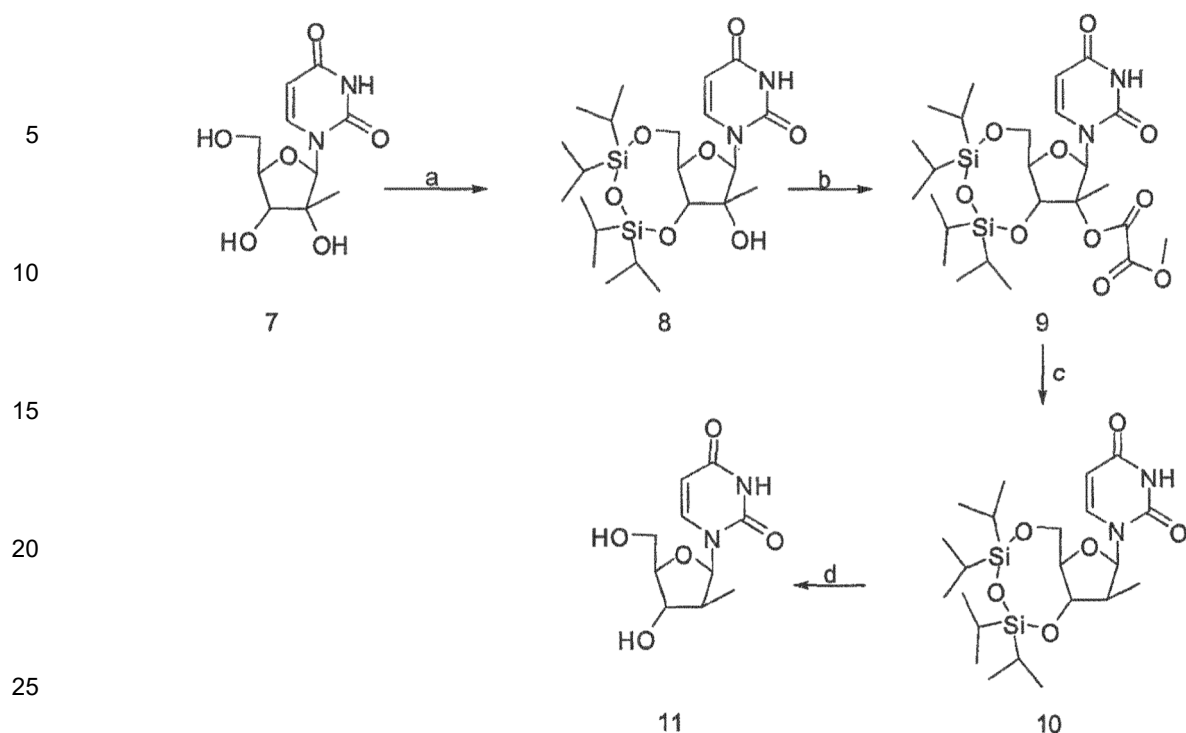


Condiciones: a) TIPDSCI/imidazol; b) cloruro de oxalilo de mono-metilo; c) AIBN/n-Bu₃SnH; d) PhOCSCI/DMAP; e) TBAF

Preparación de 2'-(R)-2'-C-metilo-2'-desoxiuridina

[0069] El método general anterior para la preparación de 2'-sustituido-2'-desoxinucleósidos se ejemplifica en el **Esquema 2** para la síntesis de 2'-(R)-2'-C-metilo-2'-desoxiuridina. El tratamiento de 2'-C-metilo-uridina con TIPDSCI en piridina o en presencia de imidazol seguido de reacción del intermedio 8 resultante con cloruro de oxalilo de mono-metilo dio el compuesto 9 con buen rendimiento. La desoxigenación de **9** se realizó por tratamiento de **9** con AIBN/n-Bu₃SnH para dar **10**, que tras la desprotección dio 2'-(R)-2'-C-metilo-2'-desoxiuridina (**11**).

Esquema 2



Condiciones: a) TIPDSCI/imidazol; b) cloruro de oxalilo de mono-metilo; c) AIBN/n-Bu₃SnH; d) TBAF;

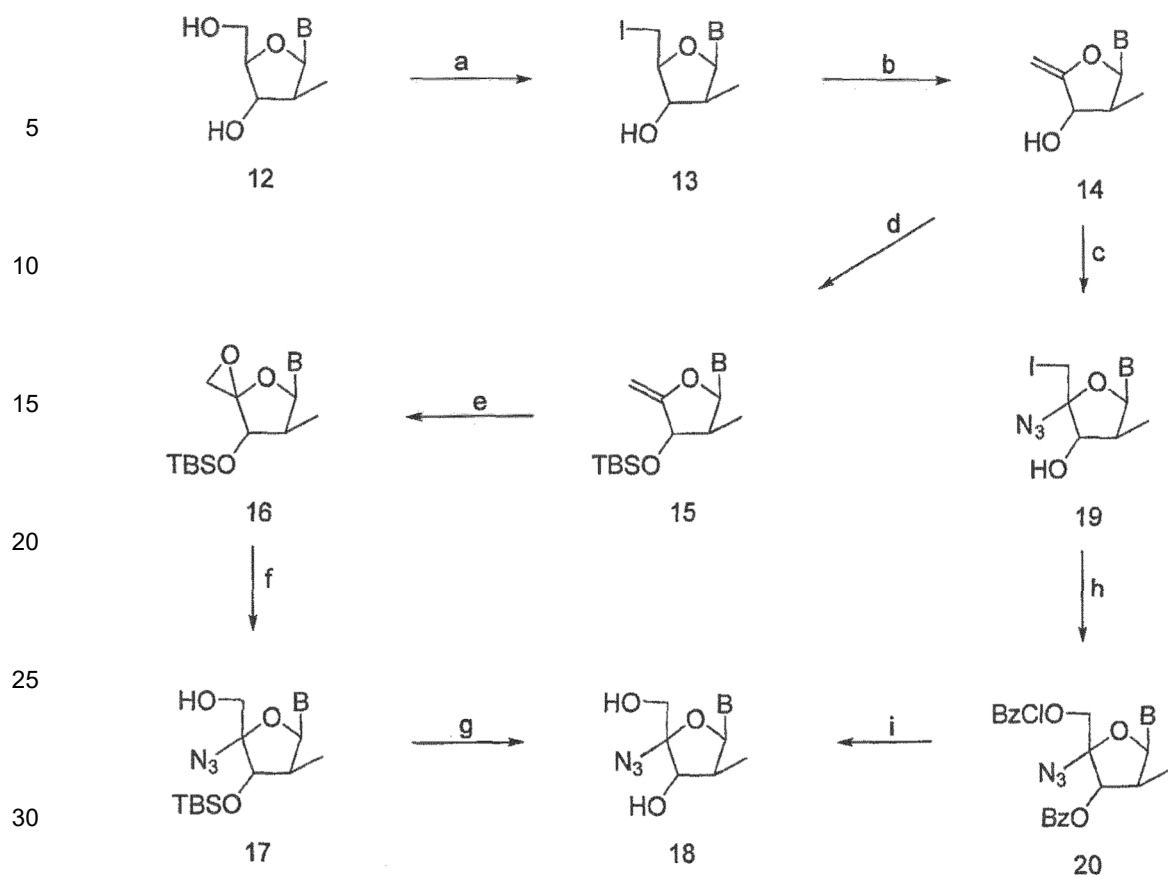
30 *Preparación General de 2'-(R)-4'-azido-2'-C-metilo-2'-desoxinucleósidos*

[0070] Síntesis general de 2'-(R)-4'-azido-2'-C-metilo-2'-desoxinucleósidos se muestra en el **Esquema 3**. El tratamiento del compuesto **12** con yodo en presencia de trifenilfosfina seguido de eliminación en presencia de una base, tal como NaOMe o DBU o similares, proporciona 4'-metileno-nucleósido **14**. La protección de 3'-OH de **14** por tratamiento con TBSCl en presencia de imidazol proporciona el compuesto **15**. La epoxidación de **15** seguida de la apertura del anillo por tratamiento de epóxido con TMSN₃ en presencia de SnCl₄ también proporciona 4'-azido-nucleósido **18** después de la desprotección de **17** por TBAF. El Compuesto **18** se puede preparar también por azido-yodación de **14**. El tratamiento de **14** con ICl y NaN₃ da 4'-azido-5'-yodo-nucleósido **19** con buen rendimiento. La protección 3'-OH con BzCl seguida de 5'-yodo-oxidación con ácido m-cloroperbenzoico en presencia de ácido m-clorobenzoico proporciona el nucleósido protegido **20**. La desprotección de **20** también proporciona 4'-azido-nucleósidos **18**.

35

40

Esquema 3



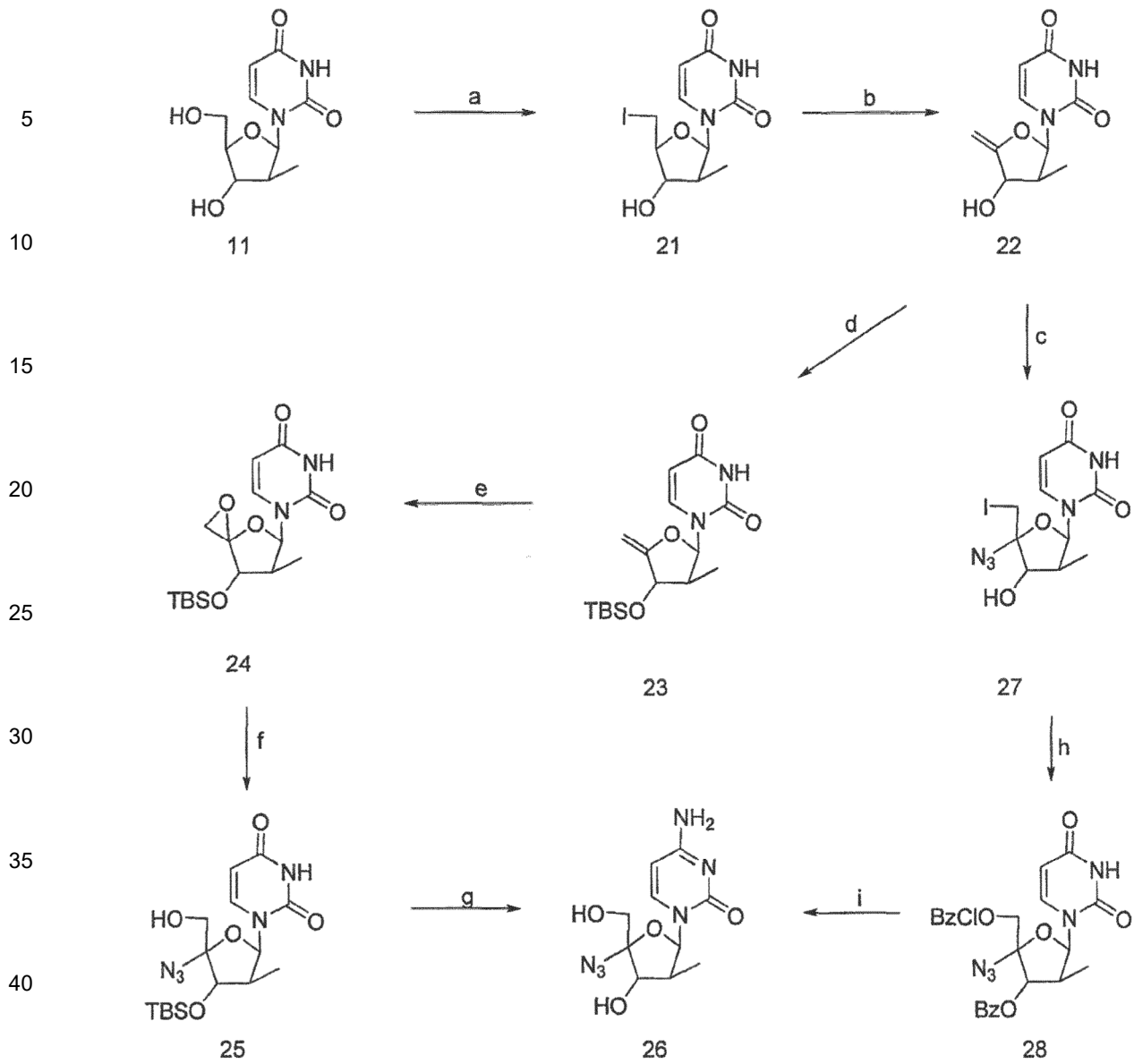
Condiciones: a) I_2/Ph_3P ; b) NaOMe o DBU; c) ICl/NaN_3 ; d) TBSCl; e) DMDO/acetona; f) $TMSN_3/SnCl_4$; g) TBAF; h) 1. BzCl; 2. MCPBA/MCBA; i) NH_3

35 *Preparación de 2'-(R)-4'-Azido-2'-C-metilo-2'-desoxicitidina (Esquema 4)*

40 **[0071]** El Esquema 4 ilustra la preparación de 2'-(R)-4'-azido-2'-C-metilo-2'-desoxicitidina. El tratamiento del compuesto **11** con yodo en presencia de trifetilfosfina seguido de eliminación catalizada por NaOMe en MeOH dio el compuesto **22** con buen rendimiento. La reacción de **22** con IN_3 proporcionó el intermedio **27**. La protección de 3'-OH de **27** por tratamiento con BzCl en piridina seguido de la oxidación de 5'-yodo con mCPBA en presencia de mCBA proporcionó el análogo de uridina protegido **28**. El nucleósido diana **26** fue preparado por tratamiento de **28** con cloruro de triisopropilbencenosulfonilo en presencia de DMAP seguido de hidróxido de amonio y luego amoniaco metanólico. El compuesto **26** también se puede preparar a través del intermedio epóxido **24** por tratamiento del compuesto **23** con DMDO/acetona seguido de apertura del anillo con $TMSN_3$ en presencia de $SnCl_4$ y conversión del análogo de uridina en derivado de citidina.

