

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-109501- -00007-0000

Fecha: 2013-03-14 16:19:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 19

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDO".-Clase C07H 19/24.-Expediente número 11-109.501.-

1. Me refiero al Oficio No. **22754** dictado por ese Despacho mediante fijación en lista de 18 de Diciembre de 2012.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador con respecto a la Claridad del título, la Claridad y Concisión del capítulo reivindicatorio, la Claridad del texto de la descripción, así como también a la Unidad de Invención, Novedad y Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito presentar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión y los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD**

En conexión con el título de la solicitud, el señor Examinador señala que este debe excluir toda referencia a métodos de tratamiento, toda vez que dichos métodos no son considerados materia patentable de acuerdo con el con la legislación vigente.

Tomando en consideración esta objeción, me permito señalar que el solicitante ha modificado el título de la presente solicitud de manera que se refiera específicamente a los compuestos reclamados por la presente solicitud. De esta forma, el nuevo título se lee como sigue:

"ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDO"

Sobre este particular me permito resaltar que este nuevo título excluye toda referencia a métodos de tratamiento, superando así la objeción presentada por el señor Examinador a este respecto.

4. **MODIFICACIONES EN EL CAPITULO REIVINDICATORIO**

Tomando en consideración los diferentes señalamientos realizados por el señor Examinador en el Oficio antes referenciado, me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado** con el propósito de limitar la materia reclamada por la presente invención a sus realizaciones más preferidas e identificar con mayor claridad y concisión sus características técnicas novedosas.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está limitando el alcance de la solicitud de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención, como se presenta a continuación:

- **Reivindicación 1:** Se refiere a materia de la reivindicación 1 actualmente presentada, en la cual se ha restringido la definición de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (I) en concordancia con las realizaciones preferidas de la invención.
- **Reivindicación 2:** Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada.
- **Reivindicación 3:** Tiene como base la reivindicación 3 actualmente presentada, en donde se ha limitado la definición del sustituyente R⁸ de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención.
- **Reivindicación 4:** Hace referencia a materia de la reivindicación 4 actualmente presentada, en la cual se ha limitado la definición del sustituyente R⁶ de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención.
- **Reivindicación 5:** Encuentra sustento en la reivindicación 5 actualmente presentada en donde se ha limitado la definición del sustituyente R² de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención.
- **Reivindicación 6:** Tiene como base la reivindicación 6 actualmente presentada en donde se ha limitado la definición del sustituyente R⁴ de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención.
- **Reivindicación 7:** Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- **Reivindicación 8:** Hace referencia a materia de la reivindicación 8 actualmente presentada en donde se ha limitado la definición del sustituyente R⁶ de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención.

- **Reivindicaciones 9 y 10:** Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las reivindicaciones 9 y 10 respectivamente actualmente presentadas.

- **Reivindicación 11:** Encuentra sustento en la reivindicación 11 actualmente presentada en donde se ha limitado la definición del sustituyente R⁹ de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención.

- **Reivindicaciones 12 y 13:** Estas reivindicaciones no han sido modificadas y corresponden a las reivindicaciones 12 y 13 respectivamente actualmente presentadas.

- **Reivindicación 14:** Encuentra sustento en la reivindicación 14 actualmente presentada en donde se han limitado los compuestos reclamados en conformidad con las realizaciones preferidas de la invención.

Finalmente me permito señalar que las reivindicaciones 15 a 24 actualmente presentadas han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

En vista de lo anterior, el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este memorial queda constituido por **14 reivindicaciones** que reclaman el objeto de la presente solicitud de manera clara y concisa a través de las características técnicas esenciales de sus realizaciones más preferidas.

5. **CLARIDAD DEL TEXTO DE LA DESCRIPCIÓN**

Con respecto al capítulo descriptivo de la presente solicitud, el señor Examinador señala que dicho texto incluye un sinnúmero de palabras que no corresponden al idioma castellano.

Adicionalmente el señor Examinador asevera que el significado de dichas palabras no es claro en el contexto de la invención.

Acatando este señalamiento me permito señalar que anexo al presente memorial se encuentra el capítulo descriptivo de la presente solicitud tal y como fue presentado originalmente, en el cual se han corregido todas las palabras que restan claridad al texto de la invención, superando así la objeción que en este sentido fue presentada por el señor Examinador.

6. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Con respecto al Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado, el señor Examinador indica que la definición de los sustituyentes para los compuestos reclamados por las reivindicaciones 1, 3 y 18 actualmente presentadas es demasiado amplia, y por lo tanto podría incluir compuestos que no estarían debidamente soportados por las revelaciones de la memoria descriptiva.

En respuesta a éste señalamiento, me permito manifestar que se ha restringido la definición de los sustituyentes de los compuestos de fórmula (I) en la nueva reivindicación 1 a una generalización razonable de acuerdo con los compuestos sintetizados, tal y como se evidencia en los compuestos 1 a 63 de las páginas 169 a 224 del capítulo descriptivo, superando así la objeción que en este sentido fue presentada por el señor Examinador.

Adicionalmente el señor Examinador señala que la reivindicación 1 actualmente presentada no sería clara toda vez que incluye la palabra "of", la cual no corresponde al idioma castellano.

Acatando este señalamiento me permito manifestar que la reivindicación 1 actualmente presentada se ha modificado de manera tal que los compuestos reclamados por dicha reivindicación se encuentran definidos en su totalidad en el idioma castellano, con lo cual se supera por completo la objeción que frente a la misma presentó el señor Examinador en su concepto técnico antes referenciado.

De otro lado el señor Examinador manifiesta que los sustituyentes de los compuestos de fórmula (II) reclamados por la reivindicación 2 actualmente presentada no estarían definidos adecuadamente a pesar que dicha reivindicación es dependiente de la reivindicación 1.

En este sentido muy respetuosamente me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que dentro del ámbito de las patentes es ampliamente aceptado y conocido que si el objeto principal de una solicitud es un producto nuevo e inventivo (tal como los compuestos que son objeto de la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio ahora modificado de la solicitud en estudio) entonces las realizaciones reclamadas por las reivindicaciones dependientes de dicho producto compartirán todas las características técnicas esenciales que lo identifican.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Así mismo me permito resaltar que este hecho es expuesto dentro del "Instructivo Examen De Solicitudes De Patentes de Invención y Modelo de Utilidad", documento recientemente preparado por la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia el cual pretende reunir los lineamientos básicos con los cuales se evalúan las solicitudes de patente en Colombia, en donde bajo su numeral 2.6.4.2 refiriéndose a las reivindicaciones dependientes señala (página 37):

2.6.4.2 Reivindicaciones dependientes

El examinador debe tener en cuenta que la dependencia está dada porque todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes en la reivindicación dependiente.

Las características esenciales son el conjunto de elementos que soluciona el problema técnico.

En consecuencia, una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger.

En vista de lo anterior, **resulta evidente que la los compuestos reclamados por la nueva reivindicación 2 (reivindicación 2 actualmente presentada) pueden ser reclamados por la presente solicitud sin la necesidad de definir los sustituyentes de la formula (II), toda vez que dentro del ámbito de las patentes es bien sabido y aceptado que las reivindicaciones dependientes contienen todas las características esenciales de la reivindicación de la cual dependen. Inclusive, dentro del ámbito de las patentes en Colombia todas las características técnicas esenciales de una reivindicación independiente están presentes en la reivindicación dependiente.**

Ahora bien, respecto a las reivindicaciones 15, 16 y 17 el señor Examinador asevera que dichas reivindicaciones no caracterizan de manera adecuada la composición reclamada, toda vez que no definen inequívocamente los componentes que la conforman ni la proporción de los mismos.

En respuesta a estas objeciones me permito manifestar que las reivindicaciones 15, 16 y 17 actualmente presentadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio ahora modificado, superando así la objeción que este sentido fue presentada por el señor Examinador.

De otro lado, con respecto al método reclamado por las reivindicaciones 18 y 24 actualmente presentadas, el señor Examinador asegura que dicho proceso no estaría claramente caracterizado por medio de sus características técnicas esenciales.

* http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf

En respuesta a este señalamiento me permito señalar que las reivindicaciones 18 y 24 actualmente presentadas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio ahora modificado, por medio de lo cual queda superada la objeción que en este sentido fue presentada por el señor Examinador.

Para finalizar, el señor Examinador afirma que el compuesto de fórmula (IX) reclamado por la reivindicación 22 actualmente presentada no es caracterizado adecuadamente, toda vez que es definido por su uso.

Adicionalmente el señor examinador señala que dicha reivindicación incluye la palabra "carbociclolo", la cual puede deberse a un error de transcripción.

En respuesta a este señalamiento me permito señalar que la reivindicación 22 actualmente presentada ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio ahora modificado, por medio de lo cual queda superada la objeción que en este sentido fue presentada por el señor Examinador.

Visto lo anterior me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

7. UNIDAD DE INVENCION

De otra parte, el señor Examinador señala que la solicitud en estudio carecería de unidad de invención, toda vez que está dirigida a cuatro grupos inventivos dados por los compuestos reclamados por cada una de las reivindicaciones independientes.

A este respecto me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, expuestas anteriormente en el presente memorial, la reclamación se centra únicamente en los compuestos de Fórmula (I), y las reivindicaciones referidas los demás compuestos (15 a 24), han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

Consecuentemente, las reivindicaciones modificadas se refieren a materia que se encuentra cobijada por el mismo concepto inventivo, y por lo tanto el mencionado capítulo reivindicatorio modificado se ajusta completamente a las exigencias del Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

8. **NOVEDAD**

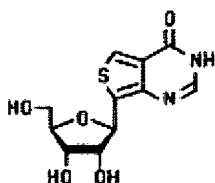
Sumado a lo anterior, el señor Examinador asegura que la reivindicación 1 actualmente presentada sería anticipada por las enseñanzas del documento "***C-Glycosylation of Substituted Heterocycles under Friedel-Crafts Conditions (I): A Two-Step Synthesis of the Thieno[3,4-d]Pyrimidine C-Nucleoside Analog of Inosine; RAO S. ET AL, Tetrahedron Letters, Vol. 29, No. 29, Páginas 3537- 3540" (D1).***

A este respecto, el señor Examinador indica que todas las características esenciales de los compuestos reclamados por la reivindicación 1 actualmente presentada de la presente solicitud estarían reveladas en dicho documento.

A esto añade que las reivindicaciones 3 a 6 y 9 a 12 no mencionan ninguna característica nueva adicional a los compuestos reclamados por la reivindicación 1, y por lo tanto dichas reivindicaciones tampoco se considerarían nuevas.

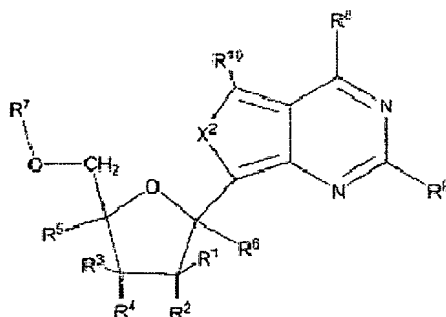
Sobre este particular me permito resaltar que **en virtud de las modificaciones de capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial**, existen diferencias significativas entre las revelaciones de D1 y los compuestos reclamados por la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud, que hacen que la invención no pueda ser de ninguna manera anticipada por el arte previo, tal como se expone a continuación.

En primer lugar, el documento D1 revela un procedimiento para la síntesis de un nuevo análogo de inosina, el cual presenta la siguiente fórmula estructural:



Compuesto revelado por D1

De otro lado, la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud reclama compuestos útiles en el tratamiento de infecciones ocasionadas por virus de la familia *Flaviviridae*, los cuales pueden ser agrupados en la siguiente fórmula general:

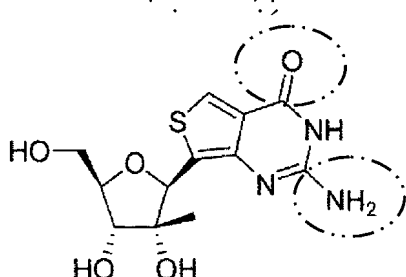


Fórmula general (I) de los compuestos de la presente invención.

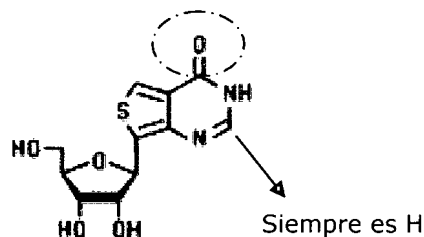
En donde todos los compuestos revelados en el capítulo reivindicatorio ahora modificado de la presente solicitud se caracterizan porque X^2 es un átomo de azufre y R^9 sólo puede ser H cuando R^8 no es OH.

Así las cosas para la persona versada en la materia será claro que de conformidad con las limitaciones realizadas a la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio ahora modificado ninguno de los compuestos que son objeto de dicho capítulo puede ser anticipado por las enseñanzas de D1, tal como se evidencia a continuación:

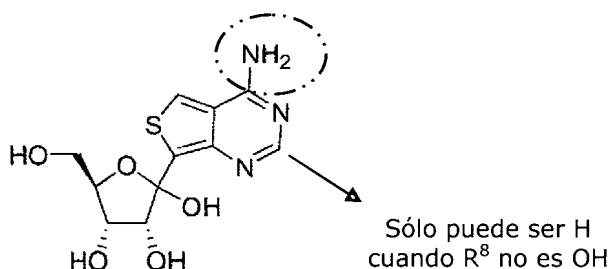
Compuesto 3, presente



Compuesto revelado por D1



Compuesto 58, presente invención



En vista de lo anterior, resulta evidente que los compuestos que son objeto de la nueva reivindicación 1 de la presente solicitud no pueden de ninguna manera ser anticipados por las enseñanzas del documento D1, y por lo tanto es innegable el carácter novedoso de la presente solicitud.

Consecuentemente, las reivindicaciones 2 a 13 del capítulo reivindicatorio ahora modificado de la presente solicitud también gozan de novedad frente a las enseñanzas de D1, toda vez que son reivindicaciones dependientes de la reivindicación 1, la cual conlleva novedad frente a las revelaciones de D1 como se discutió anteriormente.

9. **NIVEL INVENTIVO**

Sobre este particular, el señor Examinador considera que la reivindicación 2 actualmente presentada carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** y **"Prodrugs of Biologically Active phosphate esters; SCHULTZ, C., Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 11, Paginas 885-898" (D2)**.

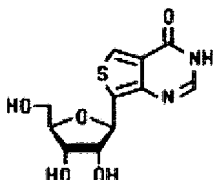
En conexión con lo anterior el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente obtener los compuestos reclamados por la reivindicación 2 de la presente solicitud al tomar como base las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Adicionalmente, el Señor Examinador manifiesta las reivindicaciones 7, 8, 13 y 14 no mencionan ninguna otra característica que haga inventiva la presente solicitud, y por lo tanto tampoco se pueden considerar inventivas.

Ahora bien, en respuesta a éstos señalamientos me permito dirigir la atención de esa Oficina a las siguientes consideraciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se pone de manifiesto que las enseñanzas de los documentos citados no permitirían por sí mismos ni en combinación que la persona versada en la materia pudiera deducir de forma obvia los compuestos reclamados por la presente invención, razón por la cual la solicitud en estudio si goza de nivel inventivo.

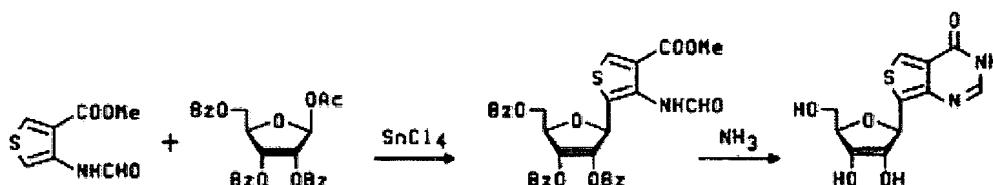
9.1. Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del Documento D1.

En éste sentido, con relación al documento D1 me permito señalar que dicha anterioridad revela una ruta sintética para obtener el análogo de inosina que presenta la siguiente fórmula estructural:



Análogo de inosina revelado por D1

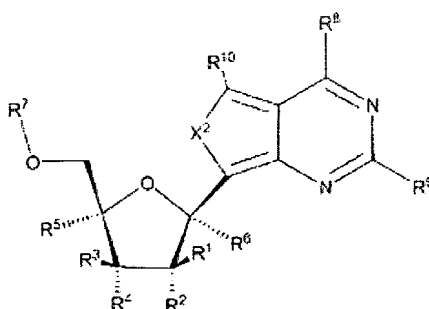
Dicha ruta sintética de D1, comprende la C-glicosilación directa de N-formil-4-amino-3-carbo-tiofeno con 1-acetil-tri-benzoil-β-ribofuranosa en presencia de cloruro de estaño como catalizador para obtener así un primer producto, el cual es tratado con amoniaco en un segundo paso para formar un anillo de pirimidona, tal y como se enseña a continuación:



Ruta sintética para obtener el compuesto de D1.

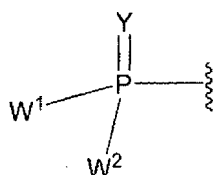
En este sentido me permito resaltar que a la luz de las enseñanzas del documento D1, en especial a las características de la ruta sintética divulgada por dicha anterioridad, no se considera siquiera la obtención de un compuesto que presente sustituyentes en el anillo de pirimidona ni en la β -ribofuranosa diferentes a átomos de hidrógeno.

De otro lado, a diferencia del compuesto revelado por D1, la reivindicación 2 de la presente solicitud reclama compuestos análogos de carba-nucleósidos que inhiben las polimerasas del ácido nucleico de virus de la familia *Flaviviridae*, los cuales pueden ser agrupados en la fórmula general (II):

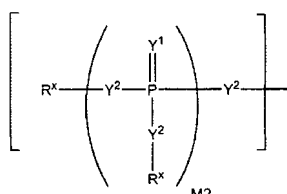


Fórmula general (II) de los compuestos de la presente invención.

En donde X^2 es un átomo de azufre, R^9 puede ser H sólo cuando R^8 no es OH y R^7 puede ser H o la sección estructural $-P(=Y)W^1W^2$:



Donde W^1 y W^2 pueden ser la fórmula (Ia):



y donde Y y Y^1 son O

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

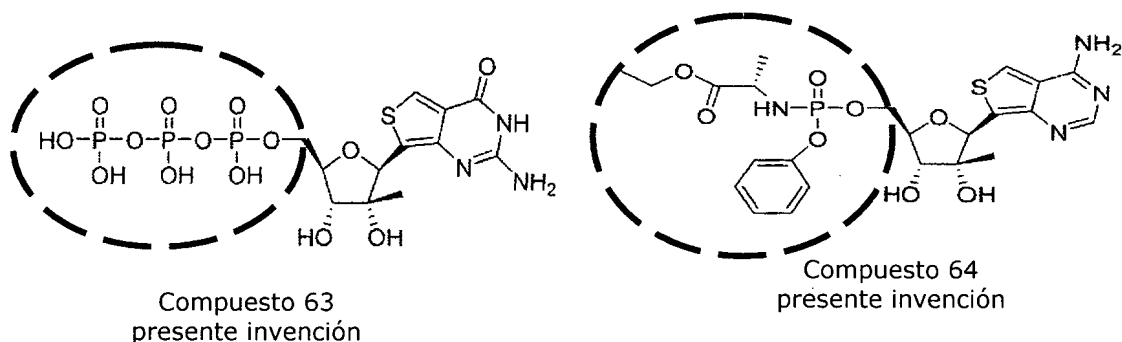
Así las cosas para la persona versada en la materia será evidente que aunque el compuesto revelado por el documento D1 presenta el mismo núcleo central que los compuestos de la presente invención, la definición de los sustituyentes de dicho núcleo es muy diferente entre sí.

En este sentido, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que la definición de los sustituyentes de la formula (II), permite que los compuestos reclamados por la presente solicitud inhiban la polimerasa dependiente de ARN del VHC (RdRp) (página 5 de la presente solicitud).

Dicha actividad biológica es evidente en el ensayo de inhibición descrito en las páginas 231 y 232, y en la tabla 30 de la presente solicitud, en donde se determina la concentración de inhibición al 50% (IC₅₀) para los compuestos representativos de la invención en presencia de polimerasa NS5b.

Adicionalmente, me permito señalar que los compuestos recamados por la presente solicitud exhiben una sorprendente efectividad, tal y como se observa en el ensayo de efectividad revelado en la página 233 y en la tabla 31 de la presente solicitud, en donde se determina la concentración efectiva al 50% (EC₅₀) para los compuestos representativos de la invención en presencia del virus de la hepatitis C (VHC).

En conexión con lo anterior me permito resaltar que los compuestos que exhiben una actividad biológica notable con respecto a la inhibición de polimerasas de ácido nucleico viral son aquellos que presentan la sección estructural $-P(=Y)W^1W^2$, específicamente los compuestos 63 y 64 de la presente solicitud (tablas 30 y 31).



En vista de lo anterior, **dado que D1 revela una ruta sintética para obtener un análogo de inosina, el cual no presenta sustituyentes en el anillo de pimimidona ni en la β-ribofuranosa diferentes a un átomo de hidrógeno, la persona versada en la materia no encontraría en D1 alguna indicación o sugerencia que la condujera a reemplazar los sustituyentes de dicho análogo para obtener así los compuestos reclamados la reivindicación 2 de la presente solicitud, y mucho menos a partir de las enseñanzas de D1 la**

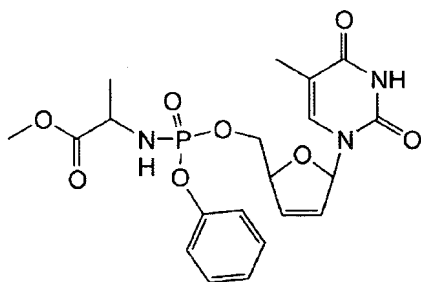
persona versada en la materia podría tener alguna expectativa razonable de que al remplazar los sustituyentes del análogo nucleósido de D1, los compuestos obtenidos mantendrían su actividad biológica.

En vista de lo anterior, queda claramente establecido que la presente invención tal y como se reclama en la reivindicación 2 de la presente solicitud es inventiva frente a las enseñanzas de D1, toda vez que a partir de las revelaciones de dicha anterioridad para la persona versada en la materia no resultaría de ninguna manera obvio modificar los sustituyentes del análogo nucleósido revelado por dicha anterioridad, y mucho menos sería evidente para dicha persona la sorprendente actividad antiviral de los compuestos obtenidos.

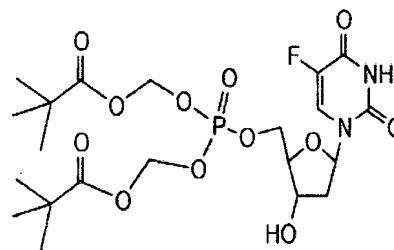
Consecuentemente, las reivindicaciones 3 a 13 del capítulo reivindicatorio ahora modificado también gozan de nivel inventivo frente a las enseñanzas de D1, toda vez que son reivindicaciones dependientes de la reivindicación 2 la cual conlleva nivel inventivo frente a las revelaciones de D1 como se discutió anteriormente.

9.2. Nivel inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del documento D2.

Por su parte, el documento D2 revela esteres de fosfato, útiles como profármacos entre los que se encuentran los siguientes compuestos:



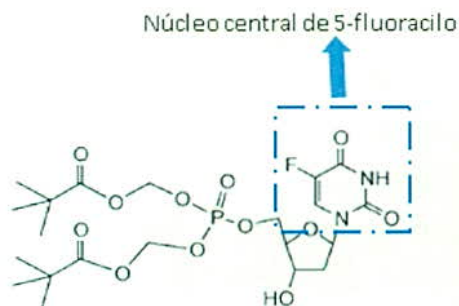
Esquema 2
página 889 de D2



Compuesto 3
Figura 10, página 890 de
D2

En este sentido me permito señalar que los analogos de nucleosidos que contienen 5-fluoracilo, tal como el compuesto 3 de D2 son efectivos agentes anticancerigenos, ya que como es bien sabido por la persona versada en la materia el 5-fluoracilo interfiere con la sistesis del ADN de células neoplásicas, evitando así el crecimiento tumoral.

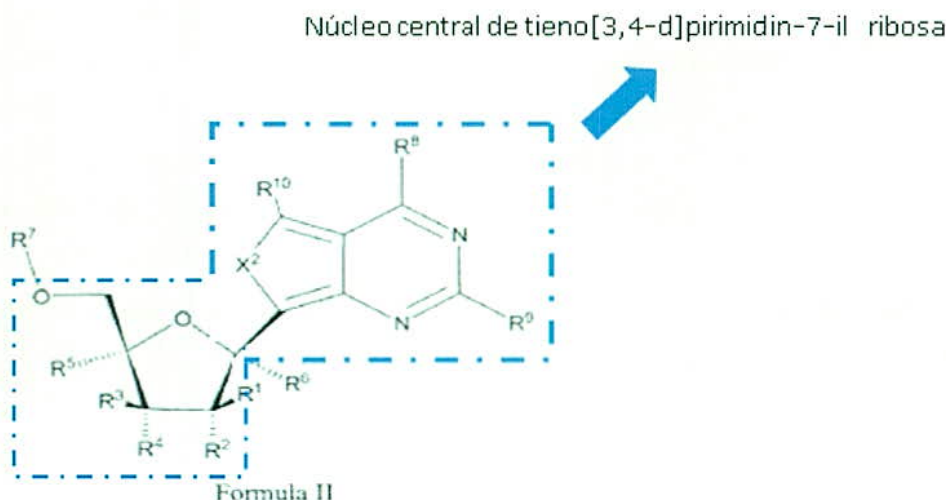
Así las cosas, para la persona versada en la materia será claro que la actividad biologica del compuesto 3 de D2 esta dada por el nucleo central de 5-flouracilo.



Compuesto 3
Figura 10, página 890 de D2

Sin embargo, aunque el 5-fluoracilo es un potente antimetabolito, dicho compuesto inhibe en poco grado la formación de ARN.

De otro lado, a diferencia del compuesto revelado en D2 me permito señalar que los compuestos de formula (II) reclamados por la reivindicación 2 de la presente solicitud presentan un nucleo central de tieno[3,4-d]pirimidin-7-il ribosa.



Adicionalmente me permito resaltar que contrario de la presente solicitud, el documento D2 no se refiere específicamente a compuestos inhibidores de polimerasas de virus de la familia *Faviviridae*, sino que divulga las múltiples funciones que llevan a cabo los esteres de fosfato dentro de las células.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que la actividad biológica de un compuesto depende de su interacción con la molécula biológica objetivo, y por lo tanto, un compuesto que inhiba un proceso biológico como la síntesis de ADN, no necesariamente inhibirá la síntesis de ARN. Estos hechos harían que **la persona versada en la materia ni siquiera tomara como base las enseñanzas de D2 buscando nuevos compuestos que inhiban las polimerasas del ARN de virus de la familia *Flaviviridae***.

En vista de lo anterior, **dado que D2 divulga esteres de fosfato entre los cuales se encuentra el 5-fluoracilo, el cual es un potente inhibidor de la síntesis de ADN, la persona versada en la materia no encontraría en D2 alguna indicación o sugerencia que lo condujera a modificar en núcleo central de dicho compuesto para obtener tieno[3,4-d]pirimidin-7-il ribosidas, y mucho menos la persona versada en la materia podría pensar que al modificar el núcleo central de dicha molécula obtendría compuestos inhibidores de las polimerasa de ARN viral.**

Tomando en consideración lo anterior, queda claramente establecido que la presente invención tal y como se reclama en la reivindicación 2 de la presente solicitud es inventiva frente a las enseñanzas de D2, toda vez que a partir de las revelaciones de dicha anterioridad para la persona versada en la materia no le resultaría de ninguna manera obvio obtener tieno[3,4-d]pirimidin-7-il ribosidas a partir del analogo 5-fluoracilo, y mucho menos sería evidente para dicha persona que dichos compuestos son inhibidores de las polimerasas del ARN viral.

Consecuentemente, las reivindicaciones 2 a 13 del capítulo reivindicatorio ahora modificado también gozan de nivel inventivo frente a las enseñanzas de D2, toda vez que son reivindicaciones dependientes de la reivindicación 2 la cual conlleva nivel inventivo frente a las revelaciones de D2 como se discutió anteriormente.

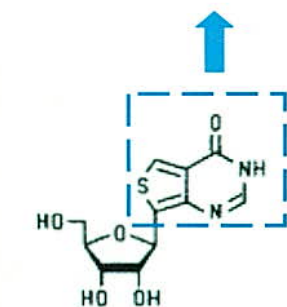
9.3. Nivel inventivo de la solicitud frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2

Ahora bien, con respecto a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 el señor examinador asegura que *"la persona del oficio normalmente versada en la materia, obtendría profármacos del compuesto del documento D1, como se enseña en el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud."* (SIC).

En respuesta a éste señalamiento me permito manifestar que a partir de la combinación de enseñanzas de los documentos D1 y D2 la persona versada en la materia no podría llegar de manera obvia al objeto de la solicitud en vista de las siguientes razones.

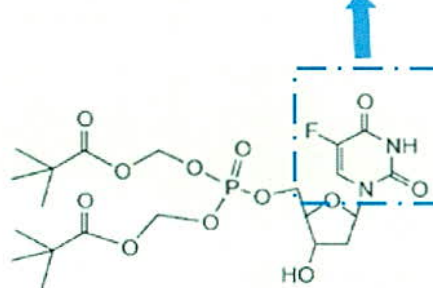
Para comenzar me permito señalar que si bien los documentos D1 y D2 revelan compuestos análogos de nucleosidos dichos compuestos no presentan similitudes estructurales entre sí, toda vez que los compuestos revelados por D1 presentan un núcleo central de tieno[3,4-d]pirimidina mientras que los compuestos de D2 presentan un núcleo central de 5-fluoracilo.

Núcleo central de tieno[3,4-d]pirimidina



Compuesto de D1

Núcleo central de 5-fluoracilo



Compuesto 3

Figura 10, página 890 de D2

De otro lado, el Problema Técnico objetivo que pretende resolver la presente invención es proporcionar compuestos inhibidores de la polimerasa dependiente de ARN del VHC.

Dicho problema es resuelto por los compuestos de fórmula (II) reclamados por la nueva reivindicación 2 de la presente solicitud, en donde los sustituyentes R^7 , R^8 y R^9 están enlazados de forma específica al núcleo central de tieno[3,4-d]pirimidin-7-il ribosa.

En cambio, ni el documento D1 ni el documento D2 están dirigidos a resolver éste problema y la solución provista por la presente solicitud tampoco es mencionada ni sugerida en dichas anterioridades.

En este sentido me permito manifestar que si bien el documento D2 revela un análogo de nucleosido que interviene en la síntesis de ADN, la persona versada en la materia no encontraría en dicha anterioridad alguna motivación que lo condujera a obtener tieno[3,4-d]pirimidin-7-il ribosidas a partir del compuesto revelado en D1, **toda vez que los compuestos revelados por D1 y D2 presentan estructuras muy diferentes entre sí, por lo que la persona versada en la materia esperaba que dichos compuestos interactuaran de forma diferente con los sistemas biológicos.**

Adicionalmente me permito señalar que a partir de las enseñanzas de D2 la persona versada en la materia no podría tener una expectativa razonable de que al obtener profármaco del compuesto de D1, podría llegar al objeto de la reivindicación 2 de la presente solicitud que son análogos de carba-nucleósidos de fórmula general (II), y mucho menos a partir de las enseñanzas de dichas anterioridades la persona versada en la materia podría tener algún indicio de la actividad biológica de dichos compuestos.

En vista de lo anterior, queda claramente establecido que la presente invención tal y como se reclama en la nueva reivindicación 2 es inventiva frente a las enseñanzas de D1 y D2, toda vez que a partir de las revelaciones de dichas referencias para la persona versada en la materia no resultaría de ninguna manera obvia la obtención de los compuestos reclamados por la presente solicitud.

Adicionalmente, las reivindicaciones 3 a 13 del capítulo reivindicatorio ahora modificado también son inventivas frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 toda vez que son dependientes de la inventiva reivindicación 2 ahora modificada.

10. **CONCLUSIÓN**

Para finalizar me permito resaltar que el nuevo título de la solicitud refleja completamente la materia para la cual se busca protección, sin hacer referencia a métodos de tratamiento.

Adicionalmente me permito resaltar que a la luz de las correcciones realizadas en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, dicho capítulo es completamente claro.

De igual forma me permito indicar que en virtud de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, la reclamación es totalmente clara y concisa, refiriéndose únicamente a materia que comparte el mismo concepto inventivo cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Para finalizar, me permito señalar que en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que los compuestos reclamados por la presente invención gozan de novedad y nivel inventivo frente a las enseñanzas del arte previo.

11. Anexo me permito presentar:

(i) Recibo número 13-0016705, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que causan las reivindicaciones **11 a 14** presentadas junto con este memorial;

(ii) Copia digital (CD) de las páginas **1 a 235** que corresponden al Capítulo Descriptivo con las correcciones que se expusieron anteriormente; y

(iii) Copia de las páginas **236 a 243** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio**, descrito dentro del presente memorial, constituido por **14** reivindicaciones.

9

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

12. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0016705

Bogotá D.C., Febrero 19 de 2013 - 08:06:41

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495400905	18/02/2013	8.933.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 19 de 2013 - 08:07:03

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____ AAAA MM. DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1			
2	13-158500-1		
3	11-109501-7		
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

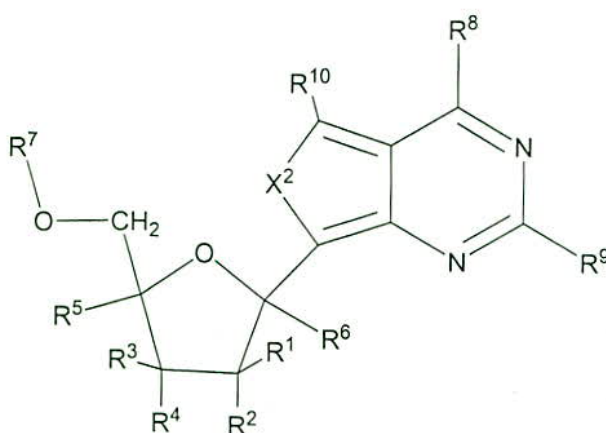
Observaciones:

Folio 11, sobre manila con CD. Lú.

Pathy

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Formula I:



Formula I

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

R^1 es H o alquilo (C_1-C_8);

R^2 es OR^a o F;

R^3 es H;

R^4 es H o OR^a ; o

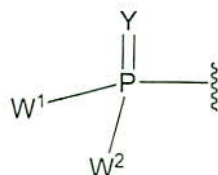
R^2 y R^4 tomados juntos son $-OC(=O)O-$, o $-OC(CH_3)_2O-$;

cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$;

R^5 es H;

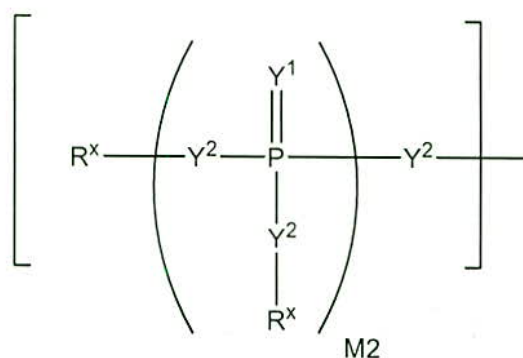
R^6 es H, CN, OH o $-OR^a$;

R^7 es H, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, $-O$ -arilalquilo (C_1-C_8), $C(=O)R^{11}$, o



cada Y o Y¹ es O;

W¹ y W², cuando se toman juntos, son -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-; o uno de W¹ o W² junto con cualquier R³ o R⁴ es -Y³- y el otro de W¹ o W² es la Formula Ia; o W¹ y W² son cada uno, independientemente, un grupo de la Formula Ia:



Formula Ia

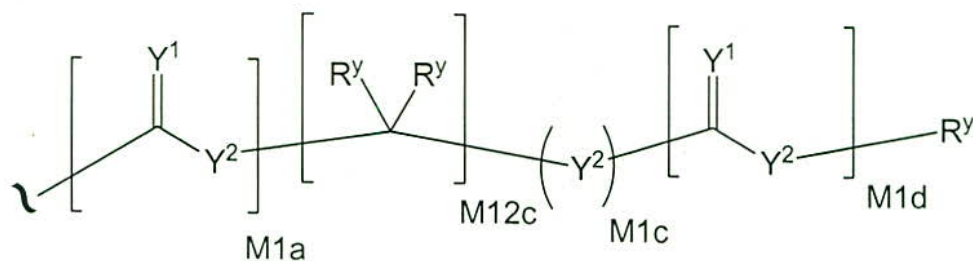
en donde:

cada Y² es independientemente un enlace, O, NR, o S;

Y³ es O;

M2 es 0, 1 o 2;

R^x es independientemente R^y o la fórmula:



en donde:

cada M1a, M1c, y M1d es independientemente 0 o 1;

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

cada R^y es independientemente H, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)R, o -OR;

cada R es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterociclilo (C₂-C₂₀), o heterociclilo (C₂-C₂₀) sustituido;

X² es S;

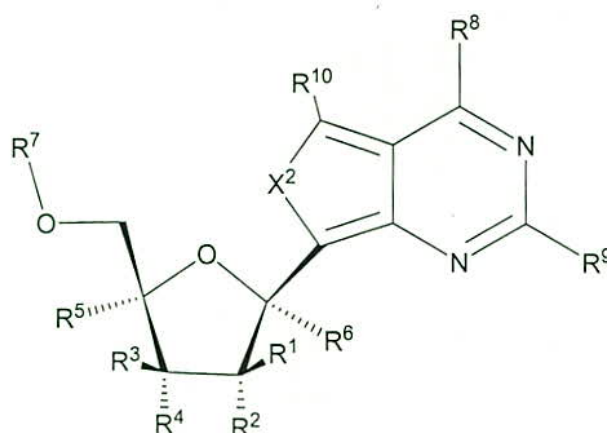
R⁸ es NHDMT_r, NH₂, halógeno, OH, SCH₃;

R⁹ es NHDMT_r, NH₂, o si R⁸ no es OH, R⁹ también puede ser H;

R¹⁰ es H; y

R¹¹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o arilalquilo (C₁-C₈).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la Formula II

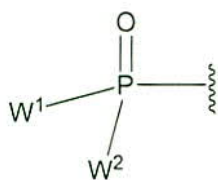


Formula II

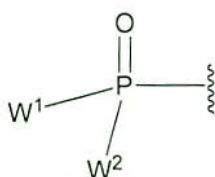
en donde cada Y y Y¹ son O.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R⁸ es Cl, NH₂, NHDMT_r, OH o SCH₃.