45

Esquema 4

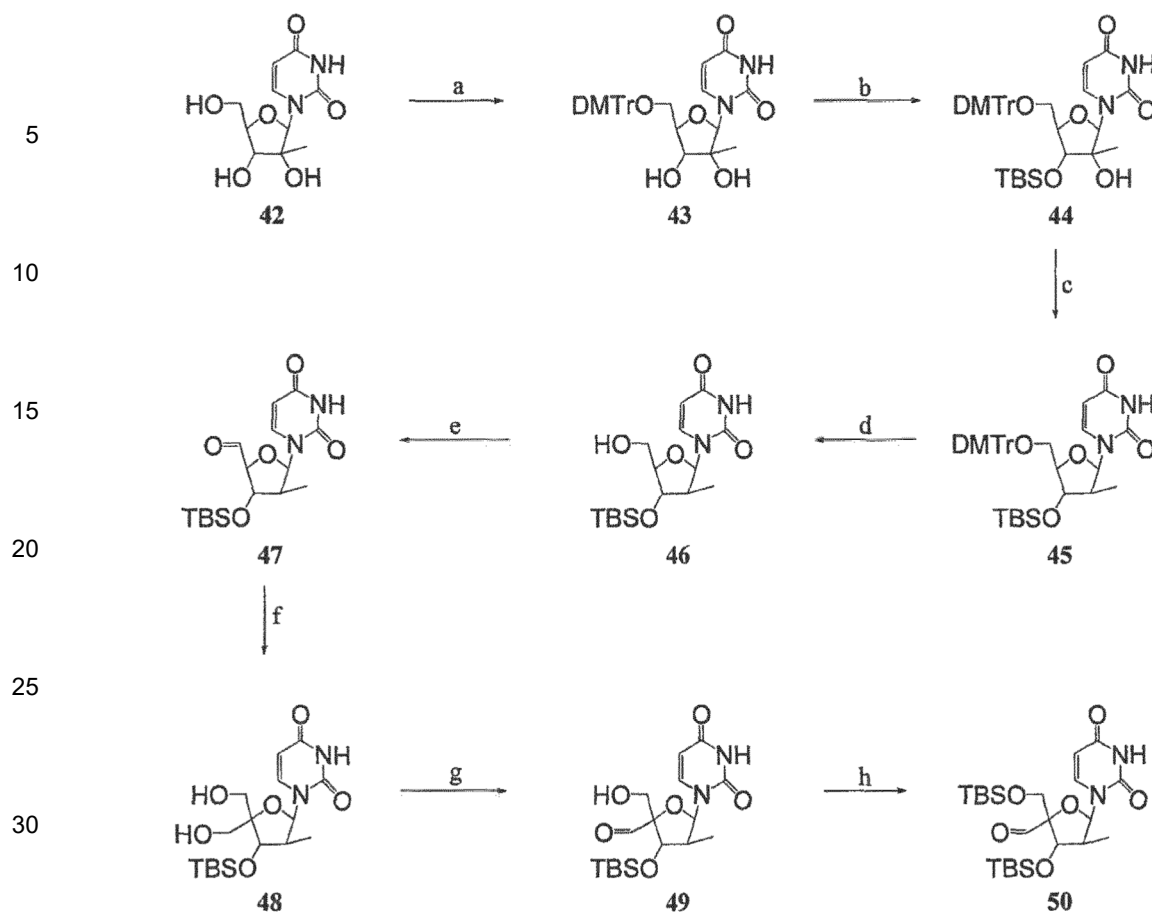


45 Condiciones: a) I_2/Ph_3P ; b) NaOMe; c) ICl/NaN₃; d) TBSCl; e) DMDO/acetona; f) TMSN₃/SnCl₄; g) 1. TBSCl, 2. TIPBSCl/DMAP, 3. TBAF; h) 1. BzCl, 2. mCPBA/mCBA; i) 1. TIPBSCl/DMAP, 2. NH₃

Preparación de los intermedios de aldehído 49 y 50 (Esquema 5)

50 **[0072]** El tratamiento del compuesto 42 con DMTrCl en piridina en presencia de DMAP seguido de TBSCl/imidazol dio selectivamente el compuesto 44 con un rendimiento excelente. La desoxigenación del compuesto 44

Esquema 5



Reactivos y condiciones: a) DMTrCl/DMAP/Pir.; b) TBSCl/imidazol; c) i. ClCOC₂Me/DMAP/Et₃N, ii. AIBN/(TMS)₃SiH; d) TFA; e) Oxidación Dess-Martin; f) i. CH₂O/NaOH, ii. NaBH₄; g) Oxidación Dess-Martin; h) TBSCl/imidazol.

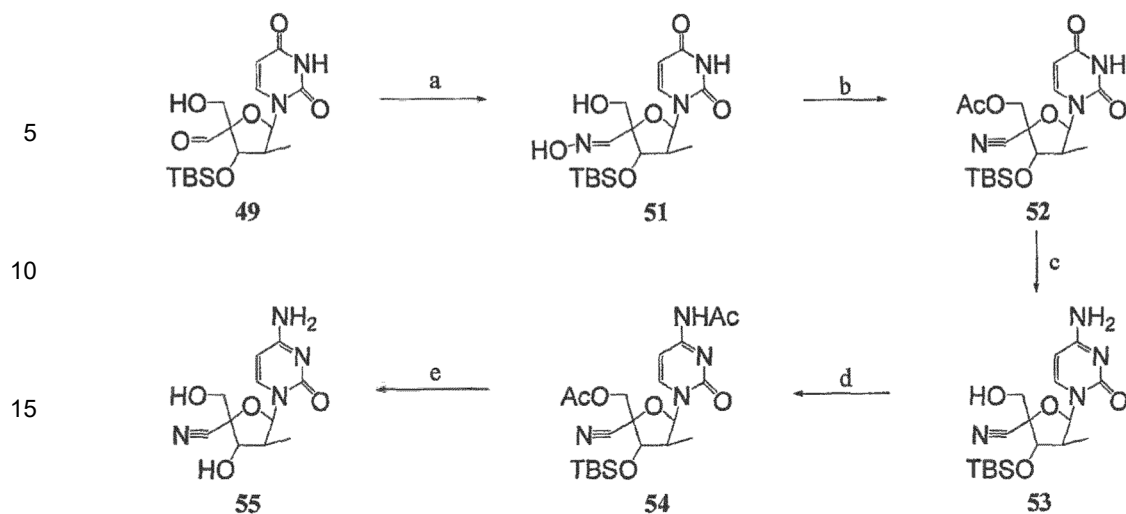
se realizó por tratamiento con cloroacetato de metilo en presencia de DMAP seguido de AIBN/(TMS)₃SiH en tolueno para proporcionar el intermedio de 2'-desoxinucleósido **45**. La destilación de **45** seguida de oxidación Dess-Martin proporcionó aldehído **47**. El compuesto **47** se sometió a condensación de Aldol seguido de reducción con NaBH₄ dio diol **48**. La oxidación selectiva de **48** por el reactivo Dess-Martin proporcionó el intermedio **49**. El 5'-hidroxi de **49** se protegió con sililo para proporcionar el intermedio **50**.

45 **Preparación de 4'-C-ciano-2'-metilo-2'-desoxicitidina (Esquema 6)**

[0073] El tratamiento del compuesto **49** con hidrocloreto de hidroxilamina en piridina seguido de calentamiento con anhídrido acético a 120°C en presencia de acetato de sodio dio el compuesto **52**. La aminación del compuesto **52** se realizó por tratamiento de **52** con cloruro de tosilo en presencia de *N*-metilpiperidina y trietilamina seguidas de hidróxido de amonio para proporcionar citidina intermedio **53**. La desililación de **53** con TEAF y la acetilación seguida de tratamiento con amoníaco metanólico produjeron el compuesto **55**.

50

Esquema 6

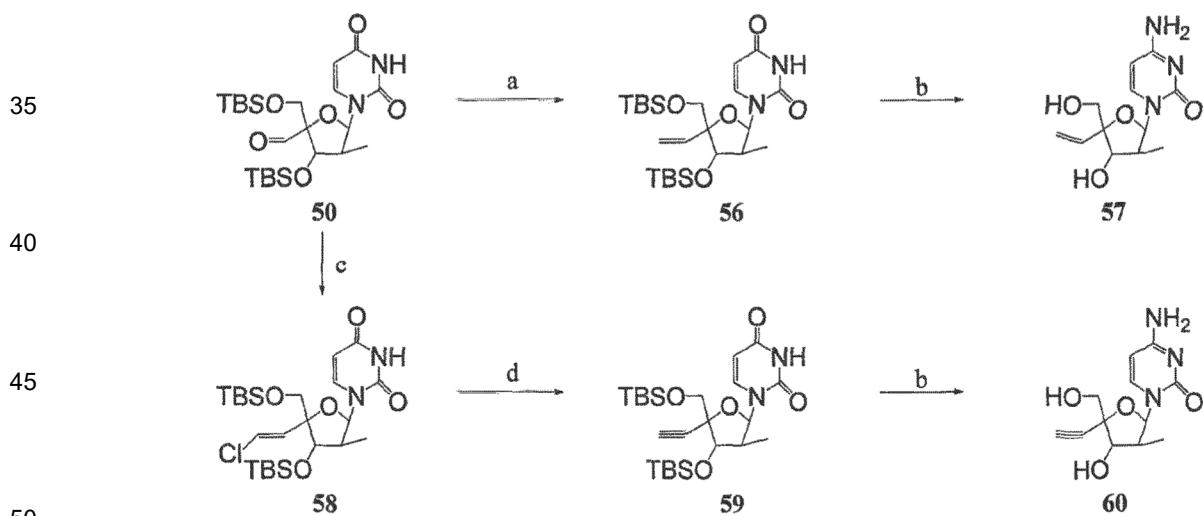


Reactivos y condiciones: a) $\text{NH}_2\text{-HCl/Pir}$; b) $\text{NaOAc/Ac}_2\text{O}$; c) i. $\text{TsCl/N-metilpiperidina/Et}_3\text{N}$, ii. NH_4OH ; d) i. TEAF , ii. $\text{Ac}_2\text{O/Pir}$; e) NH_3 .

Preparación de 4'-C-vinilo-2'-metilo-2'-desoxicitidina (Esquema 7)

25 **[0074]** El tratamiento del aldehído **50** con cloruro de metiltrifosfonio en presencia de LiBu dio el intermedio de 4'-C-vinilo **56**. El compuesto **58** se preparó de manera similar. La eliminación adicional del análogo de **58** a 4'-C-etinilo se realizó mediante el tratamiento de **58** con LiBu. Usando un método similar para la preparación del compuesto **53** a partir de **52**, la aminación de los compuestos **56** y **59** dio los compuestos **57** y **60**, respectivamente.

Esquema 7

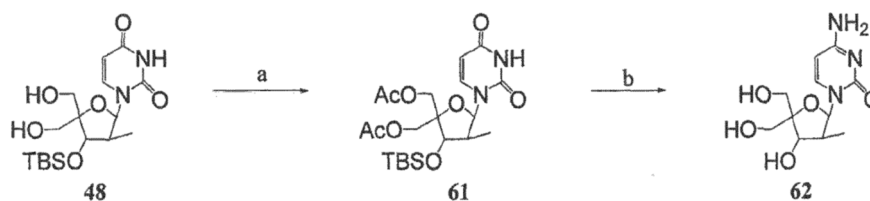


Reactivos y condiciones: a) cloruro de metiltrifosfonio/LiBu; b) i. $\text{TsCl/N-Me-piperidina/Et}_3\text{N}$, ii. NH_4OH , ii. NH_4F ; c) cloruro de clorometiltrifosfonio/LiBu; d) LiBu.

Preparación de 4'-C-hidroximetilo-2'-metilo-2'-desoxicitidina (Esquema 8)

55 **[0075]** La acetilación del compuesto **48** con anhídrido de acetilo dio intermedio **61** totalmente protegido. De manera similar, la aminación de **61** seguido de la desprotección proporciona 4'-C-hidroximetilo-2'-metilo-2'-desoxicitidina **62**.

Esquema 8



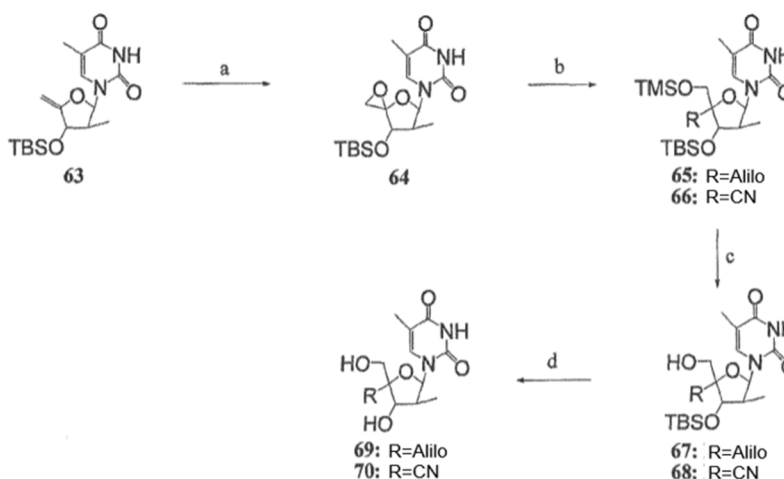
Reactivos y condiciones: a) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pir.}$; b) i. $\text{TsCl}/\text{N-Me-piperidina}/\text{Et}_3\text{N}$, ii. NH_4OH , iii. NH_4F .

Preparación de 4'-C-alilo y 4'-C-ciano-2'-metiltimidina (Esquema 9)

[0076] La epoxidación del compuesto **63** con DMDO seguido por tratamiento del epóxido resultante por aliltrimetilsilano en presencia de SnCl_4 dio intermedio **65** protegido con sililo. El tratamiento de **65** con amoníaco metanólico seguido de fluoruro de amonio en MeOH proporciona 4'-C-alilo-nucleósido **69**.

[0077] De manera similar, el compuesto **70** se preparó a partir del intermedio **64** cuando se usó cianuro de trimetilsililo como nucleófilo para la apertura del epóxido.

Esquema 9

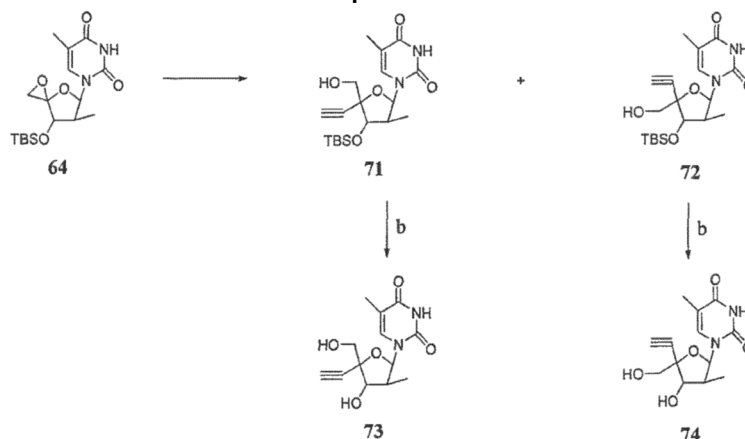


Reactivos y condiciones: a) DMDO; b) Aliltrimetilsilano/ SnCl_4 para **65**, cianuro de trimetilsililo/ SnCl_4 para **66**; NH_3/MeOH ; $\text{NH}_4\text{F}/\text{MeOH}$.

Preparación de 4'-C-etinilo-2'-metiltimidina (Esquema 10)

[0078] El tratamiento del compuesto **64** con tri(alilo)alúmina seguido de desililación dio los productos **73** y **74** después de la separación.

Esquema 10

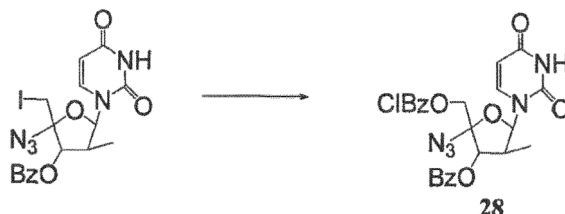


Reactivos y condiciones; a) $(\text{alilo})_3\text{Al}$; b) NH_4F .

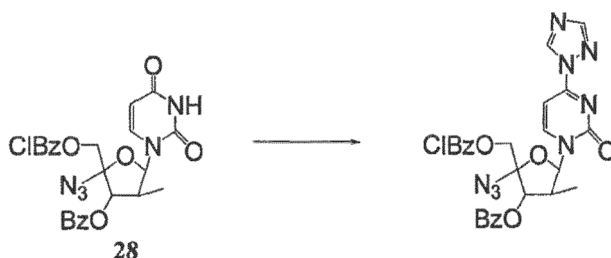
Experimento Detalles:**Síntesis del compuesto 28****[0079]**

[0080] El Compuesto **27** se preparó a partir del nucleósido de partida, 2'-C-metilo-2'-desoxiuridina, por tratamiento con I_2/Ph_3P y la eliminación catalizada por NaOMe seguido de azidoyodación con NCI/ NaN_3 .

[0081] A una solución del alcohol (203,7 mg 0,53 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (DCM) se añadió trietilamina (TEA) (148 μ l, 1,06 mmol, 2,0 eq.) y dimetilaminopiridina (DMAP, cantidad catalítica). Después de 5 minutos, se añadió cloruro de benzilo (BzCl, 68 μ l, -58 mmol, 1,1 eq.) y la reacción se controló por LCMS (espectroscopía de cromatografía líquida en masa). Después de 10 minutos, la reacción se completó. Se añadieron agua y $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con DCM (2x), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , filtrado y concentrado. La purificación sobre gel de sílice eluido con EtOAc-heptano de 3:7 a 6:4 proporcionó yoduro protegido (180 mg, 68%) de producto como un sólido blanco.



[0082] A una solución de yoduro (180 mg, 0,362 mmol, 1,0 eq.) en DCM (18 ml) y agua (9 ml) se añadieron sucesivamente K_2HPO_4 (126 mg, 0,724 mmol, 2,0 eq.), nBu_4NHSO_4 (135 mg, 0,398 mmol, 1,1 eq.) y mCBA (ácido meta-clorobenzoico) (72 mg, 0,398 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se enfrió a $0^\circ C$ y se añadió mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico) 77% (243 mg, 1,086 mmol, 3,0 eq.) y la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Después de 14 horas, LCMS indicó la finalización de la reacción. $NaHCO_3$ y Na_2SO_3 acuosas saturadas se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por FCC sobre gel de sílice, se eluyó con EtOAc-heptano de 7:3 a 5:5 para producir 145 mg (76%) del producto **28** como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 26**[0083]**

[0084] Una mezcla de $POCl_3$ (94 μ l, 1,009 mmol, 4,0 eq.) y triazol (331 mg, 4,793 mmol, 19,0 eq.) en MeCN seco (5 ml) se agitó a $0^\circ C$ durante 5 minutos seguido de una adición lenta de TEA (0,74 ml). La mezcla resultante se dejó a $0^\circ C$ durante 1 hora y luego se añadió una solución de la uridina (**28**, 163 mg, 0,252 mmol, 1,0 eq.) en MeCN seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, luego se filtró a través de una almohadilla de celite y el sólido se lavó con 3 ml de MeCN. Se añadió EtOAc (70 ml) y la solución se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera, y después la solución se concentró. El residuo se coevaporó con dioxano (20 ml). El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



[0085] A una solución del triazol (159 mg) en MeOH (5 ml) se añadió metóxido de sodio (-240 µl, 25% en peso. En MeOH, 4,0 eq.). Después de 30 minutos, LCMS mostró que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió HCl (1,1 ml, 1N, 4,0 eq.) y la mezcla se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, se eluyó con DCM-MeOH del 1% al 6% para producir 44 mg (54%) del producto como un aceite.

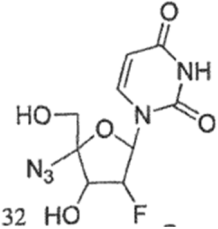
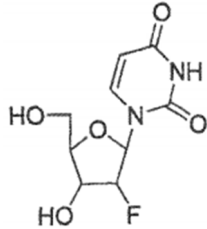
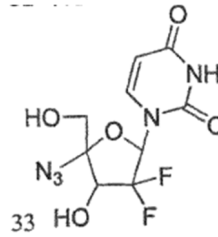
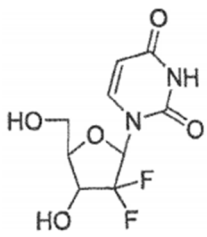
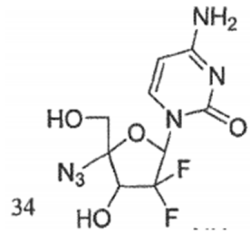
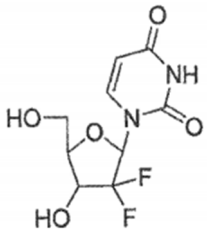
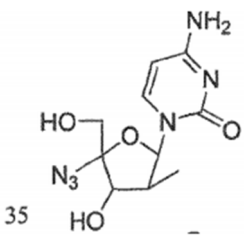
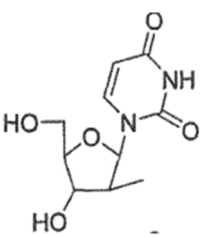
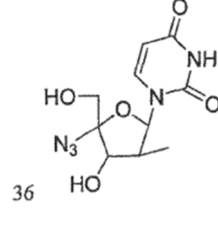
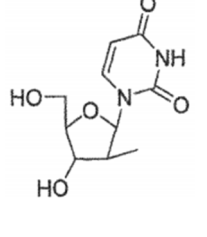
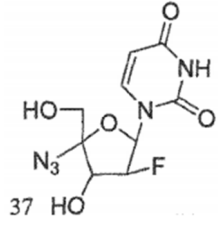
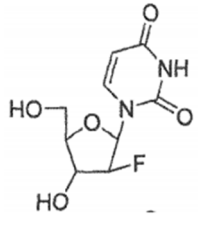


[0086] El compuesto metoxi (40 mg, 135 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en 0,5 N de amoníaco en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C en un microondas (250 W, 150 PSI) durante 3 horas. El progreso de la reacción fue seguido por LCMS. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó sobre gel de sílice eluido con DCM-EtOH de 95:5 a 80:20 para producir 16,8 mg del producto deseado **26** como un jarabe.

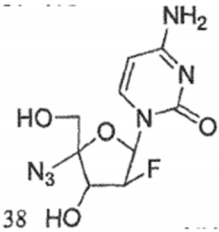
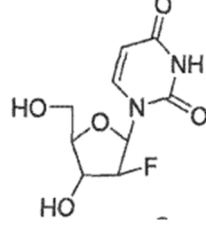
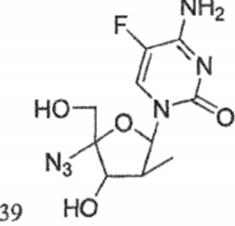
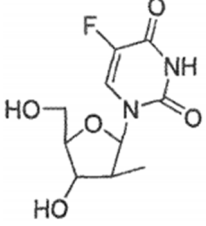
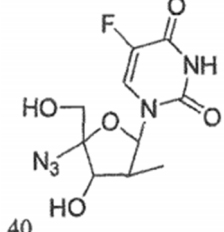
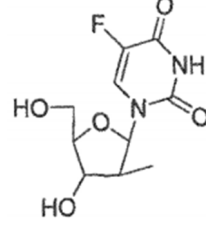
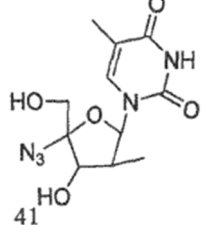
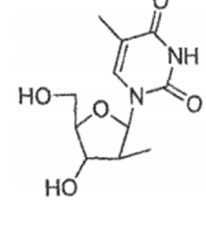
[0087] Los productos mencionados a continuación se preparan usando un procedimiento similar al descrito anteriormente.

| Producto | Datos del H-NMR de los MS | Material de partida |
|-----------|---|---------------------|
| <p>29</p> | <p>(360 MHz, CD3OD): 1,33 (d, J = 25,2Hz, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,13 (d, J = 21,6Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7,2Hz, 1H), 6,53 (d, J = 10,8Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,1Hz, 1H).</p> <p>M+1 = 301,13 (calc 300,10) para C10H13FN6O4)</p> | |
| <p>30</p> | <p>(360MHz, CD3OD): 3,80 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 3,6, 21,6Hz, 1H), 5 (dd, J = 3,6, 50,4Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7,2Hz, 1H), 6,16 (d, J = 21,6Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,2Hz, 1H).</p> <p>M+1 = 287,10 (calc 286,08) para C9H11FN6O4)</p> | |
| <p>31</p> | <p>(360MHz, CD3OD): 1,39 (d, J = 22,3Hz, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,20 (d, 25,2Hz, 1H), 5,74 (d, J = 7,2Hz, 1H), 6,40 (d, J = 14,4Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,2Hz, 1H).</p> <p>M+1 = 302,12 (calc 301,08) para C10H12FN5O5)</p> | |

(Continuación)

| | Producto | Datos del H-NMR de los productos | MS | Material de partida |
|----|---|--|---|---|
| 5 |  | (360 MHz, CD3OD): 3,76 (m, 2H), 4,59 (dd, J = 3,6, 21,6Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 3,6, 54,0Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,8Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 1,4, 18,0Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2Hz, 1H). | M+1 = 288,10 (calc 287,07) para C9H10FN5O 5) |  |
| 10 | | | | |
| 15 | | | | |
| 20 |  | (400 MHz, CD3OD): 3,90 (dd, J = 12,4Hz, 2H), 4,50 (t, 12,8Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,40 (br, S, 1H), 7,71 (d, J = 7,6Hz, 1H). | M+1 = 305,10 (calc 304,07) para C9H10F2N6 O4) |  |
| 25 | | | | |
| 30 |  | (400 MHz, DMSO-d6): 4,52 (m, 1H), 5,75 (d, J = 8,0Hz, 1H), 5,86 (t, J = 6,0Hz, 1H), 6,20 (t, J = 7,6Jz, 1H), 6,78 (d, 6,8Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0Hz, 1H), 11,66 (s, 1H). | M+1 = 306,05 (calc 305,06) para C9H9F2N5O 5) |  |
| 35 | | | | |
| 40 |  | (250 MHz, CD3OD): 0,93 (d, J = 2,5Hz, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,89 (m, 3H), 5,89 (d, J = 7,5Hz, 1H), 6,44 (m, 1H), 7,95 (d, J = 7,5Hz, 1H). | M+1 = 283,12 (calc 282,11) para C10H14N6O4) |  |
| 45 | | | | |
| 50 |  | (250 MHz, CD3OD): 0,99 (d, J = 5,0Hz, 3H), 2,73 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,04 (d, J = 12,5Hz, 1H), 5,72 (d, J = 7,5Hz, 1H), 6,37 (d, J = 10,0Hz, 1H), 7,95 (d, J = 10,0Hz, 1H). | M+1 = 284,29 (calc 283,09) para C10H13N5O5) |  |
| 55 | | | | |
| 60 |  | (250 MHz, CD3OD): 3,85 (s, 2H), 4,50 (dd, 5,0, 22,5Hz, 1H), 5,20 (td, 5,0, 55,0Hz, 1H), 5,73 (d, J = 7,5Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 7,5, 12,5Hz, 1H), 7,75 (dd, 2,5, 7,5Hz, 1H). | M+1 = 288,19 (calc 287,07) para C9H10FN5O 5) |  |
| 65 | | | | |

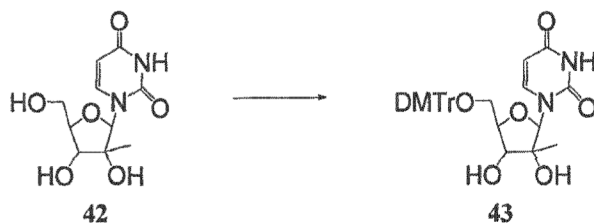
(Continuación)

| Producto | Datos del H-NMR de los productos | MS | Material de partida |
|---|---|--|---|
| <p>5</p>  <p>38</p> | <p>(250 MHz, CD3OD): 3,85 (s, 2H), 4,49 (dd, 5,0, 22,5Hz, 1H), 5,22 (td, 2,5, 57,5Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,5Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 5,0, 12,5Hz, 1H), 7,76 (d, 7,5Hz, 1H).</p> | <p>M+1 = 287,12 (calc para 286,08) (para C9H11FN6O4)</p> |  |
| <p>15</p>  <p>39</p> | <p>(250 MHz, CD3OD): 0,96 (d, J = 7,5Hz, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 12,5Hz, 1H), 4,03 (d, J = 10,0Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,5Hz, 1H), 8,25 (7,5Hz, 1H).</p> | <p>M+1 = 301,16 (calc para 300,10) (para C10H13FN6O4)</p> |  |
| <p>25</p>  <p>40</p> | <p>(250 MHz, CD3OD): 1,02 (d, J = 7,5Hz, 3H), 2,71 (m, 1H), 3,92 (dd, 12,5Hz, 1H), 4,07 (d, J = 10,0Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,5Hz, 1H), 8,30 (J = 7,5Hz, 1H).</p> | <p>M+Na = 323,90 (calc para 324,08) (para C10H12FN5O5Na)</p> |  |
| <p>35</p>  <p>41</p> | <p>(450 MHz, CDCl3): 0,97 (d, J = 7,2Hz, 3H), 1,86 (d, J = 1,2Hz, 3H), 2,08 (d, OH), 2,19 (t, OH), 2,68 (m, 1H), 3,84 (d, J = 12Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12Hz, 1H), 4,07 (d, J = 11,2Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).</p> | <p>M+1 = 298,10 (calculado 297,11) (para C11H15N5O5)</p> |  |