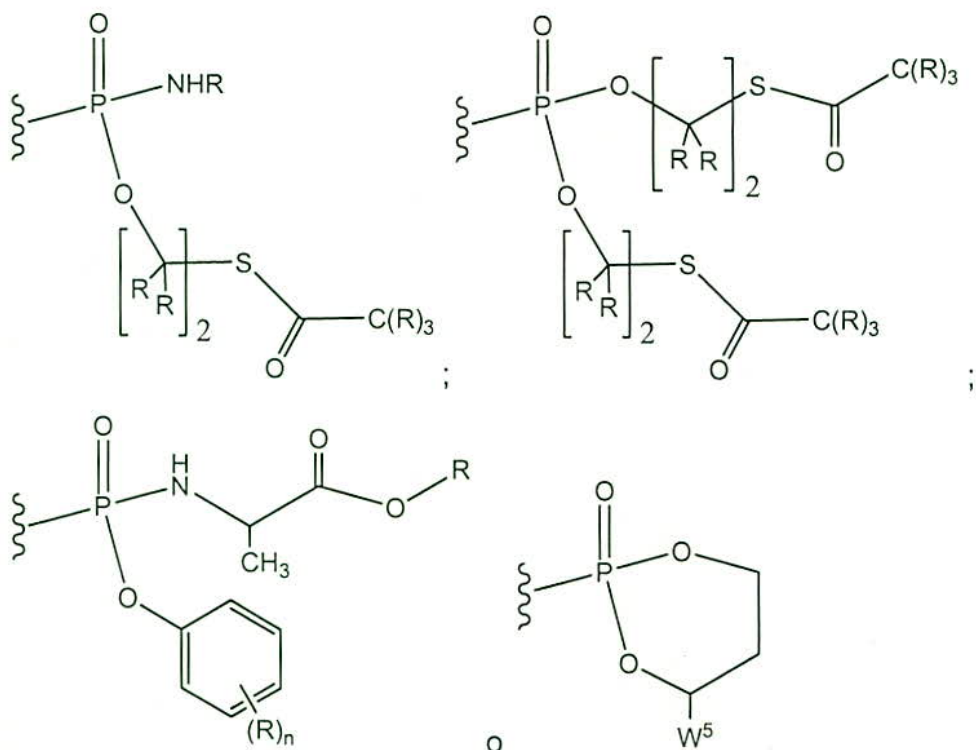
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^6 es H, OH, CN, o $-OC(=O)CH_3$.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde R^2 es F, OH o O-Bencilo.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R^4 es H, OH o O-Bencilo.
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde R^1 es CH_3 .
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde R^6 es CN, OH o $-OC(O)CH_3$.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde R^6 es H.
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde R^8 es OH o NH_2 .
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en donde R^9 es NH_2 , NHDMTTr, o H; y R^8 es NH_2 .
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en donde R^7 es H o



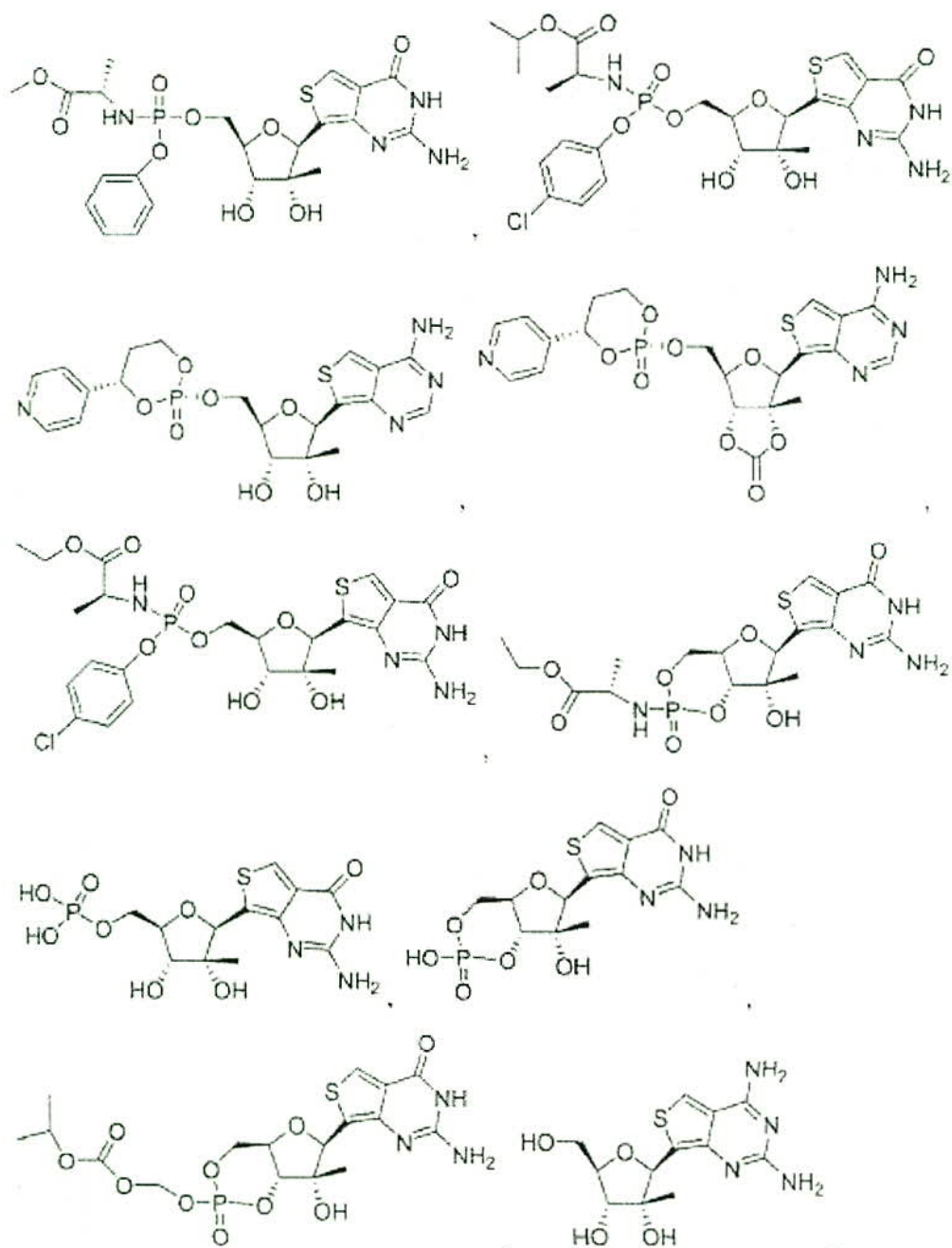
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en donde R^7

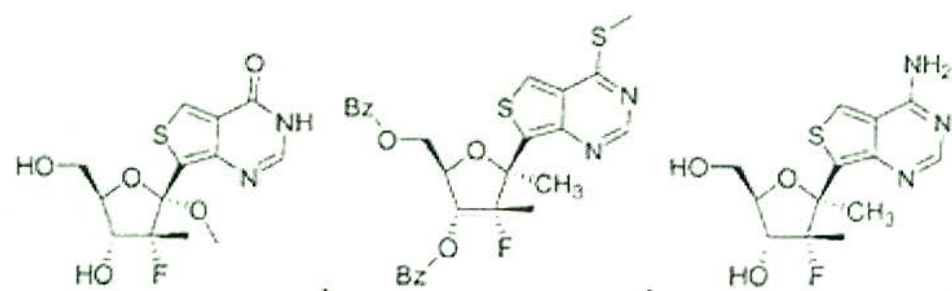
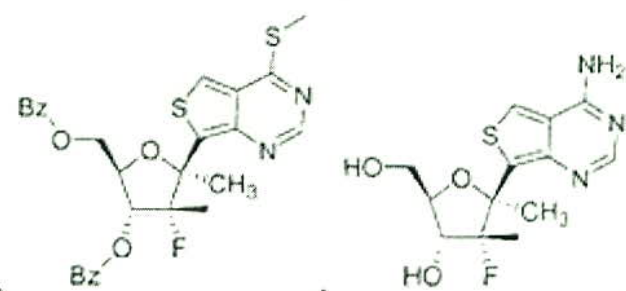
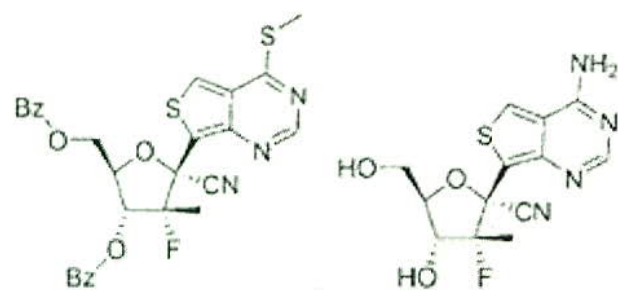
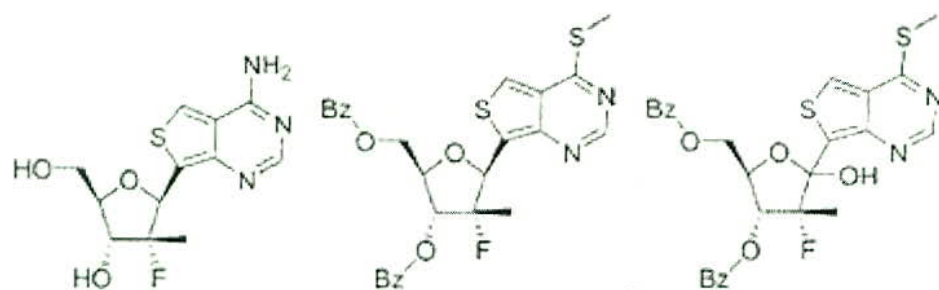
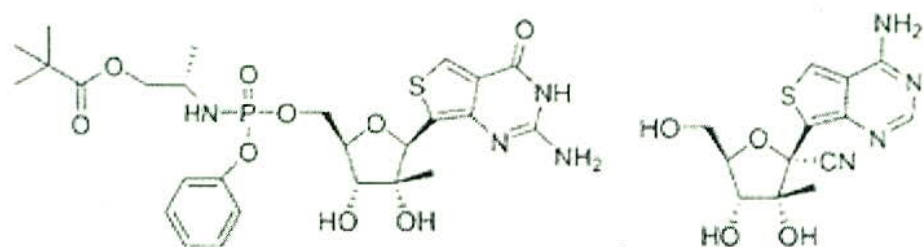
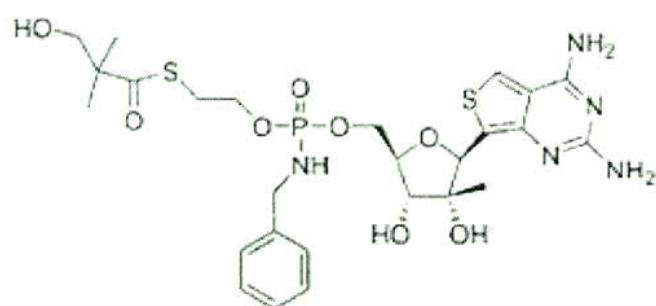


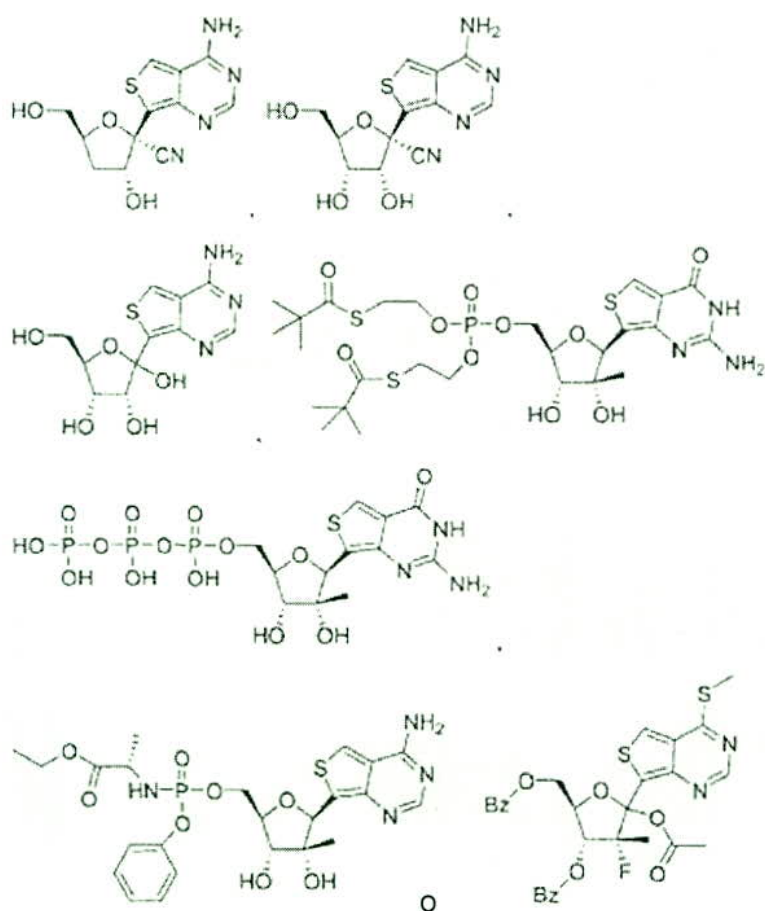
es seleccionado de



14. Un compuesto que es







o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

5 **ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

10 Se proveen tieno[3,4-d]pirimidin-7-il y furo[3,4-d]pirimidin-7-il ribosidas, fosfatos de ribosida y profármacos de las mismas así como intermediarios y métodos de preparación. Los compuestos, composiciones, y métodos proporcionados son útiles para el tratamiento de infecciones por el virus *Flaviviridae*.

5 **ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona generalmente con compuestos con actividad antiviral, más particularmente activos nucleósidos contra infecciones por el virus
10 *Flaviviridae*.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* comprenden al menos tres géneros distinguibles incluyendo *pestivirus*, *flavivirus*, y *hepacivirus* (Calisher, *et al.*, J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mientras que los *pestivirus*
15 causan muchas enfermedades animales económicamente importantes, tales como el virus de diarrea viral bovina (BVDV por sus siglas en inglés), virus de fiebre porcina clásica (CSFV, cólera del cerdo) y enfermedad de la frontera de ovejas (BDV), su importancia en la enfermedad humana está menos bien caracterizada (Moennig, V., *et al.*, Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los
20 *Flavivirus* son responsables de enfermedades humanas importantes tales como fiebre de dengue y fiebre amarilla, mientras que los *hepacivirus* causan infecciones por el virus de la hepatitis C en humanos. Otras infecciones virales importantes causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen virus del Nilo Occidental (WNV por sus siglas en inglés) virus de encefalitis japonesa (JEV),
25 virus de encefalitis transmitida por garrapatas, virus de Junjin, encefalitis del valle de Murray, encefalitis de San Luis, virus de fiebre hemorrágica de Omsk y virus Zika. Infecciones combinadas de la familia del virus *Flaviviridae* causan mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas en todo el mundo. Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar tratamientos efectivos para las
30 infecciones por virus *Flaviviridae*.

5

El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa líder de enfermedad hepática crónica a nivel mundial (Boyer, N. et al. *J Hepatol.* 32:98-112, 2000) de manera que se ha enfocado significativamente la investigación antiviral actual hacia el desarrollo de métodos de tratamiento mejorados para infecciones del VHC crónicas en humanos (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1-20; Maradpour, D.; et al., *Nat. Rev. Micro.* **2007**, 5(6), 453-463). Varios tratamientos del VHC son revisados por Bymock et al. en *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

15

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

25

Actualmente, existen principalmente dos compuestos antivirales, ribavirina, un análogo nucleósido, e interferon-alfa (α) (IFN), que se usan para el tratamiento de infecciones por VHC crónicas en humanos. La Ribavirina sola no es efectiva para reducir los niveles de ARN viral, tiene toxicidad significativa, y es conocida por inducir anemia. Se ha reportado que la combinación de IFN y ribavirina es efectiva en el manejo de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., et al.

30

5 *Drugs* **2002**, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes a los que se les administra este tratamiento muestran un beneficio persistente. Otras aplicaciones de patente que revelan el uso de análogos nucleósidos para tratar el virus de la hepatitis C incluyen WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425, WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, 10 WO2008/089105 y WO2008/141079, pero tratamientos adicionales para infecciones por VHC aún no están disponibles para los pacientes.

Las curas virológicas de pacientes con infección por VHC son difíciles de lograr debido a la cantidad prodigiosa de producción de virus diaria en los 15 pacientes crónicamente infectados, y la alta mutabilidad espontánea del virus de VHC (Neumann, et al., *Science* **1998**, 282, 103-7; Fukimoto, et al., *Hepatology*, **1996**, 24, 1351-4; Domingo, et al., *Gene*, **1985**, 40, 1-8; Martell, et al., *J. Virol.* **1992**, 66, 3225-9. Los análogos nucleósidos anti-virales experimentales han mostrado inducir mutaciones viables en el virus de VHC 20 tanto *in vivo* como *in vitro* (Migliaccio, et al., *J. Biol. Chem.* **2003**, 926; Carroll, et al., *Antimicrobial Agents Chemotherapy* **2009**, 926; Brown, A. B., *Expert Opin. Investig. Drugs* **2009**, 18, 709-725). Por lo tanto, se necesitan urgentemente fármacos que tengan propiedades antivirales mejoradas, particularmente actividad potenciada contra cepas resistentes del virus; biodisponibilidad oral 25 mejorada; menores efectos secundarios indeseados y vida media efectiva *in vivo* extendida (De Francesco, R. et al. (2003) *Antiviral Research* 58:1-16).

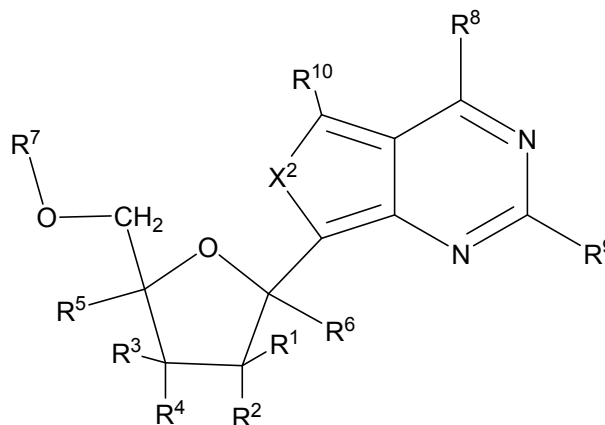
Se han revelado ciertas 7-ribosil-tieno[3,4-d]pirimidinas (Moscow, et al.; *International Journal of Cancer* **1997**, 72, p 184-190; Otter, et al., *Nucleosides & 30 Nucleotides* **1996**, p 793-807; Patil, et al., *J. Heterocyclic Chemistry* **1993**, p 509-515; Patil, et al., *Nucleosides & Nucleotides* **1990**, p 937-956; Rao, et al.; *Tetrahedron Letters* **1988**, p 3537-3540; Hamann, et al., *Collection Symposium Series* **2008**, 10, p 347-349; Hamann, et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, p

5 2321-2326), pero no hay indicación que tales compuestos sean útiles para el tratamiento de infecciones por virus *Flaviviridae*.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención provee compuestos que inhiben virus de la familia *Flaviviridae*. La invención comprende también compuestos que inhiben las polimerasas de ácido nucleico viral, particularmente la ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC (RdRp), en lugar de las polimerasas de ácido nucleico celular. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son
15 útiles para el tratamiento de infecciones por *Flaviviridae* en humanos y otros animales.

En un aspecto, esta invención provee un compuesto de Formula I:



Formula I

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

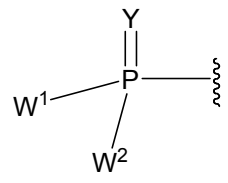
cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 ,
25 CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8),

5 alquilo(C₁–C₈) sustituido, alqueno(C₂–C₈), alqueno(C₂–C₈) sustituido, alquino(C₂–C₈), alquino(C₂–C₈) sustituido, o arilalquilo(C₁–C₈) o cualesquiera dos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ en átomos de carbono adyacentes juntos son–O(CO)O–;

10 cada n es independientemente 0, 1, o 2;

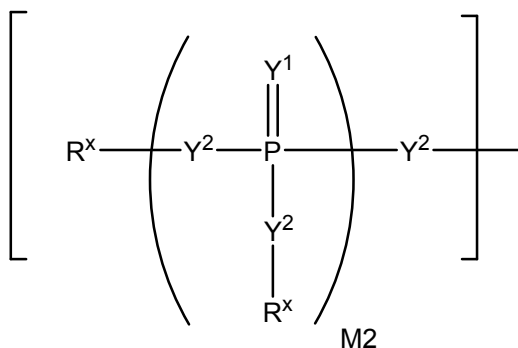
cada R^a es independientemente H, alquilo(C₁–C₈), alqueno(C₂–C₈), alquino(C₂–C₈), arilalquilo(C₁–C₈), carbociclilalquilo(C₄–C₈), –C(=O)R¹¹, –C(=O)OR¹¹, –C(=O)N(R¹¹)₂, –C(=O)SR¹¹, –S(O)R¹¹, –S(O)₂R¹¹, –S(O)(OR¹¹),
 15 –S(O)₂(OR¹¹), o –SO₂N(R¹¹)₂;

R⁷ es H, –C(=O)R¹¹, –C(=O)OR¹¹, –C(=O)N(R¹¹)₂, –C(=O)SR¹¹, –S(O)R¹¹, –S(O)₂R¹¹, –S(O)(OR¹¹), –S(O)₂(OR¹¹), –SO₂N(R¹¹)₂, o



20 cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), o N–NR₂;

W¹ y W², cuando se toman juntos, son –Y³(C(R^y)₂)₃Y³–; o uno de W¹ o W² junto con cualquiera de R³ o R⁴ es –Y³– y el otro de W¹ o W² es la Formula Ia; o
 25 W¹ y W² son cada uno independientemente, un grupo de la Formula Ia:



Formula Ia

en donde:

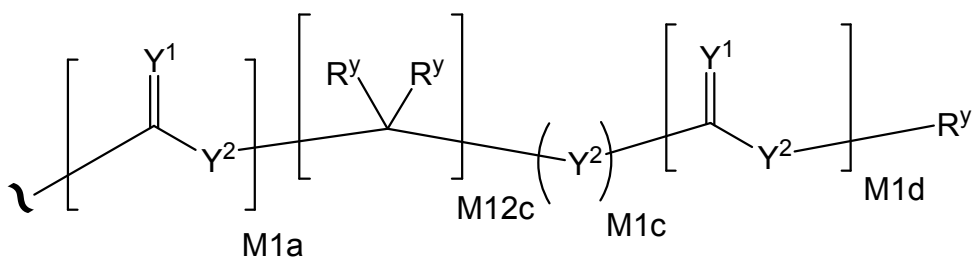
10 cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{OR})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, $\text{N}-\text{NR}_2$, S, S-S, S(O), o $\text{S}(\text{O})_2$;

cada Y^3 es independientemente O, S, o NR;

M2 es 0, 1 o 2;

cada R^x es independientemente R^y o la formula:

15



en donde:

cada M1a, M1c, y M1d es independientemente 0 o 1;

20

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-\text{C}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{C}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{Y}^1)\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $^-\text{N}(\text{R})_3$, $-\text{SR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR})$,

- 5 -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, o W³; o cuando se toman juntos, dos R^y en el mismo átomo de carbono, forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

10

cada R es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido, arilo C₆-C₂₀, arilo C₆-C₂₀ sustituido, heterociclilo C₂-C₂₀, o heterociclilo C₂-C₂₀ sustituido;

15

W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo, en donde W⁵ está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y;

20

cada X² es independientemente O, S, S(O), o S(O)₂;

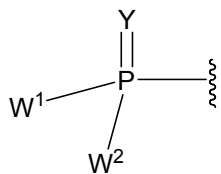
- 25 cada R⁸, R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

- 30 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo(C₁-C₈) o arilalquilo(C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un nitrógeno al cual ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en donde un

- 5 átomo de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede opcionalmente estar reemplazado con -O-, -S- o -NR^a-; y

en donde cada alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) o arilalquilo (C₁-C₈) de cada R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ o R¹² está
 10 independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂ o OR^a; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C₁-C₈) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o -NR^a-;

- 15 siempre que cuando X² es S, cada uno de R⁹ y R¹⁰ es H y R⁸ es NH₂, OH, SH, o SCH₃, entonces al menos uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ o R⁶ es N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alqueno (C₂-C₈), alqueno (C₂-C₈) sustituido, alquino (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) sustituido o arilalquilo (C₁-C₈) o R⁷ es
 20 -C(=O)OR¹¹, -C(=O)N(R¹¹)₂, -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂N(R¹¹)₂, o



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

5 En otro aspecto, la presente invención provee compuestos novedosos de Formula I con actividad contra virus *Flaviviridae* infecciosos. Sin desear estar ligados por la teoría, los compuestos de la invención pueden inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN viral y así inhibir la replicación del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados con un virus humano tal
10 como hepatitis C.

 En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o
15 vehículo farmacéuticamente aceptable.

 En otra realización, la presente solicitud provee un agente farmacéutico de combinación que comprende:

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

 b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos
25 un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC, y otros fármacos para el tratamiento del VHC.

30 En otra realización, la presente solicitud provee un método para inhibir la polimerasa del VHC, que comprende contactar una célula infectada con VHC con una cantidad efectiva de un compuesto de Formula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo

5

En otra realización, la presente solicitud provee un método para inhibir la polimerasa del VHC, que comprende contactar una célula infectada con VHC con una cantidad efectiva de un compuesto de Formula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

En otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar y/o prevenir una enfermedad causada por una infección viral, en donde la infección viral es causada por un virus seleccionado del grupo que consiste de virus del dengue, virus de fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus de encefalitis Japonesa, virus de encefalitis transmitida por garrapatas, virus de Junjin, virus de encefalitis del Valle de Murray, virus de encefalitis de San Luis, virus de fiebre hemorrágica de Omsk, virus de diarrea viral bovina, virus Zika y virus de Hepatitis C; mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; a un sujeto en necesidad del mismo.

En otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar el VHC en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Formula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo.

En otra realización, la presente solicitud provee un método para tratar el VHC en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Formula I; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

5 Otro aspecto de la invención provee un método para el tratamiento o
prevención de los síntomas o efectos de una infección por VHC en un animal
infectado, que comprende administrar a, p.e., tratar, dicho animal con una
composición o formulación de combinación farmacéutica que comprende una
cantidad efectiva de un compuesto de a Formula I, y un segundo compuesto
10 que tiene propiedades anti-VHC.

En otro aspecto, la invención provee también un método para inhibir el
VHC, que comprende administrar a un mamífero infectado con VHC una
cantidad de un compuesto de Formula I, efectivo para inhibir el crecimiento de
15 dichas células infectadas con VHC.

En otro aspecto, la invención provee también procesos e intermediarios
novedosos aquí revelados, que son útiles para preparar los compuestos de
Formula I de la invención.

20

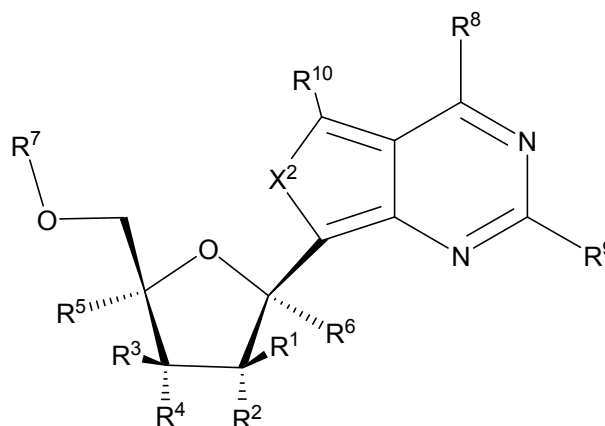
En otros aspectos se proveen métodos novedosos para síntesis,
análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización, y prueba de los
compuestos de esta invención.

25 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES EJEMPLARES**

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la
invención, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción, estructuras y formulas
acompañantes. Aunque la descripción se describirá en conjunto con las
30 realizaciones enumeradas, se entenderá que estas no pretenden limitar la
invención a aquellas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende

- 5 cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden estar incluidos dentro del alcance de la presente invención.

En otro aspecto, los compuestos de Formula I están representados por la Formula II:



Formula II

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo ;
en donde todas las variables se definen como en la Formula I.

- 15 En una realización de Formula II, R¹ es alquilo (C₁–C₈), alquenilo (C₂–C₈) o alquinilo (C₂–C₈). En otra realización, R¹ es alquilo (C₁–C₈). En otra realización, R¹ es metilo, etenilo, o etinilo. En una realización preferida, R¹ es metilo. En otra realización preferida, R¹ es H.
- 20 En una realización de Formula II, R² es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁–C₈), alquilo (C₁–C₈) sustituido, alquenilo (C₂–C₈), alquenilo (C₂–C₈) sustituido, alquinilo (C₂–C₈), o alquinilo (C₂–C₈) sustituido. En otro aspecto de esta realización, R¹ es H. En otro aspecto de esta realización, R¹ es alquilo (C₁–C₈), alquenilo (C₂–C₈) o alquinilo (C₂–C₈). En otro aspecto de esta realización, R¹ es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta
- 25

5 realización, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a o halógeno. En otro aspecto de esta realización R^2 es H, OH, NH_2 , N_3 , CN, o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o F y R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En un aspecto preferido de esta realización, R^2 es OH
 10 y R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OR^a y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es OR^a , R^1 es H y al menos uno de R^3 , R^5 , o R^6 no es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es F. En otro aspecto preferido de esta realización, R^2 es F y R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización,
 15 R^2 es OR^a y R^1 es metilo. En un aspecto particularmente preferido de esta realización, R^2 es OH y R^1 es metilo.

En una realización de Formula II, R^3 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro
 20 aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H o F. En un aspecto preferido de esta realización, R^3 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es
 25 alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a o F y R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H, R^2 es OR^a y R^1 es metilo. En otra realización, R^3 es H, R^2 es OH y R^1 es metilo. En otra realización, R^3 y R^1 son H y R^2 es OR^a . En otra realización, R^3 y R^1 son H, R^2 es OR^a y al menos uno de
 30 R^5 o R^6 no es H.

5 En una realización de Formula II, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En un aspecto preferido de esta

10 realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno, R^1 es H y al menos uno de R^5 o R^6 no es H. En otro

15 aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o halógeno, R^3 es H y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F y R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta realización R^4 es OR^a , R^2 es OR^a o F, R^3 es H y R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto preferido de esta

20 realización, R^4 y R^2 son, independientemente, OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente OR^a , R^3 es H y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a y el otro de R^4 o R^2 es OH. En otro aspecto preferido de esta

25 realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a en donde R^a no es H y el otro de R^4 o R^2 es OH, R^3 es H, y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son OH, R^3 es H, y R^1 es metilo. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son OR^a , R^3 es H, y R^1 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son OH, R^3 es H, y R^1 es H.

30 En otra realización de Formula II, R^4 y R^2 , tomados juntos son $-O(CO)O-$. En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro

- 5 aspecto de esta realización, R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 es H y R^1 es metilo.

En una realización de Formula II, R^5 y R^6 son, independientemente, H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) y R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es H y R^5 es H, N_3 , CN, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es H, R^5 es H, N_3 , CN, metilo, etenilo o etinilo, R^4 es OR^a , y R^3 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H, R^5 es H o N_3 , R^4 es OR^a , R^3 es H, y R^2 es F o OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es H, R^5 es H o N_3 , R^4 es OR^a , R^3 es H, R^2 es OR^a y R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 , R^5 , y R^6 son H, R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a , y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 , R^5 , y R^6 son H, R^2 y R^4 son OH, y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^3 , R^5 , y R^6 son H, R^2 y R^4 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$, y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización R^1 , R^3 y R^6 son H, R^2 y R^4 son independientemente OR^a y R^5 es N_3 .

En una realización de Formula II, R^6 es halógeno, OR^a , N_3 , CN, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^1 es alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , CN,

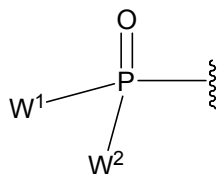
5 metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , CN, metilo, etenilo, o etinilo y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , CN, metilo, etenilo, o etinilo y R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , CN, metilo, etenilo, o etinilo y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a o CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a o CN y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a o CN y R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a o CN y R^1 es metilo.

En una realización de Formula II, R^2 y R^4 son ambos OR^a y al menos uno de R^1 , R^3 , R^5 , o R^6 no es H. En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a y R^1 es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a y R^3 es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a y R^5 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^2 y R^4 son ambos OR^a y R^6 es OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-C_8).

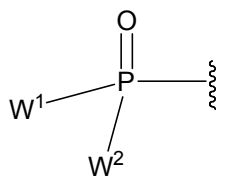
En otra realización de Formula II, cada uno de R^1 y R^2 es H y uno de R^3 o R^4 es OR^a y el otro de R^3 o R^4 es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo

- 5 (C₂-C₈) sustituido o arilalquilo (C₁-C₈) o uno de R⁵ o R⁶ no es H. En otra realización, ambos R¹ y R² son H, uno de R³ o R⁴ es OR^a y el otro de R³ o R⁴ es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o arilalquilo (C₁-C₈). En otra realización, ambos R¹ y R² son H, uno de R³ o R⁴ es OR^a y uno de R⁵ o R⁶ es OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquenilo (C₂-C₈) sustituido, alquinilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) sustituido o arilalquilo (C₁-C₈).
- 10

- En una realización de Formula II, R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)SR¹¹ o
- 15



. En un aspecto preferido de esta realización, R⁷ es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁷ es -C(=O)R¹¹. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁷ es -C(=O)R¹¹ en donde R¹¹ es alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto preferido de esta realización, R⁷ es



20

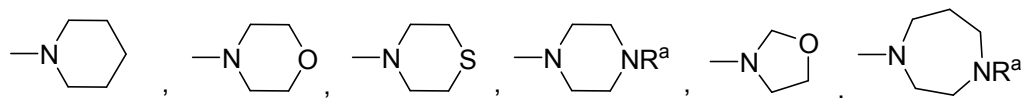
- En una realización de Formula II, X² es O o S. En otro aspecto de esta realización, X² es S. En otro aspecto de esta realización, R¹⁰ es H, halógeno, o CN. En otro aspecto de esta realización, R¹⁰ es H o F. En otro aspecto de esta realización, R¹⁰ es H. En otro aspecto de esta realización, X² es S y R¹⁰ es H, halógeno, o CN. En otro aspecto de esta realización, X² es S y R¹⁰ es H o F. En otro aspecto de esta realización, X² es S y R¹⁰ es H.
- 25

5

En otra realización de Formula II, cada R^8 o R^9 es, independientemente, H, halo, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de esta
 10 realización, cada R^8 o R^9 es, independientemente, H, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} . En un aspecto preferido de esta realización cada R^8 o R^9 es, independientemente, H, $NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} , en donde R^{11} y R^{12} son H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 es NH_2 y R^9 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^8 y R^9 son NH_2 . En otro aspecto
 15 preferido de esta realización, R^8 es OH y R^9 es NH_2 .

En una realización de Formula II, R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,
 20 $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8).

En otra realización de Formula II, R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al cual ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico
 25 puede ser remplazado opcionalmente con -O-, -S- o $-NR^a$ -. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, la mitad $-NR^{11}R^{12}$ puede estar representada por los heterociclos:



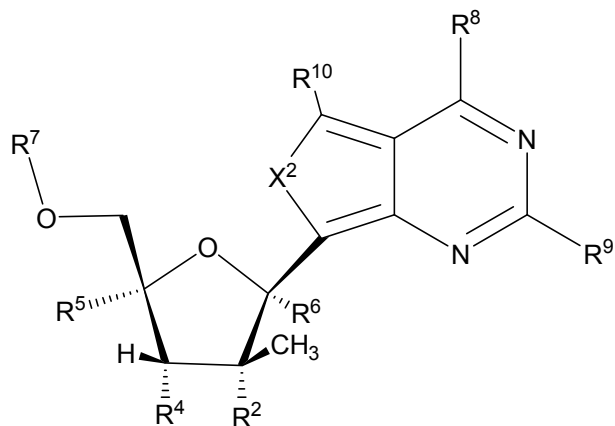
y similares.

30

5 En otra realización de Formula II, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a , R^{11} o R^{12} es, independientemente, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8), en donde dicho alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más halo, hidroxí, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a . Por lo tanto, 10 manera de ejemplo y no limitación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} podrían representar mitades tales como $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ y similares.

En otra realización de Formula II, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a , R^{11} o R^{12} es 15 alquilo (C_1-C_8) en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) pueden estar opcionalmente reemplazados con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} podrían representar mitades tales como $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ y 20 similares.

En otra realización, los compuestos de Formula I están representados por la Formula III:



Formula III

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo ;

5 en donde todas las variables restantes están definidas como para la Formula I.

En una realización de Formula III, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8),
 10 alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), o alquinilo (C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto de esta realización, R^2 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a o halógeno. En otro aspecto de esta realización R^2 es H, OH, NH_2 , N_3 , CN, o halógeno. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OR^a o F. En otro aspecto de esta realización, R^2 es OH o F. En otro aspecto de esta realización, R^2 es F.

15 En una realización de Formula III, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En un aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a . En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 es OR^a y R^2 es OR^a o F. En otro aspecto preferido de esta
 20 realización, R^4 es OR^a y R^2 es F. En otro aspecto preferido de esta realización, R^4 y R^2 son, independientemente OR^a . En otro aspecto preferido de esta realización, uno de R^4 o R^2 es OR^a y el otro de R^4 o R^2 es OH. En otro aspecto preferido de esta realización cada uno de R^4 y R^2 es OH.

25 En otra realización de Formula III, R^4 y R^2 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$.

En una realización de Formula III, R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro
 30 aspecto de esta realización, R^5 es H, N_3 , CN, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^5 es H, N_3 , CN, metilo, etenilo o etinilo y R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^5 es

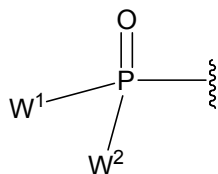
5 H o N₃, R⁴ es OR^a y R² es F. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H o N₃, R⁴ es OR^a y R² es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H, R⁴ es OR^a y R² es F. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H y R² y R⁴ son, independientemente, OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H y R² y R⁴ son OH. En otro aspecto de esta realización, R⁵ es H y R² y R⁴, tomados
10 juntos, son -O(CO)O-.

En una realización de Formula III, R⁶ es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈). En otro aspecto de esta realización, R⁶ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es
15 OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es CN. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es H y R⁴ es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es H, R⁴ es OR^a y R² es F. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es H, R⁴ es OR^a y R² es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a, R⁴ es OR^a y R² es F. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a y R² y R⁴ son,
20 independientemente, OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a y R² y R⁴ son OH. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a y R² y R⁴, tomados juntos, son -O(CO)O-. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es CN, R⁴ es OR^a y R² es F. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es CN y R² y R⁴ son, independientemente, OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es CN
25 y R² y R⁴ son OH. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es CN y R² y R⁴, tomados juntos, son -O(CO)O-.

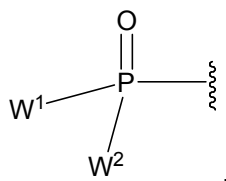
En una realización de Formula III, R⁵ es H y R⁶ es H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, SR^a, halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) o alquinilo (C₂-C₈). En
30 otro aspecto de esta realización, R⁶ es H. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es CN. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es H y R⁴ es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es H, R⁴ es OR^a y R² es F. En otro aspecto de esta realización, R⁶ es H, R⁴ es

- 5 OR^a y R^2 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a , R^4 es OR^a y R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a y R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a y R^2 y R^4 son OH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a y R^2 y R^4 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN,
- 10 R^4 es OR^a y R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN y R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN y R^2 y R^4 son OH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN y R^2 y R^4 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$.

- 15 En una realización de Formula III, R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)SR^{11}$ o



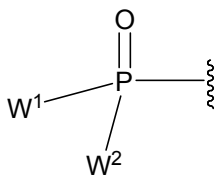
- . En un aspecto preferido de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ en donde R^{11} es alquilo (C_1-C_8).
- 20 En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es



- En una realización de Formula III, X^2 es O o S. En otro aspecto de esta realización, X^2 es S. En otro aspecto de esta realización, R^{10} es H, halógeno, o
- 25 CN. En otro aspecto de esta realización, R^{10} es H o F. En otro aspecto de esta realización, R^{10} es H. En otro aspecto de esta realización, X^2 es S y R^{10} es H,

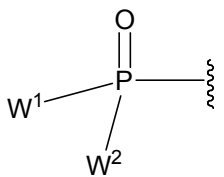
- 5 halógeno, o CN. En otro aspecto de esta realización, X^2 es S y R^{10} es H o F. En otro aspecto de esta realización, X^2 es S y R^{10} es H.

- En una realización de Formula III, X^2 es S, R^4 es OR^a , R^5 es H y R^6 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H y R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H y R^2 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a y R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a y R^2 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a y R^2 es OH. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN y R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN y R^2 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN y cada R^2 y R^4 es OH. En un aspecto preferido de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ en donde R^{11} es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es

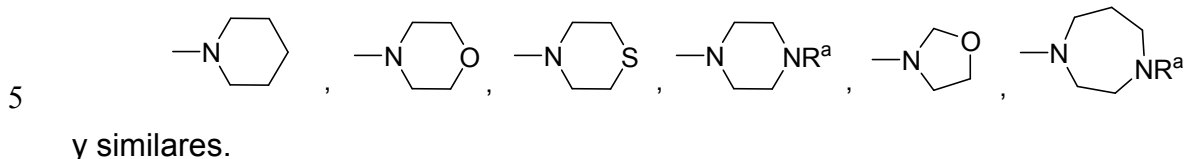


- En una realización de Formula III, X^2 es S, R^2 y R^4 , tomados juntos, son $-O(CO)O-$, R^5 es H y R^6 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En un aspecto preferido de esta realización, R^7 es H. En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es

- 5 -C(=O)R¹¹. En otro aspecto preferido de esta realización, R⁷ es -C(=O)R¹¹ en donde R¹¹ es alquilo (C₁-C₈). En otro aspecto preferido de esta realización, R⁷ es



- 10 En otra realización de Formula III, cada R⁸ o R⁹ es, independientemente, H, halo, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹. En otra realización, cada R⁸ o R⁹ es, independientemente, H, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹. En una
- 15 realización preferida, cada R⁸ o R⁹ es, independientemente, H, NR¹¹R¹², OR¹¹ o SR¹¹, en donde R¹¹ y R¹² son H. En otra realización preferida, R⁸ es NH₂ y R⁹ es H. En otra realización preferida, R⁸ y R⁹ son NH₂. En otra realización preferida, R⁸ es OH y R⁹ es NH₂.
- 20 En una realización de Formula III, R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclilalquilo (C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C₁-C₈), -S(O)_nalquilo (C₁-C₈) o arilalquilo(C₁-C₈). En otra
- 25 realización, R¹¹ y R¹² tomados junto con un nitrógeno al cual ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde un átomo cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o -NR^a-. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, la mitad -NR¹¹R¹² puede estar representada por los heterociclos:

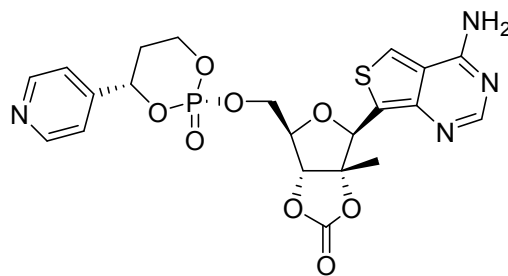
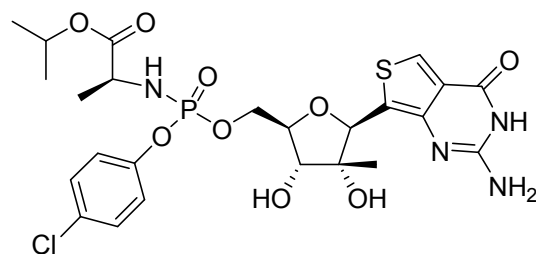
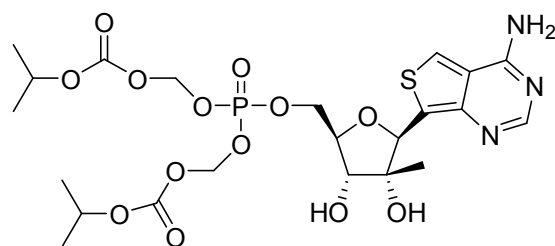
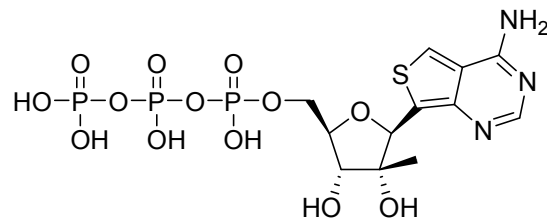
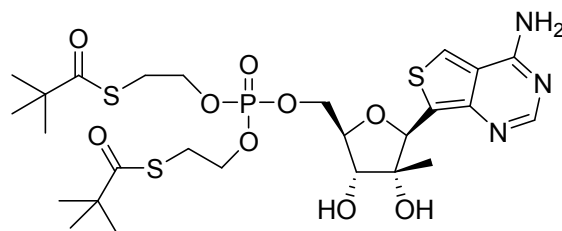
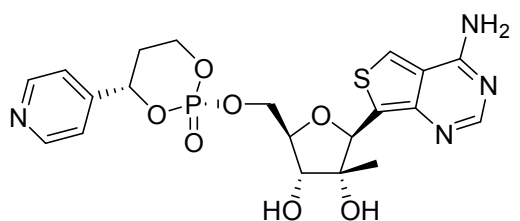
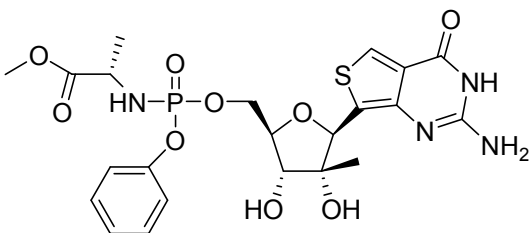
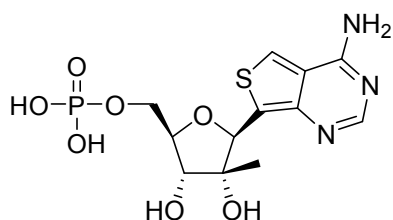
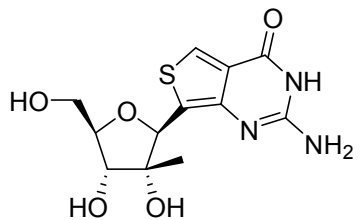
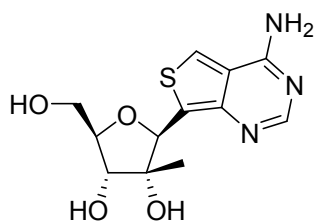


En otra realización de Formula III, R^2 , R^4 , R^5 , R^a , R^{11} o R^{12} es, independientemente, alquilo (C_1 - C_8), alquenilo (C_2 - C_8), alquinilo (C_2 - C_8) o arilalquilo (C_1 - C_8), en donde dicho alquilo (C_1 - C_8), alquenilo (C_2 - C_8), alquinilo (C_2 - C_8) o arilalquilo (C_1 - C_8) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a . Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, R^2 , R^4 , R^5 , R^a , R^{11} o R^{12} podrían representar mitades tales como $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ y similares.