Síntesis del compuesto 43

[0088]

50



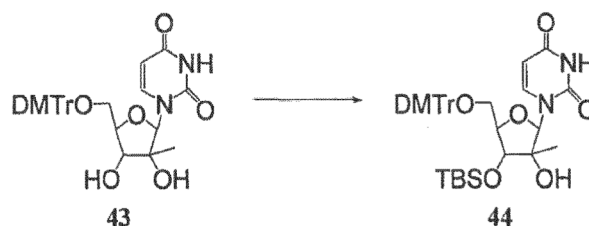
55

[0089] A una solución de compuesto **42** (1,1 g, 4,26 mmol) en piridina anhidra (50 ml) se añadió DMTrCl (2,17 g, 6,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 h, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (25 ml x 4) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración, el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (30 ml) y se purificó por cromatografía en columna instantánea (MeOH en CH₂Cl₂ 0 a 5%) para dar **43** (1,9 g, 80%). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 9,94 (s, 1H, NH), 8,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-6), 7,40-7,24 (m, 9H, aromático), 6,84 (m, 4H, aromático), 6,08 (s, 1H, H-1'), 5,28 (dd, 1H, J = 2,0, 8,4 Hz, H-5), 4,80 (s, 1H, HO), 4,11-4,01 (m, 2H, H-3' y 4'), 3,79 (s, 6H, (OCH₃) x 2), 3,61 (dd, 1H, J = 2,4, 11,6 Hz, H-5'), 3,55 (dd, 1H, J = 2,4, 11,2 Hz, H-5"), 2,87 (d, 1H, J = 9,2 Hz, HO), 1,32 (s, 3H, CH₃).

65

Síntesis del compuesto 44

[0090]

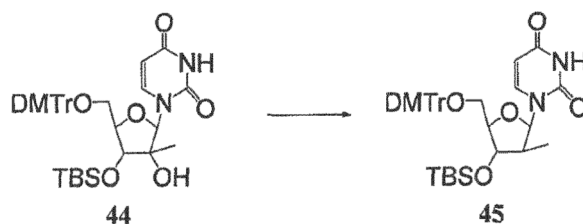


15 [0091] A una solución de **43** (1,9 g, 3,39 mmol) e imidazol (0,69 g, 10,17 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) se añadió TBSCl (0,77 g, 5,08 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 48 h. Se añadieron imidazol adicional (0,69 g) y TBSCl (0,77 g). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (80 ml), se lavó con agua (40 ml x 2) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-20-35% en hexanos) para dar el compuesto **44** (2 g, 87%) como un blanco sólido. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) 8,34 (s, 1H, NH), 8,16 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-6), 7,32-7,17 (m, 9H, aromático), 6,85 (m, 4H, aromático), 6,13 (s, 1H, H-1'), 5,08 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,0$ Hz, H-5), 4,19 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-3'), 4,01 (m, 1H, H-4'), 3,87 (dd, 1H, $J = 2,0, 10,8$ Hz, H-5'), 3,80 (s, 6H, $(\text{OCH}_3) \times 2$), 3,32 (dd, 1H, $J = 2,0, 10,8$ Hz, H-5''), 1,19 (s, 3H, CH_3), 0,79 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,07 (s, 3H, CH_3Si), -0,30 (s, 3H, CH_3Si).

20

Síntesis del compuesto 45

[0092]



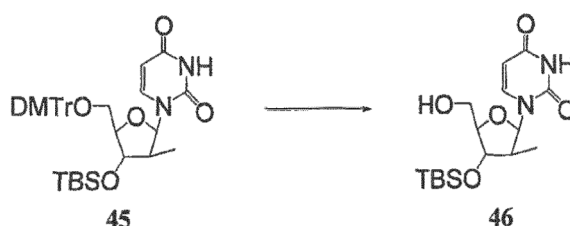
40 [0093] A una solución de **44** (2,0 g, 2,96 mmol), DAMP (2,17 g, 17,78 mmol), y trietilamina (2,48 ml, 17,78 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se añadió clorooxoacetato de metilo (1,64 ml, 17,78 mmol) gota a gota bajo baño de agua helada. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con EtOAc (125 ml), se lavó con salmuera (30 ml x 4) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración, el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (20 ml x 2) y se secó a alto vacío durante 10 minutos. Luego, el residuo se disolvió en tolueno anhidro (40 ml) y se burbujeó con nitrógeno gaseoso durante 10 minutos, a lo que se añadieron TMSsilhidruro (5,49 ml, 17,78 mmol) y luego AIBN (1,46 g, 8,89 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo en un baño de aceite precalentado a 120°C durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna (EtOAc al 0-20-35% en hexanos) para dar el compuesto **45** (1,3 g, 67%) como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) 8,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-6), 8,02 (s, 1H, NH), 7,34-7,20 (m, 9H, aromático), 6,84 (m, 4H, aromático), 6,30 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-1'), 5,11 (dd, 1H, $J = 2,4, 8,4$ Hz, H-5), 4,14 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-3'), 3,83-3,74 (m, 8H, H-4', 5' y $(\text{CH}_3\text{O})_2$), 3,33 (dd, 1H, $J = 2,4, 10,8$ Hz, H-5''), 2,54 (m, 1H, H-2'), 0,98 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3), 0,76 (d, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,04 (s, 3H, CH_3Si), -0,28 (s, 3H, CH_3Si).

45

50

Síntesis del compuesto 46

[0094]

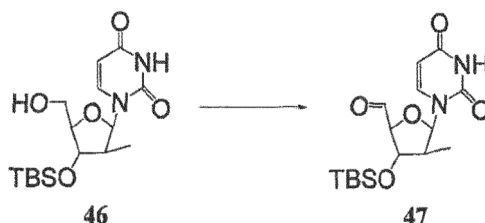


[0095] A una solución de compuesto **45** (1,3 g, 1,97 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro se añadió (10 ml) TFA (0,3 ml, 3,95 mmol) bajo baño de agua helada. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con NaHCO_3 sat. (30 ml x 2) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración, el residuo

se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc: Hexanos = 1:1) para dar el compuesto **46** (600 mg, 85%) como un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 47

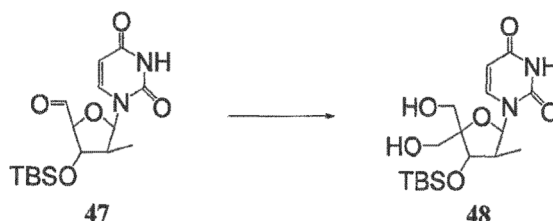
[0096]



[0097] A una solución de compuesto **46** (3 g, 8,46 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml) se añadió periodinano Dess-Martin al 15% en CH_2Cl_2 (36 ml, 12,73 mmol) gota a gota a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h, se diluyó con CH_2Cl_2 (150 ml), se lavó con solución de bicarbonato de sodio (50 ml x 3) y después con solución saturada de sodio tiosulfato (50 ml x 3), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH: CH_2Cl_2 = 1:20) para dar el compuesto **47**. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) 9,79 (s, 1H, H-5'), 8,86 (s, 1H, NH), 8,26 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-6), 6,15 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, H-1'), 5,77 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5), 4,40 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-4'), 4,26 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-3'), 2,70 (m, 1H, H-2'), 0,92 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,76 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz, CH_3), 0,14 (s, 3H, CH_3Si), 0,13 (s, 3H, CH_3Si).

Síntesis del compuesto 48

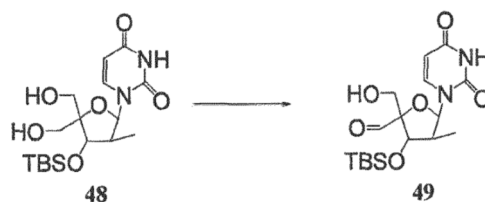
[0098]



[0099] El compuesto **47** entonces obtenido se disolvió en dioxano (100 ml) y se añadió formaldehído al 37% (3 ml, 36,96 mmol). A la solución obtenida se le añadió hidróxido de sodio 2N (5 ml, 10 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se enfrió. Luego se añadió en porciones borohidruro de sodio (890 mg, 23,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se añadió solución de AcOH-piridina (2,5:7,5 ml) y agua (100 ml) bajo agua con hielo. Después, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 4) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó sílice cromatografía en columna de gel (MeOH: CH_2Cl_2 = 1:40 a 1:20) para dar el compuesto **48** (2,1 g, 64%) como un sólido blanco. ^1H RMN (CD_3OD) δ (ppm) 8,30 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6), 6,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1'), 5,68 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5), 4,29 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H-3'), 3,86 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, CH-4'), 3,78 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, CH-4'), 3,54 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, CH-4'), 3,45 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, CH-4'), 2,83 (m, 1H, H-2'), 0,98-0,88 (m, 12H, CH_3 -2' y $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,15 (s, 3H, CH_3Si), 0,13 (s, 3H, CH_3Si).

Síntesis del compuesto 49

[0100]

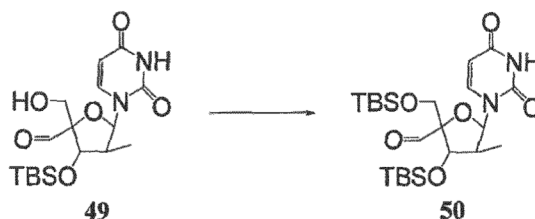


[0101] A una solución de compuesto **48** (1,4 g, 3,62 mmol) en CH_2Cl_2 -THF (46:10 ml) se añadió peryodinano Dess-Martin (1,8 g, 4,24 mmol) a 0°C en una porción. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Después de que la temperatura se elevó a 10°C , la mezcla se agitó durante 1 h y se añadió tiosulfato de sodio (1,0 g). Después, la mezcla se agitó durante 30 min y añadió a la parte superior de una columna de gel de sílice, que después se eluyó con CH_2Cl_2 y

CH₂Cl₂ -EtOAc (3:1) para dar el compuesto **49** (una mezcla de $\alpha/\beta = 2$ deseado) como un sólido blanco (900 mg, 64%).

Síntesis del compuesto 50

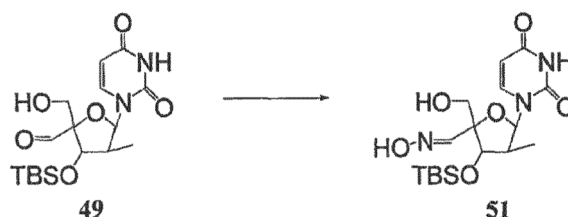
[0102]



[0103] A una solución de compuesto **49** (500 mg, 1,30 mmol) e imidazol (530 mg, 7,8 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió TBSCl (590 mg, 3,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y concentración, el residuo se separó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc 0 a 25% en hexanos) para dar el compuesto **50** (270 mg, 40%).

Síntesis del compuesto 51

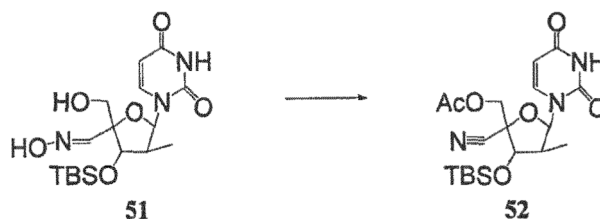
[0104]



[0105] A una solución de compuesto **48** (220 mg, 0,57 mmol) en CH₂Cl₂-THF anhidro (10 ml:2 ml) se añadió peryodinano de DessMartin (300 mg, 0,71 mmol) en una porción a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas y se añadió tiosulfato de sodio (390 mg). La mezcla se agitó durante 15 min a 0°C, después se vertió en la parte superior de un corto de sílice en columna de gel, y se eluyó con CH₂Cl₂-EtOAc (1:1) a fondo. Las fracciones se combinaron y se concentraron *al vacío* hasta un residuo, que luego se disolvió en piridina (10 ml) y se añadió NH₂OH-HCl (300 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:40 a 1:20) para dar el compuesto **51** (107 mg, 47%) junto con 4'- β -isómero (53 mg, 18 %) como sólidos blancos. ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm) 8,20 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6), 7,4 (s, 1H, HC = N), 6,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1'), 5,70 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5), 4,32 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz, H-3'), 3,84 (s, 2H, H-5'), 2,64 (m, 1H, H-2'), 0,94 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH₃), 0,92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0,17 (s, 3H, CH₃Si), 0,13 (s, 3H, CH₃Si); ¹H RMN (CD₃OD) para menor isómero δ (ppm) 7,71 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6), 7,55 (s, 1H, HC = N), 6,29 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-1'), 5,70 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5), 4,37 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-3'), 3,92 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, H-5'), 3,73 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, H-5''), 2,86 (m, 1H, H-2'), 0,93-0,88 (m, 12H, CH₃-2' y C(CH₃)₃), 0,12 (s, 3H, CH₃Si), 0,10 (s, 3H, CH₃Si)

Síntesis del compuesto 52

[0106]

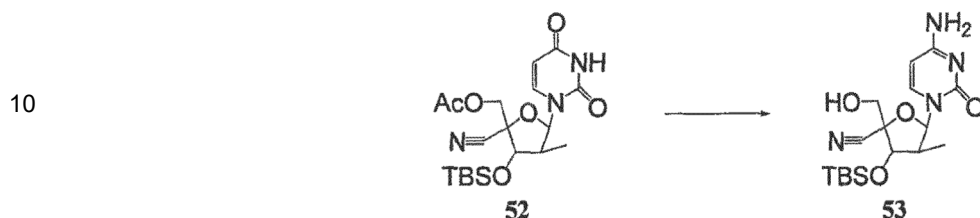


[0107] Una mezcla del compuesto **51** (160 mg, 0,40 mmol) y acetato de sodio (123 mg, 1,5 mmol) en anhídrido acético (5 ml) se calentó a 120°C durante 3 horas y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se cromatografió con una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH-CH₂Cl₂ (1:40) para dar el compuesto **52** (97 mg, 57%) como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 10,03 (s, 1H, NH), 7,26 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6), 6,17 (bs, 1H, H-1'), 5,78 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5), 4,52 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, H-5'), 4,42 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, H-5''). 4,19 (bs, 1H, H-3'), 2,86 (m, 1H, H-2'),

2,17 (s, 3H, CH₃ CO), 1.03 (d, 1H, *J* = 7,2, CH₃), 0,95 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0,15 (s, 6H, CH₃Si).

Síntesis del compuesto 53

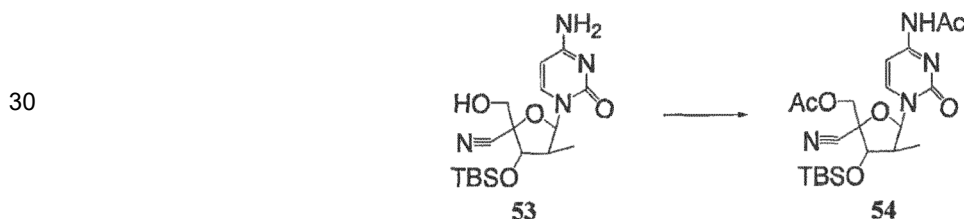
5 [0108]



20 [0109] A una solución de compuesto **52** (200 mg, 0,47 mmol) en CH₃CN anhidro (4 ml) que contenía trietilamina (0,20 ml, 1,42 mmol) y N-metilpiperidina (0,11 ml, 0,94 mmol) se añadió TsCl (270 mg, 1,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió NH₄OH al 29% (4 ml) en un baño de agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a 35°C. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:10 a 1:4) para dar el compuesto **53** (160 mg, 89%) como un jarabe.

Síntesis del compuesto 54

25 [0110]

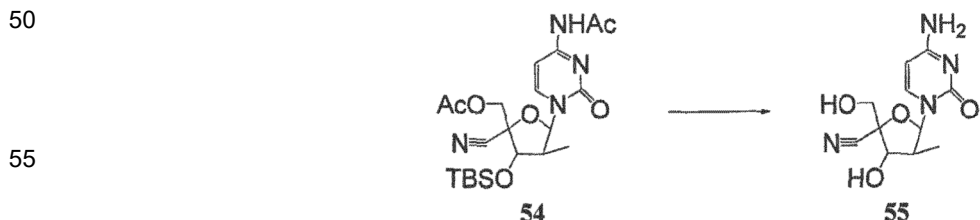


40 [0111] Una solución del compuesto **53** (160 mg, 0,42 mmol) y TEAF (200 mg, 1,34 mmol) en MeOH-THF (2:4 ml) se agitó a ta durante 15 h y se calentó a 60°C por 4h. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:10 a 1:4) para dar el compuesto bruto **55** (100 mg, en bruto, contaminado por TEAF), que después se disolvió en anhidro piridina, luego se trató con anhídrido acético, se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:40) para dar el compuesto **54** como un jarabe que se usó en la siguiente reacción. ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm) 7,97 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-6), 7,46 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-5), 6,23 (bs, 1H, H-1'), 5,52 (bs, 1H, H-3'), 4,65 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, H-5'), 4,62 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, H-5''), 3,11 (m, 1H, H-2'), 2,19 (s, 3H, CH₃ CO), 2,19 (s, 3H, CH₃ CO), 2,12 (s, 3H, CH₃CO), 0,97 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃); MSES (M+1): 393.

45

Síntesis del compuesto 55

50 [0112]



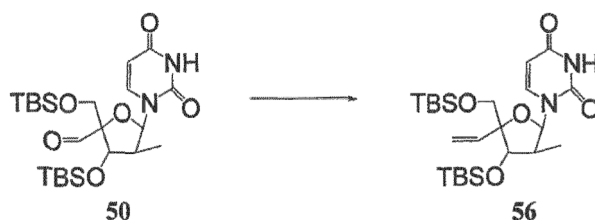
65 [0113] El compuesto **54** se disolvió en amoníaco 7 M en metanol (5 ml), se agitó en un matraz sellado durante 15 h, y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se cromatografió con columna de gel de sílice eluyendo con MeOH-CH₂Cl₂ (1:4) para dar el compuesto **55** (30 mg, 27% de **53**) como un sólido blanco. UV(λ_{max}) 273 nm (MeOH); ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm) 7,85 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-6), 6,40 (bs, 1H, H-1'), 5,88 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-5), 4,10 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, H-3'), 4,00 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz, H-5'), 3,92 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz, H-5''), 2,75 (m, 1H, H-2'), 0,95 (d, 3H, *J* = 3,2 Hz, CH₃); MSES (M+1): 267.

Síntesis del Compuesto 56

[0114]

5

10



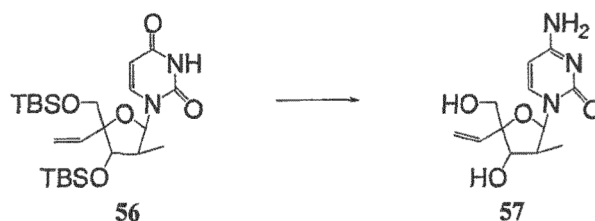
[0115] A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio en THF (2 ml) se añadió n-BuLi (2,2 M en hexanos, 0,24 ml, 0,528 mmol) en THF anhidro (2 ml) a -78°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se añadió el compuesto **50** (60 mg, 0,12 mmol) en THF anhidro (2 ml). Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:40) para dar el compuesto **56** como un sólido blanco (45 mg, 75%).

20 **Síntesis del compuesto 57**

[0116]

25

30



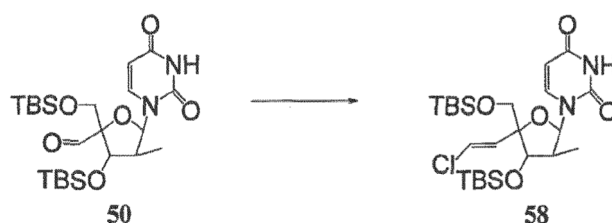
[0117] A una solución de compuesto **56** (100 mg, 0,20 mmol) en CH₃CN anhidro (2 ml) que contenía trietilamina (0,08 ml, 0,6 mmol) y N-metilpiperidina (0,05 ml, 0,40 mmol) se añadió TsCl (120 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió NH₄OH al 29% (2 ml) en un baño de agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró *al vacío* a 35°C . El residuo obtenido se purificó por columna de gel de sílice cromatografía (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:10 a 1:4) para dar un intermedio de citidina protegido (70 mg, 70%) como un jarabe. Una mezcla del intermedio (70 mg, 0,14 mmol) y fluoruro de amonio (100 mg, 2,82 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 h y otras 15 h después de agregar fluoruro de amonio adicional (100 mg, 2,82 mmol). Después de la concentración *a vacío*, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:10 a 1:4) para dar el compuesto **57** (28,6 mg, 77%). UV (λ_{max}) 273 nm (MeOH); ¹H RMN (CD₃OD) δ (ppm) 8,28 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-6), 6,28 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-1'), 5,99 (dd, 1H, $J = 11,2, 17,2$ Hz, HC = C), 5,91 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-5), 5,49 (dd, 1H, $J = 2,0, 17,2$ Hz, HC = C), 5,32 (dd, 1H, $J = 2,0, 10,8$ Hz, HC = C), 4,06 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz, H-3'), 3,72 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, H-5''), 3,55 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, H-5''), 2,45 (m, 1H, H-2'), 0,87 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH₃); MSES: 268 (M+1), 535 (2M+1)

Síntesis del compuesto 58

[0118]

50

55



[0119] A una suspensión de cloruro de clorometiltrifenilfosfonio (390 mg, 1,12 mmol) en THF (3 ml) se añadió n-BuLi (2,2 M en hexanos, 0,51 ml, 1,12 mmol) a -78°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se añadió el compuesto **50** (140 mg, 0,28 mmol) en THF anhidro (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, neutralizado con cloruro de amonio saturado, diluido con EtOAc, lavado con salmuera y secado sobre sulfato de sodio. Después de filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:40) para dar el compuesto **58** como un sólido blanco (140 mg, 94%).

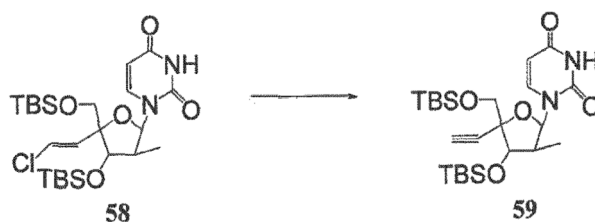
65

Síntesis del compuesto 59

[0120]

5

10



15

20

[0121] A una solución del compuesto **58** (200 mg, 0,38 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió n-BuLi (2,8 ml 1,6 M en hexanos, 4,52 mmol) gota a gota a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h, se neutralizó con solución saturada de cloruro de amonio (10 ml), se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (15 ml x 3) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 4:1) para dar el compuesto **59** (180 mg, 97%) como un sólido blanco; ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) 9,21 (bs, 1H, NH), 8,05 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-6), 6,24 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-1'), 5,94 (dd, 1H, $J = 11,2, 17,6$ Hz, HC = C), 5,70 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,0$ Hz, HC = C), 5,52 (dd, 1H, $J = 1,2, 17,2$ Hz, HC = C), 5,32 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-5), 4,16 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz, H-3'), 3,64 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz, H-5'), 3,57 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz, H-5''), 2,48 (m, 1H, H-2'), 0,95 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,91 y 0,90 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y CH_3 -2'), 0,12-0,10 (4s, 12H, CH_3 Si)

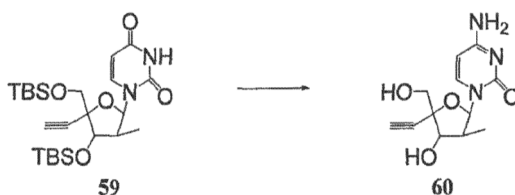
Síntesis del compuesto 60

25

[0122]

30

35



40

45

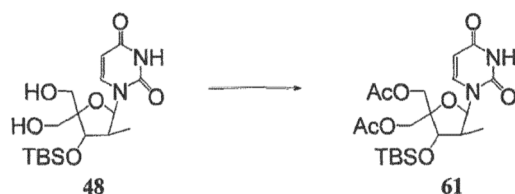
[0123] A una solución del compuesto **59** (100 mg, 0,20 mmol) en CH_3CN anhidro (3 ml) que contiene trietilamina (0,08 ml, 0,6 mmol) y N-metilpiperidina (0,05 ml, 0,40 mmol) se añadió TsCl (120 mg, 0,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió NH_4OH al 29% (2 ml) en un baño de agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró *al vacío* a 35°C . El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:20$ a $1:10$) para dar un citidina intermedio (70 mg, 70%) como un jarabe. Una mezcla del intermedio (70 mg, 0,14 mmol) y fluoruro de amonio (260 mg, 7,09 mmol) se calentó a 90°C en un matraz sellado durante 15 h y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:4$) para dar el compuesto **60** (31,2 mg, 85%) como un sólido blanco. UV (λ_{max}) 273 nm (MeOH); ^1H RMN (CD_3OD) δ (ppm) 8,05 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-6), 6,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1'), 5,89 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-5), 3,95 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz, H-3'), 3,88 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, H-5'), 3,79 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, H-5''), 3,06 (s, 1H, $\text{HC}\equiv\text{C}$), 2,75 (m, 1H, H-2'), 0,915 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3).

Síntesis del compuesto 61

50

[0124]

55



60

65

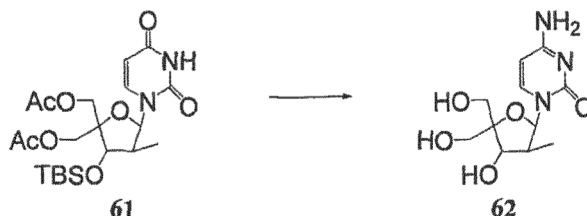
[0125] A una solución de compuesto **48** (220 mg, 0,57 mmol) en piridina anhidra (4 ml) se añadió anhídrido acético (0,27 ml, 2,85 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 5 h y se concentró *a vacío*. La mezcla resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:40$) para dar el compuesto **61** (220 mg, 82%) como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) 9,80 (bs, 1H, NH), 7,62 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6), 6,26 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-1'), 5,74 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-5), 4,53 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, HC-4'), 4,35 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, H-5'), 4,24 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, H-5''), 4,05 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-3'), 3,99 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, HC-4'), 2,82 (m, 1H, H-2'), 2,15 (s, 3H, CH_3CO), 2,12 (s, 3H, CH_3CO), 0,96 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3), 0,90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,11 (s, 3H, CH_3Si), 0,08 (s, 3H, CH_3Si); MSES (M+1):266

Síntesis del compuesto 62

[0126]

5

10



15 [0127] A una solución de compuesto **61** (220 mg, 0,47 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) que contenía trietilamina (0,19 ml, 1,40 mmol) y N-metilpiperidina (0,11 mL, 0,93 mmol) se añadió TsCl (270 mg, 1,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió solución acuosa de NH₄OH al 29%. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:40) para dar un intermedio de citidina (120 mg, 67%) como un sólido blanco. Una mezcla del intermedio (60 mg, 0,156 mmol) y fluoruro de amonio (100 mg) en metanol (5 ml) se calentó a 90°C durante 15 h y se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:10 a 1:4) para dar el compuesto **62** (10 mg, 24%) como un sólido blanco. UV (λ_{max}) 273 nm (MeOH); ¹H RMN (D₂O) δ (ppm) 8,08 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-6), 6,32 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H-1'), 6,09 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-5), 4,09 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz, H-3'), 3,83 (d, 1H, *J* = 12,8 Hz, CH-4'), 3,77 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz, CH-4'), 3,72 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz, CH-4'), 3,60 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz, CH-4'), 2,87 (m, 1H, H-2'), 0,87 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, CH₃).