En otra realización de Formula III, R^2 , R^4 , R^5 , R^a , R^{11} o R^{12} es alquilo (C_1 - C_8) en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1 - C_8) puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a$. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, R^2 , R^4 , R^5 , R^a , R^{11} o R^{12} podrían representar mitades tales como $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ y similares.

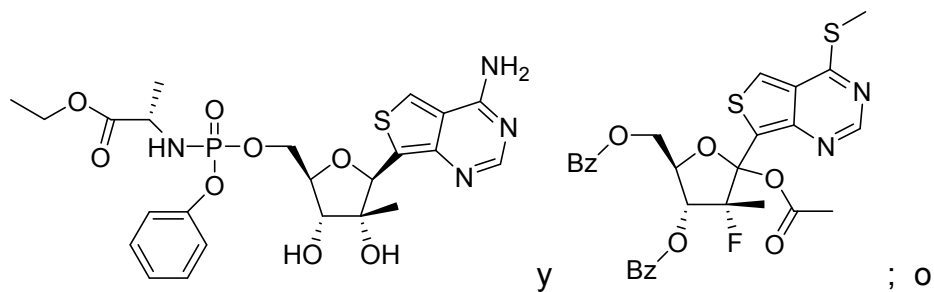
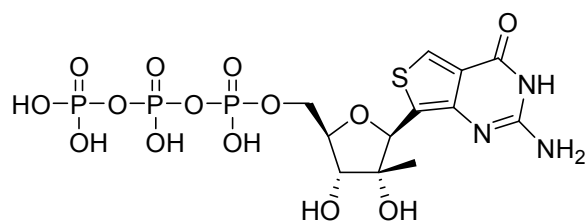
En otra realización, la Formula I-III es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de

5



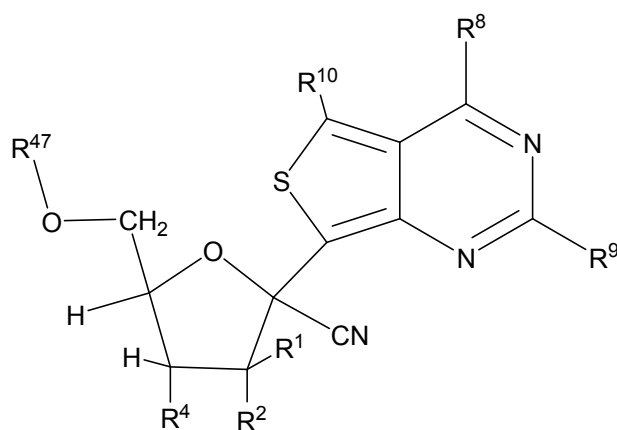


5



una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

Se provee un método para preparar un compuesto representado por la
 10 Formula IV:



Formula IV

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

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

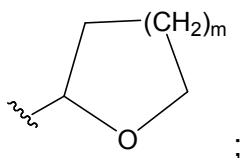
cada R^2 o R^4 es independientemente H, F u OR^{44} ;

10

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

15

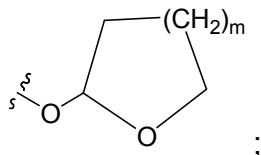
cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



o cualesquiera dos de R^{44} o R^{47} cuando se toman juntos son $-C(R^{59})_2-$,

20 $-C(O)-$ o $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

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



25

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

5 heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo C_7-C_{20} o arilalquilo C_7-C_{20} sustituido;

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

10

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

15

cada X^{42} es O o CH_2 ;

cada m es 1 o 2;

20

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

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

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,

30

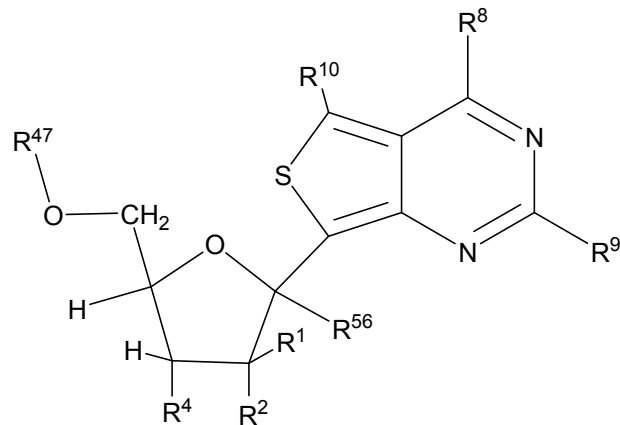
$-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8) o $Si(R^3)_3$; o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al cual ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde un átomo cualquiera de dicho

- 5 anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; o R^{11} y R^{12} tomados juntos son $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

en donde cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} o R^{12} está,
 10 independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxí, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$;

15 dicho método comprende:

(a) proveer un compuesto de Formula V



Formula V

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

20

(b) tratar el compuesto de Formula V con un reactivo de cianuro y un ácido de Lewis;

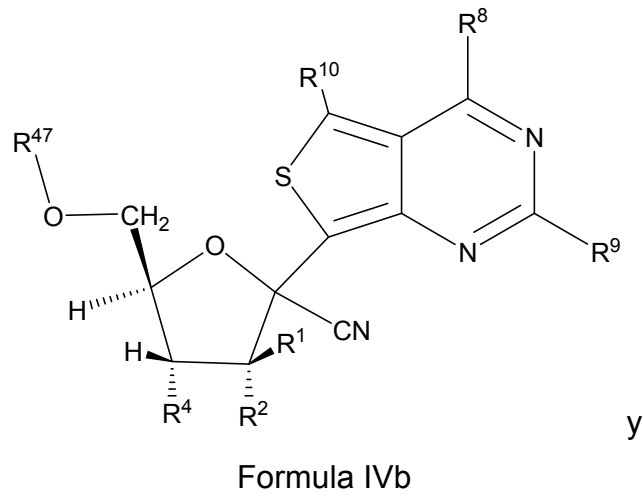
por medio de lo cual se forma el compuesto de Formula IV.

25

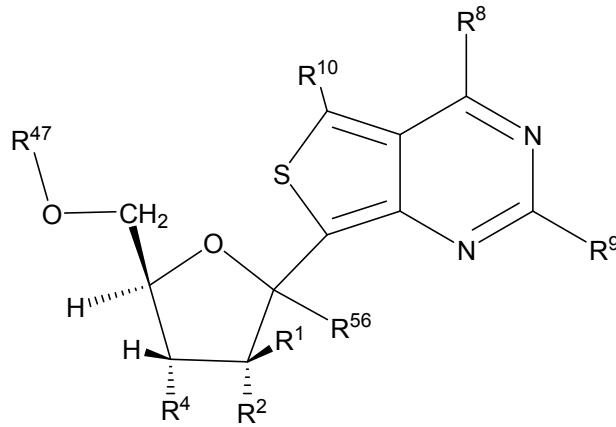
5 Los compuestos de Formula IV son útiles para la preparación de los compuestos anti-virales de Formula I.

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

10



el compuesto de Formula V es Formula Vb:



15

5 Típicamente, el método para preparar los compuestos de Formula IVb a partir de la Formula Vb se realizó en un solvente aprótico adecuado a aproximadamente -78 a 80 °C por cerca de 10 minutos a 24 horas. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen CH₂Cl₂, acetonitrilo, CH₂ClCH₂Cl u otros solventes de halocarbono. Más típicamente, el método se
10 realiza de aproximadamente -10 a aproximadamente 65 °C por cerca de 10 minutos a 4 horas. La relación molar del compuesto de Formula Vb a reactivo de cianuro es de aproximadamente 1:1 a 1:10, más típicamente aproximadamente 1:2 a 1:6. La relación molar del compuesto de Formula Vb a ácido de Lewis es de aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:10, más
15 típicamente de aproximadamente 1:0.7 a aproximadamente 1:6.

Reactivos de cianuro típicos, pero no limitantes comprenden (R⁴³)₃SiCN, R⁴⁵C(O)CN, y R⁴³C(O)CN, en donde R⁴³ y R⁴⁵ son definidos anteriormente. Un reactivo de cianuro típico es (CH₃)₃SiCN. Otro reactivo de cianuro preferido es
20 R⁴³C(O)CN, en donde R⁴³ es alcoxi (C₁-C₈) o alcoxi (C₁-C₈) sustituido.

La conversión de los compuestos de Formula Vb a un compuesto de Formula IVb es promovida por los ácidos de Lewis. Muchos ácidos de Lewis pueden promover esta conversión incluyendo muchos que están disponibles
25 comercialmente. Ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis que comprenden boro, que son adecuados para promover esta conversión son eteratos de trifluoruro de boro de metilo, etilo, propilo, y butil éteres; trifluoruro de boro-*ter*-butil metil eterato; trifluoruro de boro y complejo trifluoruro de boro sulfuro de metilo. Ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis que comprenden grupos
30 trialquilsililo que son adecuados para promover esta conversión son trimetilsilil trifluorometanosulfonato, otros trimetilsilil polifluoroalquilsulfonatos, *ter*-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato y trietilsilil trifluorometanosulfonato. Ejemplos adicionales no limitantes de ácidos de Lewis adecuados para

5 promover esta conversión son TiCl_4 , AlCl_3 , ZnCl_2 , ZnI_2 , SnCl_4 , InCl_3 ,
 $\text{Sc}(\text{trifluorometanosulfonato})_3$, trifluorometanosulfonato de plata,
 trifluorometanosulfonato de zinc, trifluorometanosulfonato de magnesio, triflato
 de talio, trifluorometanosulfonato de lantano, trifluorometanosulfonato de
 indio(III), trifluorometanosulfonato de cerio(IV), trifluorometanosulfonato de
10 erbio(III), trifluorometanosulfonato de gadolinio(III), trifluorometanosulfonato de
 lutenio(III), trifluorometanosulfonato de neodimio(III), trifluorometanosulfonato
 de praseodimio(III), trifluorometanosulfonato de samario(III),
 trifluorometanosulfonato de terbio(III), trifluorometanosulfonato de disprosio(III),
 trifluorometanosulfonato de europio, trifluorometanosulfonato de holmio(III),
15 trifluorometanosulfonato de tulio(III), trifluorometanosulfonato de itrio (III), sal de
 níquel del ácido trifluorometanosulfónico, trifluorometanosulfonato de hafnio,
 trifluorometanosulfonato de bismuto(III), trifluorometanosulfonato de galio(III),
 trifluorometanosulfonato de cerio(III), trifluorometanosulfonato de iterbio(III),
 trifluorometanosulfonato de telurio(IV), trifluorometanosulfonato de zirconio(IV),
20 trifluorometanosulfonato de bismuto, trifluorometanosulfonato de hierro(II),
 $\text{Sn}(\text{trifluorometanosulfonato})_2$, InBr_3 , AuCl_3 , arcillas de montmorilita,
 $\text{Cu}(\text{trifluorometanosulfonato})_2$, vanadil trifluorometanosulfonato, y complejos
 salen de Ti y Vn (Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771). En una realización
 preferida, el ácido de Lewis es trimetilsilil trifluorometanosulfonato. En otra
25 realización preferida, el ácido de Lewis es trimetilsilil trifluorometanosulfonato y
 el rendimiento del compuesto de Formula IVb es 50% o mayor. En otra
 realización preferida, el ácido de Lewis es trimetilsilil trifluorometanosulfonato y
 el rendimiento del compuesto de Formula IVb es 70% o mayor. En otra
 realización preferida, el ácido de Lewis es trimetilsilil trifluorometanosulfonato y
30 el rendimiento del compuesto de Formula IVb es 90% o mayor.

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

- (a) R^1 es H. R^1 es CH_3 .
- 10 (b) R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .
- (c) R^9 es H. R^9 es $NR^{11}R^{12}$. R^9 es SR^{11} .
- (d) R^2 es OR^{44} . R^2 es F. Cada R^4 y R^2 es independientemente OR^{44} . R^2 es OR^{44} y R^2 es F. R^4 es OR^{44} , R^2 es F y R^{44} es $C(O)R^{45}$. R^4 es OR^{44} , R^{2b} es F y R^{44} es $C(O)R^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en
- 15 donde R^{44} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es independientemente $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. Cada R^4 y R^2 es OR^{44}
- 20 en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y cada R^{46} es independientemente fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(R^{59})_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son
- 25 $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^4 es OR^{44} en donde R^{44} es $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F. R^4 es H.

- (e) R^{47} es $C(O)R^{45}$. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. R^{47} es
- 30 $C(R^{45})_2R^{46}$ y cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_3$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 . R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2H-piran-2-ilo. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ en donde cada

- 5 R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es tetrahydro-2H-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $C(O)R^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahydro-2H-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $C(O)R^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $C(O)R^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F.
- 30 (f) El reactivo de cianuro es $(R^{43})_3SiCN$. El reactivo de cianuro es $(CH_3)_3SiCN$. El reactivo de cianuro es $R^{45}C(O)CN$. El reactivo de cianuro es $R^{43}C(O)CN$. El reactivo de cianuro es $R^{43}C(O)CN$ en donde R^{43} es alcoxi (C_1-C_8) o alcoxi (C_1-C_8) sustituido.

5

(g) El ácido de Lewis comprende boro. El ácido de Lewis comprende BF_3 o BCl_3 . El ácido de Lewis es $\text{BF}_3\text{-O(R}^{53})_2$, $\text{BF}_3\text{-S(R}^{53})_2$, $\text{BCl}_3\text{-O(R}^{53})_2$ o $\text{BCl}_3\text{-S(R}^{53})_2$ en donde cada R^{53} es independientemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) sustituido, alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$) sustituido, alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$) sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido, heterociclilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, heterociclilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ sustituido, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{20}$, o arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ sustituido; en donde cada alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$) o arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) de cada R^{53} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y en donde uno o más de

10 los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) está opcionalmente reemplazado con -O- o $\text{-S(O)}_n\text{-}$; o dos R^{53} cuando se toman juntos con el oxígeno al cual se unen ambos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde un átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O- o $\text{-S(O)}_n\text{-}$. El ácido de Lewis

15 es $\text{BF}_3\text{-O(R}^{53})_2$ y R^{53} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$). El ácido de Lewis comprende $\text{R}^{57}\text{S(O)}_2\text{OSi(R}^{43})_3$ en donde R^{57} está sustituido con dos o más halógenos y es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) sustituido. El ácido de Lewis es $\text{R}^{57}\text{S(O)}_2\text{OSi(CH}_3)_3$ y R^{57} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) sustituido con tres o más flúor. El ácido de Lewis es trimetilsililtriflato. El ácido de Lewis comprende un metal de

20 transición o sal del mismo. El ácido de Lewis comprende titanio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende TiCl_4 . El ácido de Lewis comprende un lantánido o sal del mismo. El ácido de Lewis comprende escandio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende vanadio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende estaño o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende

25 SnCl_4 . El ácido de Lewis comprende zinc o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende ZnCl_2 . El ácido de Lewis comprende samario o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende níquel o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende cobre o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende

30

5 aluminio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende oro o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de zinc. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de indio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de escandio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de itrio(III).

10

En otra realización del método para preparar un compuesto de Formula IVb, R^{16} de Formula Vb es $-OC(O)R^{58}$ o $-OC(O)OR^{58}$. Aspectos independientes adicionales de esta realización son:

- 15 (a) R^1 es H. R^1 es CH_3 .
 (b) R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .
 (c) R^9 es H. R^9 es $NR^{11}R^{12}$. R^9 es SR^{11} .
 (d) R^2 es OR^{44} . R^2 es F. Cada R^4 y R^2 es independientemente OR^{44} .
 R^2 es OR^{44} y R^2 es F. R^4 es OR^{44} , R^2 es F y R^{44} es $C(O)R^{45}$. R^4 es OR^{44} , R^{2b}
 20 es F y R^{44} es $C(O)R^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es independientemente $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2
 25 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y cada R^{46} es independientemente fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(R^{59})_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^4 es OR^{44} en donde R^{44} es $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F. R^4 es H.
- 30

5 (e) R^{47} es $C(O)R^{45}$. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido.
 R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. R^{47} es
 $C(R^{45})_2R^{46}$ y cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido.
 R^{47} es $Si(R^{43})_3$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 . R^{47} es
 $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo
 10 sustituido. R^{47} es tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ en donde cada
 R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es
 OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_3$ y
 cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47}
 es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en
 15 donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en
 donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2
 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es tetrahidro-
 2*H*-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son
 $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $C(O)R^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44}
 20 tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es
 independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde
 los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo
 sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44}
 tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es
 25 $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde
 los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo
 sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente
 fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados
 juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es
 30 tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados
 juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $C(O)R^{45}$
 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en

- 5 donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $C(O)R^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F.

- (f) El reactivo de cianuro es $(R^{43})_3SiCN$. El reactivo de cianuro es $(CH_3)_3SiCN$. El reactivo de cianuro es $R^{45}C(O)CN$. El reactivo de cianuro es $R^{43}C(O)CN$. El reactivo de cianuro es $R^{43}C(O)CN$ en donde R^{43} es alcoxi (C_1-C_8) o alcoxi (C_1-C_8) sustituido.
- 10

- (g) El ácido de Lewis comprende boro. El ácido de Lewis comprende BF_3 o BCl_3 . El ácido de Lewis es $BF_3-O(R^{53})_2$, $BF_3-S(R^{53})_2$, $BCl_3-O(R^{53})_2$ o $BCl_3-S(R^{53})_2$ en donde cada R^{53} es independientemente alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo C_7-C_{20} , o arilalquilo C_7-C_{20} sustituido; en donde cada alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^{53} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente reemplazado con $-O-$ o $-S(O)_n-$; o dos R^{53} cuando se toman juntos con el oxígeno al cual ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde un átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$ o $-S(O)_n-$. El ácido de Lewis es $BF_3-O(R^{53})_2$ y R^{53} es alquilo (C_1-C_8). El ácido de Lewis comprende $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$ en donde R^{57} está sustituido con dos o más halógenos y es alquilo (C_1-C_8) o alquilo (C_1-C_8) sustituido. El ácido de Lewis es $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$ y R^{57} es alquilo (C_1-C_8) sustituido con tres o más flúor. El ácido de Lewis es trimetilsililtriflato. El ácido de Lewis comprende un metal de transición o sal del mismo. El ácido de Lewis comprende titanio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende $TiCl_4$. El ácido de Lewis comprende un
- 15
- 20
- 25
- 30

5 lantánido o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende escandio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende vanadio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende estaño o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende SnCl_4 . El ácido de Lewis comprende zinc o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende ZnCl_2 . El ácido de Lewis comprende samario o una
 10 sal del mismo. El ácido de Lewis comprende níquel o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende cobre o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende aluminio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende oro o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de zinc. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de indio(III). El
 15 ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de escandio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de itrio(III).

(i) R^{58} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o aquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) sustituido. R^{58} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$). R^{58} es metilo.

20

Se provee un método para preparar un compuesto de Formula Vb en donde R^{56} es $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{58}$ u $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{58}$,

el método comprende:

25

(c) proveer un compuesto de Formula Vb en donde R^{56} es OH; y

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

30

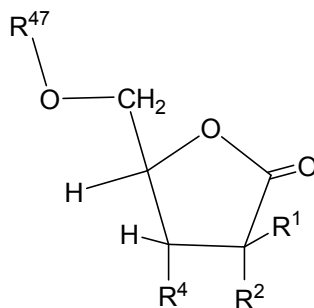
formando así un compuesto de Formula Vb en donde R^{56} es $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{58}$ o $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{58}$.

5 En una realización del método para preparar un compuesto de Formula Vb en donde R^{56} es $-OC(O)R^{58}$ o $OC(O)OR^{58}$, la relación molar del compuesto de Formula Vb en donde R^{56} es OH a $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:6.5. Típicamente, el compuesto de Formula Vb en donde R^{56} es OH es tratado con $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ en un solvente aprótico tal como, pero sin limitarse a, piridina, THF o éter de aproximadamente -30 a aproximadamente 125 °C por cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas. En un aspecto de esta realización, Y es halógeno. En otro aspecto de esta realización, Y es Cl. En otro aspecto de esta realización, Y es ciano. En otro aspecto de esta realización, Y es imidazol-1-ilo. En otro aspecto de esta realización, Y es pirazol-1-ilo. En otro aspecto de esta realización, Y es $-O-C(O)R^{58}$. En otro aspecto de esta realización, Y es $-O-C(O)OR^{58}$. En otro aspecto de esta realización, R^{58} es alquilo C_1-C_6 . En otro aspecto de esta realización, R^{58} es CH_3 . En otro aspecto de esta realización, R^{58} es alquilo C_1-C_6 y Y es $-O-C(O)R^{58}$. En otro aspecto de esta realización, R^{58} es CH_3 y Y es $-O-C(O)R^{58}$.

25 La reacción del compuesto de Formula Vb en donde R^{56} es OH con $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ puede ser catalizada o acelerada en presencia de una base adecuada. Ejemplos no limitantes de bases adecuadas incluyen trietilamina, di-isopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, DBU, NaH y KH. La relación molar de $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ a base es típicamente de aproximadamente 1:1 a 1:4.

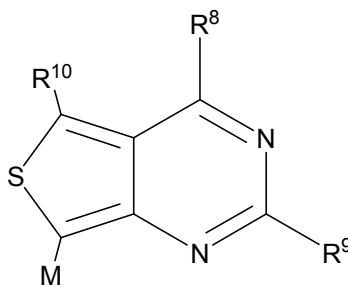
30 Se provee un método para preparar un compuesto de Formula V en donde R^{56} es OH,
 el método comprende:

5 (e) proveer un compuesto de Formula VI:



Formula VI

10 (f) tratar el compuesto de Formula VI con un compuesto organometálico de Formula VII:



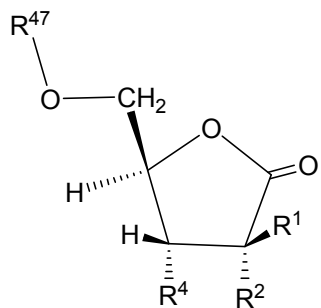
Formula VII

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

formando así un compuesto de Formula V en donde R^{56} es OH.

15

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



Formula VIb

Aspectos independientes adicionales de esta realización son:

- 10 (a) R^1 es H. R^1 es CH_3 .
 (b) R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .
 (c) R^9 es H. R^9 es $NR^{11}R^{12}$. R^9 es SR^{11} .
 (d) R^2 es OR^{44} . R^2 es F. Cada R^4 y R^2 es independientemente OR^{44} .
 R^2 es OR^{44} y R^2 es F. R^4 es OR^{44} , R^2 es F y R^{44} es $C(O)R^{45}$. R^4 es OR^{44} , R^{2b}
 15 es F y R^{44} es $C(O)R^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en
 donde R^{44} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en
 donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46}
 es fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es
 independientemente $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2
 20 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. Cada R^4 y R^2 es OR^{44}
 en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y cada R^{46} es independientemente fenilo
 sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son
 $-C(R^{59})_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son
 $-C(CH_3)_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son
 $-CH(R^{59})-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son
 25 $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^4 es OR^{44} en donde R^{44}
 es $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F. R^4 es H.

- 5 (e) R^{47} es $C(O)R^{45}$. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_3$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 . R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido.
- 10 R^{47} es tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$.
- 15 R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $C(O)R^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$.
- 20 R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido.
- 25 R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido.
- 30 R^{47} es $C(O)R^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en

- 5 donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $C(O)R^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F.

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

- (a) R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .
- (b) R^9 es H. R^9 es $NR^{11}R^{12}$. R^9 es SR^{11} .
- (c) Cada R^{11} o R^{12} es independientemente alquilo (C_1 - C_8), $-C(=O)$ alquilo (C_1 - C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1 - C_8), arilalquilo(C_1 - C_8) o $Si(R^{43})_3$; o R^{11} y R^{12} tomados
15 junto con un nitrógeno al cual ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; o R^{11} y R^{12} tomados juntos son $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Cada R^{11} o R^{12} es independientemente alquilo (C_1 - C_8). Cada R^{11} o R^{12} es independientemente $Si(R^{43})_3$. Cada R^{11} o R^{12} es
20 independientemente $Si(R^{43})_3$ en donde al menos dos de R^{43} son CH_3 o fenilo. Cada R^{11} o R^{12} es independientemente $Si(CH_3)_3$. Cada R^{11} y R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ se selecciona independientemente de $Si(R^{43})_3$ o R^{11} y R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ tomados juntos son $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Cada R^{11} y R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ se selecciona independientemente de $Si(R^{43})_3$ o R^{11} y R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ tomados juntos son
25 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; y cada R^{43} es metilo.

- (d) M es MgX^3 . M es Li.

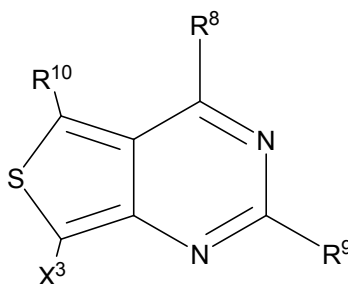
Típicamente, el método para preparar un compuesto de Formula Vb en
30 donde R^{56} es OH se lleva a cabo en un solvente aprótico adecuado de aproximadamente -100 a aproximadamente 50 °C por cerca de 5 minutos a 24 horas. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter. Más típicamente, el solvente adecuado es THF y la

- 5 temperatura preferida es aproximadamente -78 a 0 °C. La relación molar del compuesto de Formula VII al compuesto de Formula VIb es de aproximadamente 1:2 a 2:1; preferiblemente aproximadamente 1:1.

Se provee un método para preparar un compuesto de Formula VII en
 10 donde M es MgX^3 o Li y X^3 es halógeno,

el método comprende:

(g) proveer un compuesto de Formula VIII:



15

Formula VIII

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

- (h) tratar el compuesto de Formula VIII con un reactivo organometálico
 20 que comprende un compuesto de organomagnesio u organolitio;
 formando así un compuesto de Formula VII.

En otra realización, el método para preparar un compuesto de Formula VII a partir de un compuesto de Formula VIII comprende los siguientes
 25 aspectos independientes.

(a) R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .

(b) R^9 es H. R^9 es $NR^{11}R^{12}$. R^9 es SR^{11} .

5 (c) Cada R^{11} o R^{12} es independientemente alquilo (C_1-C_8), $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8) o $Si(R^{43})_3$; o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al cual ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros; o R^{11} y R^{12} tomados juntos son $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Cada R^{11} o R^{12} es independientemente alquilo
 10 (C_1-C_8). Cada R^{11} o R^{12} es independientemente $Si(R^{43})_3$. Cada R^{11} o R^{12} es independientemente $Si(R^{43})_3$ en donde al menos dos de R^{43} son CH_3 o fenilo. Cada R^{11} o R^{12} es independientemente $Si(CH_3)_3$. Cada R^{11} y R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ se selecciona independientemente de $Si(R^{43})_3$ o R^{11} y R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ tomados juntos son $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$. Cada
 15 R^{11} y R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ se selecciona independientemente de $Si(R^{43})_3$ o R^{11} y R^{12} de $NR^{11}R^{12}$ tomados juntos son $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; y cada R^{43} es metilo.

(d) X^3 es Cl. X^3 es Br. X^3 es I.

20

En otra realización, el método para preparar un compuesto de Formula VII mediante el tratamiento con un compuesto de Formula VIII, con un reactivo organometálico comprende el uso de un compuesto de organomagnesio. Típicamente, la reacción de transmetalación se lleva a cabo en un solvente
 25 aprótico adecuado de aproximadamente -78 a aproximadamente $50^\circ C$ por cerca de 5 minutos a 24 horas. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter. En una realización, la relación molar del compuesto de Formula VIII a compuesto de organomagnesio es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, preferiblemente
 30 aproximadamente 1:2. En una realización, el compuesto de organomagnesio comprende un cloruro, bromuro o yoduro de alquilmagnesio. En otra realización, el compuesto de organomagnesio comprende cloruro de 2-propilmagnesio. En una realización, el compuesto de organomagnesio

5 comprende un cloruro, bromuro o yoduro de alquilmagnesio, y cloruro de litio. En otra realización, el compuesto de organomagnesio comprende cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio. En otra realización, el compuesto de organomagnesio es cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en una relación molar de aproximadamente 1:1. En una realización preferida, el
10 compuesto de organomagnesio comprende cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en una relación molar de 1:1 y el X^3 de Formula VIII es Br o I.

En otra realización, el método para preparar un compuesto de Formula VII mediante el tratamiento de un compuesto de Formula VIII con un reactivo
15 organometálico, el compuesto de Formula VIII puede ser tratado con más de un compuesto de organomagnesio. Este procedimiento sería preferible cuando el compuesto de Formula VIII comprende un sustituyente con un hidrógeno ácido. Ejemplos no limitantes de los sustituyentes con hidrógenos ácidos son NH_2 , OH, SH, $NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$ y similares. Un experto en la técnica reconocerá que el grupo hidrógeno ácido del sustituyente del compuesto de
20 Formula VIII consumirá un equivalente mol del compuesto de organomagnesio. El compuesto de organomagnesio consumido puede ser diferente del compuesto de organomagnesio que produce la reacción de transmetalación. Por ejemplo, pero no a manera de limitación, el tratamiento del compuesto de
25 Formula VIII con aproximadamente un equivalente mol de cloruro de metilmagnesio neutralizaría un hidrógeno ácido del sustituyente $NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$, OH, o SH formando una sal de magnesio y el grupo X^3 (grupo Cl, Br, o I) del compuesto de Formula VIII puede ser transmetalado con otro compuesto de organomagnesio tal como cloruro de 2-propilmagnesio o cloruro de 2-
30 propilmagnesio y cloruro de litio. Igualmente, si hidrógenos ácidos adicionales están presentes, se requeriría una cantidad aproximadamente equivalente adicional de compuesto de organomagnesio para neutralizar cada hidrógeno ácido adicional, p.e., cada sustituyente NH_2 adicional requeriría

5 aproximadamente dos equivalentes adicionales de compuesto de organomagnesio. Típicamente, las reacciones de transmetalación de este aspecto se llevan a cabo en un solvente aprótico adecuado de aproximadamente -78 a aproximadamente 50 °C por cerca de 5 minutos a 24 horas. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen THF,
10 dioxano y éter.

En una realización, el compuesto de Formula VII se prepara mediante el tratamiento del compuesto de Formula VIII con aproximadamente un equivalente molar de un primer compuesto de organomagnesio por cada
15 hidrógeno ácido en un sustituyente, seguido por el tratamiento con un segundo compuesto de organomagnesio para transmetalizar el grupo X³ de Formula VIII. En otro aspecto de esta realización, la relación molar del primer compuesto de organomagnesio a cada hidrógeno ácido en un sustituyente de una molécula de Formula VIII es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1.4 y la
20 relación molar del segundo compuesto de organomagnesio al compuesto de Formula VIII es de aproximadamente 1:0.8 a aproximadamente 1:2. En otro aspecto de esta realización, el primer compuesto de organomagnesio comprende un cloruro, bromuro o yoduro de alquilmagnesio. En otro aspecto de esta realización, el primer compuesto de organomagnesio comprende
25 cloruro de metilmagnesio. En otro aspecto de esta realización, el segundo compuesto de organomagnesio comprende un cloruro, bromuro o yoduro de alquilmagnesio. En otro aspecto de esta realización, el segundo compuesto de organomagnesio comprende un
30 cloruro, bromuro o yoduro de alquilmagnesio y cloruro de litio. En otro aspecto de esta realización, el segundo compuesto de organomagnesio es cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en una relación molar 1:1. En un aspecto preferido de esta realización, el primer compuesto de organomagnesio es

5 cloruro de metilmagnesio y el segundo compuesto de organomagnesio comprende cloruro de 2-propilmagnesio. En otro aspecto preferido de esta realización, el primer compuesto de organomagnesio es cloruro de metilmagnesio y el segundo compuesto de organomagnesio es cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en una relación molar 1:1. En otro aspecto
 10 preferido de esta realización, el primer compuesto de organomagnesio es cloruro de metilmagnesio, el segundo compuesto de organomagnesio es cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en relación molar de aproximadamente 1:1, y el X^3 de Formula VIII es Br o I. En otro aspecto preferido de esta realización, el primer compuesto de organomagnesio es
 15 cloruro de metilmagnesio, el segundo compuesto de organomagnesio es cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en relación molar de aproximadamente 1:1, el X^3 de Formula VIII es Br o I y R^8 es NH_2 .

Las sales de magnesio de los sustituyentes de Formula VIII discutidos
 20 anteriormente se pueden convertir a una forma protegida del sustituyente, tal como, pero sin limitarse a, un sustituyente protegido de sililo. Posteriormente, el grupo X^3 (grupo Cl, Br, o I) del compuesto de Formula VIII puede ser transmetalado con el mismo compuesto de organomagnesio o uno diferente tal como cloruro de 2-propilmagnesio o cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de
 25 litio. Igualmente, si están presentes hidrógenos ácidos adicionales, se requeriría una cantidad equivalente aproximada adicional de compuesto de organomagnesio para neutralizar cada hidrógeno ácido adicional, p.e., cada sustituyente NH_2 adicional requeriría aproximadamente dos equivalentes adicionales de compuesto de organomagnesio y las sales de magnesio
 30 resultantes se podrían convertir a grupos protectores, tales como, pero sin limitarse a, grupos protectores de sililo. Ejemplos no limitantes de los sustituyentes protegidos resultantes serían $OSi(R^{43})_3$, $SSi(R^{43})_3$, $N[Si(R^{43})_3][alquilo\ C_1-C_6]$, $N[Si(R^{43})_2(CH_2)_2\ Si(R^{43})_2]$ y $N[Si(R^{43})_3]_2$. Todos los

5 intermediarios con sustituyentes protegidos están dentro del alcance de la presente invención. Ejemplos no limitantes de reactivos sililantes para convertir la sal de magnesio intermediaria de los sustituyentes a sustituyentes protegidos incluyen $X^3Si(R^{43})_3$, $X^3Si(R^{43})_2(CH_2)_2Si(R^{43})_2X^3$ y $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$; más específicamente $ClSi(R^{43})_3$, $ClSi(R^{43})_2(CH_2)_2Si(R^{43})_2Cl$ y $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$; y lo
 10 más específico $ClSi(CH_3)_3$, $ClSi(CH_3)_2(CH_2)_2Si(CH_3)_2Cl$ y $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$. Estos agentes sililantes pueden estar presentes antes de la adición del agente organometálico adicional si la temperatura de la reacción es suficientemente controlada o se pueden agregar después de la conversión del sustituyente a la sal de magnesio. Típicamente, la conversión de sustituyentes de Formula VIII
 15 con hidrógenos ácidos a sustituyentes protegidos se realiza en un solvente aprótico adecuado de aproximadamente -78 a aproximadamente 50 °C por cerca de 5 minutos a 24 horas. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter.

20 En una realización, el compuesto de Formula VII es preparado mediante el tratamiento del compuesto de Formula VIII que comprende sustituyentes con hidrógenos ácidos, con aproximadamente un equivalente molar de un primer compuesto de organomagnesio para cada hidrógeno ácido en un sustituyente, el tratamiento con aproximadamente 1-1.4 equivalentes de reactivo de grupo
 25 protector por cada hidrógeno ácido, y el tratamiento con 1-2 equivalentes del mismo compuesto de organomagnesio o diferente para transmetalizar el grupo X^3 de la Formula VIII.

En otra realización, el compuesto de Formula VII es preparado mediante
 30 el tratamiento de una mezcla del compuesto de Formula VIII y aproximadamente 1-1.4 equivalentes de reactivo de grupo protector por hidrógeno ácido en la Formula VIII con cerca de 1-1.4 equivalentes de un primer compuesto de organomagnesio por cada hidrógeno ácido en un

- 5 sustituyente, seguido por el tratamiento con 1-2 equivalentes del mismo compuesto de organomagnesio o diferente, para transmetalizar el grupo X^3 de Formula VIII.

En otra realización, el compuesto de Formula VII es preparado mediante
10 el tratamiento de una mezcla del compuesto de Formula VIII y aproximadamente 1-1.4 equivalentes de reactivo protector por hidrógeno ácido en la Formula VIII con aproximadamente 1-1.4 equivalentes de un compuesto de organomagnesio por cada hidrógeno ácido en un sustituyente, y un adicional de 1-2 equivalentes de compuesto de organomagnesio para
15 transmetalizar el grupo X^3 de Formula VIII. En otro aspecto de esta realización, el X^3 de Formula VIII es Br o I y R^8 de Formula VIII es NH_2 .

En otra realización, el método para preparar un compuesto de Formula VII, en donde M es Li, comprende tratar un compuesto de Formula VIII con un
20 compuesto de organolitio. Típicamente, la reacción de transmetalación se realiza en un solvente aprótico adecuado de aproximadamente -100 a aproximadamente $20^\circ C$ por cerca de 5 minutos a 24 horas. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen THF y éter. En un aspecto de esta realización, la relación molar del compuesto de Formula VIII a
25 compuesto de organolitio es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, preferiblemente aproximadamente 1:1.4. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende un compuesto de alquillitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende *n*-butillitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende
30 *iso*-butillitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende *tert*-butillitio. En un aspecto preferido de esta realización, el compuesto de organolitio comprende un compuesto de alquillitio y el X^3 de Formula VIII es Br o I.

5

En otra realización en donde el compuesto de Formula VII es preparado mediante el tratamiento de un compuesto de Formula VIII con un compuesto de organolitio, el compuesto de Formula VIII puede ser tratado con más de un equivalente mol del compuesto de organolitio. Este procedimiento sería preferible cuando el compuesto de Formula V está comprendido de un sustituyente con un hidrógeno ácido. Ejemplos no limitantes de los sustituyentes con hidrógenos ácidos son NH_2 , OH, SH, $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ y similares. Un experto en la técnica reconocerá que el grupo de hidrógeno ácido del sustituyente del compuesto de Formula VIII consumirá un equivalente mol del compuesto de organolitio. Por ejemplo, pero no a manera de limitación, el tratamiento del compuesto de Formula V con aproximadamente un equivalente mol de compuesto de organolitio neutralizaría un hidrógeno ácido de sustituyente de $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, OH, o SH formando una sal de litio y el grupo X^3 (grupo Cl, Br, o I) del compuesto de Formula VIII puede ser be transmetalado con un equivalente mol del compuesto de organolitio. Igualmente, si hidrógenos ácidos adicionales están presentes, se requeriría una cantidad aproximadamente equivalente adicional del compuesto de organolitio para neutralizar cada hidrógeno ácido adicional, p.e., cada sustituyente NH_2 adicional requeriría aproximadamente dos equivalentes del compuesto de organolitio. Típicamente, las reacciones de transmetalación de este aspecto se realizan en un solvente aprótico adecuado de aproximadamente -100 a aproximadamente 20°C por cerca de 5 minutos a 24 horas. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter. En un aspecto de esta realización, la relación molar del compuesto de organolitio a cada dicho hidrógeno ácido en un sustituyente de una molécula de Formula VIII es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1.4 y la relación molar de la cantidad adicional de compuesto de organolitio al compuesto de Formula VIII es de aproximadamente 1:0.8 a aproximadamente 1:1.4. En otro aspecto de

5 esta realización, el compuesto de organolitio comprende un compuesto alquillitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende *n*-butillitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende *iso*-butillitio. En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende *ter*-butillitio. En un aspecto preferido de
 10 esta realización, el compuesto de organolitio comprende un compuesto de alquillitio (C₁-C₆) y el X³ de Formula VIII es Br o I.

Las sales de litio de los sustituyentes de Formula VIII discutidos anteriormente pueden ser convertidos a una forma protegida del sustituyente,
 15 tal como, pero sin limitarse a, un sustituyente protegido de sililo. Posteriormente, el grupo X³ (grupo Cl, Br, o I) del compuesto de Formula VIII puede ser transmetalado con el mismo compuesto de organilitio o uno diferente. Igualmente, si hidrógenos ácidos adicionales están presentes, se requeriría una cantidad equivalente adicional de compuesto de organolitio para
 20 neutralizar cada hidrógeno ácido adicional, p.e., cada sustituyente NH₂ adicional requeriría aproximadamente dos equivalentes adicionales de compuesto de organolitio y las sales de litio resultantes podrían convertirse a grupos protectores, tales como, pero sin limitarse a grupos protectores de sililo. Ejemplos no limitantes de los sustituyentes protegidos resultantes serían
 25 OSi(R⁴³)₃, SSi(R⁴³)₃, N[Si(R⁴³)₃][alquilo C₁-C₆], N[Si(R⁴³)₂(CH₂)₂ Si(R⁴³)₂] y N[Si(R⁴³)₃]₂. Todos los intermediarios con sustituyentes protegidos están dentro del alcance de la presente invención. Ejemplos no limitantes de reactivos sililantes para convertir la sal de litio intermediaria de los sustituyentes a sustituyentes protegidos incluyen X³Si(R⁴³)₃, X³Si(R⁴³)₂(CH₂)₂ Si(R⁴³)₂X³ y
 30 R⁵⁷S(O)₂OSi(R⁴³)₃; más específicamente ClSi(R⁴³)₃, ClSi(R⁴³)₂(CH₂)₂ Si(R⁴³)₂Cl y CF₃S(O)₂OSi(R⁴³)₃, y lo más específico ClSi(CH₃)₃, ClSi(CH₃)₂(CH₂)₂ Si(CH₃)₂Cl y CF₃S(O)₂OSi(CH₃)₃. Estos reactivos sililantes pueden estar presentes antes de la adición del agente organometálico inicial si la

- 5 temperatura de la reacción es suficientemente controlada o se pueden agregar después de la conversión del sustituyente a la sal de litio.

Típicamente, la conversión de sustituyentes de Formula VIII con hidrógenos ácidos a sustituyentes protegidos se lleva a cabo en un solvente aprótico adecuado de aproximadamente -100 a aproximadamente 20 °C por
10 cerca de 5 minutos a 24 horas. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter.

En una realización, el compuesto de Formula VII es preparado mediante
15 el tratamiento del compuesto de Formula VIII, que comprende sustituyentes con hidrógenos ácidos con equivalente mol de aproximadamente 1-1.4 de un compuesto de organolitio por cada hidrógeno ácido en un sustituyente, el tratamiento con aproximadamente 1-1.4 equivalentes de reactivo de grupo protector por cada hidrógeno ácido, y el tratamiento con 1-1.4 equivalentes del
20 mismo compuesto de organolitio o uno diferente para transmetalizar el grupo X^3 de Formula VIII.