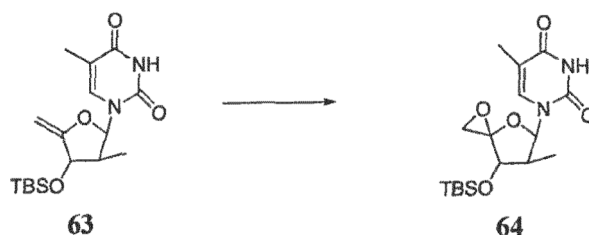
25

Síntesis del compuesto 64

[0128]

30

35



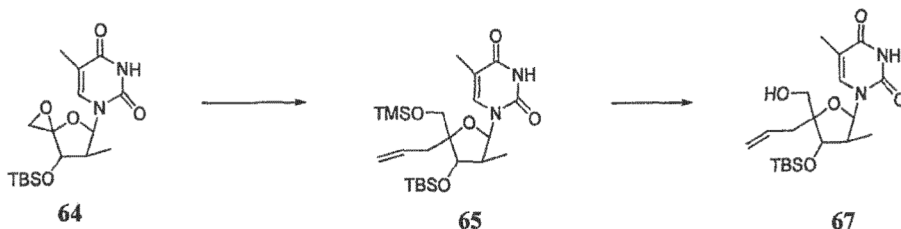
40 [0129] A una solución de sustrato **63** (150 mg, 0,43 mmol) en CH₂Cl₂ (9 ml) se añadió solución fría de DMDO (11,33 ml, 1,8 eq, 0,79 mmol, a partir de 0,07 M en acetona) a -30°C y se agitó durante 1 h bajo atmósfera de argón. Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó al vacío con agitación vigorosa a 0°C, y se secó durante 5 minutos adicionales. Se formó un sólido viscoso **64** y se usó para el siguiente paso sin purificación (-90%).

Síntesis del compuesto 67

[0130]

50

55



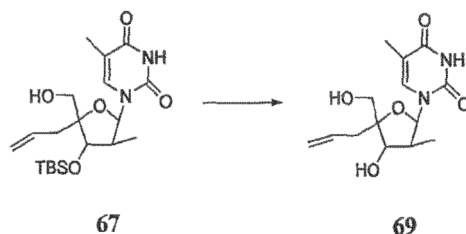
60 [0131] A la solución fría de epóxido **64** (150 mg, 0,41 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a -30°C se añadieron TMSCH₂CH=CH₂ (90 mg, 146 μ L, 1,22 mmol) seguido de SnCl₄ (1,22 ml de solución 1 M en CH₂Cl₂, 1,22 mmol) a la vez en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con una solución sat Na₂HCO₃, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se repartió entre CH₂Cl₂/H₂O. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El producto bruto se trató con NH₃/MeOH (5 ml, 7 N) durante 15 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-40% de acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto **67** como espuma incolora (85 mg, 76%). Masa calculada: 410,22, Encontrado: 411,10 (M⁺ + H); ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,52 (s, NH), 7,76 (s, H), 6,19 (s, H), 5,89 (m, H), 5,15 (d, H, *J* = 4 Hz), 5,11 (s, H), 4,25 (d, H,

65

$J = 9,2$ Hz), 3,86 (d, H, $J = 11,2$ Hz), 3,53 (dd, H, $J = 11,6$ Hz, 3,2 Hz), 2,28 (m, H), 2,39 (dd, H, $J = 15,2$ Hz, 6,8 Hz), 2,12 (dd, H, $J = 14,4$ Hz, 8,4 Hz), 1,90 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,11 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 69

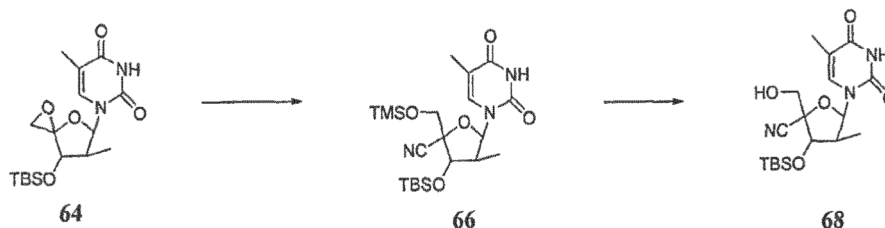
[0132]



[0133] A una mezcla bien seca del sustrato **67** (30 mg, 0,073 mmol), fluoruro de amonio (32 mg, 0,73 mmol) se añadió metanol (3 ml) y se calentó a reflujo a 85°C durante 12 h. Se añadió un exceso de fluoruro de amonio (16 mg, 0,36 mmol) y metanol (2 ml) y se continuó el reflujo durante 24 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1-8% de MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto **69** como un sólido incoloro (19 mg, 88%). Masa calculada: 296,32, Encontrado: 297,20 (M⁺ + H); ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,22 (s, H), 6,18 (d, H, $J = 8,4$ Hz), 5,98 (m, H), 5,09 (m, 2H), 4,13 (d, H, $J = 10,8$ Hz), 3,76 (d, H, $J = 12,4$ Hz), 3,55 (d, H, $J = 12$ Hz), 2,66 (m, H), 2,39 (dd, H, $J = 14,8$ Hz, 6,4 Hz), 2,17 (dd, H, $J = 14,6$ Hz, 6,4 Hz), 1,85 (s, 3H), 0,93 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz).

Síntesis del compuesto 68

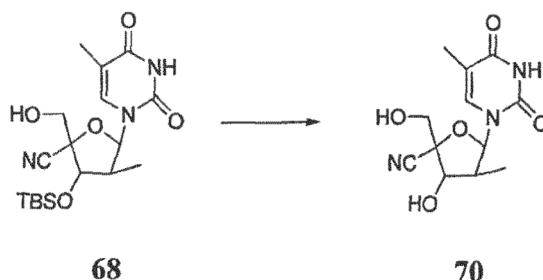
[0134]



[0135] A la solución fría de epóxido **64** (120 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) a -30°C se añadió TMS-CN (60 mg, 0,65 mmol) seguido de SnCl₄ (0,65 ml, 0,65 mmol de solución 1 M en CH₂Cl₂) de una vez bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución sat. Na₂HCO₃. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió entre CH₂Cl₂/H₂O. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El producto bruto se trató con NH₃/MeOH (7 N, 5 ml) durante 15 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano al 4-30% para proporcionar el producto **68** como un sólido incoloro (72 mg, 56%). Masa calculada: 395,20, Encontrado: 396,30 (M⁺ + H); ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,63 (s, NH), 7,28 (s, H), 6,14 (d, H, $J = 6,4$ Hz), 4,36 (s, H), 4,14 (d, H, $J = 12$ Hz), 3,92 (d, H, $J = 12,4$ Hz), 3,02 (br s, OH), 2,83 (m, H), 1,90 (d, 3H, $J = 1,2$ Hz), 1,02 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,94 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,14 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 70

[0136]



[0137] A una mezcla bien seca de sustrato **68** (35 mg, 0,09 mmol) y fluoruro de amonio (33 mg, 0,73 mmol) se añadió MeOH (3 ml) y se calentó a reflujo a 85°C. La reacción se completó en 12 h. El disolvente se eliminó y el producto

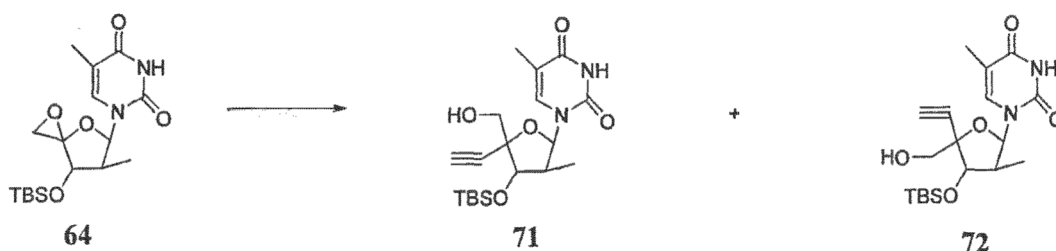
bruto producto se disolvió en 20% de solución MeOH/CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 1-8% de MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto **70** como un sólido incoloro (20 mg, 80%). Masa calculada: 281,27. Encontrado: 282,20 (M⁺ + H); ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,73 (s, H), 6,34 (d, H, J = 6,4 Hz), 4,19 (d, H, J = 10,4 Hz), 4,02 (d, H, J = 12,4 Hz), 3,92 (d, H, J = 12 Hz), 2,73 (m, H), 1,85 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

Preparación de aluminio de trietinilo

[0138] A una solución de AlCl₃ (1 g, 7,5 mmol) en CH₂Cl₂ (7,5 ml) se añadió cloruro de etinilo magnesio (37,5 ml de 0,6 M, en THF, 22,5 mmol) bajo Ar a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante la noche. La solución resultante de color marrón oscuro (0,14 M) se usó para el siguiente paso.

Síntesis de los compuestos **71** y **72**

[0139]

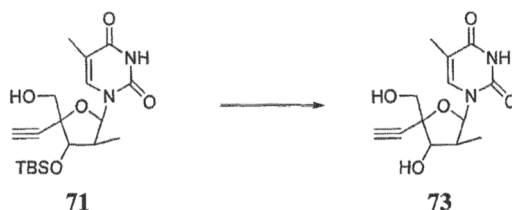


[0140] A la solución fría de epóxido **64** (80 mg, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) a -30°C se añadió aluminio trietinilo (5,2 ml de 0,14 M de solución madre en CH₂Cl₂/THF, 0,56 mmol) de una vez bajo atmósfera de argón y se agitó a -30°C durante 6 h. La reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se repartió entre CH₂Cl₂/H₂O. La capa orgánica se separó y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano al 5-30% para proporcionar los productos **71** y **72** como semisólidos (57 mg, sobre todo el 67%). Masa calculada: 394,20. Encontrado: 395,40 (M⁺ + H).

Isómero **71**: ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,02 (s, NH), 7,58 (s, H), 6,31 (s, H), 4,10 (d, H, J = 12,0 Hz), 3,99 (d, H, J = 12,6 Hz), 3,71 (d, H, J = 12,3 Hz), 2,81 (m, H), 1,91 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,12 (s, 3H). Isómero **72**: δ 8,34 (s, NH), 7,43 (s, H), 6,33 (d, H, J = 7,2 Hz), 4,23 (d, H, J = 7,2 Hz), 3,91 (dd, H, J = 12,4 Hz, 4,8 Hz), 3,78 (dd, H, J = 12,0 Hz, 9,2 Hz), 2,79 (m, H), 1,95 (s, 3H), 0,98 (d, H, J = 7,6 Hz), 0,93 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,14 (s, 3H).

Síntesis del compuesto **73**

[0141]

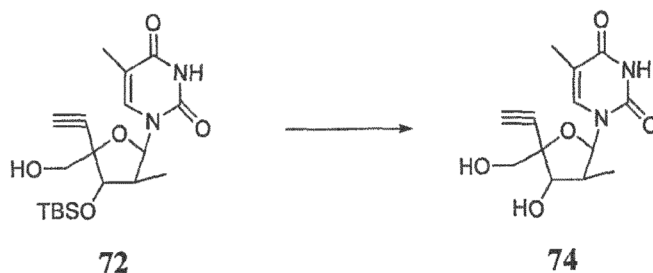


[0142] A una mezcla bien seca de sustrato **71** (20 mg, 0,46 mmol) y fluoruro de amonio (17 mg, 4,56 mmol) se añadió MeOH (3 ml) y se calentó a reflujo a 85°C. La reacción se completó en 12 h, el disolvente se eliminó mediante presión reducida y el producto bruto se disolvió en 20% de solución de MeOH/CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite.

[0143] El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 1-8% de MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto **73** como un sólido incoloro (12 mg, 94%). Masa calculada: 280,30. Encontrado: 281,20 (M⁺ + H); ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,94 (s, H), 6,23 (d, H, J = 8 Hz), 4,03 (d, H, J = 10,8 Hz), 3,90 (d, H, J = 12,4 Hz), 3,80 (d, H, J = 12,4 Hz), 3,05 (s, H), 2,75 (m, H), 1,85 (d, 3H, J = 1,2 Hz), 0,95 (d, 3H, J = 7,2 Hz).

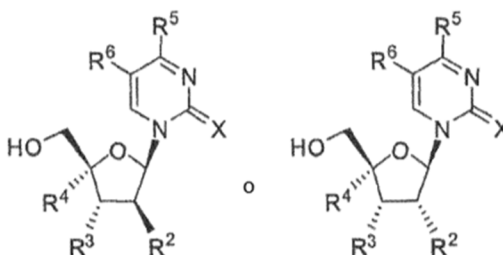
Síntesis del compuesto **74**

[0144]



[0145] A una mezcla bien seca de sustrato **72** (10 mg, 0,03 mmol) y fluoruro de amonio (10 mg, 0,3 mmol) se añadió MeOH (2 ml) y se calentó a reflujo a 85°C. La reacción se completó en 12 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en 20% de solución de MeOH/CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 1-8% de MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar el producto **74** como un sólido incoloro (8 mg, 91%). Masa calculada: 280,30. Encontrado: 281,2 (M⁺ + H); ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,58 (s, H), 6,30 (d, H, *J* = 8,4 Hz), 4,16 (d, H, *J* = 12,2 Hz), 3,89 (d, H, *J* = 12,8 Hz), 3,71 (d, H, *J* = 12,7 Hz), 3,28 (s, H), 2,85 (s, H), 1,90 (d, 3H, *J* = 1,3 Hz), 0,96 (d, 3H, *J* = 7,0).