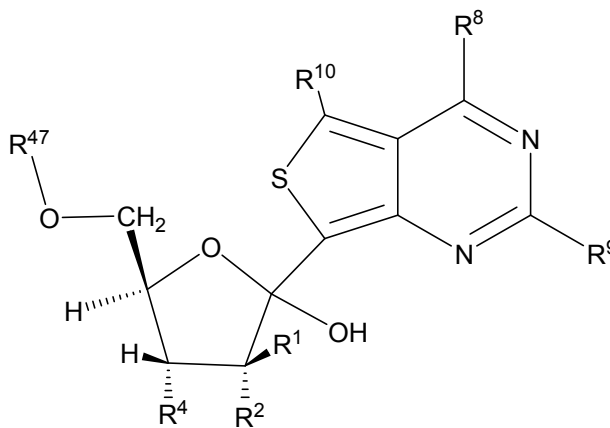
En otra realización, el compuesto de Formula VII es preparado mediante el tratamiento de una mezcla del compuesto de Formula VIII y
25 aproximadamente 1-1.4 equivalentes de reactivo de grupo protector por hidrógeno ácido en la Formula VIII con aproximadamente 1-1.4 equivalentes de un primer compuesto de organolitio para cada hidrógeno ácido en un sustituyente, seguido por el tratamiento con 1-1.4 equivalentes del mismo compuesto de organolitio o diferente para transmetalizar el grupo X^3 de Formula
30 VIII.

En otra realización, el compuesto de Formula VII es preparado mediante el tratamiento de una mezcla del compuesto de Formula VIII y

5 aproximadamente 1-1.4 equivalentes de reactivo protector por hidrógeno ácido en la Formula VIII con aproximadamente 1-1.4 equivalentes de un compuesto de organolitio por cada hidrógeno ácido en un sustituyente y un adicional de 1-1.4 equivalentes de compuesto de organolitio para transmetalalar el grupo X^3 de Formula VIII. En otro aspecto de esta realización, el X^3 de Formula VIII es Br o I. y R^8 de Formula VIII es NH_2 . En otro aspecto de esta realización, el compuesto de organolitio comprende un compuesto de alquillitio. . En otra realización, el compuesto de organolitio comprende *n*-butillitio. En otra realización, el compuesto de organolitio comprende *iso*-butillitio. En otra realización, el compuesto de organolitio comprende *ter*-butillitio. En una
 10 realización preferida, el compuesto de organolitio comprende un compuesto alquillitio(C_1 - C_6) y el X^3 de Formula VIII es Br o I. En otra realización, el reactivo de grupo protector es un reactivo sililante. En otra realización, el reactivo de grupo protector es $X^3Si(R^{43})_3$ o $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$. En otra realización, el reactivo de grupo protector es $ClSi(R^{43})_3$ o $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$.
 15 En otra realización, el reactivo de grupo protector es $ClSi(CH_3)_3$ o $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$.

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

25



5

Formula IX

o una sal o éster aceptable, del mismo;

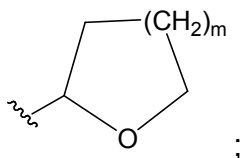
en donde:

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

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

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

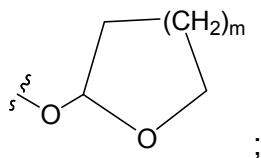
20 cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



o cualesquiera dos de R^{44} o R^{47} , cuando se toman juntos son $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ o $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

25

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



5

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

10

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

15

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

20

cada X^{42} es O o CH_2 ;

cada m es 1 o 2;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

25

en donde:

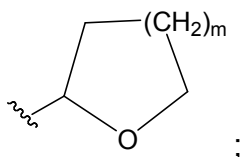
R^1 es H, alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido, o arilalquilo (C_1-C_8);

30

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

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

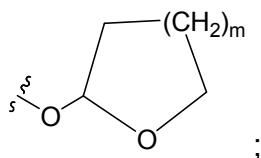
10 cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



O cualesquiera dos de R^{44} o R^{47} cuando se toman juntos son $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ o $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

15

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



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

25

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

- 5 cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2NR^{11}R^{12}$;
- 10 cada X^{42} es O o CH_2 ;
- cada m es 1 o 2;
- cada n es independientemente 0, 1 o 2;
- 15 cada R^8 , R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ;
- 20 cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8) o $Si(R^3)_3$; o R^{11} y R^{12} tomados
- 25 junto con un nitrógeno al cual ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde un átomo cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; o R^{11} y R^{12} tomados juntos son $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; y
- 30 en donde cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo, CN,

- 5 N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1 - C_8) está opcionalmente reemplazado con -O-, $-S(O)_n$ - o $-NR^a$ -.

Realizaciones independientes adicionales de Formula IX son:

10

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

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

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

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

15

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

(d) R^2 es OR^{44} . R^2 es F. Cada R^4 y R^2 es independientemente OR^{44} .

R^2 es OR^{44} y R^2 es F. R^4 es OR^{44} , R^2 es F y R^{44} es $C(O)R^{45}$. R^4 es OR^{44} , R^{2b}

es F y R^{44} es $C(O)R^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en

20

donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es

independientemente $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. Cada R^4 y R^2 es OR^{44}

en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y cada R^{46} es independientemente fenilo

25

sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son

$-C(R^{59})_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son

$-C(CH_3)_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son

$-CH(R^{59})-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son

$-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^4 es OR^{44} en donde R^{44}

30

es $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F. R^4 es H.

(e) R^{47} es $C(O)R^{45}$. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido.

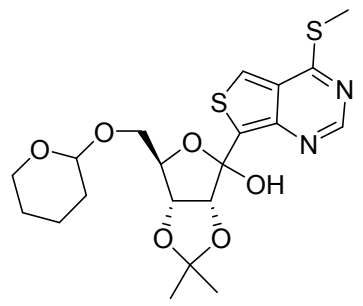
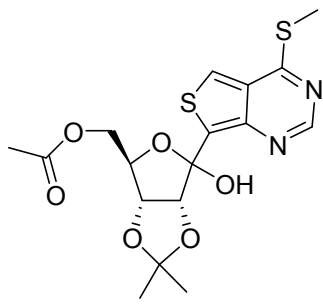
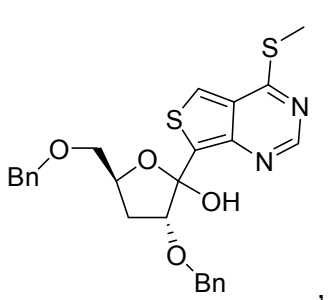
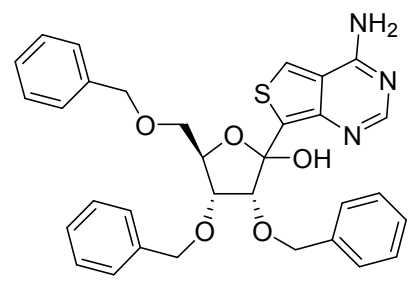
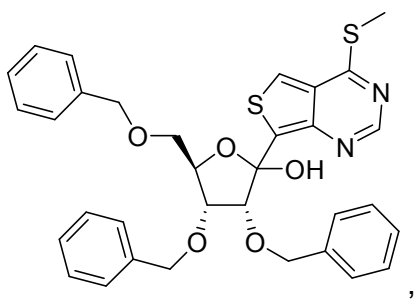
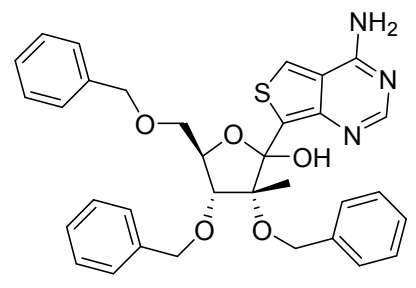
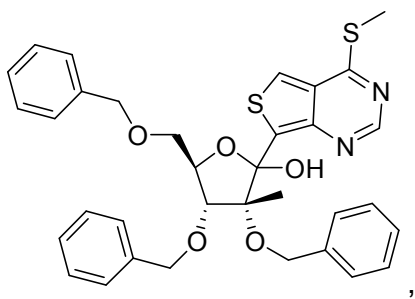
R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. R^{47} es

- 5 $C(R^{45})_2R^{46}$ y cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_3$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 . R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es
- 10 OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2
- 15 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $C(O)R^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde
- 20 los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo
- 25 sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $C(O)R^{45}$
- 30 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $C(O)R^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F.

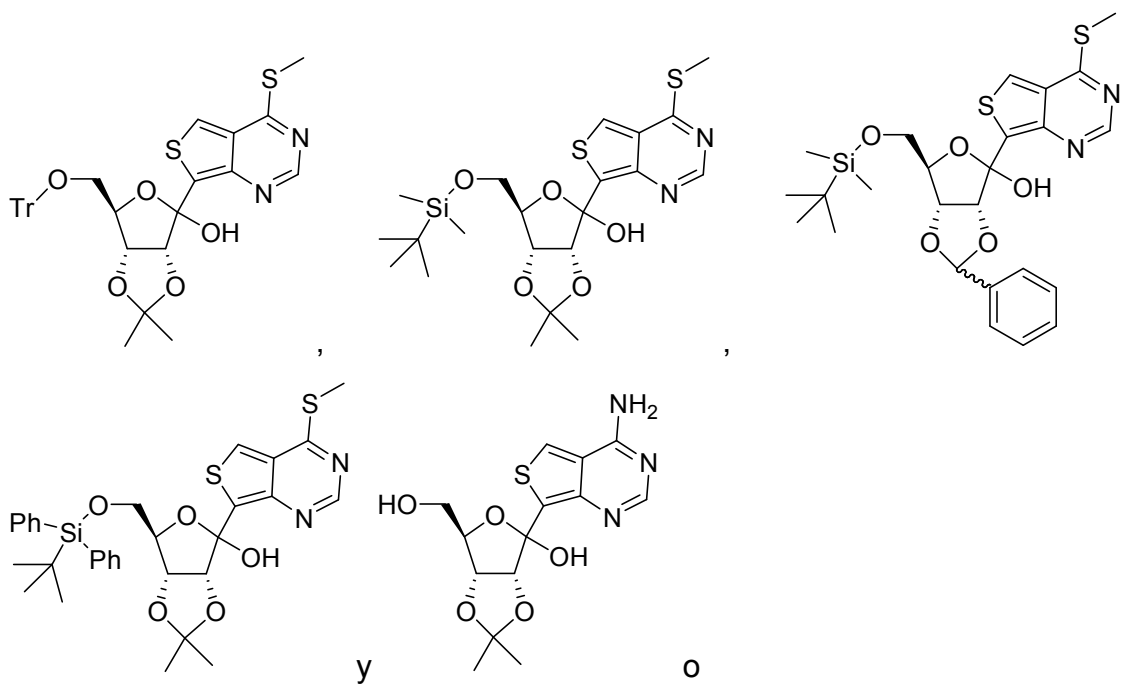
- 5 (f) R^1 es H y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es H y R^8 es NH_2 . R^1 es CH_3 y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es CH_3 y R^8 es NH_2 . R^1 es H y R^9 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es H y R^9 es NH_2 . R^1 es H y R^9 es SR^{11} . R^1 es H y R^9 es SH . R^1 es H y R^9 es H. R^1 es CH_3 y R^9 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es CH_3 y R^9 es NH_2 . R^1 es CH_3 y R^9 es SR^{11} . R^1 es CH_3 y R^9 es SH . R^1 es CH_3 y R^9 es H.
- 10 (g) R^1 es H y R^8 es OR^{11} . R^1 es H y R^8 es OH . R^1 es CH_3 y R^8 es OR^{11} . R^1 es CH_3 y R^8 es OH .
- (h) R^1 es H y R^8 es SR^{11} . R^1 es H y R^8 es SH . R^1 es CH_3 y R^8 es SR^{11} . R^1 es CH_3 y R^8 es SH .
- 15 (i) R^1 es H, R^9 es H y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es H, R^9 es H y R^8 es NH_2 . R^1 es CH_3 , R^9 es H y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es CH_3 , R^9 es H y R^8 es NH_2 . R^1 es H, R^9 es $NR^{11}R^{12}$ y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es H, R^9 es $NR^{11}R^{12}$ y R^8 es NH_2 . R^1 es CH_3 , R^9 es $NR^{11}R^{12}$ y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es CH_3 , R^9 es $NR^{11}R^{12}$ y R^8 es NH_2 .
- (j) R^1 es H y R^8 y R^9 son independientemente SR^{11} . R^1 es CH_3 y R^8 y R^9 son independientemente SR^{11} .
- 20

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

5



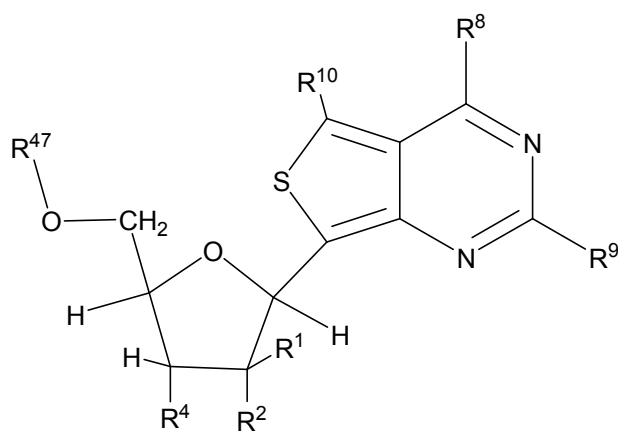
5



una sal o éster del mismo.

Se provee un método para preparar un compuesto de Formula X:

10



Formula X

o una sal o éster aceptable del mismo;

en donde:

15

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

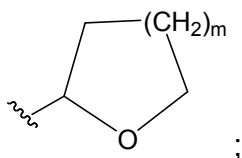
cada R^2 o R^4 es independientemente H, F o OR^{44} ;

10

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

15

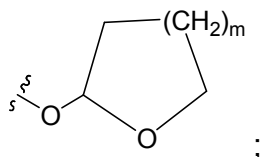
cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



o cualesquiera dos de R^{44} o R^{47} cuando se toman juntos, son

- 20 $-C(R^{59})_2-$, $-C(O)-$ o $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

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



25

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

- 5 heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo C_7-C_{20} o arilalquilo C_7-C_{20} sustituido;

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

10

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

15

cada X^{42} es O o CH_2 ;

cada m es 1 o 2;

20

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

25

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

30

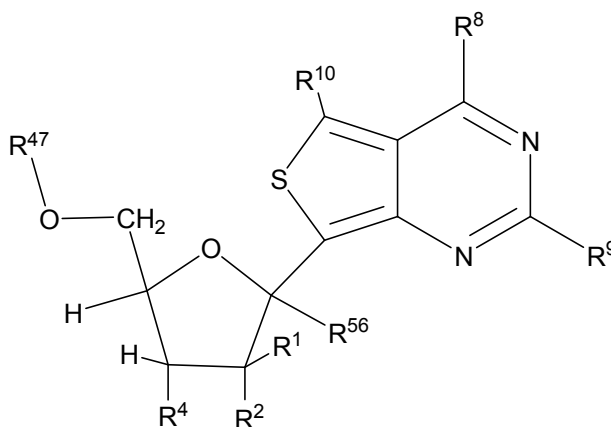
cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8) o $Si(R^3)_3$; o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al cual ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde un átomo cualquiera de dicho anillo

- 5 heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; o R^{11} y R^{12} tomados juntos son $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$;

10 en donde cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) de cada R^1 , R^{43} , R^{45} , R^{58} , R^{59} , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxí, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ o OR^a ; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) es opcionalmente reemplazado con $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$;

15 dicho método comprende:

(a) proveer un compuesto de Formula V



Formula V

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

20

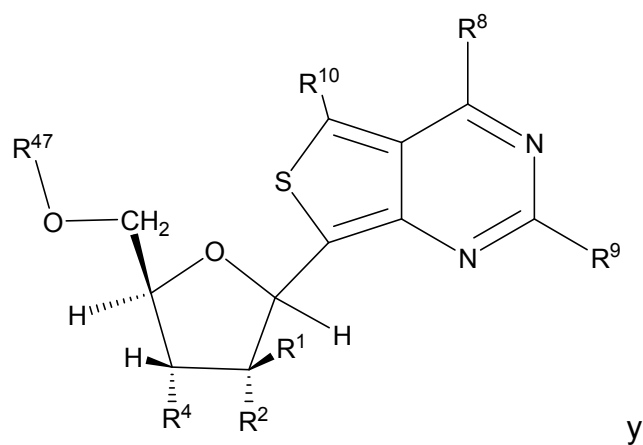
(b) tratar el compuesto de Formula V con un ácido de Lewis y un agente reductor que es $HSi(R^{43})_3$;

formando así el compuesto de Formula X.

25 Los compuestos de Formula X son útiles para la preparación de compuestos anti-virales de Formula I.

5

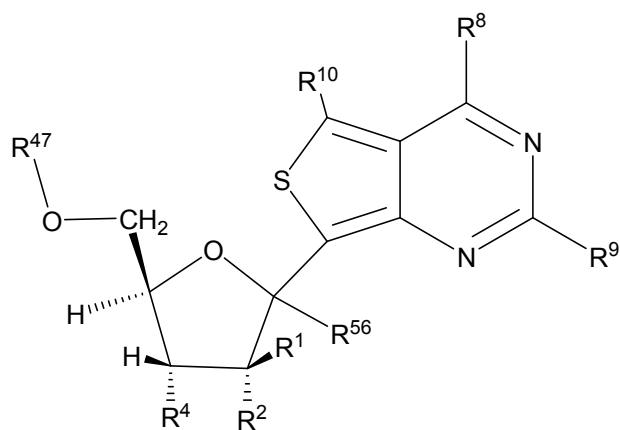
En una realización del método, el compuesto de Formula X es Formula Xb



10

Formula Xb

el compuesto de Formula V es Formula Vb:



15

Típicamente, el método para preparar los compuestos de Formula Xb a partir de la Formula Vb se lleva a cabo en un solvente aprótico adecuado de aproximadamente -78 a 80 °C por cerca de 10 minutos a 7 días. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen CH₂Cl₂, acetonitrilo,

- 5 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ u otros solventes de halocarbono. Más típicamente, el método se lleva a cabo a aproximadamente -78 a aproximadamente 25°C por cerca de 3 horas a 7 días. La relación molar del compuesto de Formula Vb a $\text{HSi}(\text{R}^{43})_3$ es de aproximadamente 1:1 a 1:10, más típicamente aproximadamente 1:2 a 1:6. La relación molar del compuesto de Formula Vb a ácido de Lewis es de
- 10 aproximadamente 1:0.1 a aproximadamente 1:10, más típicamente aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:6. Típicamente, la relación molar de ácido de Lewis a $\text{HSi}(\text{R}^{43})_3$ es de aproximadamente 0.1: 1 a aproximadamente 1:10; preferiblemente aproximadamente 1:1.
- 15 La conversión del compuesto de Formula Vb a un compuesto de Formula Xb es promovida por ácidos de Lewis. Muchos ácidos de Lewis pueden promover esta conversión incluyendo muchos que están disponibles comercialmente. Ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis que comprenden boro, que son adecuados para promover esta conversión son eteratos de
- 20 fluoruro de boro de metilo, etilo, propilo, y butil éteres; trifluoruro de boro-*ter*-butil metil eterato; trifluoruro de boro y complejo trifluoruro de boro sulfuro de metilo. Ejemplos no limitantes de ácidos de Lewis que comprenden grupos trialquilsililo que son adecuados para promover esta conversión son trimetilsilil trifluorometanosulfonato, otros trimetilsilil polifluoroalquilsulfonatos, *ter*-
- 25 butildimetilsilil trifluorometanosulfonato y trietilsilil trifluorometanosulfonato. Ejemplos adicionales no limitantes de ácidos de Lewis adecuados para promover esta conversión son TiCl_4 , AlCl_3 , ZnCl_2 , ZnI_2 , SnCl_4 , InCl_3 , $\text{Sc}(\text{trifluorometanosulfonato})_3$, trifluorometanosulfonato de plata, trifluorometanosulfonato de zinc, trifluorometanosulfonato de magnesio, triflato
- 30 de talio, trifluorometanosulfonato de lantano, trifluorometanosulfonato de indio(III), trifluorometanosulfonato de cerio(IV), trifluorometanosulfonato de erbio(III), trifluorometanosulfonato de gadolinio(III), trifluorometanosulfonato de lutenio(III), trifluorometanosulfonato de neodimio(III), trifluorometanosulfonato

5 de praseodimio(III), trifluorometanosulfonato de samario(III), trifluorometanosulfonato de terbio(III), trifluorometanosulfonato de disprosio(III), trifluorometanosulfonato de europio, trifluorometanosulfonato de holmio(III), trifluorometanosulfonato de tulio(III), trifluorometanosulfonato de itrio (III), sal de níquel del ácido trifluorometanosulfónico, trifluorometanosulfonato de hafnio,
 10 trifluorometanosulfonato de bismuto(III), trifluorometanosulfonato de galio(III), trifluorometanosulfonato de cerio(III), trifluorometanosulfonato de iterbio(III), trifluorometanosulfonato de telurio(IV), trifluorometanosulfonato de zirconio(IV), trifluorometanosulfonato de bismuto, trifluorometanosulfonato de hierro(II), $\text{Sn}(\text{trifluorometanosulfonato})_2$, InBr_3 , AuCl_3 , arcillas de montmorilita,
 15 $\text{Cu}(\text{trifluorometanosulfonato})_2$, vanadil trifluorometanosulfonato, y complejos salen de Ti y Vn (Belokon, et al., Tetrahedron 2001, 771). En una realización preferida, el ácido de Lewis es trifluoruro de boro eterato. En otra realización preferida, el ácido de Lewis es trifluoruro de boro eterato y el rendimiento del compuesto de Formula Xb es 50% o mayor. En otra realización preferida, el
 20 ácido de Lewis es trifluoruro de boro eterato y el rendimiento del compuesto de Formula Xb es 70% o mayor. En otra realización preferida, el ácido de Lewis es trifluoruro de boro eterato y el rendimiento del compuesto de Formula Xb es 90% o mayor.

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

- 30 (a) R^1 es H. R^1 es CH_3 .
 (b) R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^8 es OR^{11} . R^8 es SR^{11} .
 (c) R^9 es H. R^9 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. R^9 es SR^{11} .
 (d) R^2 es OR^{44} . R^2 es F. Cada R^4 y R^2 es independientemente OR^{44} . R^2 es OR^{44} y R^2 es F. R^4 es OR^{44} , R^2 es F y R^{44} es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{45}$. R^4 es OR^{44} , R^{2b}

5 es F y R^{44} es $C(O)R^{45}$ en donde R^{45} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^2 es OR^{44} en donde R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es independientemente $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde cada R^{44} es CH_2R^{46} y cada R^{46} es independientemente fenilo sustituido. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(R^{59})_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$. Cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-CH(R^{59})-$ en donde R^{59} es fenilo o fenilo sustituido. R^4 es OR^{44} en donde R^{44} es $C(R^{45})_2R^{46}$, R^{46} es fenilo o fenilo sustituido y R^2 es F. R^4 es H.

(e) R^{47} es $C(O)R^{45}$. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y R^{46} es fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo. R^{47} es CH_2R^{46} y R^{46} es fenilo sustituido. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ y cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es $Si(R^{43})_3$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 . R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido. R^{47} es tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo. R^{47} es $C(R^{45})_2R^{46}$ en donde cada R^{45} y R^{46} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_3$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es CH_3 y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $Si(R^{43})_2(t\text{-butilo})$ en donde cada R^{43} es independientemente fenilo o fenilo sustituido y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44} tomados juntos son $-C(CH_3)_2-$. R^{47} es $C(O)R^{45}$ y cada R^4 y R^2 es OR^{44} en donde los dos R^{44}

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

20

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

25 (g) El ácido de Lewis comprende boro. El ácido de Lewis comprende BF_3 o BCl_3 . El ácido de Lewis es $\text{BF}_3\text{-O}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BF}_3\text{-S}(\text{R}^{53})_2$, $\text{BCl}_3\text{-O}(\text{R}^{53})_2$ o $\text{BCl}_3\text{-S}(\text{R}^{53})_2$ en donde cada R^{53} es independientemente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) sustituido, alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$) sustituido, alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$) sustituido, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ sustituido, heterociclilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, heterociclilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ sustituido, arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{20}$, o arilalquilo $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ sustituido; en donde cada alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$) o arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) de cada R^{53} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y en donde uno o más de

30

5 los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) está opcionalmente reemplazado con $-O-$ o $-S(O)_n-$; o dos R^{53} cuando se toman juntos con el oxígeno al cual están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde un átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con $-O-$ o $-S(O)_n-$. El ácido de Lewis

10 es $BF_3-O(R^{53})_2$ y R^{53} es alquilo (C_1-C_8). El ácido de Lewis comprende $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$ en donde R^{57} está sustituido con dos o más halógenos y es alquilo (C_1-C_8) o alquilo (C_1-C_8) sustituido. El ácido de Lewis es $R^{57}S(O)_2OSi(CH_3)_3$ y R^{57} es alquilo (C_1-C_8) sustituido con tres o más flúor. El ácido de Lewis es trimetilsililtriflato. El ácido de Lewis comprende un metal de

15 transición o sal del mismo. El ácido de Lewis comprende titanio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende $TiCl_4$. El ácido de Lewis comprende un lantánido o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende escandio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende vanadio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende estaño o una sal del mismo. El ácido de Lewis

20 comprende $SnCl_4$. El ácido de Lewis comprende zinc o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende $ZnCl_2$. El ácido de Lewis comprende samario o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende níquel o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende cobre o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende aluminio o una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende oro o

25 una sal del mismo. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de zinc. El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de indio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de escandio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de itrio (III).

30 DEFINICIONES

5 A menos que se declare de otra forma, los siguientes términos y frases usadas aquí pretenden tener los siguientes significados:

 Cuando se usan aquí términos comerciales, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto de la marca comercial y el(los)
10 ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto del nombre comercial.

 Como se usa aquí, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de Formula I" significa un compuesto de Formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Igualmente, con respecto a intermediarios que se pueden
15 aislar, la frase "un compuesto de Formula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

 "Alquilo" es hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener 1
20 a 20 átomos de carbono (*p.e.*, alquilo C₁-C₂₀), 1 a 8 átomos de carbono (*p.e.*, alquilo C₁-C₈), o 1 a 6 átomos de carbono (*p.e.*, alquilo C₁-C₆). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-
25 butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo
30 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-

- 5 pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), y octilo ($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

“Alcoxi” significa un grupo que tiene la fórmula $-\text{O}$ -alquilo, en la cual un grupo alquilo, como se definió anteriormente, está unido a la molécula base mediante un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener 1 a 20 átomos de carbono (*p.e.*, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), 1 a 12 átomos de carbono (*p.e.*, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_{12}$), o 1 a 6 átomos de carbono (*p.e.*, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$). Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi ($-\text{O}-\text{CH}_3$ o $-\text{OMe}$), etoxi ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{OEt}$), t-butoxi ($-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ o $-\text{OtBu}$), y similares.

15

“Haloalquilo” es un grupo alquilo, como se definió anteriormente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo es reemplazado con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (*p.e.*, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), 1 a 12 átomos de carbono (*p.e.*, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$), o 1 a 6 átomos de carbono (*p.e.*, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$). Ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CFH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, y similares.

20

“Alquenilo” es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, *p.e.* un enlace doble carbono-carbono, sp^2 . Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono (*p.e.*, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$), 2 a 8 átomos de carbono (*p.e.*, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$), o 2 a 6 átomos de carbono (*p.e.*, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$). Ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ciclopentenilo ($-\text{C}_5\text{H}_7$), y 5-hexenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

30

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

15 “Alquileno” se refiere a un hidrocarburo de cadena ramificada o recta, o cíclico, saturado, que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano base. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquileno típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

25 “Alquenileno” se refiere a un hidrocarburo cíclico o de cadena ramificada o recta, insaturado que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno base. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquenileno típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno (-CH=CH-).

30

 “Alquinileno” se refiere a un radical hidrocarburo cíclico o de cadena ramificada o recta, insaturado que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o

- 5 dos átomos de carbono diferentes de un alquino base. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquinileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), y 4-pentinilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).
- 10 “Amino” se refiere generalmente a un radical nitrógeno que puede ser considerado un derivado de amoníaco, que tiene la fórmula $-\text{N}(\text{X})_2$, donde cada “X” es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, etc. La hibridación del nitrógeno es aproximadamente sp^3 . Tipos no limitantes de amino
- 15 incluyen $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})_2$, $-\text{NH}(\text{carbociclilo})$, $-\text{N}(\text{heterociclilo})_2$, $-\text{NH}(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{arilo})_2$, $-\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{arilo})(\text{heteroarilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{heteroarilo})$, etc. El término “alquiloamino” se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos amino
- 20 incluyen $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{fenilo})$, $-\text{N}(\text{fenilo})_2$, $-\text{NH}(\text{bencilo})$, $-\text{N}(\text{bencilo})_2$, etc. Alquilamino sustituido se refiere generalmente a grupos alquilamino, como se definieron anteriormente, en los cuales al menos un alquilo sustituido, como se definió aquí, está unido al átomo de nitrógeno del amino. Ejemplos no limitantes de alquilamino sustituido incluyen
- 25 $-\text{NH}(\text{alquilenno}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{alquilenno}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilenno}-\text{C}(\text{O})-\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{alquilenno}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo})_2$, etc.

- 30 “Arilo” significa un radical hidrocarburo aromático derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillo aromático base. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, o 6 a 10 átomos de carbono. Grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (p.e., fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo, y similares.

5

“Arilalquilo” se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un radical arilo. Grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender 7 a 20 átomos de carbono, *p.e.*, la mitad alquilo es 1 a 6 átomos de carbono y la mitad arilo es 6 a 14 átomos de carbono.

15

“Arilalquenilo” se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , es reemplazado con un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos aquí revelados, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo aquí revelados. El grupo arilalquenilo puede comprender 8 a 20 átomos de carbono, *p.e.*, la mitad alquenilo es 2 a 6 átomos de carbono y la mitad arilo es 6 a 14 átomos de carbono.

25

“Arilalquinilo” se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , es reemplazado con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo aquí revelados, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo aquí revelados. El grupo arilalquinilo puede comprender 8 a 20 átomos de carbono, *p.e.*, la mitad alquinilo es 2 a 6 átomos de carbono y la mitad arilo es 6 a 14 átomos de carbono.

30

5

El término “sustituido” en referencia a alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, “alquilo sustituido”, “alquilenos sustituido”, “arilo sustituido”, “arilalquilo sustituido”, “heterociclilo sustituido”, y “carbociclilo sustituido” significa alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno están cada uno independientemente reemplazados con un sustituyente diferente a hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, donde cada X es independientemente un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo, o un grupo protector o mitad profármaco. Grupos alquilenos, alquenilenos, y alquinilenos también pueden estar igualmente sustituidos. A menos que se indique de otra forma, cuando se usa el término “sustituido” en conjunto con grupos tales como arilalquilo, que tienen dos o más mitades capaces de sustitución, los sustituyentes pueden estar unidos a la mitad arilo, la mitad alquilo o ambas.

El término “profármaco” como se usa aquí, se refiere a cualquier compuesto que cuando es administrado a un sistema biológico genera la sustancia fármaco, p.e., ingrediente activo, como un resultado de reacción(es) química(s) espontánea(s), reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis, y/o reacciones químicas metabólicas. Un profármaco es, por ende, un análogo modificado covalentemente o forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

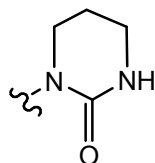
5

Un experto en la técnica reconocerá que sustituyentes y otras mitades de los compuestos de Formula I-III deben ser seleccionadas con el fin de proveer un compuesto que es suficientemente estable para proveer un compuesto farmacéuticamente útil que puede ser formulado en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de Formula I-III que
10 tienen tal estabilidad están contemplados dentro del alcance de la presente invención.

“Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más átomos
15 de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo, tal como, O, N, o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo el cual está unido a la molécula base es reemplazado con un heteroátomo (p.e., O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (p.e., -OCH₃, etc.), una amina (p.e., -NHCH₃, -N(CH₃)₂, y similares), o un grupo tioalquilo (p.e.,
20 -SCH₃). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula base con un heteroátomo (p.e., O, N, o S) y los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquil éter (p.e., -CH₂CH₂-O-CH₃, etc.), una alquil amina (p.e., -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, y similares), o un tioalquil éter (p.e., -CH₂-S-CH₃). Si un átomo de carbono terminal
25 del grupo alquilo es reemplazado con un heteroátomo (p.e., O, N, o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (p.e., -CH₂CH₂-OH), un grupo aminoalquilo (p.e., -CH₂NH₂), o un grupo alquil tiol (p.e., -CH₂CH₂-SH). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo
30 heteroalquilo C₁-C₆ significa un grupo heteroalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

“Heterociclo” o “heterociclilo” como se usa aquí incluye, a manera de

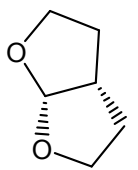
5 ejemplo y no limitación, aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968),
 particularmente Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; The Chemistry of Heterocyclic
Compounds, A Series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 al
 presente), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y J. Am. Chem. Soc.
 10 (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención “heterociclo”
 incluye un “carbociclo” como se definió aquí, en donde uno o más (p.e., 1, 2, 3,
 o 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (p.e., O,
 N, P o S). Los términos “heterociclo” o “heterociclilo” incluyen anillos
 saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (p.e., anillos
 15 heteroaromáticos). Heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos
 heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes aquí revelados
 incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo
 sustituido con carbonilo es:



20

Ejemplos de heterociclos incluyen a manera de ejemplo y no limitación
 piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo,
 tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo,
 pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo,
 25 indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo,
 pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo,
 tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo,
 triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo,
 piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo,
 30 isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo,

- 5 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, 10 morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranilo:



- A manera de ejemplo y no limitación, los heterociclos enlazados a
- 15 carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición
- 20 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3, o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina o posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo,
- 25 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

- A manera de ejemplo y no limitación, los heterociclos enlazados a nitrógeno, están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-
- 30 imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina,

5 indol, indolina, 1H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos enlazados a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.

10 “Heterociclilalquilo” se refiere a un radical alquil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un radical heterociclilo (p.e., una mitad heterociclilo-alquileo-). Grupos heterociclil alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a heterociclilo- CH_2 -, 2-(heterociclilo)etan-1-ilo, y
15 similares, en donde la porción “heterociclilo” incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos anteriormente, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. El experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquilo del heterociclilo alquilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquilo comprende 3 a 20 átomos de carbono, p.e.,
20 la porción alquilo del grupo arilalquilo es 1 a 6 átomos de carbono y la mitad heterociclilo es 2 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a manera de ejemplo y no limitación heterocilos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

30

“Heterociclilalquenilo” se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 ,

5 es reemplazado con un radical heterociclilo (p.e., una mitad heterociclil-alquenileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo aquí descritos, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquenilo del grupo heterociclil alquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo aquí
10 revelados. Un experto en la técnica también entiende que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquenilo del heterociclil alquenilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquenilo comprende 4 a 20 átomos de carbono, p.e., la porción alquenilo del
15 grupo heterociclil alquenilo es 2 a 6 átomos de carbono y la mitad heterociclilo es 2 a 14 átomos de carbono.

“Heterociclilalquinilo” se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono, típicamente
20 un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , es reemplazado con un heterociclilo radical (p.e., una mitad heterociclil-alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo aquí descritos, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinilo
25 del grupo heterociclil alquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo aquí revelados. Un experto en la técnica también entiende que el grupo heterociclilo puede estar unido a la porción alquinilo del heterociclil alquinilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilo
30 alquinilo comprende 4 a 20 átomos de carbono, p.e., la porción alquinilo del grupo heterociclilo alquinilo es de 2 a 6 átomos de carbono y la mitad heterociclilo es de 2 a 14 átomos de carbono.

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

15 “Carbociclo” o “carbociclilo” se refiere a un anillo aromático saturado (p.e., cicloalquilo), parcialmente insaturado (p.e., cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) o anillo aromático que tiene 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Carbociclos monocíclicos tienen 3 a 7
20 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos en el anillo, p.e., distribuidos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo distribuidos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o anillos espiro-fusionados. Ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-
25 ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, y fenilo. Ejemplos no limitantes de carbociclos biciclo incluyen naftilo, tetrahidronafaleno, y decalina.

 “Carbocicliloalquilo” se refiere a un radical alquilo en el cual uno de los
30 átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono es reemplazado con un radical carbociclilo como de describió aquí. Ejemplos típicos, pero no limitantes de grupos carbociclilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

5

“Arilheteroalquilo” se refiere a un heteroalquilo como se definió aquí, en el cual un átomo de hidrógeno (que puede estar unido a un átomo de carbono o un heteroátomo) ha sido reemplazado con un grupo arilo como se definió aquí. Los grupos arilo pueden estar enlazados a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre y cuando el grupo arilheteroalquilo resultante provea una mitad químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener las formulas generales -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Adicionalmente, cualquiera de las mitades alquilen en las formulas generales anteriores pueden estar además sustituidas con cualquiera de los sustituyentes aquí definidos o ejemplificados.

“Heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo heteroarilo como se definió aquí. Ejemplos no limitantes de heteroaril alquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

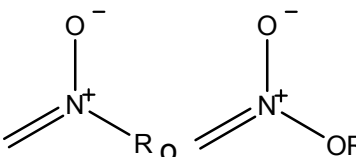
5

El término “opcionalmente sustituido” con referencia a una mitad particular del compuesto de Formula I-III (p.e., un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a una mitad en donde todos los sustituyentes son hidrógeno o en donde uno o más de los hidrógenos de la mitad pueden ser reemplazados por sustituyentes tales como los listados bajo la definición de “sustituido”.

El término “opcionalmente reemplazado” con referencia a una mitad particular del compuesto de Formula I-III (p.e., los átomos de carbono de dicho alquilo (C_1-C_8) pueden estar opcionalmente reemplazados por $-O-$, $-S-$, o $-NR^a-$) significa que uno o más de los grupos metileno del alquilo (C_1-C_8) pueden estar reemplazados por 0, 1, 2, o más de los grupos especificados (p.e., $-O-$, $-S-$, o $-NR^a-$).

El término “átomo(s) de carbono no terminal(es)” con referencia a una mitad alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileno, alquenileno, o alquinileno se refiere a los átomos de carbono en la mitad que intervienen entre el primer átomo de carbono de la mitad, y el último átomo de carbono en la mitad. Por lo tanto, a manera de ejemplo y no limitación, en la mitad alquilo $-CH_2(C^*)H_2(C^*)H_2CH_3$ o mitad alquileno $-CH_2(C^*)H_2(C^*)H_2CH_2-$, se consideraría que los átomos C^* son los átomos de carbono no terminales.

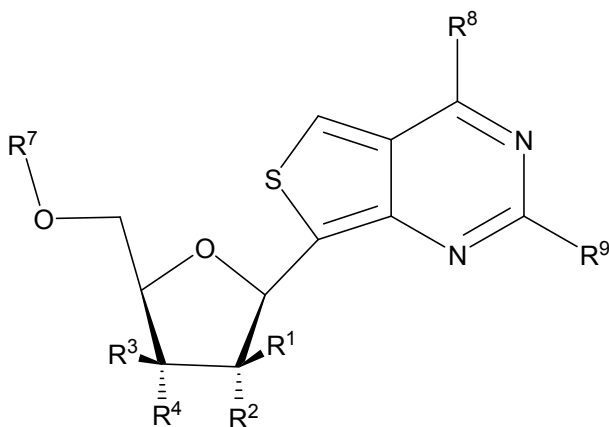
Ciertas Y y Y^1 alternativas son óxidos de nitrógeno tales como $^+N(O)(R)$ o $^+N(O)(OR)$. Estos óxidos de nitrógeno, como se muestran aquí unidos a un átomo de carbono, pueden también estar representados por grupos separados

5 de carga tales como , respectivamente, y pretenden ser equivalentes a las representaciones mencionadas anteriormente para los propósitos de esta invención.

10 "Enlazante" o "enlace" significa una mitad química que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Enlazantes adecuados incluyen unidades de repetición de alquiloxi (p.e., polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquilamino (p.e., polietilenamino, Jeffamine™); y éster de diácido y amidas incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato, y caproamida.

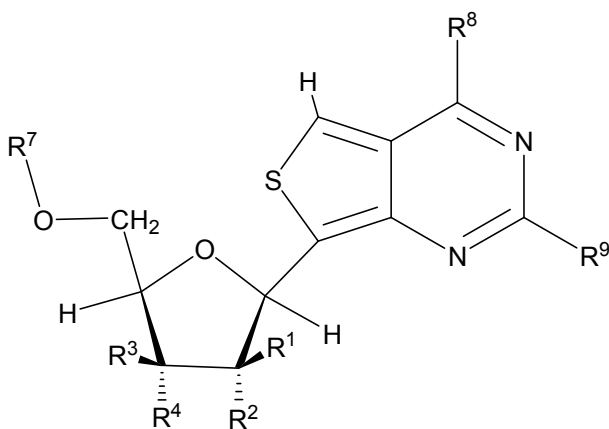
15 Los términos tales como "enlazado a oxígeno", "enlazado a nitrógeno", "enlazado a carbono", "enlazado a azufre", o "enlazado a fósforo" significan que si se puede formar un enlace entre las dos mitades usando más de un tipo de átomo en una mitad, entonces el enlace formado entre las mitades es mediante el átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido enlazado a nitrógeno
20 estaría enlazado mediante un átomo de nitrógeno del amino ácido en lugar de mediante un átomo de oxígeno o carbono del amino ácido.

A menos que se especifique de otra forma, los átomos de carbono de esta invención pretenden tener una valencia de cuatro. En algunas
25 representaciones de estructuras químicas, donde los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, se asume que los sustituyentes restantes de carbono necesarios para proveer una valencia de cuatro son hidrógeno. Por ejemplo,



5

tiene el mismo significado que



“Grupo protector” se refiere a una mitad de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto como un todo. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como un intermediario en la síntesis de la sustancia fármaco base. Los grupos químicos protectores y las estrategias para la protección/desprotección son bien conocidas en la técnica. Ver: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991). Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de reacciones químicas deseadas, p.e., creando y rompiendo enlaces químicos de una forma ordenada

10

15

5 y planeada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad), y otras propiedades que se pueden medir mediante herramientas analíticas comunes. Intermediarios químicamente protegidos pueden ser por sí mismos biológicamente activos o
10 inactivos.

Los compuestos protegidos pueden mostrar también propiedades alteradas, y en algunos casos, propiedades optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tales como paso a través de membranas celulares y resistencia a degradación
15 enzimática o secuestación. En este papel, los compuestos protegidos con efectos terapéuticos previstos pueden ser referidos como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco base en un profármaco, por medio de lo cual el fármaco base es liberado a la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden ser
20 absorbidos más efectivamente que el fármaco base, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco base. Los grupos protectores son removidos ya sea *in vitro*, en el caso de intermediarios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los intermediarios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la
25 desprotección, p.e. alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inócuos.

“Mitad profármaco” significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de
30 una célula, mediante hidrólisis, clivaje enzimático, o mediante algún otro proceso (Bundgaard, Hans, “Design and Application of Prodrugs” in Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces

5 de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos profármaco de fosfonato de la invención incluyen, pero no se limitan a, amidasas, esterasas, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas, y fosfasas. Las mitades de profármaco pueden servir para potenciar la solubilidad, absorción y lipofilicidad con el fin de optimizar la liberación, biodisponibilidad y eficacia de fármaco.

10

Una mitad profármaco puede incluir un metabolito activo o fármaco en sí.

Mitades profármaco ejemplares incluyen los ésteres de aciloximetilo
 15 hidrolíticamente sensibles o lábiles $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y carbonatos de aciloximetilo $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ donde R^{30} es alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ sustituido, arilo $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ o arilo $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ sustituido. El aciloxialquil éster se usó como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y luego aplicados a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et al (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324;
 20 también Patentes US Nos. 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En ciertos compuestos de la invención, una mitad profármaco es parte de un grupo fosfato. El aciloxialquil éster se puede usar para liberar ácidos fosfóricos a través de membranas celulares y para potenciar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxialquil éster, el alcóxicarboniloxialquil éster
 25 (carbonato), puede también potenciar la biodisponibilidad oral como una mitad profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un aciloximetil éster ejemplar es pivaloiloximetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Una mitad profármaco de carbonato de aciloximetilo es pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

30

El grupo fosfato puede ser una mitad profármaco de fosfato. La mitad profármaco puede ser sensible a hidrólisis, tal como, pero sin limitarse a

- 5 aquellas que comprenden un grupo pivaloiloximetil carbonato (POC) o POM. Alternativamente, la mitad profármaco puede ser sensible a clivado potenciado enzimáticamente, tal como un lactato éster o un grupo fosfonamidato-éster.

Se reportan aril ésteres de grupos fósforo, especialmente fenil ésteres,
10 que potencian la biodisponibilidad oral (DeLambert et al (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). También se han descrito fenil ésteres que contienen un éster carboxílico orto al fosfato (Khamnei y Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Se reportan bencil ésteres para generar el ácido fosfónico base. En algunos casos, los sustituyentes en la posición *orto* o *para* pueden acelerar la
15 hidrólisis. Los análogos de bencilo con un fenil acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico mediante la acción de enzimas, p.e., esterasas, oxidasas, etc., que a su vez se someten a clivado en el enlace C–O bencílico para generar el ácido fosfórico y el intermediado metiuro quinona. Ejemplos de esta clase de profármacos se describen en Mitchell et al (1992) *J.*
20 *Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345; Brook et al WO 91/19721. Se han descrito aún otros profármacos bencílicos que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno bencílico (Glazier et al WO 91/19721). Se reportan profármacos que contienen tio que son útiles para la liberación intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo
25 etiltio en el cual el grupo tiol está esterificado con un grupo acilo o combinado con otro grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el tio libre que posteriormente se rompe al ácido sulfúrico y episulfuro (Puech et al (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et al (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). También se han descrito ésteres de fosfonato
30 cíclicos como profármacos de compuestos que contienen fósforo (Erion et al, US Patent No. 6312662).

5 Se notará que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, seudopolimorfos de los compuestos dentro del alcance de Formula I, Formula II, o Formula III y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos están abarcados por la presente invención. Todas las mezclas de tales enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance
10 de la presente invención.

Un compuesto de Formula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como polimorfos o seudopolimorfos diferentes. Como se usa aquí, polimorfismo cristalino significa la capacidad de un
15 compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristales. El polimorfismo cristalino puede resultar de diferencias del empaquetado cristalino (polimorfismo de empaquetado) o diferencias en el empaquetado entre conformadores diferentes de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa aquí, el seudopolimorfismo cristalino significa la habilidad de un
20 hidrato o solvato de un compuesto de existir en diferentes estructuras de cristal. Los seudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias del empaquetado del cristal (seudopolimorfismo de empaquetado) o debido a diferencias en el empaquetado entre diferentes conformadores de la misma molécula (seudopolimorfismo conformacional). La presente invención
25 comprende todos los polimorfos y seudopolimorfos de los compuestos de I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de Formula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables puede también existir como un sólido amorfo. Como se usa aquí,
30 un sólido amorfo es un sólido en el cual no hay un orden de gran rango de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica bien cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Se pueden usar aditivos, incluyendo solventes, para crear las formas amorfas de la presente invención.

- 5 La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de Formula I-III y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Sustituyentes Recursivos

- 10 Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de la invención están presentes hasta un grado recursivo. En este contexto, “sustituyente recursivo” significa que un sustituyente puede enumerar otro ejemplo de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de tales sustituyentes, teóricamente, un gran número de compuestos puede estar presente en
- 15 cualquier realización dada. Por ejemplo, R^x comprende un sustituyente R^y . R^y puede ser R. R puede ser W^3 . W^3 puede ser W^4 y W^4 puede ser R o comprender sustituyentes que comprenden R^y . Un experto en la técnica de química medicinal entiende que el número total de tales sustituyentes es razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto previsto.
- 20 Tales propiedades incluyen, a manera de ejemplo y no limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad contra el objetivo previsto, y propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis.
- 25 A manera de ejemplo y no limitación, W^3 y R^y son sustituyentes recursivos en ciertas realizaciones. Típicamente, cada sustituyente recursivo puede encontrarse independientemente 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0, veces en una realización dada. Más típicamente, cada sustituyente recursivo puede encontrarse independientemente 10 o menos veces en una realización
- 30 dada. Aún más típicamente, W^3 se encontrará 0 a 8 veces, R^y se encontrará 0 a 6 veces en una realización dada. Incluso más típicamente, W^3 se encontrará 0 a 6 veces y R^y se encontrará 0 a 4 veces en una realización dada.

5

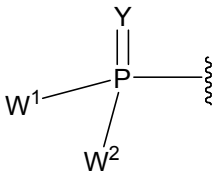
Los sustituyentes recursivos son un aspecto previsto de la invención. Un experto en la técnica de química medicinal entiende la versatilidad de tales sustituyentes. Al grado que los sustituyentes recursivos están presentes en una realización de la invención, el número total será determinado como se

10 indicó anteriormente.

El modificador "aproximadamente" usado en conexión con la cantidad es inclusive del valor declarado y tiene el significado dictado por el contexto (p.e., incluye el grado de error asociado con la medida de la cantidad particular).

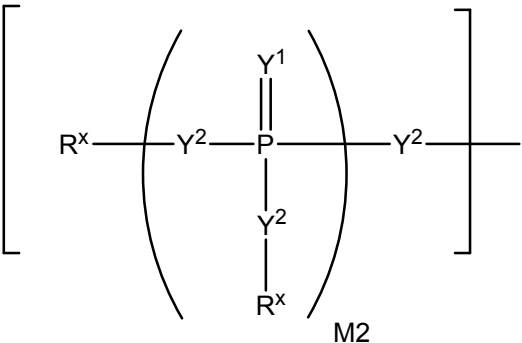
15

Los compuestos de las Formula I-III pueden comprender un grupo



fosfato como R^7 , que puede ser una mitad profármaco en donde cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, o N-NR₂; W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o

20 uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Formula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno, independientemente, un grupo de Formula Ia:



en donde:

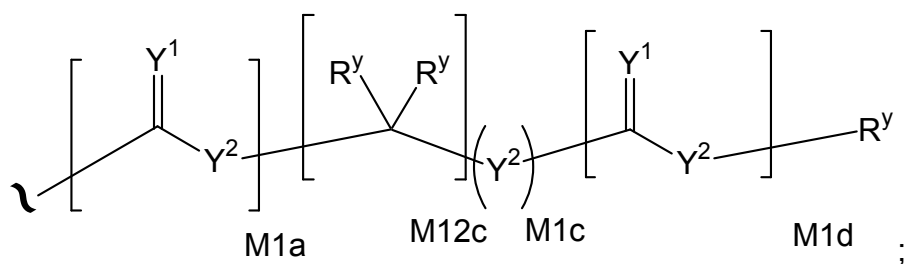
- 5 cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O), o $S(O)_2$;

cada Y^3 es independientemente O, S, o NR;

- 10 M2 es 0, 1 o 2;

- cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, o $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, un grupo protector o W^3 ; o cuando se toman juntos, dos R^y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;
- 15

- 20 cada R^x es independientemente R^y , un grupo protector, o la fórmula:



en donde:

M1a, M1c, y M1d son independientemente 0 o 1;

25

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

5 cada R es H, halógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido, arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido o un grupo protector;

10

W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo en donde W^5 está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y .

15

Los carbociclos W^5 y heterociclos W^5 pueden estar independientemente sustituidos con 0 a 3 grupos R^y . W^5 puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende un carbociclo o heterociclo mono o bicíclico. W^5 puede tener 3 a 10 átomos en el anillo, p.e., 3 a 7 átomos en el anillo. Los anillos W^5 son saturados cuando contienen 3 átomos en el anillo, saturados o mono insaturados cuando contienen 4 átomos en el anillo, saturados, o mono o diinsaturados cuando contienen 5 átomos en el anillo, y saturados, mono o diinsaturados, o aromáticos cuando contienen 6 átomos en el anillo.

20

Un heterociclo W^5 puede ser un monociclo que tiene 3 a 7 miembros de anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S) o un biciclo que tiene 7 a 10 miembros de anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S). Los monociclos heterocíclicos W^5 pueden tener 3 a 6 átomos de anillo (2 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S); o 5 o 6 átomos en el anillo (3 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S). Los biciclos heterocíclicos W^5 tienen 7 a 10 átomos en el anillo (6 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O, y S)

25

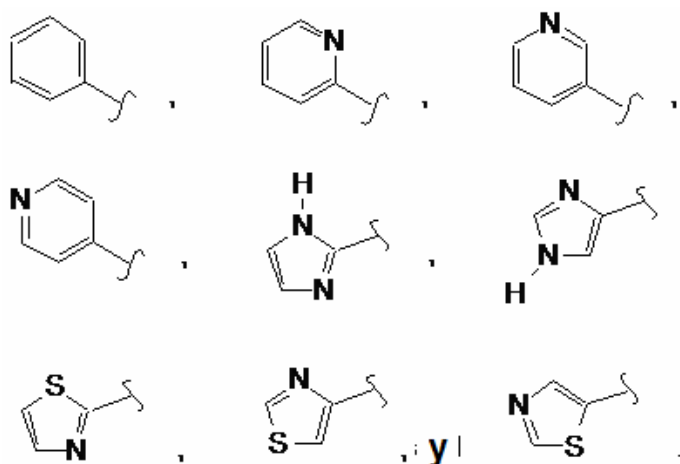
30

- 5 distribuidos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]; o 9 a 10 átomos en el anillo (8 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S) distribuidos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El heterociclo W^5 puede estar enlazado a Y^2 mediante un carbono, nitrógeno, azufre u otro átomo mediante un enlace covalente estable.

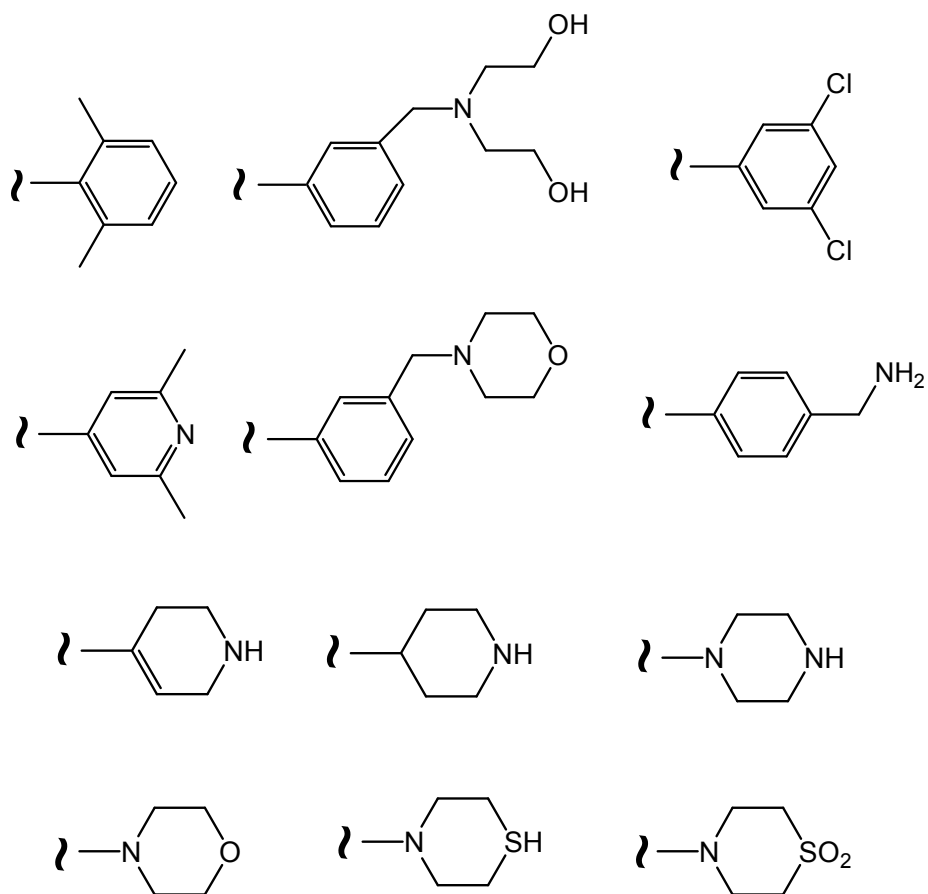
10

Los heterociclos W^5 incluyen por ejemplo, piridilo, isómeros de dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo, y pirrolilo. W^5 incluye también, pero no se limita a ejemplos

15 tales como:

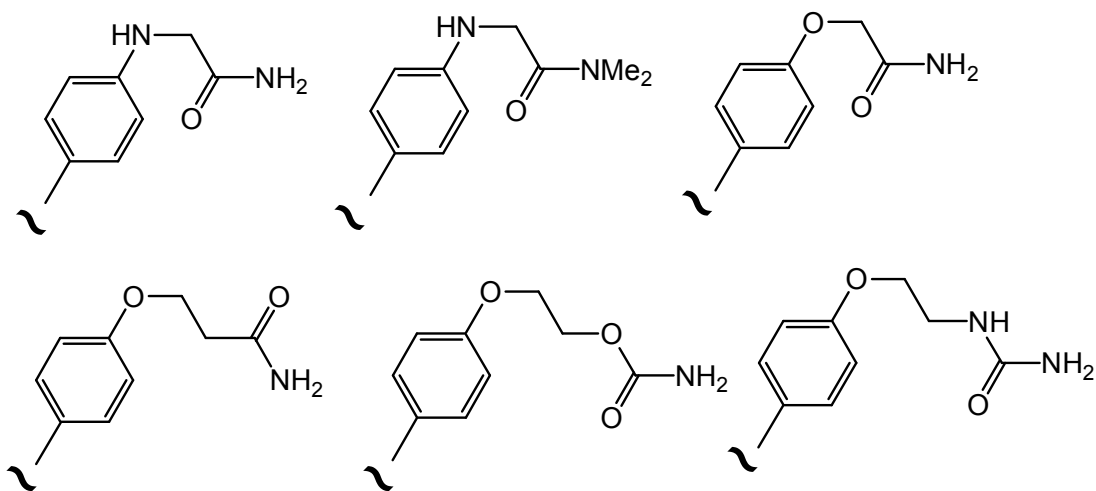


- Los carbociclos y heterociclos W^5 pueden estar independientemente
- 20 sustituidos con 0 a 3 grupos R, como se definió anteriormente. Por ejemplo, carbociclos W^5 sustituidos incluyen:



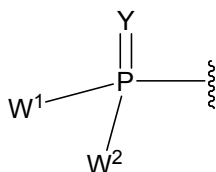
5

Ejemplos de carbociclo fenilo sustituidos incluyen:

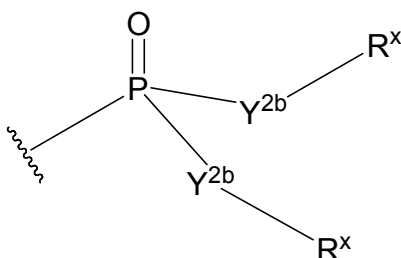


10

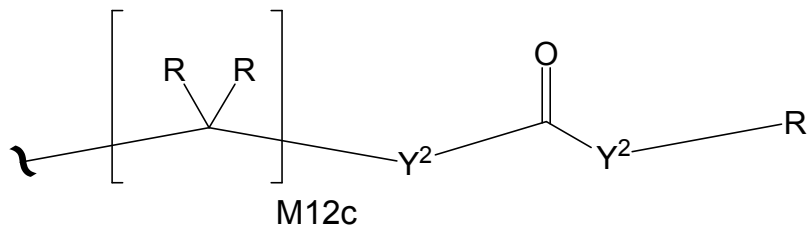
5



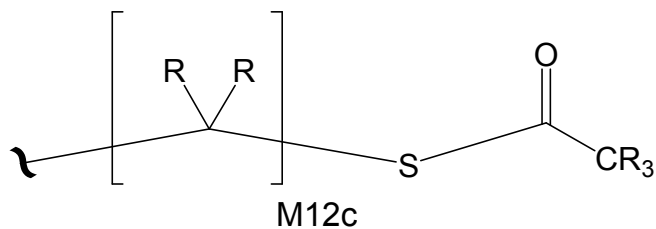
Realizaciones de de los compuestos de Formula I-III incluyen subestructuras tales como:



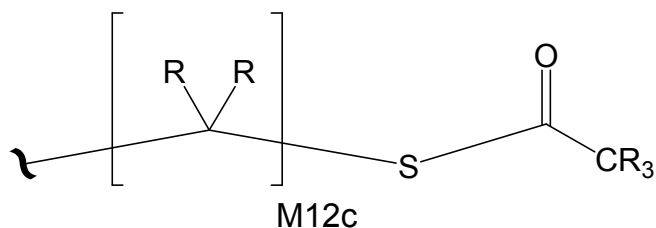
- 10 en donde cada Y^{2b} es, independientemente, O o N(R). En una realización preferida, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



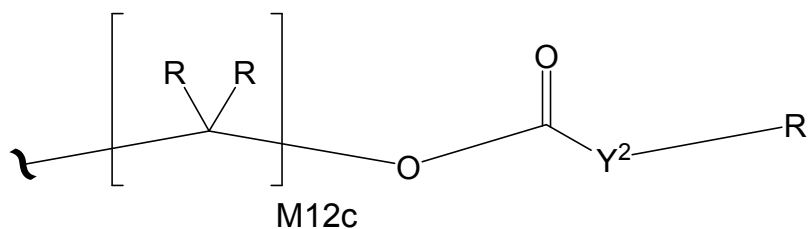
- en donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , o S. En otra realización preferida, un $Y^{2b}-R^x$ es NH(R) y el otro $Y^{2b}-R^x$ es O- R^x en donde R^x es:
- 15



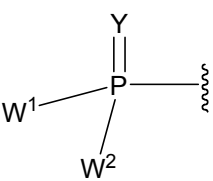
- 5 en donde M12c es 2. En otra realización preferida, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

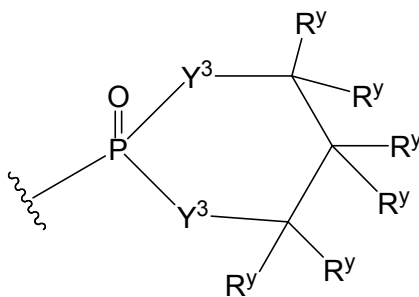


- 10 en donde M12c es 2. En otra realización preferida, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:

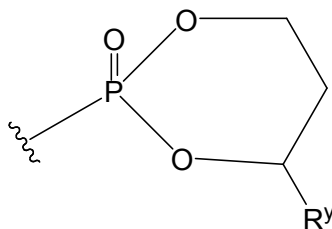


en donde M12c es 1 y Y^2 es un enlace, O, o CR_2 .

- 15 Otras realizaciones de  de los compuestos de Formulas I-III incluyen subestructuras tales como:

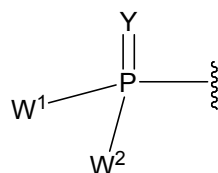


- 5 en donde cada Y^3 es, independientemente, O o N(R). En una realización preferida, cada Y^3 es O. En otra realización preferida la subestructura es:

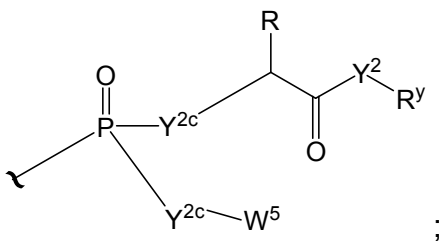


en donde R^y es W^5 como se definió aquí.

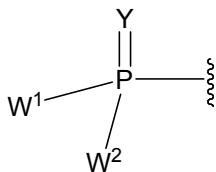
10



Otra realización de de Formula I-III incluye las subestructuras:

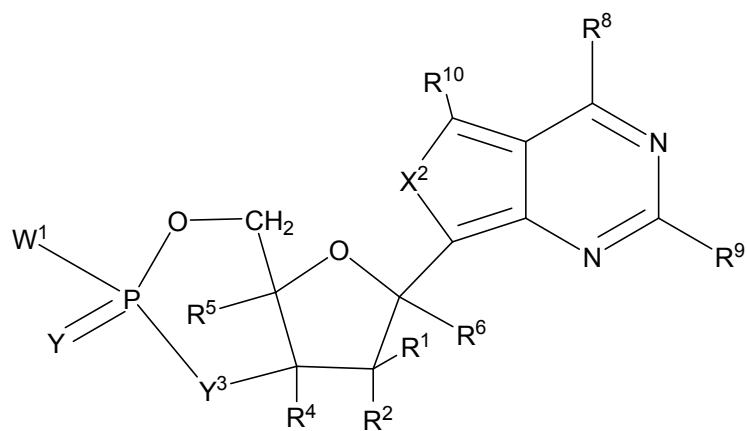


en donde cada Y^{2c} es, independientemente, O, N(R) o S.

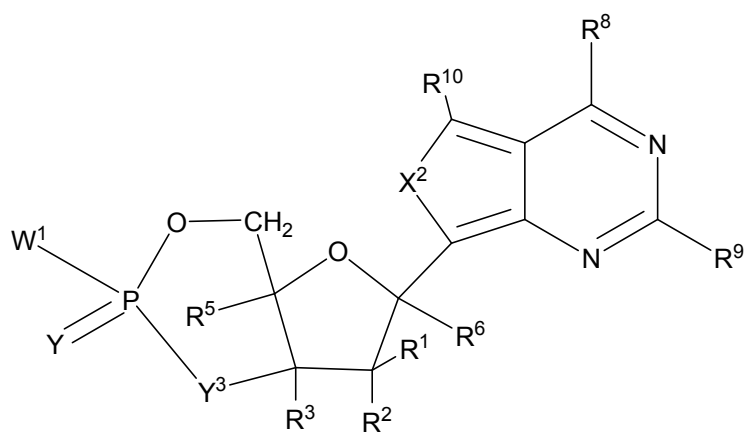


- 15 Otra realización de de los compuestos de Formula I-III incluye las subestructuras en donde uno de W^1 o W^2 junto con cualquiera de R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2 es la Formula Ia. Tal realización está representada por un compuesto de Formula Ib seleccionado de:

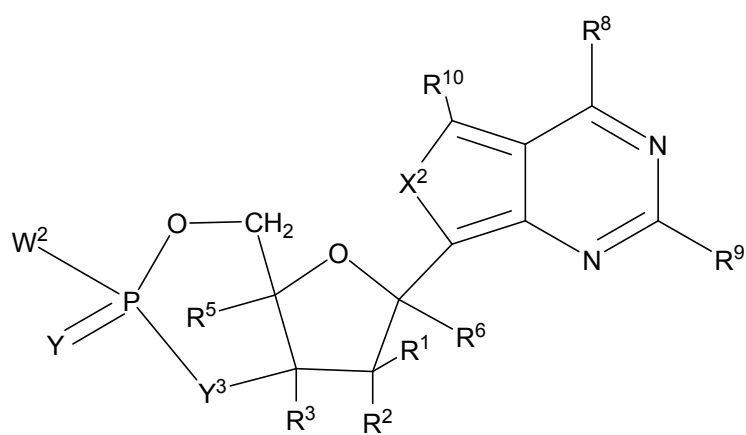
5



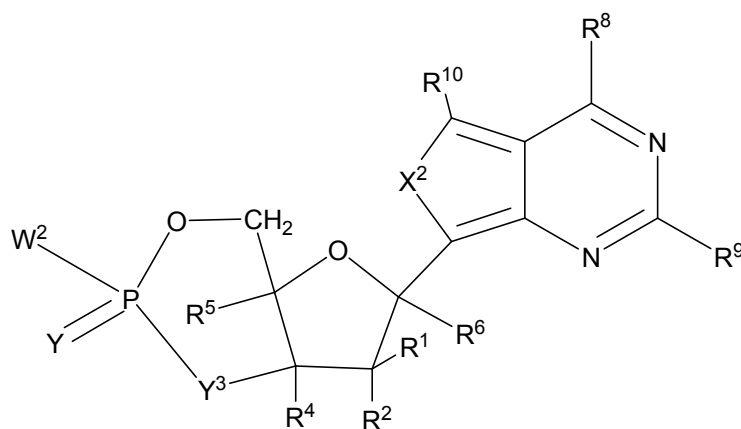
,



,

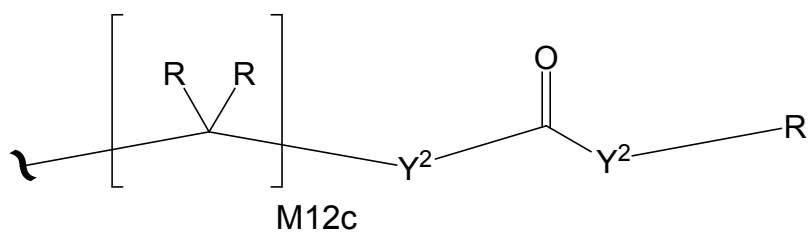


O

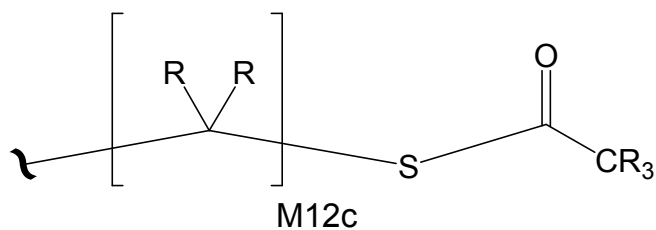


Formula Ib

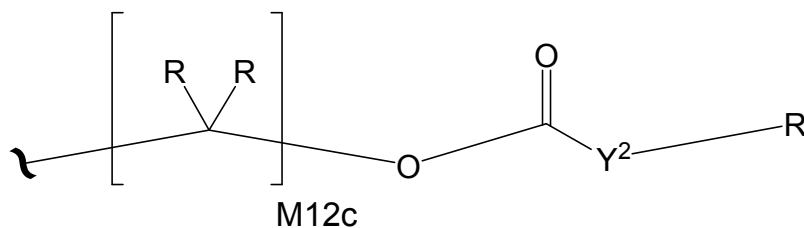
En una realización preferida de Formula Ib, cada Y y Y³ es O. En otra realización preferida de Formula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ y Y^{2b} es O y R^x es:



en donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, o S. En otra realización preferida de Formula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ y Y^{2b} es O y R^x es:

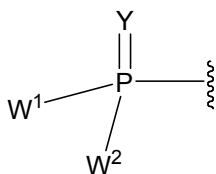


- 5 en donde M12c es 2. En otra realización preferida de Formula Ib, W^1 o W^2 es $Y^{2b}-R^x$; cada Y, Y^3 y Y^{2b} es O y R^x es:



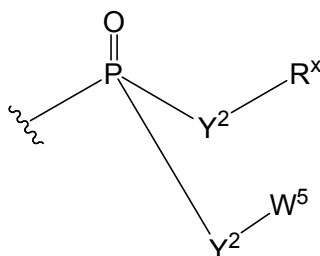
en donde M12c es 1 y Y^2 es un enlace, O, o CR_2 .

10



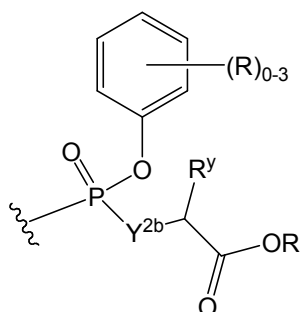
Otra realización de
incluye una subestructura:

de los compuestos de Formula I-III



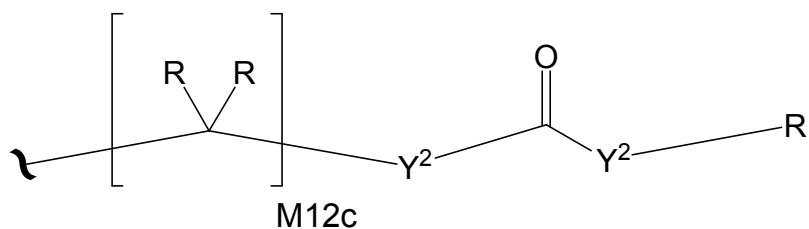
15

en donde W^5 es un carbociclo tal como fenilo o fenilo sustituido. En otra realización, la subestructura es:



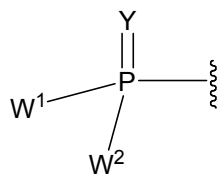
5

en donde Y^{2b} es O o N(R) y el fenil carbociclo está sustituido con 0 a 3 grupos R. En otra realización de la subestructura, R^x es:



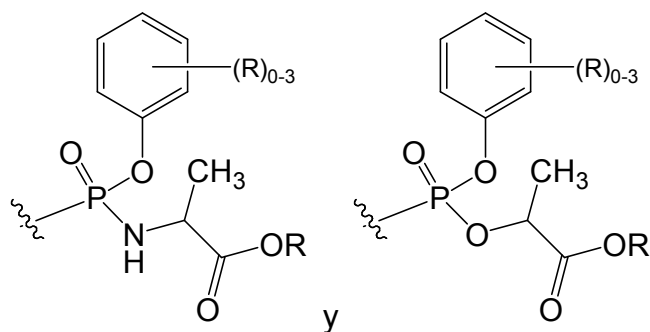
10

en donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , o S.



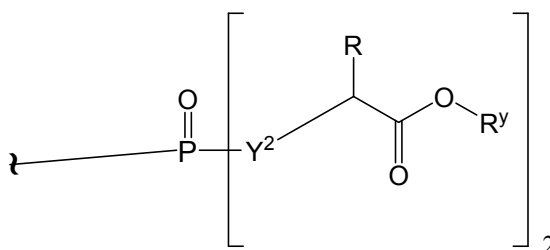
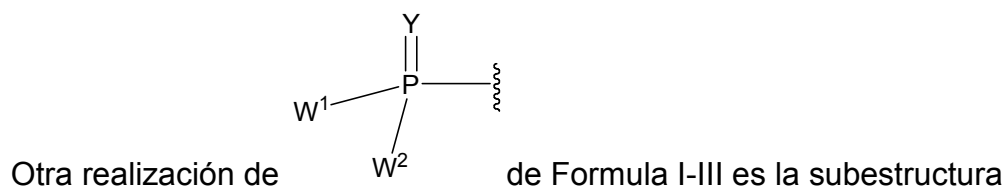
Otra realización de de Formula I-III incluye

15 subestructuras:



5

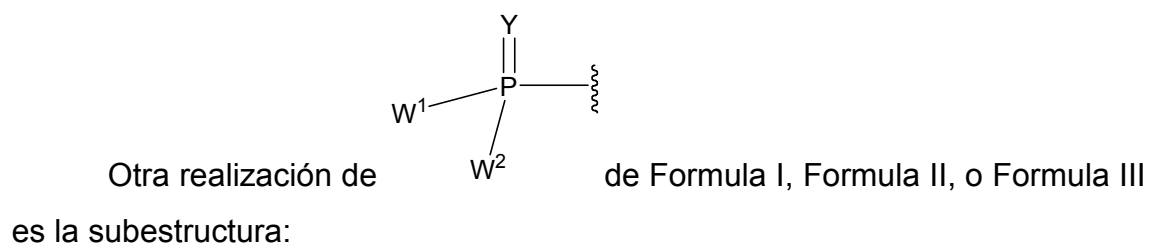
El carbono quiral de las mitades de amino ácido y lactato puede estar en la configuración *R* o *S* o la mezcla racémica.



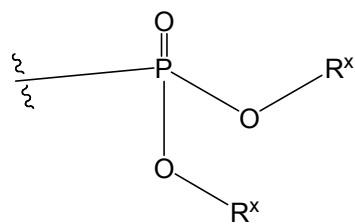
10

en donde cada Y^2 es, independientemente, $-O-$ o $-NH-$. En otra realización preferida, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) sustituido. En otra realización preferida, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) sustituido; y R es CH_3 . En otra realización preferida, R^y es alquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8) o alquinilo (C_2-C_8) sustituido; R es CH_3 ; y cada Y^2 es $-NH-$. En una realización preferida, W^1 y W^2 son, independientemente, amino ácidos que se encuentran naturalmente, enlazados a nitrógeno o ésteres de amino ácido que se encuentran naturalmente. En otra realización preferida, W^1 y W^2 son, independientemente, ácidos 2-hidroxi carboxílicos que se encuentran naturalmente o ésteres de ácido 2-hidroxi carboxílico que se encuentran

- 5 naturalmente, en donde el ácido o éster está enlazado a P mediante el grupo 2-hidroxi.



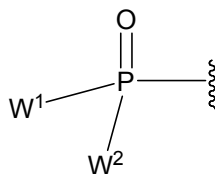
10



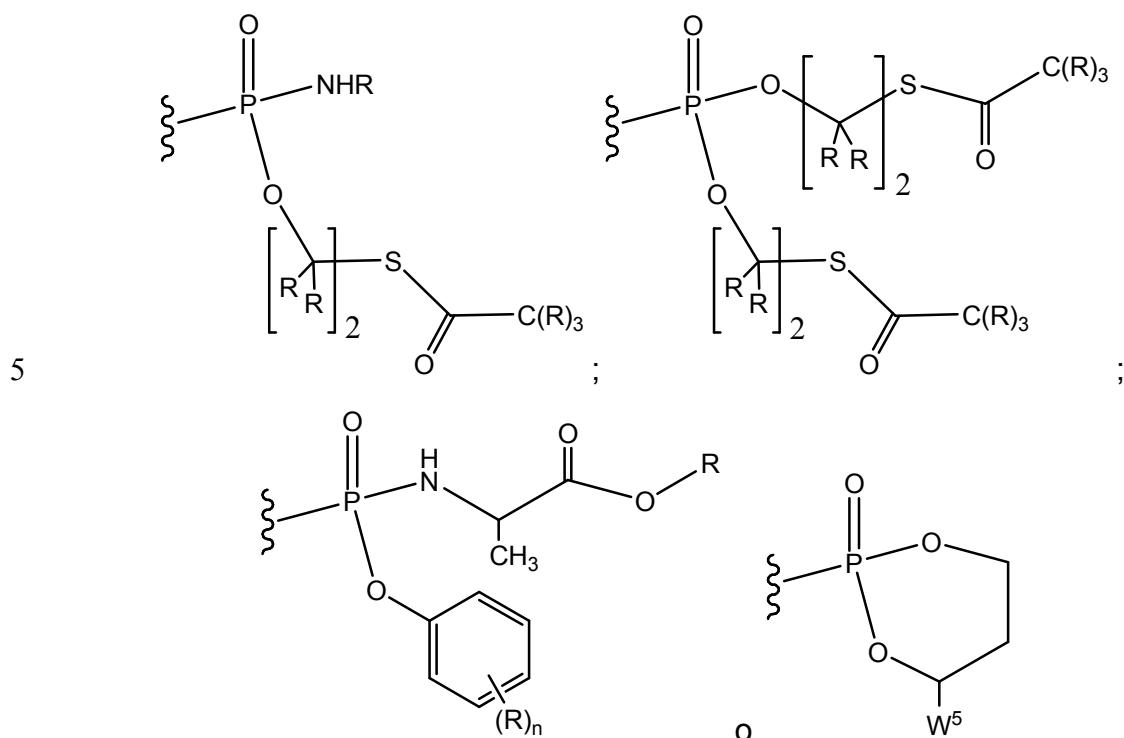
En una realización preferida cada R^x es, independientemente, alquilo (C_1-C_8).
En otra realización preferida cada R^x es, independientemente, arilo C_6-C_{20} o arilo C_6-C_{20} sustituido.

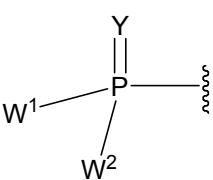
15

En una realización preferida,



se selecciona de



Otra realización de  de las Formulas I-III es la subestructura



en donde W^1 y W^2 se seleccionan independientemente de uno de las fórmulas de las Tablas 20.1-20.37 y Tabla 30.1 siguientes. Las variables usadas en las Tablas 20.1-20.37 (p.e., W^{23} , R^{21} , etc.) se refieren solamente a las Tablas 20.1-20.37, a menos que se indique de otra forma.