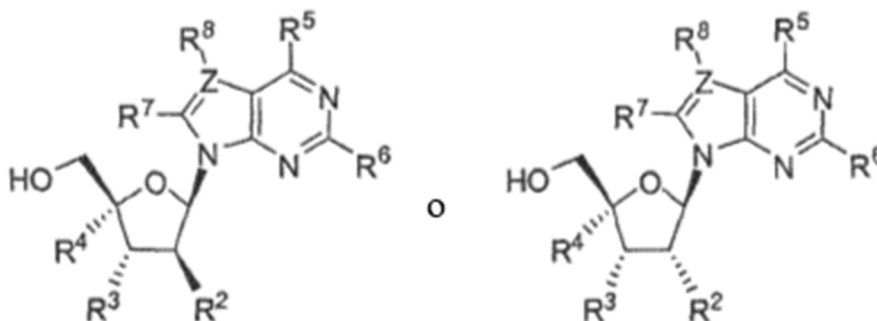
[0146] De manera similar, pero usando las bases apropiadas de azúcar y pirimidina o purina, se pueden preparar los siguientes nucleósidos de fórmula como se indica.



| R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | X | R ⁶ |
|--------------------|----------------|--------------------|--|---------|---|
| CH ₃ | OH | N ₃ | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH ₃ | OH | C≡CH | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH ₃ | OH | CH=CH ₂ | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH ₃ | OH | CN | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH ₃ | OH | OMe | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH ₃ | OH | F | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH ₃ | OH | Me | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH=CH ₂ | OH | C≡CH | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH=CH ₂ | OH | CN | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH=CH ₂ | OH | F | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH=CH ₂ | OH | Me | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH=CH ₂ | OH | N ₃ | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| C≡CH | OH | C≡CH | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |

(Continuación)

| R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | X | R ⁶ |
|---------------------------------|----------------|--------------------|--|---------|--|
| C≡CH | OH | CN | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| C≡CH | OH | N ₃ | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| C≡CH | OH | OMe | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH ₂ F | OH | C≡CH | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH ₂ F | OH | CN | NH ₂ NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH ₂ F | OH | N ₃ | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH ₂ F | OH | CH=CH ₂ | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CN | OH | C≡CH | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CN | OH | CN | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CN | OH | N ₃ | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CN | OH | CH=CH ₂ | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CH ₂ CH ₃ | OH | N ₃ | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |
| CF ₃ | OH | N ₃ | NH ₂ , NH-NH ₂ , NH OH, OH, SH, | O, S | H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH |



| R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| CH ₃ | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH- t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| CH ₃ | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH- t-butilo, azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| CH ₃ | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH- t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|-----------------|----------------|------------------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | CH ₃ | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 10 | CH ₃ | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 15 | CH ₃ | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 20 | CH ₃ | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 25 | CH ₃ | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 30 | CH ₃ | OH | CH=C H ₂ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 35 | CH ₃ | OH | CH=C H ₂ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 40 | CH ₃ | OH | CH=C H ₂ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 45 | CH ₃ | OH | CH=C H ₂ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, NEt ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 50 | CH ₃ | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, NEt ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 55 | CH ₃ | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 60 | | | | | | | | |

65

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|-----------------|----------------|----------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | CH ₃ | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 10 | CH ₃ | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 15 | CH ₃ | OH | OMe | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 20 | CH ₃ | OH | OMe | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 25 | CH ₃ | OH | OMe | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 30 | CH ₃ | OH | OMe | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 35 | CH ₃ | OH | OMe | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 40 | CH ₃ | OH | F | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 45 | CH ₃ | OH | F | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 50 | CH ₃ | OH | F | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 55 | CH ₃ | OH | F | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 60 | CH ₃ | OH | F | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |

65

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|--------------------|----------------|----------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | CH ₃ | OH | Me | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 10 | CH ₃ | OH | Me | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 15 | CH ₃ | OH | Me | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 20 | CH ₃ | OH | Me | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 25 | CH ₃ | OH | Me | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 30 | CH=CH ₂ | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 35 | CH=CH ₂ | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 40 | CH=CH ₂ | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 45 | CH=CH ₂ | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 50 | CH=CH ₂ | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 55 | CH=CH ₂ | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 60 | CH=CH ₂ | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, COOMe | H |

65

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|--------------------|----------------|----------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | CH=CH ₂ | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 10 | CH=CH ₂ | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 15 | CH=CH ₂ | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 20 | CH=CH ₂ | OH | F | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 25 | CH=CH ₂ | OH | F | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 30 | CH=CH ₂ | OH | F | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 35 | CH=CH ₂ | OH | F | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 40 | CH=CH ₂ | OH | F | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 45 | CH=CH ₂ | OH | F | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 50 | CH=CH ₂ | OH | Me | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 55 | CH=CH ₂ | OH | Me | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 60 | CH=CH ₂ | OH | Me | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |

65

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|--------------------|----------------|----------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | CH=CH ₂ | OH | Me | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 10 | CH=CH ₂ | OH | Me | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 15 | CH=CH ₂ | OH | Me | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 20 | CH=CH ₂ | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 25 | CH=CH ₂ | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 30 | CH=CH ₂ | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 35 | CH=CH ₂ | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 40 | CH=CH ₂ | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 45 | CH=CH ₂ | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 50 | C≡CH | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 55 | C≡CH | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 60 | C≡CH | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |

65

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|----------------|----------------|----------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | C≡CH | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 10 | C≡CH | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 15 | C≡CH | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 20 | C≡CH | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 25 | C≡CH | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 30 | C≡CH | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 35 | C≡CH | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 40 | C≡CH | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 45 | C≡CH | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 50 | C≡CH | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 55 | C≡CH | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 60 | C≡CH | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |

65

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|-------------------|----------------|----------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | C≡CH | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 10 | C≡CH | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 15 | C≡CH | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 20 | C≡CH | OH | OMe | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 25 | C≡CH | OH | OMe | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 30 | C≡CH | OH | OMe | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 35 | C≡CH | OH | OMe | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 40 | C≡CH | OH | OMe | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 45 | C≡CH | OH | OMe | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 50 | CH ₂ F | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 55 | CH ₂ F | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 60 | CH ₂ F | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |

65

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|-------------------|----------------|----------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | CH ₂ F | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 10 | CH ₂ F | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 15 | CH ₂ F | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 20 | CH ₂ F | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 25 | CH ₂ F | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 30 | CH ₂ F | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 35 | CH ₂ F | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 40 | CH ₂ F | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 45 | CH ₂ F | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 50 | CH ₂ F | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 55 | CH ₂ F | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 60 | CH ₂ F | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |

65

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|-------------------|----------------|--------------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | CH ₂ F | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 10 | CH ₂ F | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 15 | CH ₂ F | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 20 | CH ₂ F | OH | CH=CH ₂ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 25 | CH ₂ F | OH | CH=CH ₂ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 30 | CH ₂ F | OH | CH=CH ₂ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 35 | CH ₂ F | OH | CH=CH ₂ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 40 | CH ₂ F | OH | CH=CH ₂ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 45 | CH ₂ F | OH | CH=CH ₂ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 50 | CN | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 55 | CN | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 60 | CN | OH | C≡CH | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |

65

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|----------------|----------------|----------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | CN | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 10 | CN | OH | C≡CH | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 15 | CN | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 20 | CN | OH | CN | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 25 | CN | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 30 | CN | OH | CN | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 35 | CN | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 40 | CN | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 45 | CN | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CR ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 50 | CN | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CR ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 55 | CN | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CR ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 60 | CN | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CR ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |

65

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|---------------------------------|----------------|--------------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | CN | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 10 | CN | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 15 | CN | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 20 | CN | OH | CH=CH ₂ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 25 | CN | OH | CH=CH ₂ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 30 | CN | OH | CH=CH ₂ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 35 | CN | OH | CH=CH ₂ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 40 | CN | OH | CH=CH ₂ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 45 | CN | OH | CH=CH ₂ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 50 | CH ₂ CH ₃ | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 55 | CH ₂ CH ₃ | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 60 | CH ₂ CH ₃ | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |

(Continuación)

| | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁶ | R ⁵ | Z | R ⁸ | R ⁷ |
|----|---------------------------------|----------------|----------------|-----------------|--|---|---|----------------|
| 5 | CH ₂ CH ₃ | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 10 | CH ₂ CH ₃ | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 15 | CH ₂ CH ₃ | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 20 | CF ₃ | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 25 | CF ₃ | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 30 | CF ₃ | OH | N ₃ | H | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 35 | CF ₃ | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | N | - | H |
| 40 | CF ₃ | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |
| 45 | CF ₃ | OH | N ₃ | NH ₂ | NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N, N-Me ₂ , N, N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo | C | H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe | H |

Ensayos biológicos

50 Ensayo VHB AD38

[0147] Los materiales necesarios para el ensayo comprenden los siguientes:
La línea celular HepG2 - AD38.

55 [0148] El medio de cultivo para HepG2 - AD38 comprende DMEM - F/12, 10% de suero bovino fetal, 100 UI/ml/100 µg/ml de penicilina/estreptomicina, 50 µg/ml de kanamicina, 0,3 µg/ml de tetraciclina y 200 µg/ml de G418.

60 [0149] El medio de ensayo para HepG2 - AD38 comprende DMEM - F/12, 10% de suero bovino fetal, 100 UI/ml/100 µg/ml de penicilina/estreptomicina, 50 µg/ml de kanamicina, y 200 µg/ml G418. Otros materiales comprenden solución salina tamponada con fosfato (PBS), placas Biorevestidas de 96 pocillos, kit de pañuelos DNeasy 96 (Qiagen), colector de vacío QIAvac 96, placas de reacción ópticas Micro amp de 96 pocillos (Applied Biosystems), tapas ópticas de micro amp (Applied Biosystems), Tagman Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems) y un detector de secuencia 7700 (Applied Biosystems). Los cebadores y sondas para el ADN del VHB comprenden el cebador directo 1125nM (GGA CCC CTG CTC GTG TTA CA), el cebador inverso 1125nM (GAG AGA AGT CCA CCA CGA GTC TAG A) y la sonda de 250 nM (FAM-TGT TGA CAA GAA TCC TCA CAA TAC CAC).

65

Ensayo de células de VHB:

5 **[0150]** Sembrar 5×10^4 células/pocillo en 200 μ l de medio de cultivo en una placa biorecubierta de 96 pocillos e incubar la placa a 37°C con 5% de CO₂. Después de 2 días, retire cuidadosamente el sobrenadante, lave la capa celular con 200 μ l de PBS y renueve con 200 μ l de medio de ensayo con o sin compuestos de prueba a 10 μ M o en respuesta a la dosis con una relación 1:3 a partir de 10 μ M (todas las muestras deben analizarse por duplicado). Deje que las células crezcan por 5 días más. En el día 7, recolecte 180 μ l de sobrenadante por pocillo en un estante azul (incluido en el kit de pañuelos DNeasy 96). Almacene a -80°C o vaya directamente al siguiente paso.

10 Extracción de ADN viral del VHB del sobrenadante celular:

15 **[0151]** Descongele las muestras en el estante azul. Prepare una solución de trabajo de Proteinasa K/Tampón ATL (2 ml de Proteinasa K + 18ml Tampón ATL) y transfiera 180 μ l en la parte superior del sobrenadante en cada tubo del estante azul. Selle los tubos correctamente con los tapones provistos y mezcle invirtiendo el estante boca abajo varias veces. Centrifugue hasta 3000 rpm para recoger cualquier solución de las tapas. Incubar a 55°C durante 15 minutos. Centrifugar hasta 3000 rpm nuevamente. Retire con cuidado los tapones y agregue 410 μ l de tampón AL/E a cada muestra. Selle los tubos con tapas nuevas, agite la rejilla vigorosamente hacia arriba y hacia abajo durante 15 segundos y centrifugue hasta 3000 rpm. Coloque la placa DNeasy 96 encima del colector de vacío QIAvac 96. Transfiera el sobrenadante del paso 8 a la placa DNeasy 96. Aplique la aspiradora por unos segundos. Agregue cuidadosamente 500 μ l de Tampón AW1 a cada pocillo. Aplique la aspiradora durante aproximadamente 1 minuto. Con cuidado agregue 500 μ l de Tampón AW2 a cada pocillo. Aplique la aspiradora durante aproximadamente 1 minuto, deslice la placa en el fregadero, golpee el lado inferior de la placa DNeasy 96 en una pila de toallas de papel, aplique la aspiradora nuevamente durante 10 minutos. Calentar 10 ml de tampón AE durante unos minutos a 70°C. Coloque la placa DNeasy 96 sobre una rejilla de microtubos de elución RS. Para eluir el ADN, agregue 100 μ l de Tampón AE precalentado a cada pocillo, aplique el vacío durante 1 minuto.

20

25

PCR en tiempo real del VHB:

30 **[0152]** Prepare los cebadores del VHB + la mezcla de sonda para 200 pocillos (total 1500 μ l) que comprenden 45 μ l del cebador 1 (100 μ M), 45 μ l del cebador 2 (100 μ M), 20 μ l de sonda (50 μ M) y 1390 μ l de agua libre de nucleasas. Seleccione una placa de reacción óptica de 96 pocillos. Haga la mezcla de reacción para 100 pocillos que comprenden 1000 μ l de Universal PCR Master Mix, 750 μ l de cebadores de VHB + mezcla de sonda y 250 μ l de agua libre de nucleasas. Alicuota de 20 μ l de la mezcla de reacción por pocillo. Agregue 5 μ l por pocillo de ADN de VHB de cada muestra. Cubra los pozos con tapas ópticas. Centrifugue durante unos segundos para forzar todos los reactivos al fondo y eliminar las burbujas. Coloque la placa en el detector de secuencia 7700. Seleccione el reportero para FAM y la configuración de volumen para 25 μ l. Encienda la máquina y déjela funcionar 1 hora y 56 minutos. Calcule la dCt y la reducción en la carga viral para cada compuesto de prueba.

35

40

Ensayo de replicón de VHC

45 **[0153]** Las células Huh 7 que contienen ARN de replicón de VHC (células de clon A; Apath, LLC, St. Louis, Mo.) se mantuvieron en un crecimiento exponencial en medio de Eagle modificado de Dulbecco (glucosa alta) que contenía suero bovino fetal al 10%, L-glutamina 4 mM y piruvato de sodio 1 mM, 1x aminoácidos no esenciales y G418 (1.000 μ g/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 prueba se agregaron inmediatamente después de la siembra. Tiempo de incubación 4 días. Al final de la etapa de incubación, se aisló el ARN celular total (kit RNeasy 96; Qiagen). El ARN replicón y un control interno (reactivos de control de ARNr TaqMan; Applied Biosystems) se amplificaron en un protocolo de RT-PCR multiplex de un solo paso, según lo recomendado por el fabricante. Los cebadores y la sonda de VHC se diseñaron con el software Primer Express (Applied Biosystems) y cubrieron secuencias de región 5' no traducidas (UTR) altamente conservadas (sentido, 5'-AGCCATGGCGTTAGTA(T)GAGTGT-3' y antisentido, 5'-TTCCGCAGACCACTATGG-3'; sonda, 5'-FAM-CCTCCAGGACCCCCCTCCC-TAMRA-3').

50

55 **[0154]** Para expresar la efectividad antiviral de un compuesto, el ciclo de RT-PCR umbral del compuesto de prueba se sustrajo del ciclo de RT-PCR umbral promedio del control sin fármaco (Δ CtHCV). Un Δ Ct de 3,3 equivale a una reducción de 1-log 10 (igual a la concentración efectiva del 90% [CE₉₀]) en los niveles de ARN replicón. La citotoxicidad del compuesto de prueba también podría expresarse calculando los valores de Δ CtARN. El parámetro de especificidad $\Delta\Delta$ Ct podría entonces introducirse (Δ CtHCV - Δ CtARN), en donde los niveles de ARN de VHC se normalizan para los niveles de ARNr y se calibran contra el control sin fármaco.