- 5 Las variables usadas en las Tablas 20.1 a 20.37 tienen las siguientes definiciones:

cada R^{21} es independientemente H o alquilo (C_1 - C_8);

- 10 cada R^{22} es independientemente H, R^{21} , R^{23} o R^{24} en donde cada R^{24} está sustituido independientemente con 0 a 3 R^{23} ;

cada R^{23} es independientemente R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} o R^{23d} , siempre que cuando R^{23} está enlazado a un heteroátomo, entonces R^{23} es R^{23c} o R^{23d} ;

15

cada R^{23a} es independientemente F, Cl, Br, I, -CN, N_3 o $-NO_2$;

cada R^{23b} es independientemente Y^{21} ;

- 20 cada R^{23c} es independientemente $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$, o $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

- 25 cada R^{23d} es independientemente $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ o $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

- 30 cada R^{2x} es independientemente H, alquilo (C_1 - C_8), alqueno (C_2 - C_8), alquino (C_2 - C_8), arilo, heteroarilo; o dos R^{2x} tomados junto con un nitrógeno al cual ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros en donde un átomo cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o $-NR^{21}$ -; y en donde uno o más de

- 5 los átomos de carbono no terminales de cada dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o $-NR^{21}-$;

cada R^{24} es independientemente alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), o alquinilo (C_2-C_8);

10

cada R^{25} es independientemente R^{24} en donde cada R^{24} está sustituido con 0 a 3 grupos R^{23} ;

- 15 cada R^{25a} es independientemente alquilenilo (C_1-C_8), alquenilenilo (C_2-C_8), o alquinilenilo (C_2-C_8), uno cualquiera de dichos alquilenilo (C_1-C_8), alquenilenilo (C_2-C_8), o alquinilenilo (C_2-C_8) está sustituido con 0-3 grupos R^{23} ;

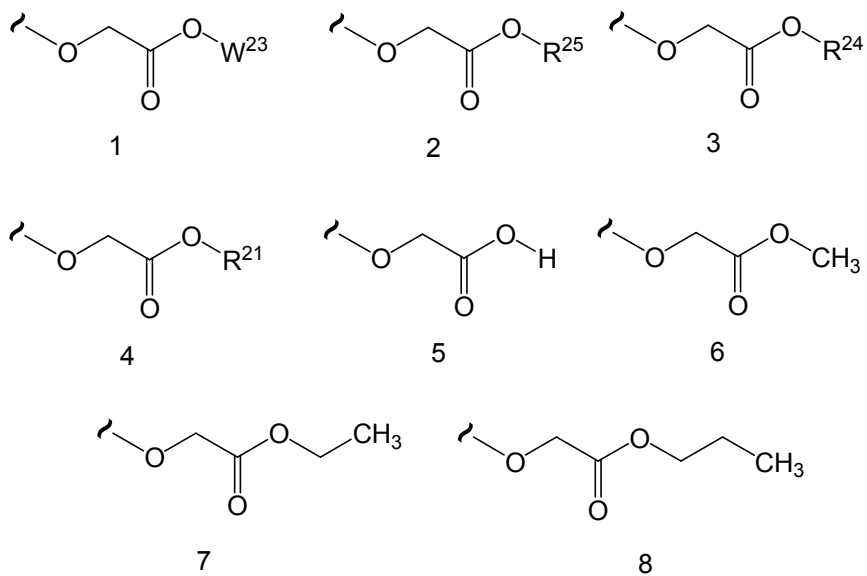
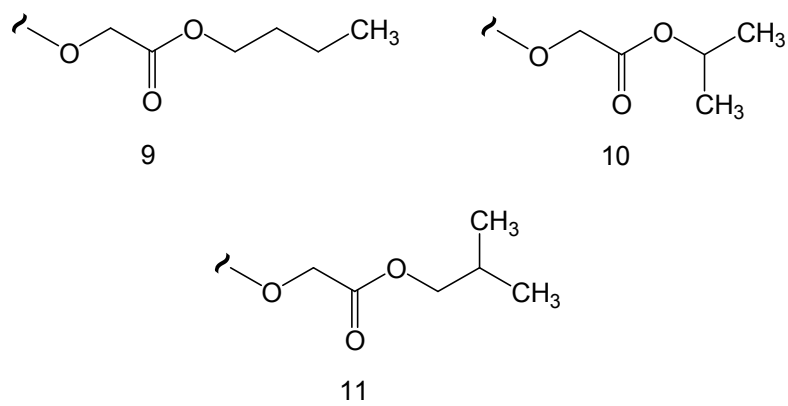
cada W^{23} es independientemente W^{24} o W^{25} ;

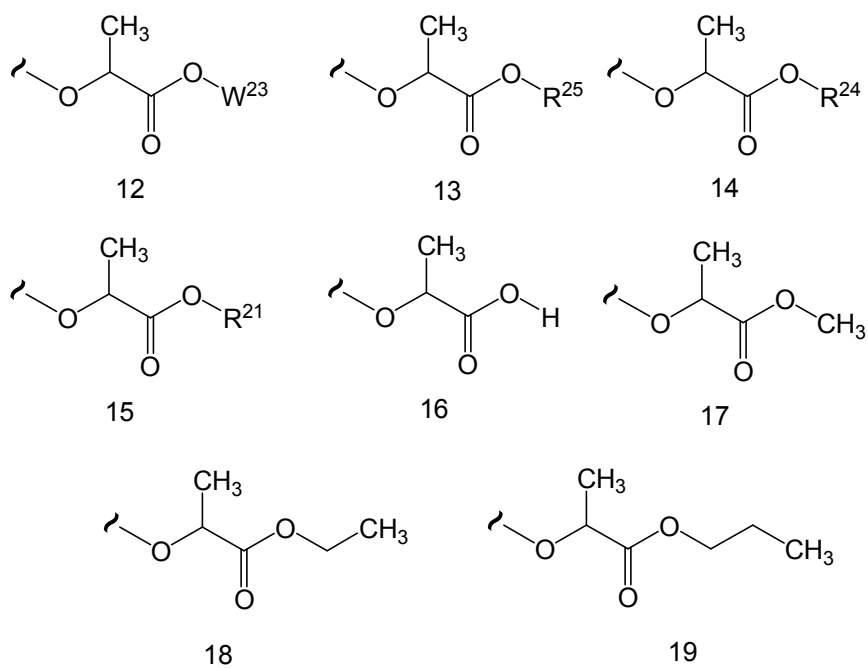
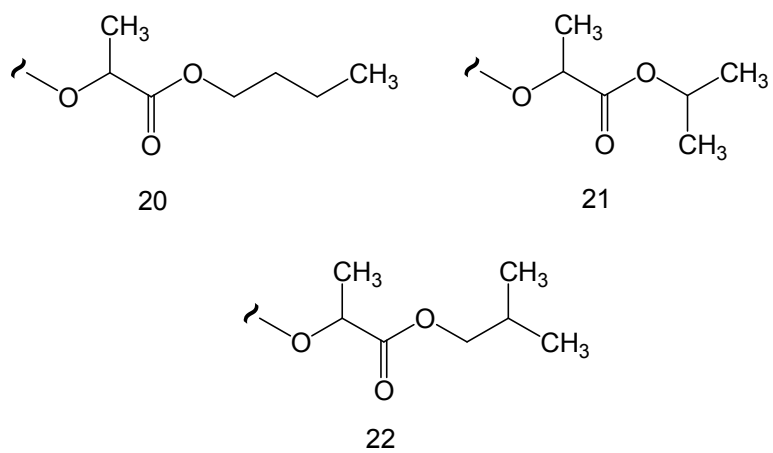
- 20 cada W^{24} es independientemente R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$, o $-SO_2W^{25}$;

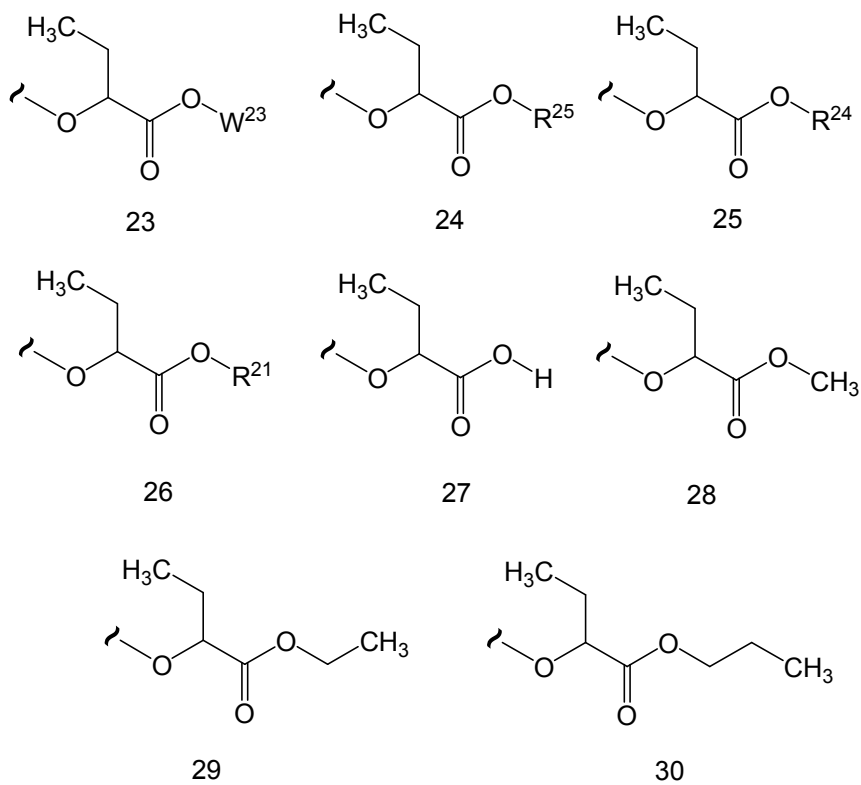
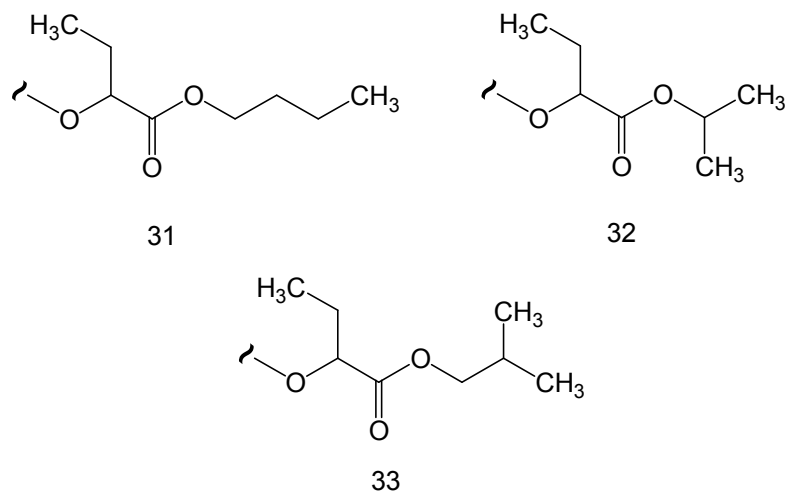
cada W^{25} es independientemente carbociclo o heterociclo, en donde W^{25} está sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^{22} ; y

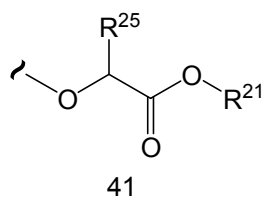
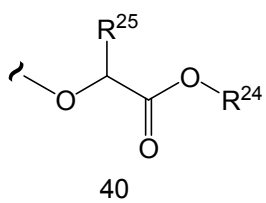
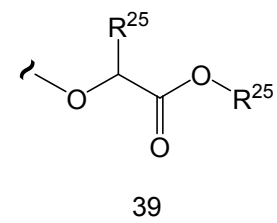
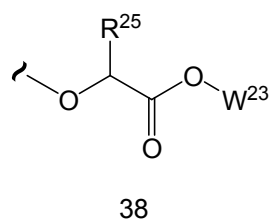
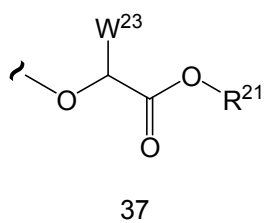
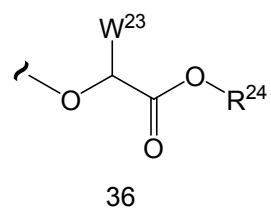
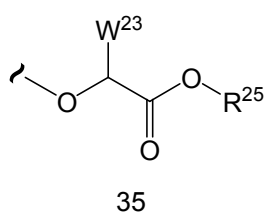
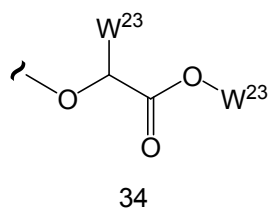
25

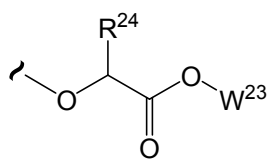
cada Y^{21} es independientemente O o S.

5 Tabla 20.1Tabla 20.2

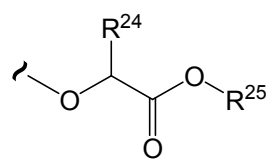
5 Tabla 20.3Tabla 20.4

5 Tabla 20.5Tabla 20.6

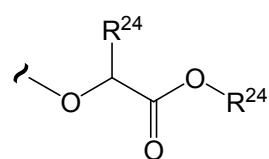
5 Tabla 20.7

5 Tabla 20.8

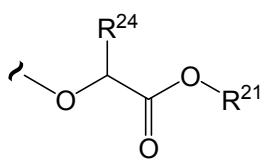
42



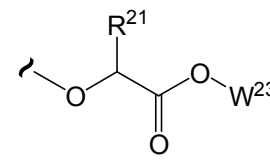
43



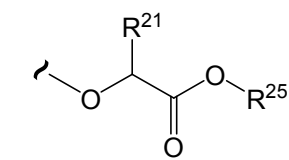
44



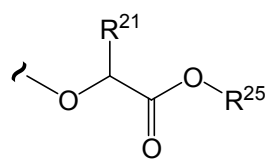
45



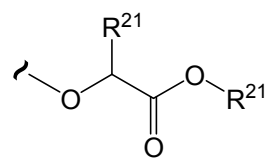
46



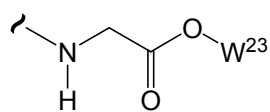
47



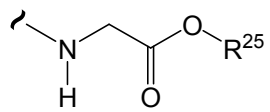
48



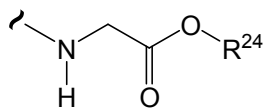
49

Tabla 20.9

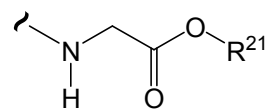
50



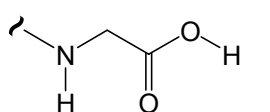
51



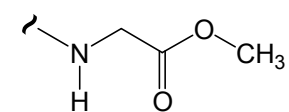
52



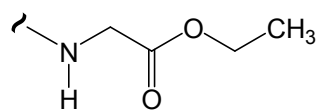
53



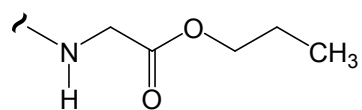
54



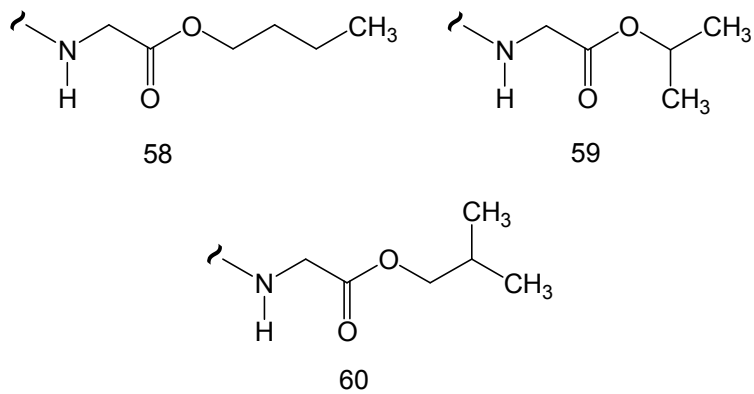
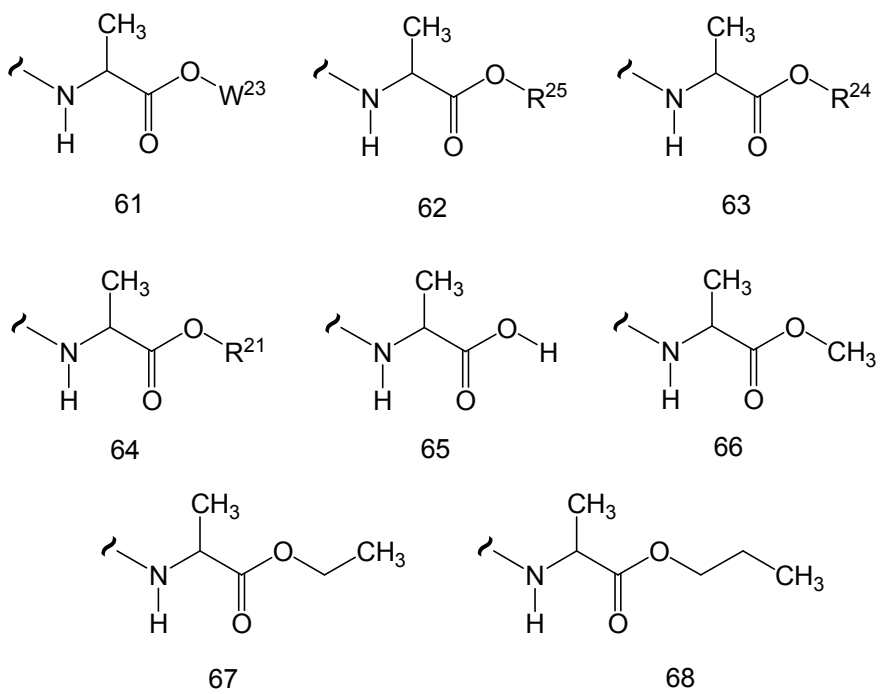
55

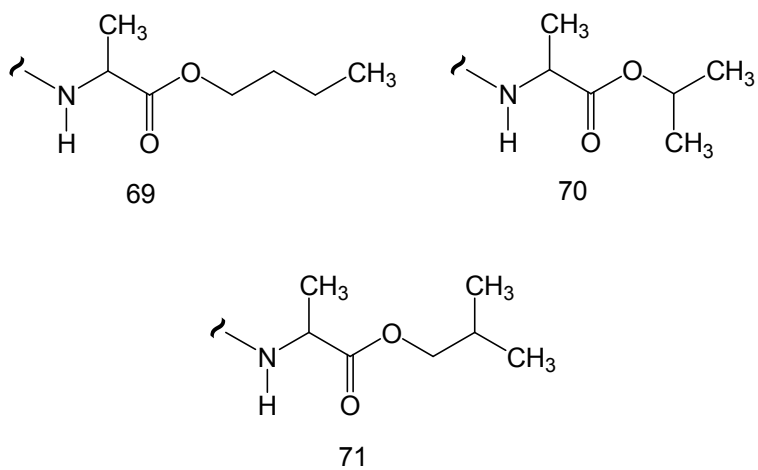
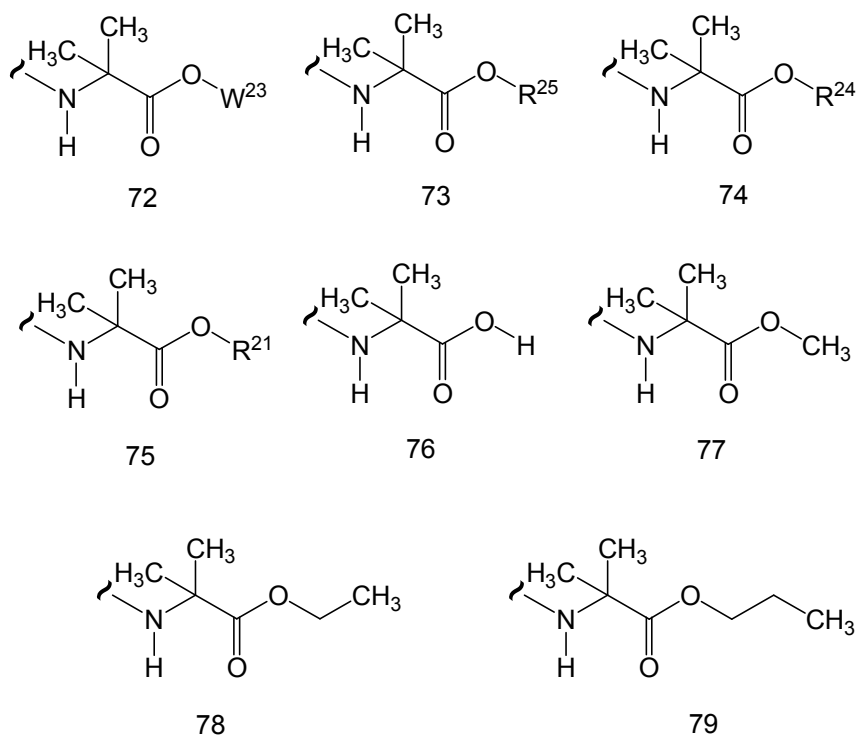


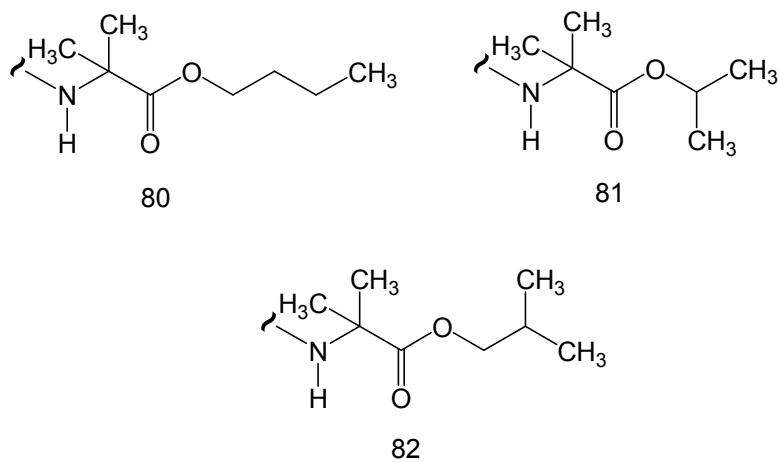
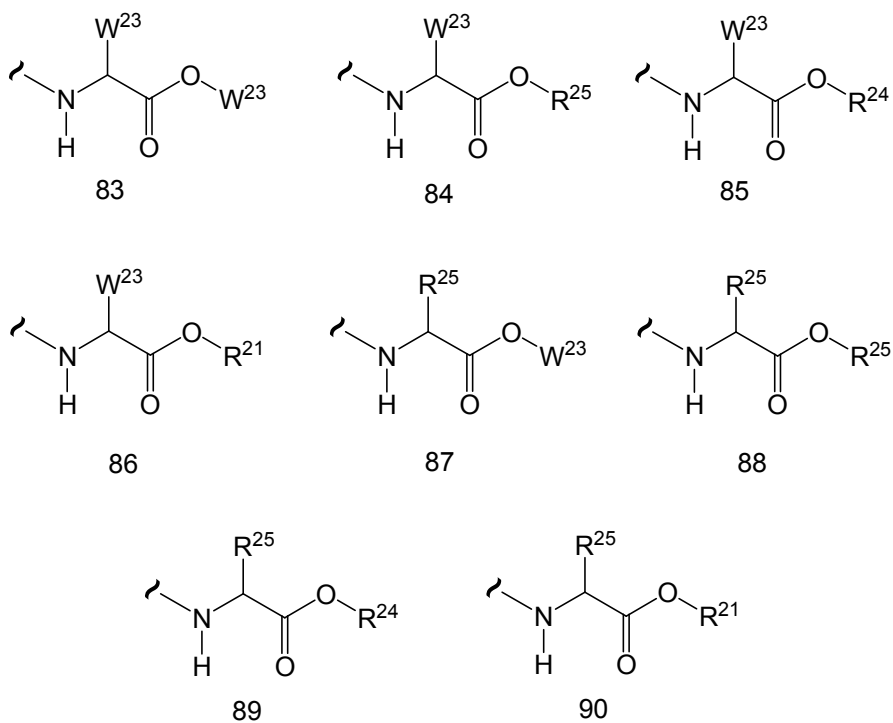
56

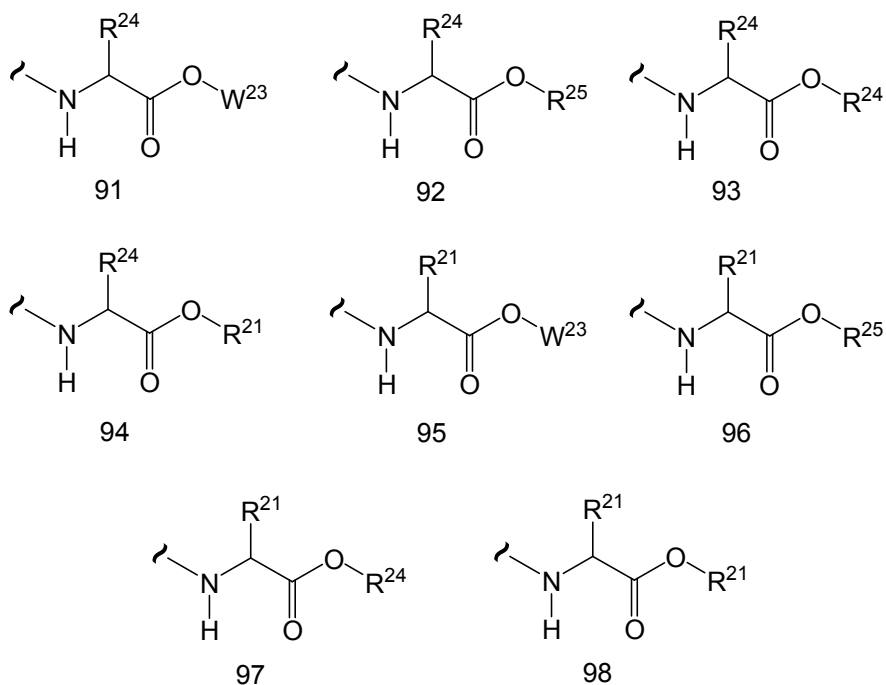
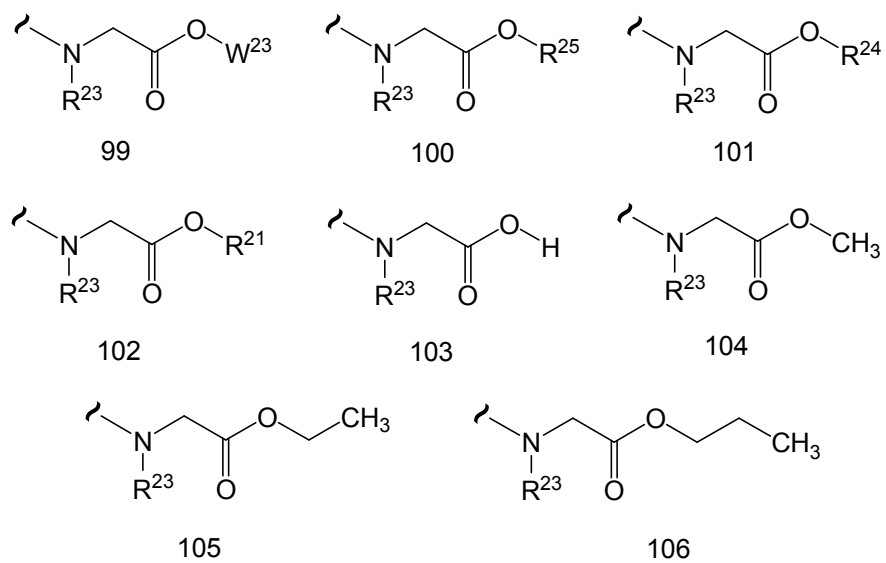


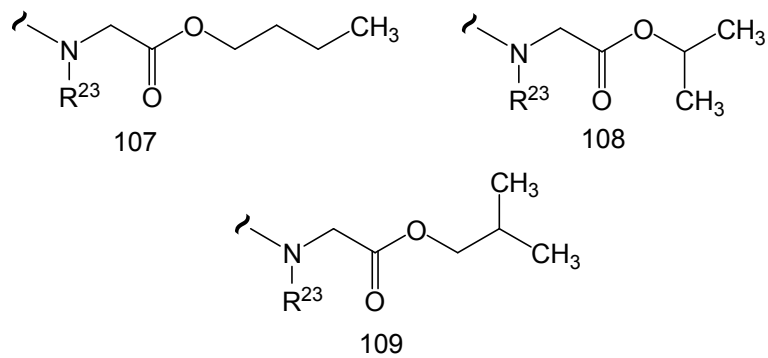
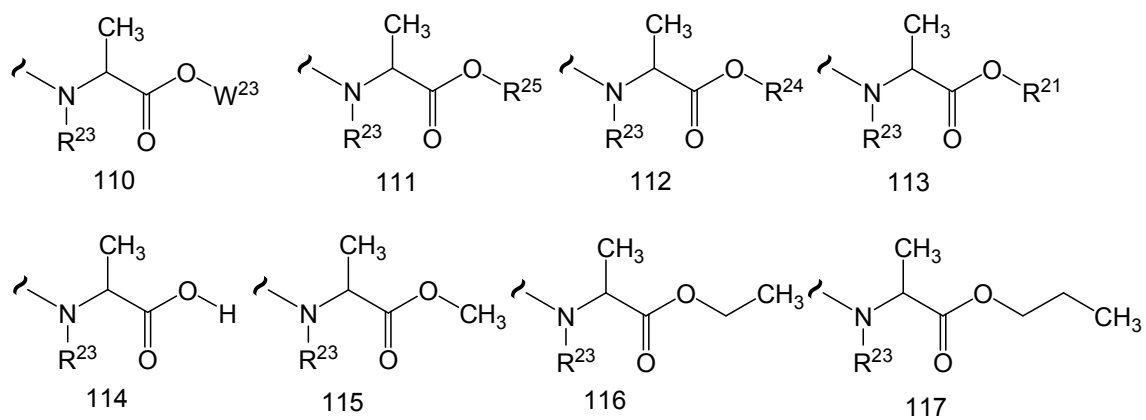
57

5 Tabla 20.10Tabla 20.11

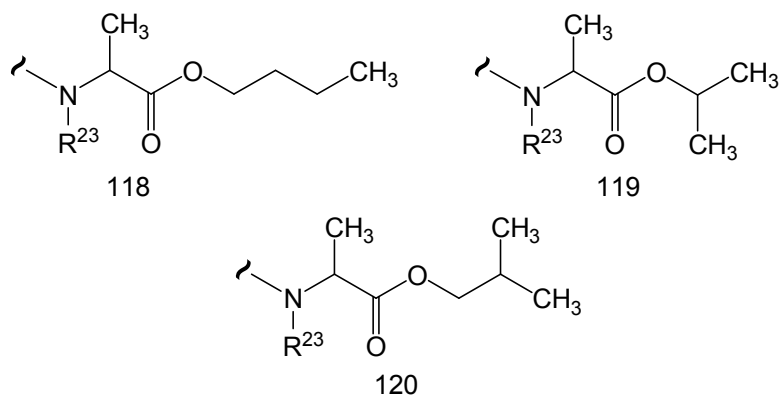
5 Tabla 20.12Tabla 20.13

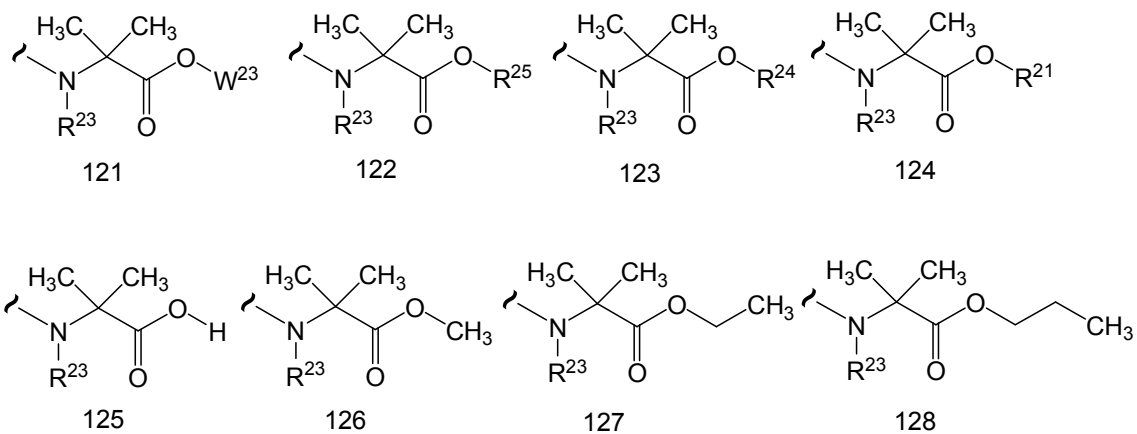
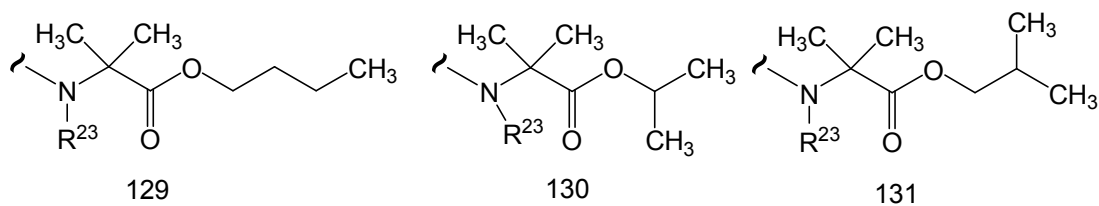
5 Tabla 20.14Tabla 20.15

5 Tabla 20.16Tabla 20.17

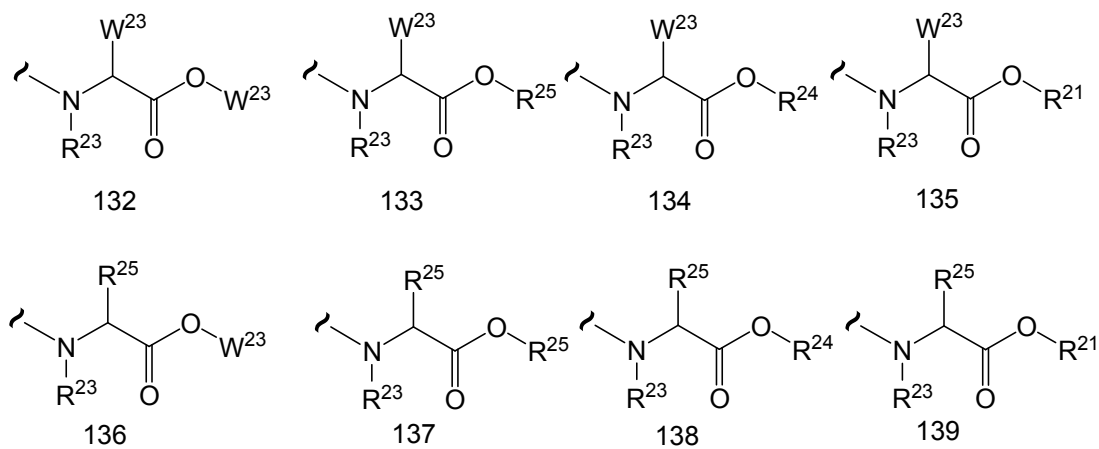
5 Tabla 20.18Tabla 20.19

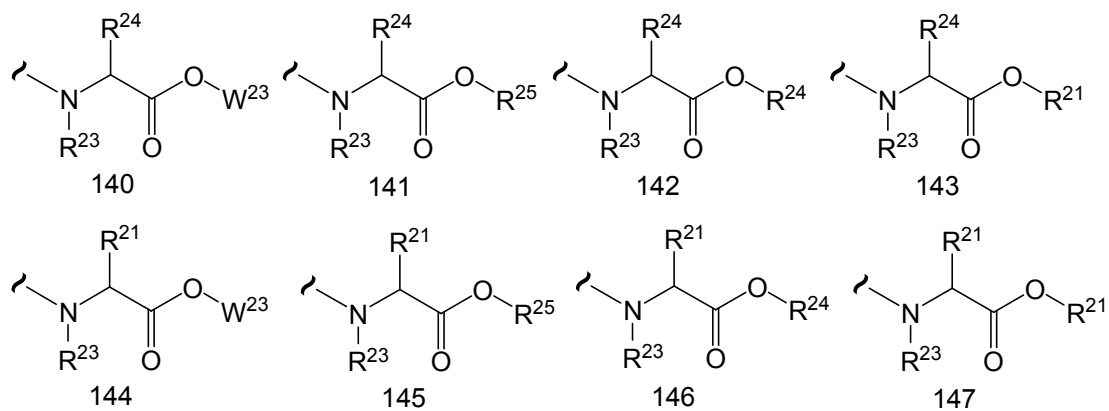
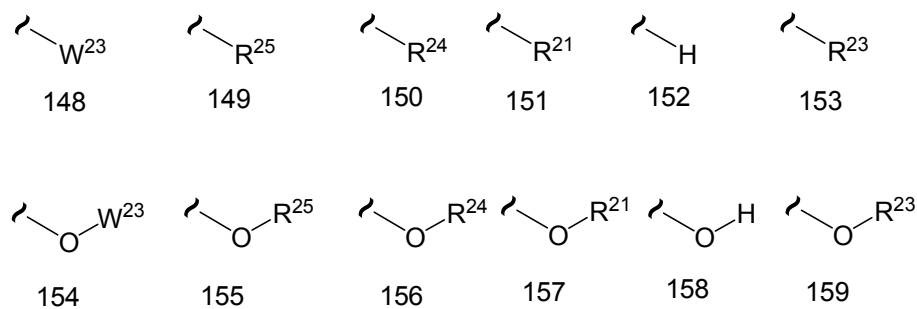
10

Tabla 20.20

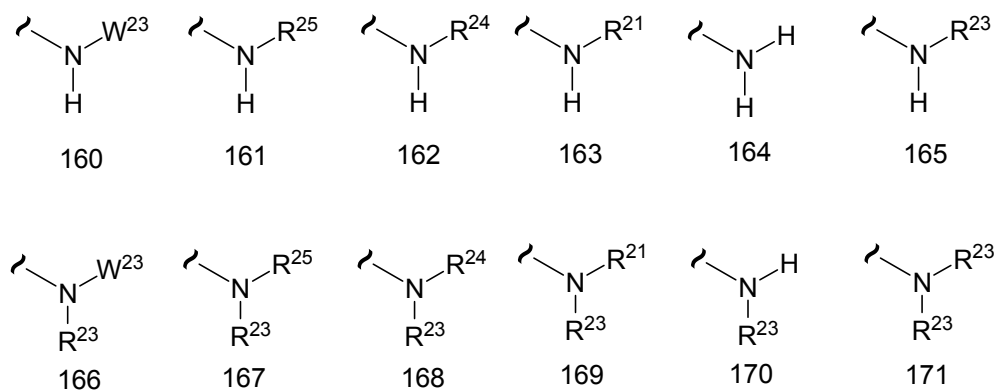
5 Tabla 20.21Tabla 20.22

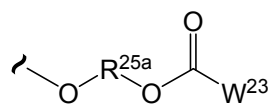
10

Tabla 20.23

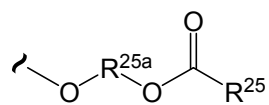
5 Tabla 20.24Tabla 20.25

10

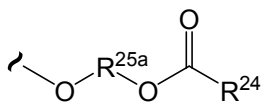
Tabla 20.26

5 Tabla 20.27

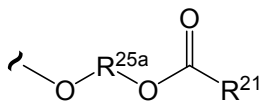
172



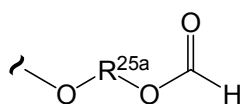
173



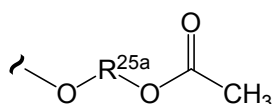
174



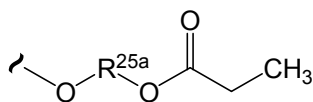
175



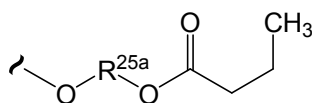
176



177



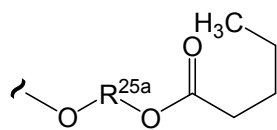
178



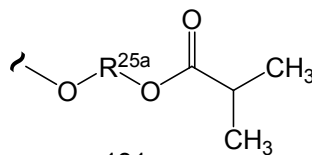
179

10

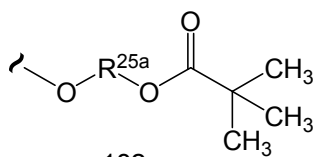
15

5 Tabla 20.28

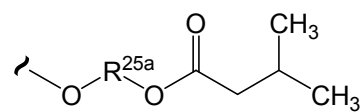
180



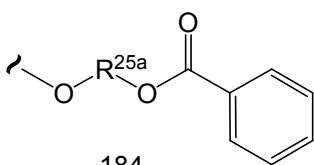
181



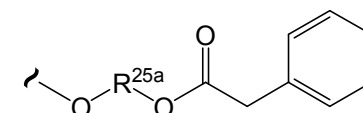
182



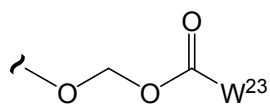
183



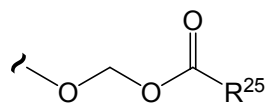
184



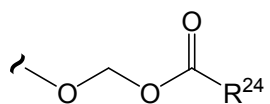
185

5 Tabla 20.29

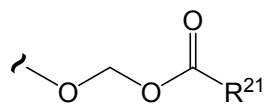
186



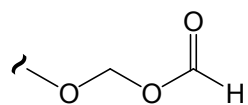
187



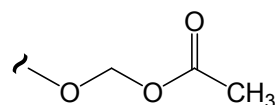
188



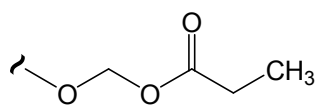
189



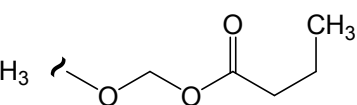
190



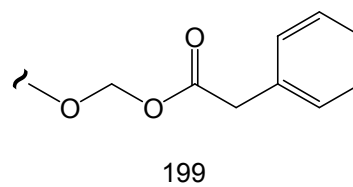
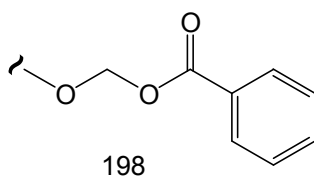
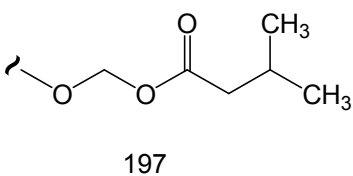
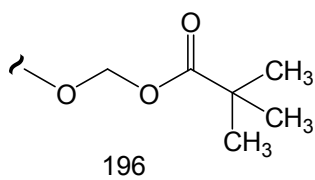
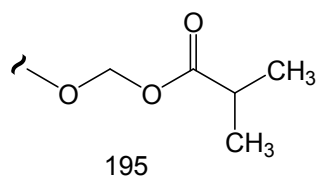
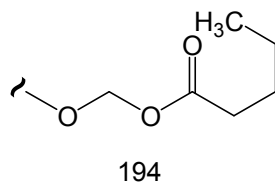
191

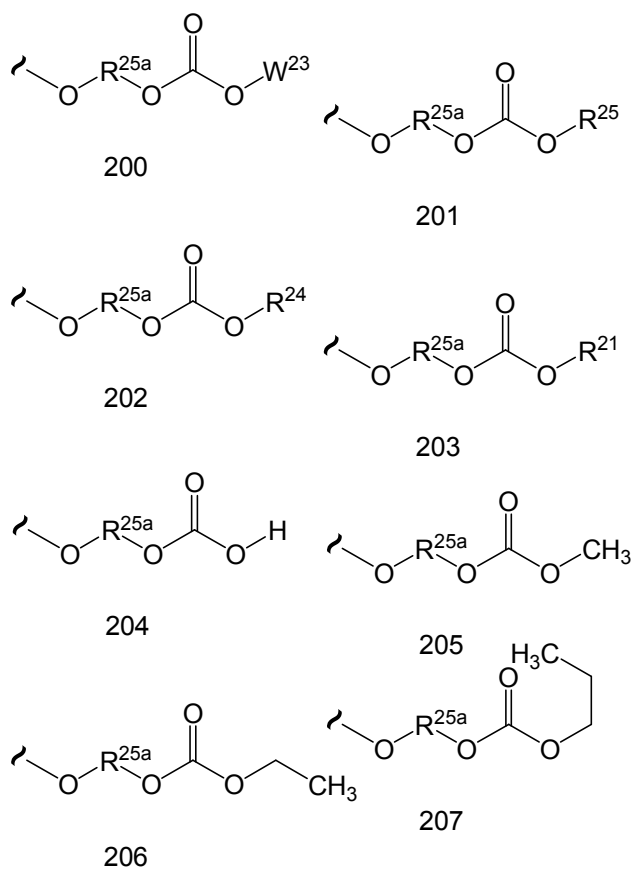


192



193

5 Tabla 20.3010 Tabla 20.31

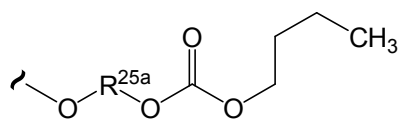


5

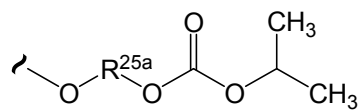
10

15

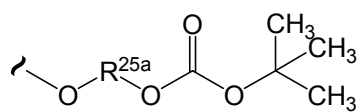
5 Tabla 20.32



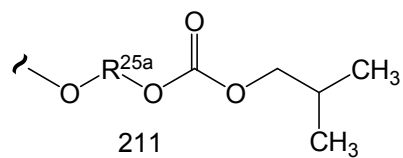
208



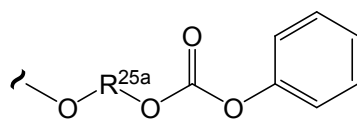
209



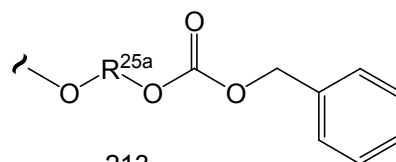
210



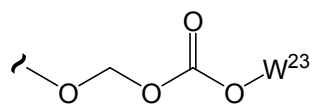
211



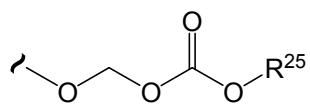
212



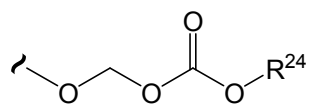
213

5 Tabla 20.33

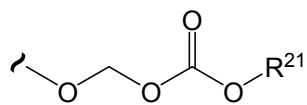
214



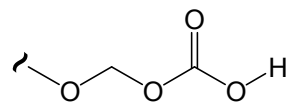
215



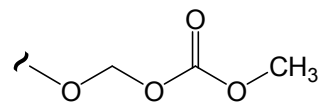
216



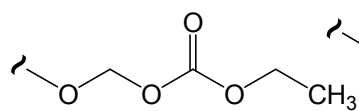
217



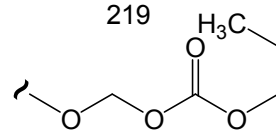
218



219

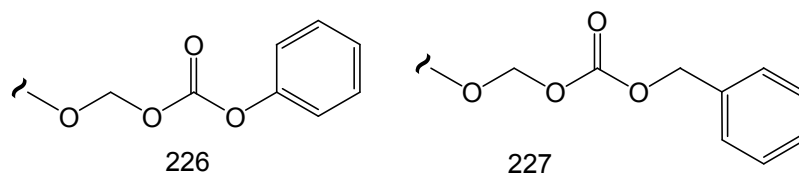
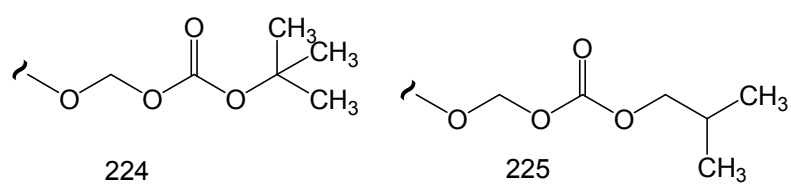
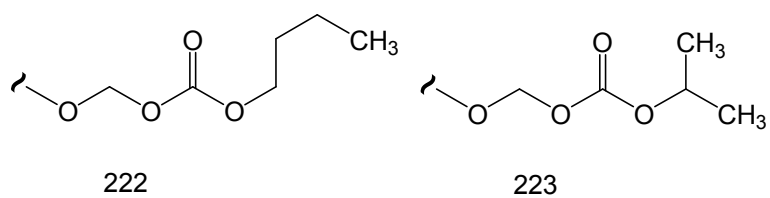