60

Actividad del VIH

65 **[0155]** Detección de VIH: se analiza la detección primaria de compuestos de PSI para determinar la actividad antiviral del VIH a 50 μ M. Las células utilizadas son células P4CCR51uc; son células indicadoras de VIH humanas, que se derivan de células Hela, expresan CD4, CXCR4, CCR5, luciferasa y un gen beta-gal bajo el control de VIH-1 LTR. Células luc P4CCR5 se cultivan en DMEM, 10% de FBS, penicilina, estreptomycin, y G418 a 500 μ g/ml, 100 μ l de

células P4 CCR5-luc se siembran a 10.000 células por pocillo en placas de ensayo opaco de 96 pocillos y se incubó durante la noche a 37°C. Al día siguiente, el medio se aspira de las placas y se reemplaza por 100 µl de compuesto recién diluido en medio a 2x 50 µM, por triplicado, durante 4 horas a 37°C. Las células se infectaron a continuación con 100 µl de virus NL43 en 5 ng de p24 por pocillo, en presencia de 2 x 20 µg/ml de DEAE-dextrano para 40-42 horas. Los controles no infectados, no infectados de drogas y AZT siempre están presentes por triplicado en cada placa. Después de la infección, el betagal se cuantifica usando el kit Galacto-Star de Applied Biosystems usando las instrucciones del fabricante y la luminiscencia medida usando un aparato Victor de Perkin-Elmer. Los resultados se representan como porcentaje de inhibición en comparación con las células no tratadas. Los ensayos se realizan en 2 a 3 experimentos independientes.

Titulación del VIH de la actividad de PSI para determinar la CE₅₀ en células P4 CCR-luc.

[0156] Las células P4 CCR5-luc se colocan en placas a 10.000 células por pocillo (100 µl) en placas de ensayo opaco de 96 pocillos y se incuban durante la noche a 37°C. Al día siguiente, los medios se aspiran de las placas y se reemplazan por 100 µl de compuesto recién diluido en medios apropiados (DMEM, FBS al 10%, G418 500 µg/ml, penicilina/estreptomicina) a 2x concentraciones finales en diluciones de 5 veces, generalmente de 2x 100 µM a 2x 0,032 µM, por triplicado, durante 4 horas a 37°C. A continuación, las células se infectan con 100 µl de virus NL43 de tipo salvaje o mutante, a 5ng a 20ng de p24 por pocillo, en presencia de 2x 20 µg/ml de DEAE-Dextrano, durante 40-42 horas. No infectados ni infectados, controles de drogas no siempre están presentes en 12 duplicados en cada placa. Un control AZT se prueba en paralelo para cada experimento. Después de la infección, la beta-gal se cuantifica en el lisado celular usando el kit GalactoStar de Applied Biosystems y la luminiscencia se mide usando un aparato Victor de Perkin-Elmer. La CE₅₀ (concentración efectiva) se calcula utilizando una hoja de cálculo Microsoft® Excel® que calcula la concentración necesaria para inhibir el 50% de la infección. El ensayo se realiza en al menos 2 experimentos independientes.

Toxicidad

Ensayo de luciferasa

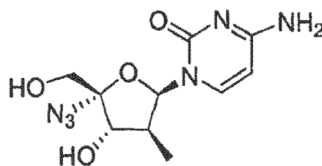
[0157] Las células P4 CCR5-luc se siembran a 10.000 células por pocillo (100 µl) en placas de ensayo opaco de 96 pocillos y se incubó durante la noche a 37°C. Al día siguiente, el medio se aspira de las placas y se reemplaza por 200 µl de compuesto recién diluido en medio en diluciones de 5 veces de 100 µM a 0,0062 µM. Después de 4 días de incubación a 37°C, la actividad de luciferasa es medida en el lisado celular usando el kit Bright Glow de Promega y la luminiscencia medida usando un aparato Victor de Perkin-Elmer.

Ensayos de MTS

[0158] Las líneas de células humanas Huh 7 y HepG2 (hígado), BxPC3 (pancreático) y CEM (linfoide) se usan para los ensayos de MTS en placas de 96 pocillos. Las drogas se diluyen recientemente en medios a 2x 100 µM, 50 µM, 25 µM, 10 µM, 5 µM, 1 µM y 50 µl se dispensa por triplicado en las placas. Los pozos en la periferia de la placa contienen solo 100 µl de medio y serán los controles en blanco. Siempre se realiza un control replicado sin fármaco en cada placa. Se añaden 50 µl de células a la placa, a 2000 células por pocillo para Huh 7, HepG2 y P_xPC3, y 5000 células por pocillo para células CEM. No se agregan células en la periferia de la placa. El medio utilizado para las células Huh 7, HepG2 y BxPC3 es DMEM con 10% de FBS, y Penicilina/estreptomicina, y RPMI con 10% de FBS, y Penicilina/estreptomicina para células CEM. Después de 8 días de incubación a 37°C, 20 µl de colorante MTS del kit CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay de Promega a cada pocillo y la placa se incubó durante 2 horas a 37°C. La absorbancia se lee a 490 nm utilizando el lector de microplacas E1800 de Biotek. La señal se calcula restando la absorbancia medida en los controles en blanco. El valor de CC₅₀ (concentración citotóxica) se determina comparando la señal obtenida con el control celular sin fármaco con las células tratadas y calculando la concentración de fármaco necesaria para inhibir el 50% de la señal en los pocillos tratados con fármacos.

Resultados biológicos

[0159]



Actividad antiviral

[0160]

| | |
|--|--------------|
| Detección del % de inhibición de las células VIH P4 a 50 µM | 100,11 |
| Inhibición de las células VIH P4 CE ₅₀ (µM) | 0,18 |
| Detección de células VHC de clon A -log ₁₀ a 50 µM (HCV: Rbz) | {-1,4;-0,59} |
| Inhibición de células VHC de clon A CE ₉₀ (µM) | 7,85 |
| Inhibición de células VHC S282T CE ₉₀ (µM) | 73,08 |
| Inhibición del VHB CE ₉₀ (µM) | 1,62 |

Citotoxicidad (CC₅₀ µM)

5 **[0161]**

10

| | |
|------------|------|
| Células P4 | >100 |
| CEM | 400 |
| BxPC3 | 400 |
| HepG2 | 300 |
| PBMC | >100 |
| Huh 7 | >100 |

15 **[0162]** La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional estadounidense 60/989,296, presentada el 20 de noviembre de 2007, y la solicitud de patente no provisional estadounidense 12/271,388, presentada el 14 de noviembre de 2008.

LISTA DE SECUENCIAS

20

[0163]

<110> Gilead Pharmasset LLC

25

<120> NUCLEOSIDOS 2',4'-SUSTITUIDOS COMO AGENTES ANTIVIRALES

<130> PN814013EPB

30

<140> EP14171097,0
<141> 2014-06-04

<150> PCT/US2008/083787
<151> 2008-11-17

35

<150> EP 08852934,2
<151> 2008-11-17

40

<150> EP 12192594,5
<151> 2008-11-17

<150> US 12/271.388
<151> 2008-11-14

45

<150> US 60/989.296
<151> 2007-11-20

<160> 6

50

<170> BiSSAP 1,3

<210> 1
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Cebador directo de ADN del VHB (cebador directo de 1125 nM)

<400> 1

ES 2 794 025 T3

ggaccctgc tcgtgtaca 20

5 <210> 2
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Cebador inverso de ADN del VHB (cebador inverso de 1125 nM)

<400> 2
gagagaagtc caccacgagt ctaga 25

15 <210> 3
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sonda de ADN del VHB (sonda de 250 nM; incluye etiqueta 5'-FAM)

<400> 3
tgttgacaag aatcctcaca ataccac 27

25 <210> 4
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sonda de sentido del ADN del VHC

<400> 4
agccatggcg ttagtatgag tgt 23

35 <210> 5
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Sonda de antisentido del ADN del VHC

<400> 5
ttccgcagac cactatgg 18

45 <210> 6
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Sonda de ADN del VHC (incluyendo etiqueta 5'-FAM y etiqueta 3'-TAMRA)

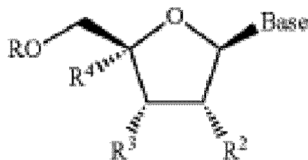
55 <400> 6
cctccaggac cccccctccc 20

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

(a) R² es F;

(b) R es H, fosfato, que incluye 5'-monofosfato, 5',3'-fosfato cíclico, difosfato o trifosfato, fosfonato, acilo, alquilo, carboxialquilamino sustituido con O, éster de sulfonato y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido, un lípido, un L o D-aminoácido, un carbohidrato, un péptido o un colesterol;

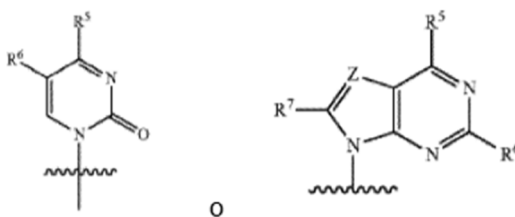
(c) R³ es OH, H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino, vinilo, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₁₋₄ alqueno), C(O)O(C₂₋₄ alquino), C(O)O(C₂₋₄ alqueno), O(C₁₋₁₀ acilo), O(C₁₋₄ alquilo), O(C₂₋₄ alqueno), SH, S(C₁₋₄ acilo), S(C₁₋₄ alquilo), S(C₂₋₄ alquino), S(alqueno C₁₋₄), SO(C₁₋₄ acilo), SO(C₁₋₄ alquilo), SO(C₂₋₄ alquino), SO(C₂₋₄ alqueno), SO₂(C₁₋₄ acilo), SO₂(C₁₋₄ alquilo), SO₂(C₂₋₄ alquino), SO₂(C₂₋₄ alqueno), OS(O)₂(C₁₋₄ acilo), OS(O)₂(C₁₋₄ alquilo), OS(O)₂(C₂₋₄ alqueno), NH₂, NH(C₁₋₄ alquilo), NH(C₂₋₄ alqueno), NH(C₂₋₄ alquino), NH(C₁₋₄ acilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂, N(C₁₋₁₈ acilo)₂,

en donde alquilo, alquino, alqueno y vinilo están opcionalmente sustituidos por N₃, CN, de uno a tres halógenos, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alquilo), C(O)O(C₁₋₄ alqueno), C(O)O(C₂₋₄ alquino), C(O)O(C₂₋₄ alqueno), O(C₁₋₄ acilo), O(C₁₋₄ alquilo), O(C₂₋₄ alqueno), SH, S(C₁₋₄ acilo), S(C₁₋₄ alquilo), S(C₂₋₄ alquino), S(C₂₋₄ alqueno), SO(C₁₋₄ acilo), SO(C₁₋₄ alquilo), SO(C₂₋₄ alquino), SO(C₂₋₄ alqueno), SO₂(C₁₋₄ acilo), SO₂(C₁₋₄ alquilo), SO₂(C₂₋₄ alquino), SO₂(C₂₋₄ alqueno), OS(O)₂(C₁₋₄ acilo), OS(O)₂(C₁₋₄ alquilo), OS(O)₂(C₂₋₄ alqueno), NH₂, NH(C₁₋₄ alquilo), NH(C₂₋₄ alqueno), NH(C₂₋₄ alquino), NH(C₁₋₄ acilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂ o N(C₁₋₄ acilo)₂;

(d) R⁴ es un C₁₋₈ alquilo, CN, vinilo, O-(C₁₋₈ alquilo), hidroxilo, C₁₋₈ alquilo, CH₂F, N₃, CH₂CN, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, un etinilo opcionalmente sustituido, halógeno, alqueno, alquino, Br-vinilo, hidroxilo, O-alqueno, NO₂, amino, C₁₋₈ alquilamino, o di(C₁₋₈ alquilo)amino;

(e) R y R³ juntos pueden formar 5',3'-fosfato cíclico;

(f) La base es una base de pirimidina o purina de origen natural o modificada representada por la siguiente estructura:



en donde;

Z es N o CR⁸;

R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo de C₁₋₆, alquilo halogenado de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alqueno halogenado de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, alquino halogenado de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alcoxi halogenado de C₁₋₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R',

en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquino opcionalmente sustituido de C₂₋₆, un alqueno opcionalmente sustituido de C₂₋₆, o acilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, C₁₋₄ alquilaloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo, C₁₋₄ alquilheteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un amino C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido o un flúor C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido;

R⁸ es independientemente H, halógeno (incluidos F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂ (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o anillos heterocíclicos saturados o

- 5 insaturados), NO₂, alquilo de C₁-C₆, alquilo halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alqueno halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alquino halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alcoxi halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, o CH=CHCO₂R', en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero no se limita a, un C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un C₁₋₁₀ alquilo opcionalmente sustituido, un C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquino opcionalmente sustituido de C₂-C₆, un alqueno opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido, que incluye pero no se limita a C(O) alquilo, C(O)(C₁₋₂₀ alquilo), C(O)(C₁₋₁₀ alquilo), o C(O)(C₁₋₈ alquilo), arilo opcionalmente sustituido, C₁-C₄ alquilo-arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, C₁-C₄ alquilo-heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un amino C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido, un flúor C₁₋₂₀ alquilo opcionalmente sustituido.
- 10
- 15 **2.** Una composición farmacéutica que incluye una cantidad de tratamiento farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 3.** El compuesto de la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de la reivindicación 2, para uso en terapia.
- 20 **4.** El compuesto de la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis B (VHB), infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y/o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cuyo uso comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva del compuesto o composición; opcional y preferiblemente, en donde la infección tratada es infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- 25 **5.** El compuesto de la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de la reivindicación 2, para uso de acuerdo con la reivindicación 4, el uso que comprende además administrar uno o más agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antiproliferativos, o una combinación de los mismos; opcionalmente, en donde el compuesto se administra por vía oral.
- 30 **6.** El compuesto de la reivindicación 1, o la composición farmacéutica de la reivindicación 2, para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde entre aproximadamente 0,1 g y aproximadamente 10 g del compuesto se administra diariamente en una terapia de monoterapia o combinación.