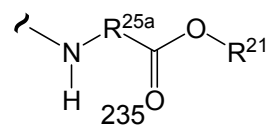
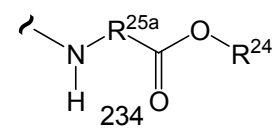
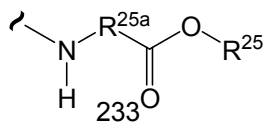
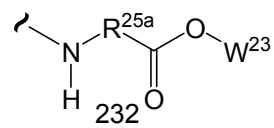
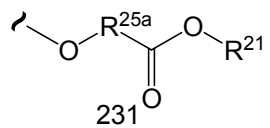
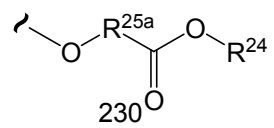
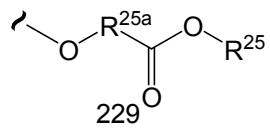
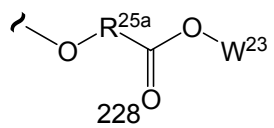
220



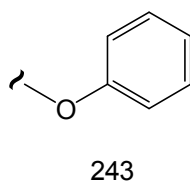
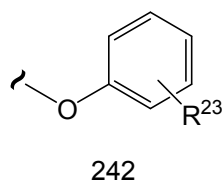
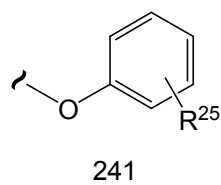
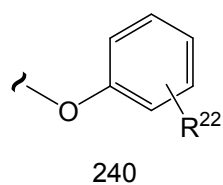
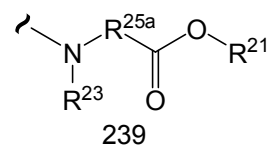
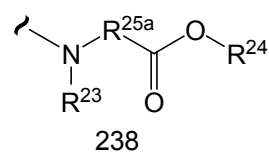
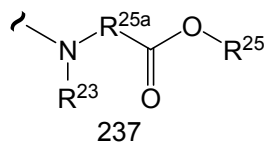
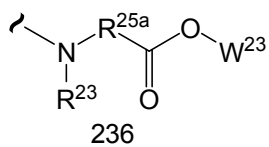
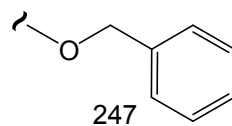
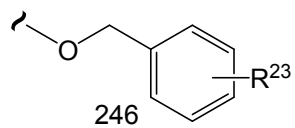
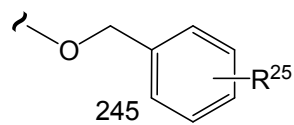
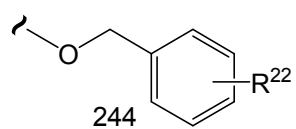
221

5

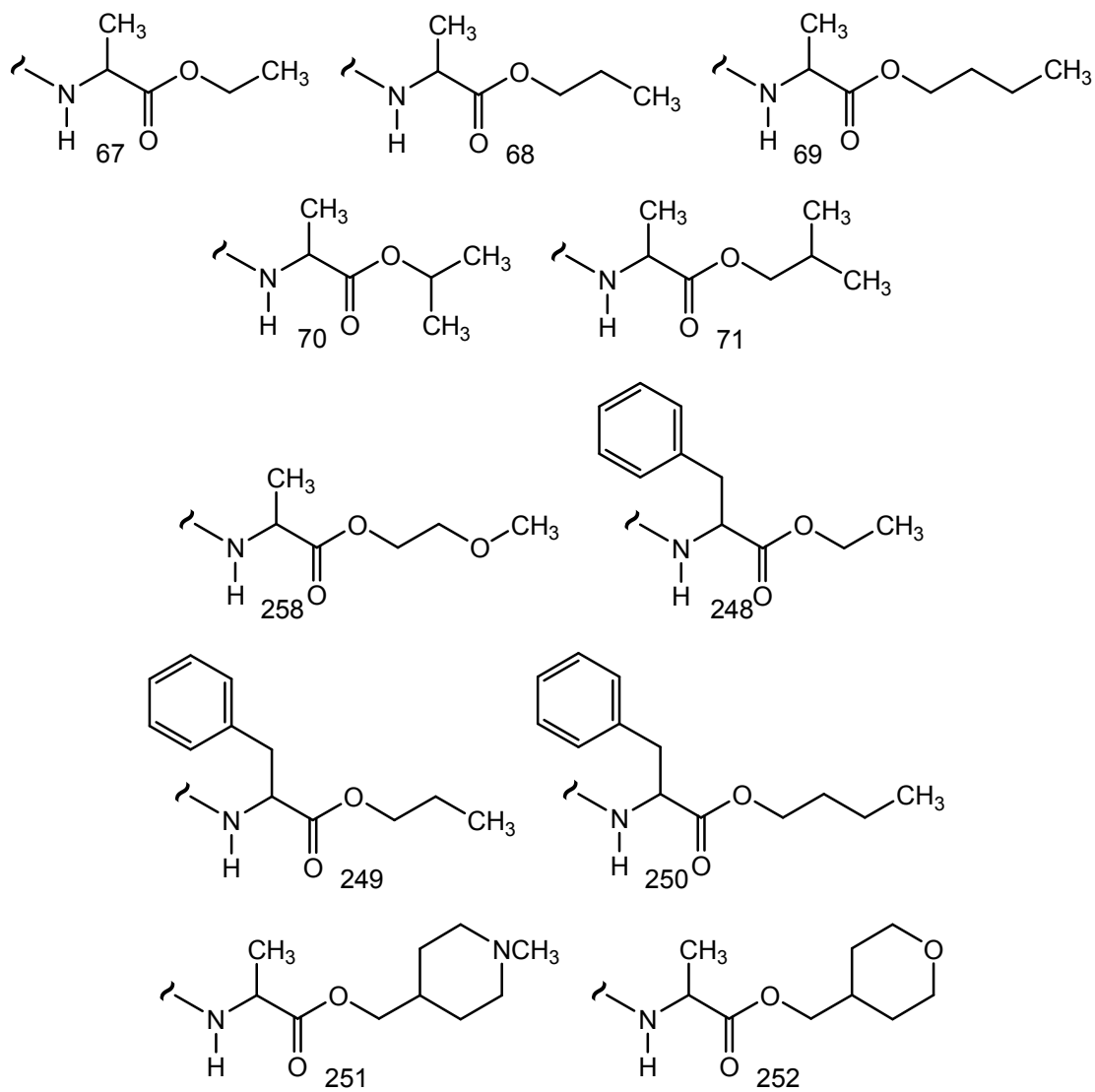
Tabla 20.34Tabla 20.35

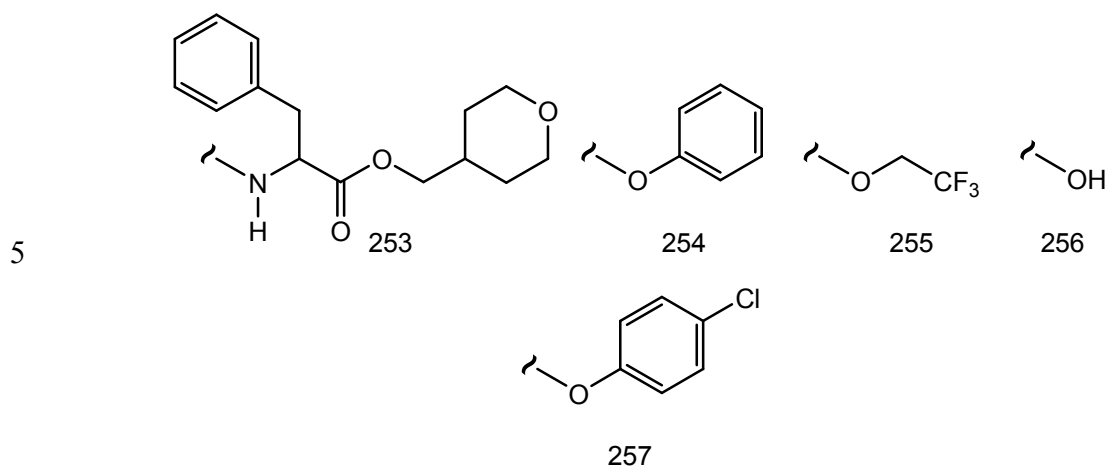


5

Tabla 20.36Tabla 20.37

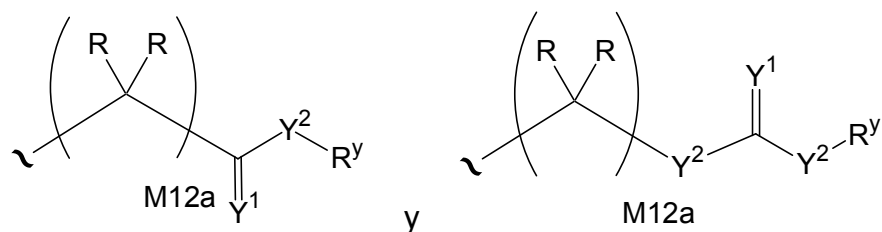
10

5 Tabla 30.1



Realizaciones de R^x incluyen grupos ésteres, carbamatos, carbonatos, tioésteres, amidas, tioamidas, y úrea:

10



Cualquier referencia a los compuestos de la invención aquí descritos incluye también una referencia a una sal fisiológicamente aceptable del mismo. Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal de álcali o un alcalino térreo (por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2}), amonio y NR_4^+ (en donde R se define aquí). Sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y

15

20

5 similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzóico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido
10 metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina,
15 alanina, isoleucina, leucina y similares; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales por ejemplo, cloro, bromo y yodo. Sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NR_4^+ .

20 Para uso terapéutico, las sales de ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, p.e. serán sales derivadas de un ácido o base fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un
25 compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, derivadas o no, que forman un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

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

5 Los compuestos de la invención, ejemplificados por la Formula I-III
pueden tener centros quirales, p.e., átomos de carbono o fósforo quirales. Los
compuestos de la invención incluyen, por ende, mezclas racémicas de todos
los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, y
10 isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos
quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales obvios a partir de
las descripciones están proveídos como los isómeros quirales o mezclas
racémicas. Las mezclas tanto racémicas como diastereoméricas, así como los
isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de
15 sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, están todos dentro del
alcance de la invención. Las mezclas racémicas son separadas en sus
isómeros individuales sustancialmente ópticamente puros mediante técnicas
bien conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales
diastereoméricas formadas con adjuntos ópticamente activos, p.e., ácidos o
20 bases seguidas por reconversión a las sustancias ópticamente activas. En la
mayoría de los casos, el isómero óptico deseado es sintetizado por medio de
reacciones estereoespecíficas, que comienzan con el estereoisómero apropiado
del material de partida deseado.

25 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de ser
no superponibles con el compañero de imagen especular, mientras que el
término "aquiral" se refiere a moléculas que son superimponibles sobre el
compañero de imagen especular.

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

5 "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares una de la otra. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, p.e., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar bajo procedimientos analíticos
10 de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superimponibles una de la otra.

15 Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas aquí siguen generalmente S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas,
20 p.e., tienen la habilidad de rotar el plano de luz polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L o R y S para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l, D y L, o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de plano de luz polarizada por el compuesto, S, (-), o l significan que el
25 compuesto es levorotatorio mientras que un compuesto con prefijo R, (+), o d es dextrorotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que son imágenes especulares uno del otro. Un estereoisómero específico puede ser referido también como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros es a menudo llamada una mezcla enantiomérica.
30 Una mezcla 50:50 de enantiómeros es referida como una mezcla racémica o un racemato, que se puede encontrar cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla

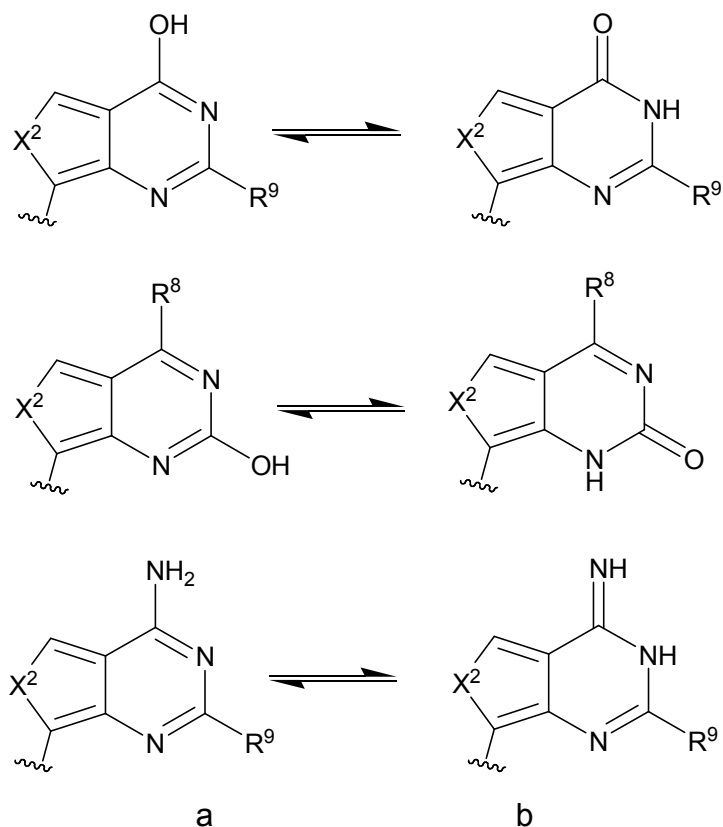
- 5 racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, privadas de actividad óptica.

Siempre que un compuesto aquí descrito está sustituido con más de uno del mismo grupo designado, p.e., "R" o "R¹", entonces se entenderá que los
10 grupos pueden ser iguales o diferentes, p.e., cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas ondeadas, ~~~~~, indican el sitio de unión de enlace covalente a las subestructuras, grupos, mitades o átomos contiguos.

Los compuestos de la invención pueden existir también como isómeros
15 tautoméricos en ciertos casos. Aunque solamente una estructura de resonancia deslocalizada puede ser descrita, todas estas formas están contempladas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los tautómeros de en-amina pueden existir para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, y tetrazol y todas sus formas tautoméricas posibles están
20 dentro del alcance de la invención.

Un experto en la técnica reconocerá que los heterociclos de tieno[3,4-d]pirimidinilo y furo[3,4-d]pirimidinilo pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, pero no a manera de limitación, las estructuras (a) y (b) pueden
25 tener las formas tautoméricas equivalentes mostradas a continuación:

5



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

Métodos para Inhibir la polimerasa del VHC

15 Otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para inhibir la actividad de la polimerasa del VHC que comprenden el paso de tratar una muestra que se sospecha que contiene VHC con una composición de la invención.

Las composiciones de la invención pueden actuar como inhibidores de la polimerasa del VHC, como intermediarios para tales inhibidores o tener otras

5 utilidades como se describen más adelante. Los inhibidores se unirán a
ubicaciones sobre la superficie o en una cavidad de la polimerasa del VHC que
tienen una única geometría para la polimerasa del VHC. Las composiciones
que se unen a la polimerasa del VHC se pueden unir con diferentes grados de
reversibilidad. Aquellos compuestos que se unen sustancialmente de manera
10 irreversible son candidatos ideales para uso en este método de la invención.
Una vez marcadas, las composiciones que se unen sustancialmente de manera
irreversible, son útiles como sondas para la detección de la polimerasa del
VHC. En consecuencia, la invención se relaciona con métodos para detectar la
polimerasa del VHC en una muestra que se sospecha que contiene la
15 polimerasa del VHC, que comprende los pasos de: tratar una muestra que se
sospecha que contiene la polimerasa del VHC con una composición que
comprende un compuesto de la invención unido a un marcador; y observar el
efecto de la muestra en la actividad del marcado. Marcadores adecuados son
bien conocidos en el campo de diagnóstico e incluyen radicales libres estables,
20 fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminescentes y
cromógenos. Los compuestos presentes son marcados de manera
convencional usando grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilo,
sulfhidrilo o amino.

25 Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospecha que
contienen la polimerasa del VHC incluyen materiales naturales o sintéticos
tales como organismos vivos; tejidos o cultivos celulares; muestras biológicas
tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido
cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares);
30 muestras de laboratorio; alimentos, agua o muestras de aire; muestras de
bioproductos tales como extractos de células, particularmente células
recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares.
Típicamente, la muestra será sospechosa de contener un organismo que

5 produce la polimerasa del VHC, frecuentemente un organismo patogénico tal como VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de solvente orgánico\agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como humanos, y materiales sintéticos tales como cultivos celulares.

10

El paso de tratamiento de la invención comprende agregar la composición de la invención a la muestra, o comprende agregar un precursor de la composición a la muestra. El paso de adición comprende cualquier método de administración descrito anteriormente.

15

Si se desea, la actividad de la polimerasa del VHC después de la aplicación de la composición puede ser observada mediante cualquier método, incluyendo métodos directos e indirectos de detección de la actividad de polimerasa del VHC. Los métodos cuantitativos, cualitativos, semicuantitativos para determinar la actividad de la polimerasa del VHC están todos contemplados. Típicamente se aplica uno de los métodos de detección descrito anteriormente, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método tal como observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

25

Los organismos que contienen la polimerasa del VHC incluyen el virus de VHC. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de infecciones por VHC en animales o en el hombre.

30

Sin embargo, en la detección de los compuestos capaces de inhibir los virus de inmunodeficiencia humana, se debe tener en cuenta que los resultados de los ensayos con enzimas pueden no correlacionarse con los ensayos de cultivos celulares. Por consiguiente, un ensayo basado en células debe ser la

5 herramienta se detección primaria.

Detecciones para los inhibidores de la polimerasa del VHC.

10 Las composiciones de la invención son detectadas para actividad
inhibidora contra la polimerasa del VHC mediante cualquiera de las técnicas
convencionales para evaluar la actividad de enzima. Dentro del contexto de la
invención, típicamente las composiciones son primero detectadas para
inhibición de la polimerasa del VHC *in vitro* y las composiciones que muestran
15 actividad inhibidora son luego detectadas para actividad *in vivo*. Las
composiciones que tienen K_i *in vitro* (constantes inhibidoras) de menos de
aproximadamente 5×10^{-6} M, típicamente menos de aproximadamente 1×10^{-7} M y preferiblemente menos de aproximadamente 5×10^{-8} M son preferidas
para uso *in vivo*.

20 Las detecciones *in vitro* útiles han sido descritas en detalle y no serán
elaboradas aquí. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos *in vitro*
adecuados.

Formulaciones Farmacéuticas

25 Los compuestos de esta invención son formulados en vehículos y
excipientes convencionales, que serán seleccionados de acuerdo con la
práctica común. Las tabletas contendrán excipientes, glidants, rellenos,
aglutinantes y similares. Se preparan formulaciones acuosas en forma estéril, y
30 cuando están previstas para liberación por vía diferente a administración oral,
serán generalmente isotónicas. Todas las formulaciones contendrán

5 opcionalmente excipientes tales como los indicados en el "Handbook of
Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y
otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales
como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico
y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a
10 aproximadamente 11, pero comúnmente está alrededor de 7 a 10.

Aunque es posible que los ingredientes activos sean administrados
solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas.
Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como humano,
15 comprenden al menos un ingrediente activo, como se definió anteriormente,
junto con uno o más vehículos aceptables del mismo y opcionalmente, otros
ingredientes terapéuticos. El(los) vehículo(s) deben ser "aceptables" en el
sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y
fisiológicamente inócuos al recipiente de la misma.

20

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de
administración anteriores. Las formulaciones pueden ser convenientemente
presentadas en formas de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante
cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las
25 técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's
Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos
incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el vehículo, el cual
constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se
preparan mediante asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con
30 vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si
es necesario, formar el producto.

5 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden estar presentadas como unidades discretas tales como cápsulas, cachets o tabletas que contienen cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una
10 emulsión líquida aceite-en-agua o una emulsión líquida agua-en-aceite. El ingrediente activo puede también ser administrado como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta se prepara mediante compresión o moldeo, opcionalmente
15 con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, preservante, activo de superficie o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando en
20 una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden opcionalmente ser recubiertas o muescadas y son opcionalmente formuladas con el fin de proveer liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde la misma.

25 Para infecciones del ojo u otros tejidos externos p.e., boca y piel, las formulaciones son aplicadas preferiblemente como un ungüento o crema tópica que contiene el(los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% p/p (incluyendo ingrediente(s) activo(s) en un rango entre 0.1% y 20% en incrementos de 0.1% p/p tales como 0.6% p/p, 0.7% p/p, etc.),
30 preferiblemente 0.2 a 15% p/p y lo más preferido 0.5 a 10% p/p. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos pueden ser empleados con ya sea una base parafínica o un ungüento miscible con agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser formulados en una crema con una base de

5 crema aceite-en-agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, p.e., un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilen glicol, butan 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilen glicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera deseada un compuesto que potencia la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de penetración dérmica incluyen dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

15

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida de ingredientes conocidos, de manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsificante (conocido de otra forma como un emulgente), comprende de manera deseada una mezcla de al menos un emulsificante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsificante hidrofílico junto con un emulsificante lipofílico que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los) emulsificante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la llamada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la llamada base de ungüento emulsificante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones en crema.

25

Emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, cetoestearil alcohol, bencil alcohol, miristil alcohol, gliceril mono-estearato y lauril sulfato de sodio.

30

La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa

5 en lograr las propiedades cosméticas adecuadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no grasoso, que no mancha y lavable con consistencia adecuada para evitar su escape de los tubos y otros recipientes. Se pueden usar alquil ésteres mono o dibásicos de cadena recta o ramificada, tales como di-isoadipato, isocetil estearato, propilen glicol diéster de ácidos
10 grasos de coco, isopropil miristato, decil oleato, isopropil palmitato, butil estearato, 2-etilhexil palmitato o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo preferidos los tres últimos ésteres. Estos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión tales
15 como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de acuerdo con la invención, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente
20 otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Cuando se usan para uso oral por ejemplo, se pueden preparar tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes
25 o elíxires. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservantes, con el fin de proveer una preparación
30 agradable. Las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, son adecuadas para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa,, fosfato de calcio o

5 sodio; agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o
ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y
agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.
Las tabletas pueden no estar recubiertas o ser recubiertas mediante técnicas
conocidas que incluyen microencapsulación para retrasar la liberación y
10 adsorción en el tracto gastrointestinal y de esta forma proveer una acción
sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un
material retardante en tiempo tal como gliceril monoestearato o gliceril
diestearato solo o con una cera.

15 Las formulaciones para uso oral también pueden ser presentadas como
cápsulas de gelatina duras, donde el ingrediente activo es mezclado con un
diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas
de gelatina blandas, en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un
medio oleoso, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

20 Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales
activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de
suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión,
tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil
25 metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma
acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfatida que se
encuentra naturalmente (p.e., lecitina), un producto de condensación de un
óxido de alquileo con un ácido graso (p.e., polioxietilen estearato), un
producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de
30 cadena larga (p.e., heptadecaetilnoxietanol), un producto de condensación de
óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido
de hexitol (p.e., monooleato de sorbitán polioxietileno). La suspensión acuosa
puede también contener uno o más preservantes tales como etil o n-propil p-

- 5 hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes endulzantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden ser formuladas suspendiendo el
10 ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o cetil alcohol. Se pueden
15 agregar agentes endulzantes, tales como los aquí indicados, y agentes saborizantes para proveer una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden ser preservadas mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para
20 preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proveen el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más preservantes. Agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión están ejemplificados por los
25 revelados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes endulzantes, saborizantes, y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal
30 como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsificantes adecuados incluyen gomas que se encuentran naturalmente, tales como goma acacia y goma tragacanto, fosfatidas que se encuentran naturalmente, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y

- 5 anhídridos de hexitol, tales como sorbitan monooleato, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxietileno. La emulsión también puede contener agentes endulzantes y saborizantes. Los jarabes y elíxires pueden ser formulados con agentes endulzantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa.
- 10 Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un preservante, un agente saborizante o colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u

15 oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede ser formulada de acuerdo con la técnica conocida, usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que han sido mencionados aquí. La preparación inyectable estéril puede también ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente

20 aceptable, no tóxico, tal como una solución en 1,3-butan-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. En adición, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito,

25 cualquier aceite fijo suave puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden así mismo usarse en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinada con el

30 material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedero tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación en el tiempo para administración oral a humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo

5 compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo, que
puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las
composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede
preparar para proveer cantidades fácilmente medidas para administración. Por
ejemplo, una solución acuosa prevista para infusión intravenosa puede
10 contener de aproximadamente 3 a 500 μg del ingrediente activo por mililitro de
solución con el fin de que pueda ocurrir esa infusión de un volumen adecuado a
una velocidad de aproximadamente 30 mL/hr.

Las formulaciones adecuadas para administración al ojo incluyen
15 también gotas de ojos en donde el ingrediente activo está disuelto o
suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un solvente acuoso para
el ingrediente activo. El ingrediente activo está preferiblemente presente en
tales formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%, convenientemente 0.5
a 10% en particular aproximadamente 1.5% p/p.

20

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca
incluyen trociscos que comprenden el ingrediente activo en una base
saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que
comprenden el ingrediente activo en una base interte tal como gelatina y
25 glicerina, o sacarosa y acacia; y lavados bucales que comprenden el
ingrediente activo en un vehículo adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden estar presentes
como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo
30 manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal
tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 0.1 a 500 micrones,

5 tales como 0.5, 1, 30, 35 etc., las cuales son administradas mediante inhalación
rápida a través del pasaje nasal o por inhalación mediante la boca con el fin de
alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen
soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones
adecuadas para administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de
10 acuerdo con métodos convencionales y pueden ser liberadas con otros agentes
terapéuticos tales como compuestos usados hasta el momento en el
tratamiento o profilaxis de infecciones por virus de VHC aquí descritas.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden estar
15 presentadas como óvulos, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o
formulaciones en atomizador que contienen, además del ingrediente activo,
vehículos tales como los conocidos en la técnica según sea apropiado.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen
20 soluciones de inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener
anti-oxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen isotónica
a la formulación con la sangre del recipiente previsto; y suspensiones estériles
acuosa y no acuosa que pueden incluir agentes de suspensión y agentes
espesantes.

25 Las formulaciones están presentadas en recipientes de dosis unitaria o
dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden ser
almacenadas en una condición secada por congelación (liofilizada) que
requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para
30 inyección, inmediatamente antes de uso. Las soluciones y suspensiones de
inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas
estériles de la clase descrita anteriormente. Las formulaciones de dosificación
unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis

- 5 diaria unitaria, como se citó aquí anteriormente, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo.

Se entenderá que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir
10 otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención provee además composiciones veterinarias que
15 comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente, junto con un vehículo veterinario para este.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o
20 gaseosos que con inertes o de otra forma aceptables en la técnica veterinaria, y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden ser administradas oralmente, parenteralmente o mediante cualquier otra ruta deseada.

25 Los compuestos de la invención se usan para proveer formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen, como ingrediente activo, uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en las cuales la liberación del ingrediente activo es controlada y regulada para permitir menor frecuencia de dosificación o para mejorar la
30 farmacocinética o perfil de toxicidad de un ingrediente activo dado.

La dosis efectiva de un ingrediente activo depende, por lo menos de la naturaleza de la condición que es tratada, toxicidad, si el compuesto está

5 siendo usado profilácticamente (dosis menores) o contra una infección viral
activa, el método de liberación, y la formulación farmacéutica, y será
determinada por el médico usando estudios de escalamiento de dosis
convencionales. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0.0001 a
aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; típicamente, de
10 aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día;
más típicamente, de aproximadamente .01 a aproximadamente 5 mg/kg de
peso corporal por día; lo más típico, de aproximadamente .05 a
aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis
candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso
15 corporal variará de 1 mg a 1000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y
puede tomar la forma de dosis única o múltiples.

Rutas de Administración

Uno o más compuestos de la invención (referidos aquí como los
20 ingredientes activos) son administrados por cualquier ruta apropiada para la
condición a ser tratada. Rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica
(incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea,
intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se
apreciará que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del
25 recipiente. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que están
biodisponibles oralmente y se pueden dosificar oralmente.

Terapia de Combinación

30 Las composiciones de la invención también se usan en combinación con
otros ingredientes activos. Preferiblemente, los otros ingredientes o agentes
terapéuticos activos son interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de

5 proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el
 10 tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos. Las combinaciones de los compuestos de Formula I-III se seleccionan típicamente con base en la condición a ser tratada, las reactividades cruzadas de ingredientes y farmacopropiedades de la combinación. Por ejemplo, al tratar una infección (p.e., VHC), las composiciones de la invención son combinadas con otros agentes
 15 terapéuticos activos (tales como los aquí descritos).

Agentes o ingredientes terapéuticos activos adecuados que se pueden combinar con los compuestos de Formula I-III puede incluir interferones, p.e., rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-
 20 alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferon; análogos de ribavirina, p.e., rebetol, copegus, VX-497, y viramidina (taribavirin); inhibidores de NS5a, p.e., A-831, A-689 y BMS-790052; inhibidores de polimerasa NS5b,
 25 p.e., NM-283, valopicitabine, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, y XTL-2125; inhibidores de proteasa NS3, p.e., SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065; inhibidores de alfa-glucosidasa 1, p.e., MX-3253 (celgosivir) y UT-231B; hepatoprotectores, p.e.,
 30 IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451; inhibidores no nucleósidos de VHC, p.e., derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de fenilalanina; y otros fármacos para el tratamiento del VHC, p.e., zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C,

- 5 EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PIN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, y NIM811.

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

15 De acuerdo con la presente invención, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tiene un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente terapéutico usado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser
20 interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores
25 farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

En otra realización, la presente solicitud provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una
30 sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005,

5 PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax
alfa, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, albuferon,
rebetol, copegus, VX-497, viramidina (taribavirin), A-831, A-689, NM-283,
valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB
10 2125, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, MX-
3253 (celgosivir), UT-231B, IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, derivados
de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, y derivados de
fenilalanina, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025,
VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PIN-17,
15 KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975,
XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, y NIM811 y un vehículo o
excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ya otra realización, la presente solicitud provee un agente de
20 combinación farmacéutica que comprende:

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

25

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos
un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de
compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de
la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa
30 reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH,
inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4,
inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de
ribavirina, inhibidores de la NS3 proteasa, inhibidores de NS5a, inhibidores de

- 5 alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, y combinaciones de los mismos.

Las combinaciones de los compuestos de Formula I-III y los agentes terapéuticos adicionales pueden ser seleccionadas para tratar pacientes infectados con VHC y otras condiciones tales como infecciones por VIH. En consecuencia, los compuestos de Formula I-III pueden ser combinados con uno o más compuestos útiles en el tratamiento del VIH, por ejemplo compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC, y otros fármacos para tratar el VHC.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden ser combinados con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de 1) inhibidores de la proteasa del VIH, *p.e.*, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH, *p.e.*, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa del VIH, *p.e.*, zidovudina,

- 5 emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleótido de la
- 10 transcriptasa reversa del VIH, *p.e.*, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz, y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, *p.e.*, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido
- 15 aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, fenetil éster del ácido caféico, derivados del fenil éster del ácido caféico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhbidor de gp41, *p.e.*, enfuvirtida,
- 20 sifuvirtida, FB006M, TRI-1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX, y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, *p.e.*, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, *p.e.*, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, *p.e.*, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, *p.e.*, immunitin, 10) un inhibidor de CCR5, *p.e.*, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798,
- 25 CCR5mAb004, y maraviroc, 11) un interferón, *p.e.*, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a, pegilado rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa de consenso, infergen, rebif, locteron, AVI-005, PEG-infergen, IFN-beta pegilado, interferon alfa oral, feron, reaferon, intermax alpha, r-IFN-beta, infergen + actimmune, IFN-omega con DUROS, y albuferon, 12) análogos de ribavirina,
- 30 *p.e.*, rebetol, copegus, VX-497, y viramidina (taribavirin) 13) inhibidores de NS5a, *p.e.*, A-831, A-689 y BMS-790052, 14) inhibidores de NS5b polimerasa, *p.e.*, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), PSI-7851, PSI-7977, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554,

5 GSK625433, y XTL-2125, 15) inhibidores de NS3 proteasa, p.e., SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191, y BILN-2065, 16) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, p.e., MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17) hepatoprotectores, p.e., IDN-6556, ME 3738, MitoQ, y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos del VHC, p.e., derivados de bencimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina, 10 y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar el VHC, p.e., zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PIN-17, KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, 15 p.e., BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de ARNsa H, p.e., ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, p.e., VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214, citolin, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CIT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889, y PA-1050040.

20 También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos en forma de dosificación unitaria para administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación puede ser administrada como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede ser 25 administrada en dos o más administraciones.

La co-administración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes terapéuticos se refiere generalmente a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes 30 terapéuticos diferentes, de forma que cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos están ambos presentes en el cuerpo del paciente.

5 La co-administración incluye la administración de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o más agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Por
10 ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención puede ser administrada primero, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente, una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos puede ser administrada primero, seguida por la administración de
15 una dosis unitaria de un compuesto de la invención en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguida después de un período de tiempo de horas (p.e., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser
20 deseable administrar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos primero, seguido, después de un período de horas (p.e., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

25 La terapia de combinación puede proveer "sinergia" y "efecto sinérgico", p.e., el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o liberados
30 simultáneamente en una formulación combinada; (2) liberados mediante alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se liberan en terapia de alternancia, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos son administrados o liberados

5 secuencialmente, p.e., en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra secuencialmente una dosis efectiva de cada ingrediente activo, p.e., serialmente, mientras que en la terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más ingredientes activos son
10 administradas juntas. Un efecto anti-viral sinérgico denota un efecto antiviral que es mayor que los efectos aditivos pluralmente predichos de los compuestos individuales de la combinación.

En aún otra realización, la presente solicitud provee métodos para inhibir
15 la polimerasa del VHC en una célula, que comprenden: contactar una célula infectada con VHC con una cantidad efectiva de un compuesto de Formula I-III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, por medio de lo cual se inhibe la polimerasa del VHC.

20 En aún otra realización, la presente solicitud provee métodos para inhibir La polimerasa del VHC en una célula, que comprenden: contactar una célula infectada con VHC con una cantidad efectiva de un compuesto de Formula I-III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional, por medio de lo cual se inhibe la
25 polimerasa del VHC.

En aún otra realización, la presente solicitud provee métodos para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, que comprenden: contactar una célula infectada con VHC con una cantidad efectiva de un compuesto de Formula I-III,
30 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de NS3 proteasa del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores

5 nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores IRES de VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del HCV, o mezclas de los mismos.

10

En aún otra realización, la presente solicitud provee métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Formula I-III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo.

15

En aún otra realización, la presente solicitud provee métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Formula I-III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, y al menos un agente terapéutico adicional, por medio de lo cual se inhibe la polimerasa del VHC.

20

En aún otra realización, la presente solicitud provee métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprenden: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Formula I-III, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de NS3 proteasa del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores IRES de VHC, potenciadores

25

30

- 5 farmacocinéticas, y otros fármacos para el tratamiento del HCV, o mezclas de los mismos.

En aún otra realización, la presente solicitud provee el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable,
10 solvato, y/o éster del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VHC en un paciente.

Metabolitos de los Compuestos de la invención

- 15 También están dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos aquí descritos, en la medida en que tales productos sean novedosos y no obvios sobre la técnica previa. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, debido
20 principalmente a procesos enzimáticos. En consecuencia, la invención incluye compuestos novedosos y no obvios producidos mediante un proceso que comprende contactar un compuesto de esta invención con un mamífero por un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos son identificados típicamente preparando un compuesto
25 radiomarcado (p.e., C^{14} o H^3) de la invención, administrándolo parenteralmente en una dosis detectable (p.e., mayor de aproximadamente 0.5 mg/kg) a un animal tal como rata, ratón, conejillo de indias, mono, o al hombre, permitiendo suficiente tiempo para que ocurra el metabolismo (típicamente aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de
30 conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fácilmente aislados porque están marcados (otros son aislados mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítopos que sobreviven en el

5 metabolito). Las estructuras de metabolito son determinadas de manera convencional, p.e., mediante análisis de MS o RMN. En general, el análisis de metabolitos se hace de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármaco convencional bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre y cuando no sean de otra forma encontrados
10 *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para dosificación terapéutica de los compuestos de la invención incluso si no poseen actividad inhibidora de polimerasa del VHC por sí mismos.

Se conocen las recetas y métodos para determinar la estabilidad de los
15 compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas. Los compuestos son aquí definidos como estables en el tracto gastrointestinal cuando menos de aproximadamente 50 por ciento mol de los grupos protegidos son desprotegidos en el jugo gástrico o intestinal sustituto a la incubación por 1 hora a 37°C. Simplemente porque los compuestos sean estables al tracto gastrointestinal no
20 significa que no se puedan hidrolizar *in vivo*. Los profármacos de la invención serán típicamente estables en el sistema digestivo pero pueden ser sustancialmente hidrolizados al fármaco base en el lumen digestivo, hígado u órgano metabólico, o dentro de las células en general.

25 Ejemplos

Ciertas abreviaturas y acrónimos se usan para describir los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos serían entendidos por el experto en la técnica, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y
30 acrónimos.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

Abreviatura	Significado
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	Bencilo
BnBr	Bencilbromuro
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	benzoil cloruro
CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonen-5
Ac ₂ O	anhídrido acético
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-5
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	dimetoxitritil cloruro
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	Dimetilformamida
EtOAc	etil acetato
ESI	ionización de electropulverizado
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida a alta presión
LDA	litio diisopropilamida
LRMS	Espectro de masas de baja resolución
mCPBA	ácido meta-cloroperbenzónico
MeCN	acetonitrilo

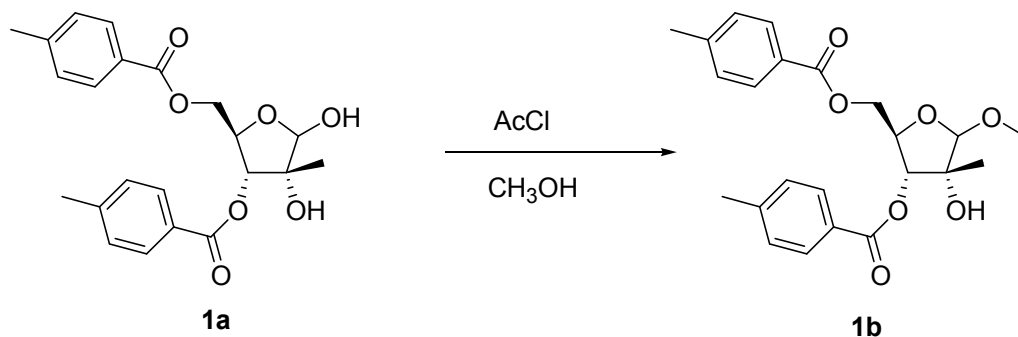
MeOH	metanol
MMTC	mono metoxitritil cloruro
m/z o m/e	relación masa a carga
MH ⁺	masa más 1
MH ⁻	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
MS o ms	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	tetrabutilamonio fluoruro
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	tributilamonio pirofosfato
TBSCl	t-butildimetilsilil cloruro
TEAB	triethylamonio bicarbonato
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía de capa delgada
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoilo
δ	partes por millón campo bajo de tetrametilsilano

5

Preparación de Compuestos

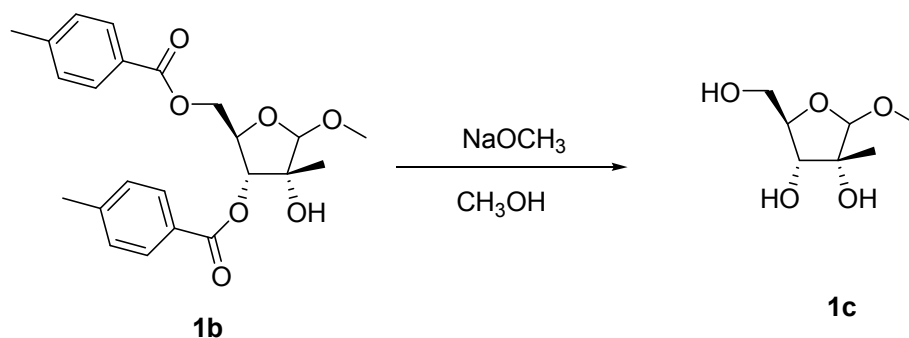
Compuesto 1

5



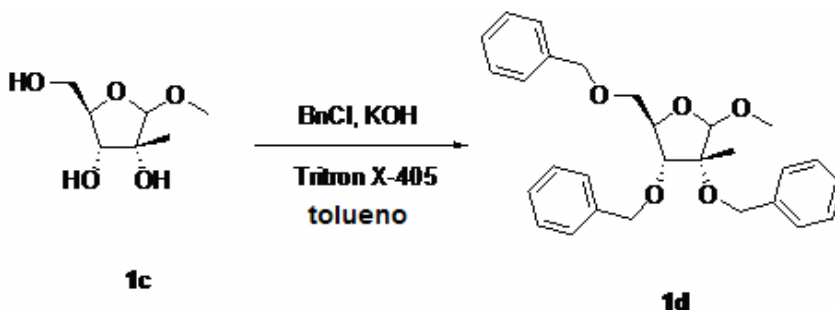
A una solución de **1a** (22.0 g, 54.9 mmol, preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en *J.O.C.*, **2004**, 6257) en metanol (300 mL) se le agregó por gotas acetil cloruro (22 mL) a 0 °C usando un embudo de goteo durante un período de 30 min., y luego se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla fue concentrada, disuelta de nuevo en etil acetato (400 mL), lavada con NaOH 2N enfriado con hielo, y concentrada hasta sequedad, produciendo el metil éter **1b** crudo como un aceite. MS = 437.2 (M+Na⁺).

15



A una solución de **1b** (obtenida del paso anterior) en metanol (300 mL) se le agregó solución de metóxido de sodio 0.5 M en metanol (20 mL, 10 mmol), y se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida

- 5 con solución de HCl 4.0 N en dioxano (2.5 mL, 10 mmol). La mezcla fue entonces concentrada, produciendo **1c** crudo. MS = 201.0 (M+Na⁺).



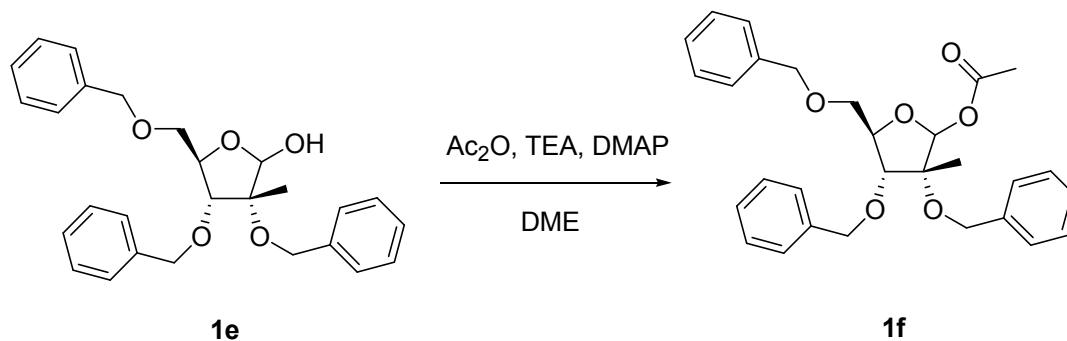
- 10 Una mezcla de **1c** (obtenido del paso anterior), Tritron X-405 (70% en agua, 6.0 g), 50% de KOH (en agua, 85 g) en tolueno (500 mL) se calentó hasta reflujo con una trampa Dean-Stark unida. Después de 1h de recolección de ~25 mL de agua, se agregó cloruro de bencilo (33 g, 260 mmol) y continuó a reflujo con agitación por 16 h. La mezcla fue entonces enfriada y dividida entre
- 15 etil acetato (400 mL) y agua (300mL). La capa orgánica fue lavada con agua (300 mL), y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (~20% de EtOAc / hexanos), produciendo el metil éter **1d** como un aceite (22.0 g, 89% en tres pasos). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.3 (m, 15H), 4.5 - 4.9 (m, 7H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s,
- 20 3H), 1.40 (s, 3H).



5

A una solución de **1d** (22.0 g, 49.0 mmol) en ácido acético (110 mL) se le agregó ácido sulfúrico ~ 3M (preparado mezclando 4.8 g de ácido sulfúrico concentrado con 24 mL de agua) y se agitó a 70 °C por 8 h. La mezcla fue concentrada hasta un volumen de ~20 mL, y se dividió entre etil acetato y NaOH 2N enfriado con hielo. La capa de etil acetato fue concentrada y purificada mediante cromatografía de columna de gel de sílice (~35% de EtOAc / hexanos), produciendo **1e** como un aceite (17.0 g, 80%). MS = 457.2 (M + Na⁺).

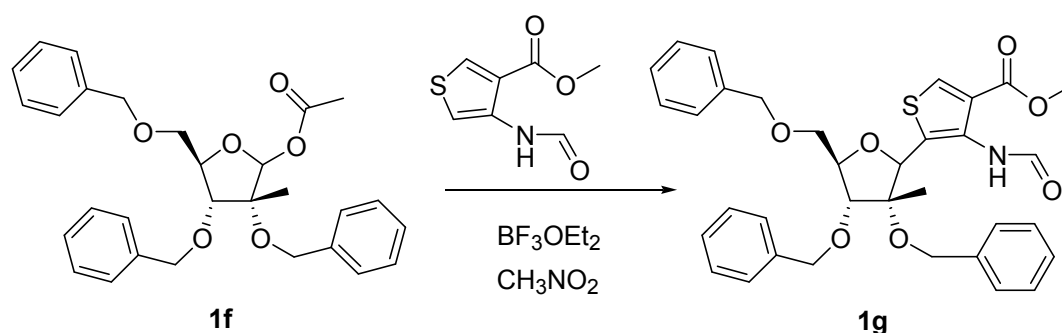
15



20

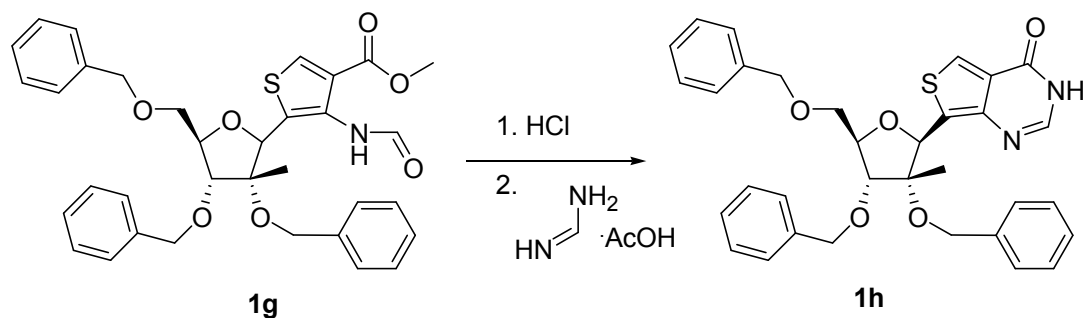
A una solución de **1e** (21.0 g, 48.4 mmol), DMAP (790 mg, 4.84 mmol) y trietilamina (21.0 mL, 145 mmol) en dimetoxietano (200 mL) se le agregó anhídrido acético (6.85 mL, 72.5 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante fue entonces agitada a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla fue concentrada

- 5 *al vacío* y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (~10% de EtOAc / hexanos), produciendo **1f** como un aceite (22.8 g, 99%). MS = 499.0 (M + Na⁺).

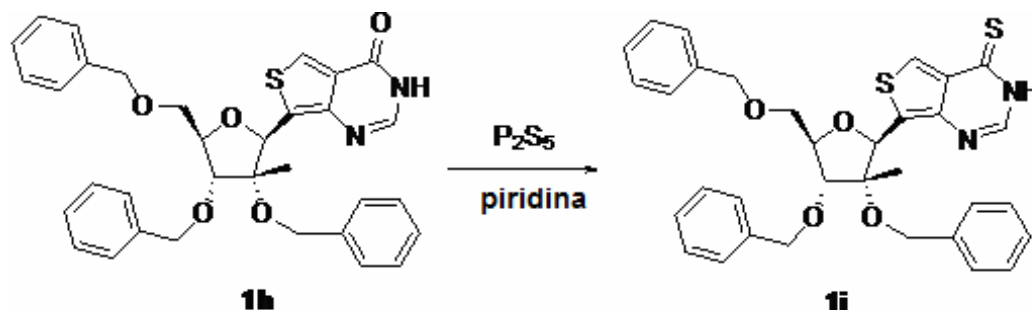


10

- A una solución de **1f** (1.70 g, 3.57 mmol) y metil éster del ácido 4-(N-formilamino)tiofen-3-carboxílico (2.64 g, 14.3 mmol) en nitrometano anhidro (12 mL) se le agregó complejo de trifluoruro de boro dietil éter (1.30 mL, 10.4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla resultante se
- 15 vertió en hielo/bicarbonato de sodio saturado. Se agregó acetato. La solución bifásica se agitó hasta que el hielo se derritió completamente. La capa de etil acetato fue entonces recuperada y concentrada *al vacío*. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (~40% de EtOAc / hexanos), produciendo **1g** como un aceite (0.39 g, 18%). MS = 600.2 (M - H⁺).
- 20



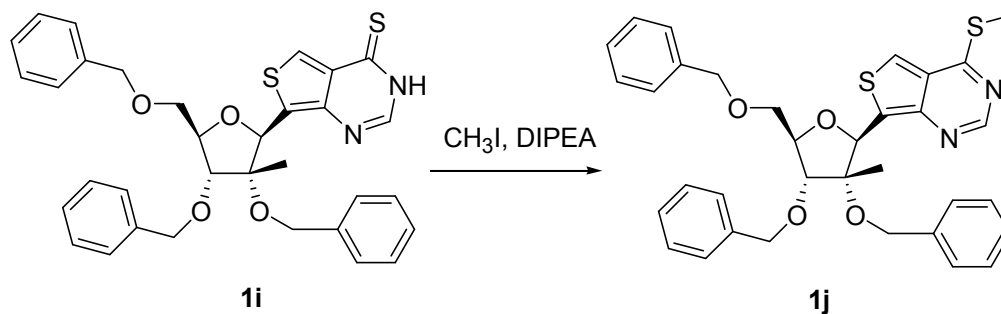
5 A una suspensión de **1g** (390 mg, 0.65 mmol) en metanol (26 mL) se le agregó por gotas HCl concentrado (4.5 mL) con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante fue concentrada *a/ vacío* y secada. El residuo fue entonces disuelto en etanol (20 mL). Se agregaron acetato de formamidina (680 mg, 6.5 mmol) y trietilamina (0.09 mL, 10 0.65 mmol), y la mezcla se agitó a reflujo por 11 h. Después de enfriamiento, la mezcla fue concentrada y dividida entre etil acetato y agua. La capa de etil acetato fue concentrada y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (~70% de EtOAc / hexanos), produciendo **1h** como un aceite (0.16 g, 43%). MS = 567.2 (M - H⁺). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 6.00 (s, 1H), 4.81 (ABq, 2H), 4.65 (m, 15 4H), 4.39 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.77 (ABdq, 2H), 1.10 (s, 3H).



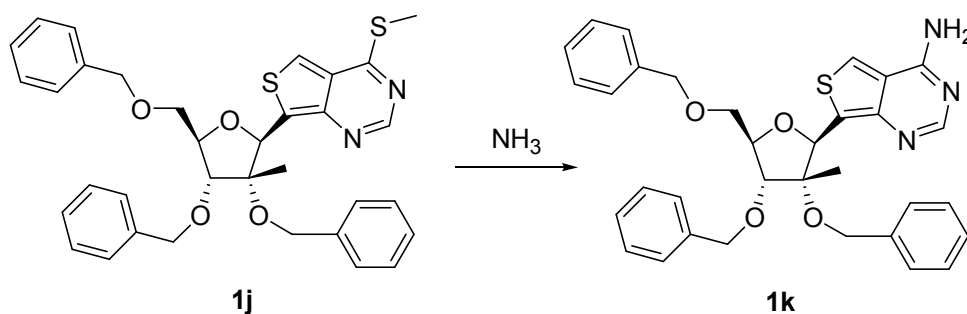
20

Una mezcla de **1h** (160 mg, 0.28 mmol) y P₂S₅ (137 mg, 0.31 mmol) en piridina (2 mL) se calentó hasta reflujo por 30 min. La mezcla resultante fue concentrada y tratada con hidróxido de amonio al 5% (25 mL). La mezcla se agitó por 30 min., y se extrajo con etil acetato. El extracto de etil acetato fue 25 concentrado, y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (~40% de EtOAc / hexanos), produciendo **1i** como un aceite (100 mg, 61%). MS = 585.1 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H),

- 5 7.66 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 5.99 (s, 1H), 4.82 (ABq, 2H), 4.66 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.77 (ABdq, 2H), 1.08 (s, 3H).



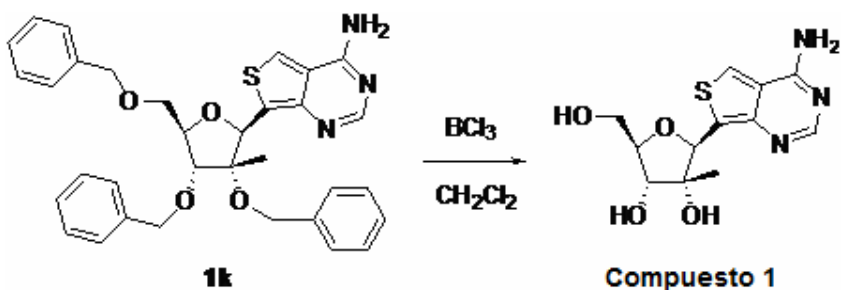
- 10 A una solución de **1i** (218 mg, 0.37 mmol) y diisopropiletilamina (0.13 mL, 0.75 mmol) en diclorometano (3 mL) se le agregó metil yoduro (0.035 mL, 0.56 mmol), y se agitó a temperatura ambiente por 3 días. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc / hexanos), produciendo **1j** como un sólido amarillo (221 mg, 99%).
- 15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8.62 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 15H), 6.22 (s, 1H), 4.92 (ABq, 2H), 4.70 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.83 (ABdq, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).



20

Una mezcla de **1j** (89 mg, 0.15 mmol) y amoníaco en un reactor de bomba se agitó a 40 °C por 16 h. Después de la remoción del amoníaco, el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice

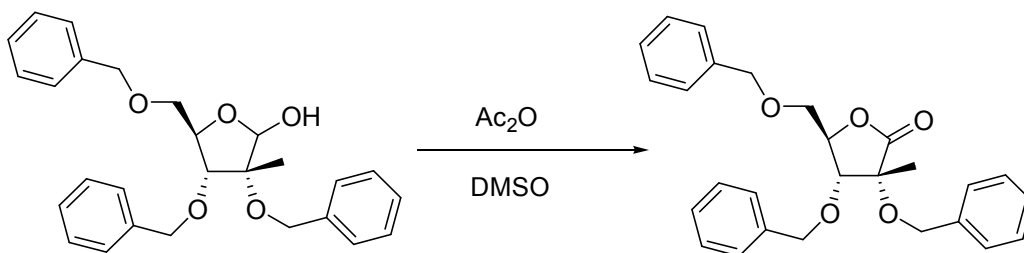
- 5 (EtOAc / hexanos), produciendo **1k** como un sólido amarillo brillante (54 mg, 66%). MS = 568.3 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 6.18 (s, 1H), 5.55 (brs, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.64 (m, 4H), 4.43 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.83 (ABdq, 2H), 1.09 (s, 3H).



10

- A una solución enfriada (-78 °C) de **1k** (179 mg, 0.315 mmol) en diclorometano (6 mL) se le agregó solución 1.0M de BCl₃ en diclorometano (6 mL) y se agitó por 1 h a la misma temperatura. Entonces se agregó una
- 15 mezcla de piridina y metanol (1:2, 9 mL) para extinguir la reacción. La mezcla resultante se tibió lentamente hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo fue suspendido en hidróxido de amonio al 27% (30 mL) y concentrado. Este proceso se repitió dos veces. El residuo se disolvió de nuevo en metanol (60 mL) y se concentró. Este proceso se repitió una vez. El residuo fue
- 20 purificado mediante RP-HPLC (acetonitrilo / agua), produciendo el **Compuesto 1** (75 mg, 80%) como un sólido blanco opaco. MS = 298.1 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.8-4.1 (m, 4H), 0.96 (s, 3H).

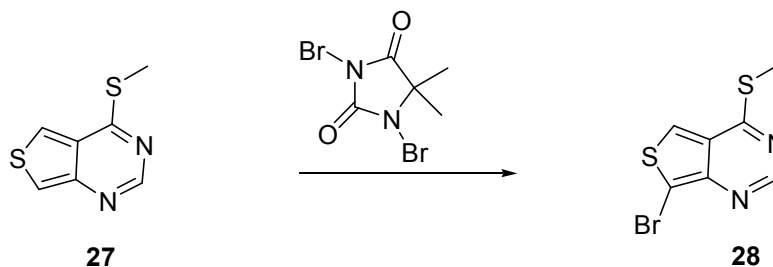
- 25 **Compuesto 1m**



5 **1e** **1m**

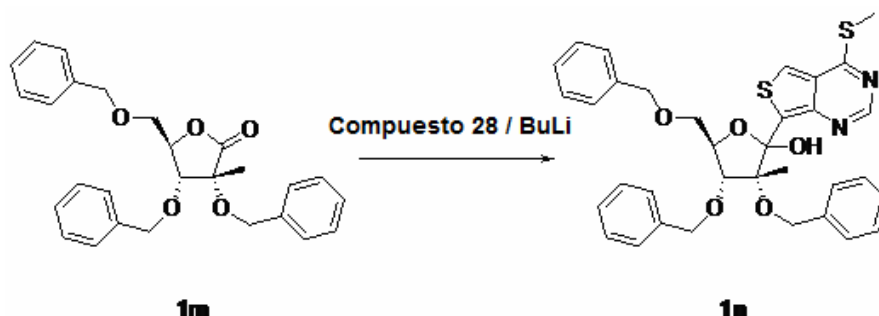
A un frasco de fondo redondo, seco, purgado con argón (100 mL) se le agregó DMSO anhidro (6 mL) y anhídrido acético anhidro (4 mL, 42.4 mmol). El Compuesto **1e** (1.0 g, 2.3 mmol) fue entonces agregado y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta la desaparición completa del material de partida. Después de 17 h, el frasco fue colocado en un baño con hielo y se agregó NaHCO₃ sat. (6 mL) para neutralizar la mezcla de reacción. El material orgánico fue entonces extraído usando EtOAc (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas usando MgSO₄. El solvente fue removido bajo presión reducida y el material crudo fue purificado usando cromatografía instantánea de gel de sílice (hexanos / EtOAc). Se aislaron 955 mg (96 %) del material deseado **1m**. LC/MS = 433.2 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (m, 15H), 4.80 (d, 1H), 4.64 (m, 6H), 4.06 (d, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 1.54 (s, 3H).

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



5 A un frasco de fondo redondo, seco, purgado con argón (250 mL) se le
 agregó 4-metilsulfanil-tieno[3,4-d]pirimidina (compuesto **27**, obtenido de
 acuerdo con *J. Heterocyclic Chem.*, **1993**, 30, 509; 3.9 g, 21.4 mmol) y DMF
 anhidro (30 mL). El frasco fue entonces colocado en un baño de
 hielo/salmuera ($\sim -20\text{ }^{\circ}\text{C}$) y se dejó agitar por 15 min. Se agregó 1,3-dibromo-
 10 5,5-dimetilhidantoína (3.06 g, 10.7 mmol) en porciones y la mezcla de reacción
 se dejó agitar hasta la desaparición completa del material de partida. Después
 de 1.5 h, el frasco fue extinguido con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado, y el material
 orgánico se extrajo usando etil acetato (3 x 10 mL). Las capas orgánicas
 combinadas fueron secadas usando MgSO_4 . El solvente fue removido bajo
 15 presión reducida y el material crudo fue purificado usando cromatografía
 instantánea (etil acetato). Se aislaron 2.8 g (50 %) del material deseado **28**.
 LC/MS = 260.9 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9.02 (s, 1H), 7.09 (s,
 1H), 2.47 (s, 3H).

20 **Compuesto 1n**



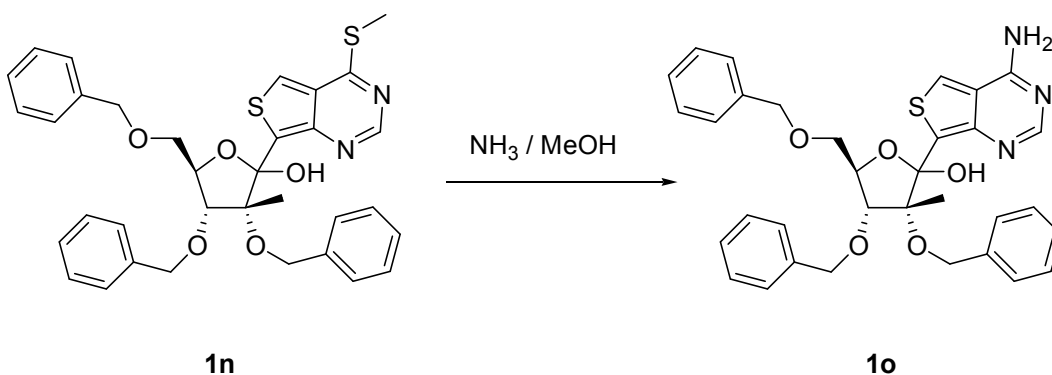
A un frasco de fondo redondo, seco, purgado con argón se le agregaron
 7-bromo-4-metilsulfanil-tieno[3,4-d]pirimidina (compuesto **28** mostrado
 25 anteriormente, 2.0 g, 7.66 mmol) y THF anhidro (20 mL). El frasco fue colocado
 en un baño de hielo seco/acetona ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) y se dejó agitar por 15 min. Se
 agregó por gotas una solución de BuLi (6.56 mL, 10.5 mmol, 1.6 M en

5 hexanos). Después de 15 min, se agregó una solución de **1m** (3.02 g, 7.0 mmol) en THF (5 mL) al frasco a -78 °C mediante cánula. Después de 2 h de agitación a -78 °C, el frasco fue calentado hasta 0 °C. Se agregó NH₄Cl saturado (50 mL) para extinguir la reacción. La mezcla se extrajo usando etil acetato (3 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron usando

10 MgSO₄. El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue purificado usando cromatografía instantánea de gel de sílice (hexanos / etil acetato). Se aislaron 2.0 g (47 %) del material deseado **1n**. LC/MS = 615.2 (M + H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.29 (m, 10H), 7.13 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 4.71 (t, 2H), 4.58 (q, 2H), 4.42 (m, 1H),

15 4.43 (d, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.27 (d, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

Compuesto 1o



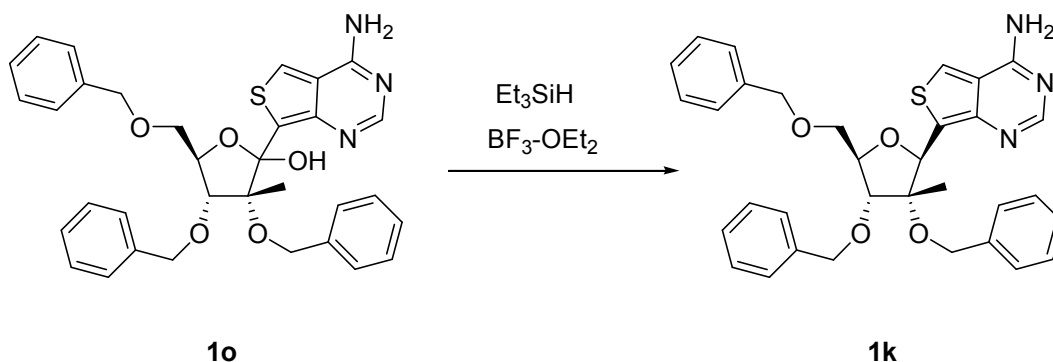
A un frasco de fondo redondo, seco, purgado con argón se le agregaron

20 3,4-bis-benciloxi-5-benciloximetil-3-metil-2-(4-metilsulfanil-tieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-tetrahidro-furan-2-ol (**1n**, 1.80 g, 2.93 mmol) y NH₃ 7N en metanol (100 mL). El frasco fue entonces colocado en un aparato de calentamiento fijado a 45 °C y se dejó agitar por 16 h. El solvente fue entonces removido bajo presión reducida, y el material crudo fue purificado usando cromatografía instantánea

25 de gel de sílice (10 % metanol / etil acetato). Se aislaron 950 mg (56 %) del material deseado **1o**. LC/MS = 584.2 (M + H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ

- 5 8.19 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.1 – 7.4 (m, 15H), 5.62 (brs, 2H), 5.04 (d, 1H), 4.64 (ABq, 2H), 4.57 (ABq, 2H), 4.43 (m, 2H), 4.28 (d, 1H), 3.67 (d, 2H), 1.44 (s, 3H).

Síntesis Alternativa del Compuesto 1k



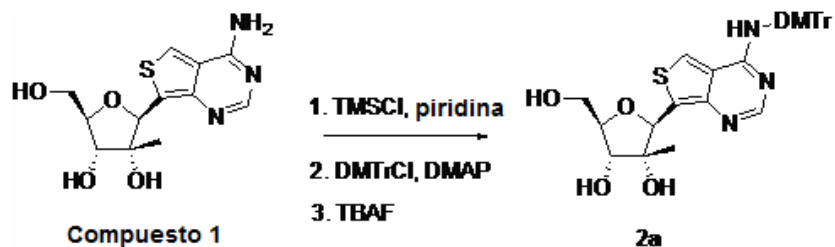
10

15

20

A una solución del compuesto **1o** (950 mg, 1.63 mmol) en diclorometano (13 mL) a -78 °C se le agregaron $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (0.61 mL, 4.88 mmol) y Et_3SiH (0.78 mL, 4.88 mmol). La mezcla de reacción se tibió hasta 0 °C y se dejó agitar por 1.5 h. La reacción fue extinguida con bicarbonato de sodio acuoso saturado a 0 °C, y se diluyó con etil acetato. La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluído con etil acetato (100 %) para dar 763 mg del compuesto deseado **1k** como un solo estereoisómero (82 %). MS = 568.2 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (m, 15H), 6.17 (s, 1H), 4.91 (q, 1H), 4.72 (m, 5H), 4.41 (m, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.75 (dq, 2H), 1.08 (s, 3H).

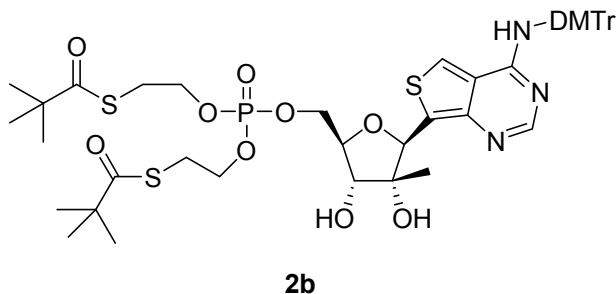
Compuesto 2



5

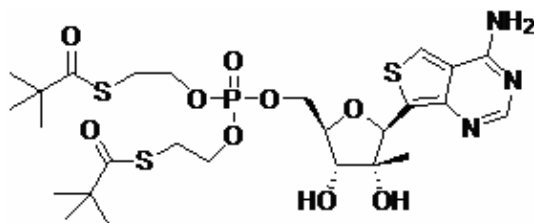
El Compuesto **1** (65 mg, 0.22 mmol) se disolvió en piridina anhidra (2 mL) y se agregó clorotrimetilsilano (0.17 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Se agregó clorotrimetilsilano adicional (0.1 mL) y se agitó por 16 h. Se añadieron secuencialmente 4,4'-dimetoxitritil cloruro (112 mg, 0.33 mmol) y DMAP (14 mg, 0.11 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Se agregó una solución de TBAF (1.0 M, 0.22 mL) en THF y se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se dividió entre etil acetato y agua. La capa de etil acetato fue recuperada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (MeOH / diclorometano), produciendo **2a** como un sólido amarillo pálido (39 mg, 30%). MS = 600.1 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81 (s, 1H), 8.62 (s, 1H, NH), 7.76 (s, 1H), 7.1-7.4 (m, 9H), 6.83 (d, 4H), 5.53 (s, 1H), 5.02 (s, 1H, OH), 4.92 (d, 1H, OH), 4.81 (t, 1H, OH), 3.5-3.8 (m, 10H), 0.80 (s, 3H).

20



A una solución de **2a** (32 mg, 0.053 mmol) y 1H-tetrazol (7.4 mg, 0.11 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 mL) se le agregó una solución de bis(S-pivaloil-

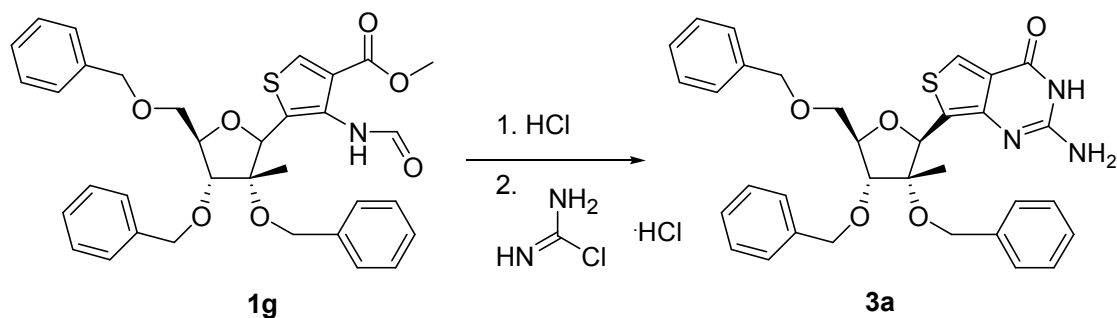
5 2-tioetil) *N,N*-diisopropilfosforamidita (29 mg, 0.064 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.*, **1995**, 3941) en acetonitrilo (0.2 mL) a 0 °C y se dejó tibia hasta temperatura ambiente por 30 min. Después de agitación por 1.5 h, se agregaron 1*H*-tetrazol (7 mg) y bis(*S*-pivaloil-2-tioetil) *N,N*-diisopropilfosforamidita (15 mg) adicionales. La mezcla se
 10 agitó por 5 min. a la misma temperatura y luego se almacenó en el congelador (-20 °C) durante la noche. La mezcla fue enfriada hasta -40 °C. Se agregó una solución de MCPBA (18 mg, 0.11 mmol) en diclorometano (0.2 mL) y se dejó tibia hasta temperatura ambiente por 30 min. Se agregaron sulfito de sodio acuoso (10%, 5 mL) y diclorometano (~20 mL) con agitación. La capa orgánica
 15 fue concentrada y el residuo fue purificado mediante RP-HPLC (acetonitrilo / agua) para dar **2b** como un aceite (32 mg, 62%). MS = 968.2 (M + H⁺).



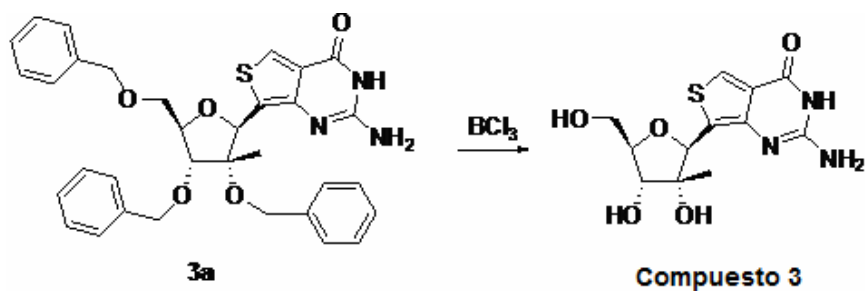
Compuesto 2

20 El Compuesto **2b** (32 mg, 0.033 mmol) se disolvió en ácido acético (1.6 mL) y agua (0.4 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue entonces agitada a 35 °C por 4 horas adicionales para completar la reacción. La mezcla fue concentrada y purificada mediante RP-HPLC (acetonitrilo / agua), produciendo el **Compuesto 2** como un sólido blanco (18
 25 mg, 82%). MS = 666.0 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.6 (brs, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.34 (brs, 1H), 3.9-4.4 (m, 7H), 3.67 (t, 1H), 3.11 (m, 4H), 1.16 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 0.82 (s, 3H).

5

Compuesto 3

- 10 A una suspensión de **1g** (400 mg, 0.66 mmol) en metanol (26 mL) se le agregó por gotas HCl concentrado (4.5 mL) con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante fue concentrada *al vacío* y secada. El residuo fue entonces mezclado con metil sulfona (6 g) y clorhidrato de cloroamidina (113 mg, 0.99 mmol) en un vial de microondas, y se
- 15 calentó a 150 °C por 1 h. Mientras se enfriaba hasta temperatura ambiente, la mezcla se trató con hidróxido de amonio 1N (5 mL) y etil acetato (5 mL) con agitación vigorosa. La capa orgánica fue concentrada y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc / hexanos), produciendo **3a** como un aceite (0.05 g, 13%). MS = 584.0 (M + H⁺).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 5.33 (s, 1H), 4.4-4.8 (m, 7H), 3.96 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).

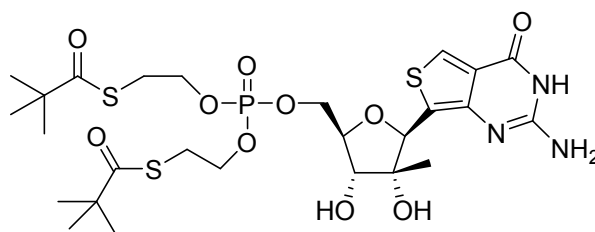


5

El **Compuesto 3** se obtuvo de una manera similar a la descrita para la preparación del **compuesto 1**, excepto que se partió de **3a**. MS = 313.9 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, D₂O): δ 8.20 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.7-3.9 (m, 4H), 0.88 (s, 3H).

10

Compuesto 62



15

El **Compuesto 62** se preparó de la misma manera que el **Compuesto 2** partiendo de **Compuesto 3**. MS = 682.2 (M + H⁺). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.36 (s, 1H), 7.4 (brs, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.11 (t, 4H), 1.16 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 0.88 (s, 3H). ³¹P NMR (121.4 MHz, DMSO-d₆): δ -1.58 (s).

20

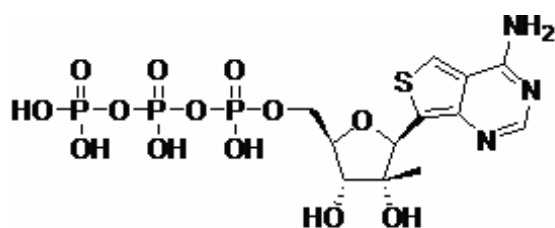
Procedimiento general para la preparación de un trifosfato nucleósido:

25

A un frasco en forma de pera (5-15 mL) se le cargó un nucleósido (~20 mg). Se agregó trimetil fosfato (0.5-1.0 mL). La solución fue enfriada con baño de hielo-agua. Se añadió POCl₃ (40-45 mg) y se agitó a 0 °C hasta que la reacción estaba completa (1 a 4 h; el progreso de la reacción se monitoreó mediante HPLC de intercambio iónico; se prepararon muestras analíticas tomando ~3 uL de la mezcla de reacción y diluyendolas con Et₃NH₂CO₃ 1.0 M (30-50 uL)). Entonces se agregó una solución de pirofosfato-Bu₃N (250 mg) y

- 5 Bu₃N (90-105 mg) en acetonitrilo o DMF (1-1.5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C por 0.3 a 2.5 h, y luego la reacción fue extinguida con Et₃NH₂CO₃ 1.0 M (~5 mL). La mezcla resultante se agitó por 0.5-1 h adicionales mientras se tibia hasta temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada hasta sequedad, redissuelta en agua (4 mL), y purificada mediante HPLC de intercambio iónico.
- 10 Las fracciones que contienen el producto deseado fueron concentradas hasta sequedad, disueltas en agua (~5 mL), concentradas hasta sequedad, y disueltas de nuevo en agua (~5 mL). Se agregó NaHCO₃ (30-50 mg) y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en agua y se concentró hasta sequedad de nuevo. Este proceso se repitió 2-5 veces. El residuo fue
- 15 entonces sometido a purificación de HPLC C-18, produciendo el producto deseado como sales de sodio. Alternativamente, la mezcla de reacción cruda fue purificada mediante HPLC C-18 primero y luego HPLC de intercambio iónico.

20 **Compuesto 4**



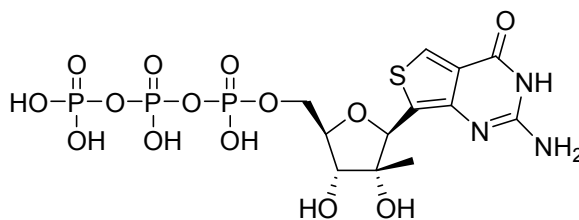
Compuesto 4

- El Compuesto 4** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito
- 25 anteriormente, partiendo del **Compuesto 1**.

- 5 RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.00-4.30 (m, 4H), 0.83 (s, 3H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): -5.7 (d, J = 20.2 Hz), -10.7 (d, J = 19.4 Hz), -21.6 (dd, J = 20.2, 19.4 Hz).

Compuesto 63

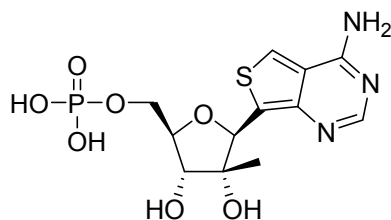
10



- El **Compuesto 63** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, partiendo del **Compuesto 3** y fue aislado como una sal de trietilamina. MS = 551.9 ($\text{M} - \text{H}^+$). RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 8.03 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.9 (brs, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.04 (m, NCH_2), 1.12 (m, CH_2CH_3), 0.87 (s, 3H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): -10.4 (d), -10.7 (d), -22.9 (t).
- 15

Compuesto 5

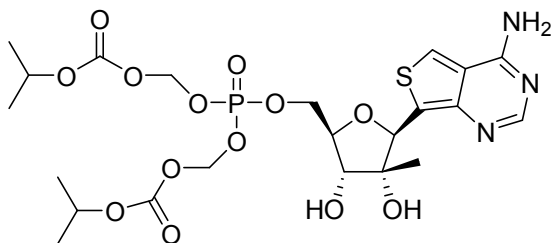
20



- Una mezcla de aproximadamente 0.05 mmol del **Compuesto 1** y aproximadamente 0.5 mL de trimetilfosfato es sellada en un recipiente. La mezcla es enfriada de aproximadamente -10 a aproximadamente 10 $^{\circ}\text{C}$ y se agregaron aproximadamente 0.075 mmol de oxiclورو de fósforo. Después de
- 25 aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, la reacción es extinguida con aproximadamente 0.5 mL de bicarbonato de tetraetilamonio 1M y las

- 5 fracciones deseadas son aisladas mediante cromatografía de intercambio de anión. Las fracciones apropiadas son entonces desaladas mediante cromatografía de fase reversa para dar el **Compuesto 5**.

Compuesto 6



10

- El **Compuesto 5** (aproximadamente 1.19 mmol) es secado sobre pentóxido de fósforo al vacío aproximadamente durante la noche. El material secado es suspendido en aproximadamente 4 mL de DMF anhidro y
- 15 aproximadamente 4.92 mmol de DIPEA. Se agregaron aproximadamente 7.34 mmol de *iso*-propil clorometil carbonato (*Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 8:557 (1997)) y la mezcla es calentada de aproximadamente 25 a aproximadamente 60 °C por cerca de 30 min a aproximadamente 24 horas. El calentamiento es removido por cerca de una a aproximadamente 48 horas y la
- 20 reacción filtrada. El filtrado es diluido con agua, el **Compuesto 6** es dividido en CH₂Cl₂, la solución orgánica es secada y evaporada, y el residuo es purificado mediante HPLC de fase reversa para aislar el **Compuesto 6**.

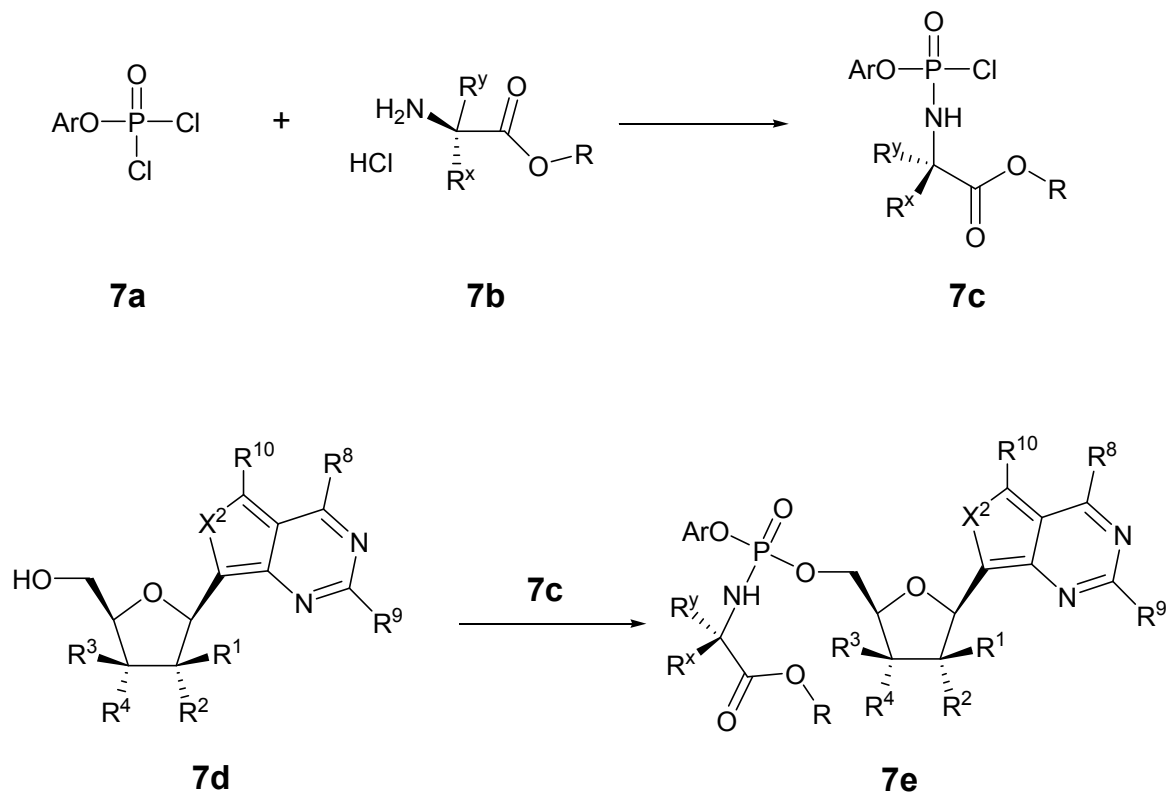
Ejemplo 7

25

Profármacos de Mono Fosforamidato

- 5 Ejemplos no limitantes de profármacos de mono-fosforamidato que comprenden la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema general 1.

Esquema 1

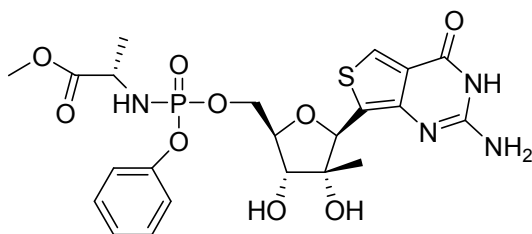


10

- El procedimiento general comprende la reacción de una sal de éster de amino ácido **7b**, p.e., sal de HCl, con un aril diclorofosfato **7a** en presencia de aproximadamente dos a diez equivalentes de una base adecuada para dar el fosforamidato **7c**. Bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. Las aminas terciarias son particularmente preferidas. Preferiblemente, el producto de cada paso se usa directamente en los pasos posteriores sin recristalización o cromatografía.
- 15

5 Ejemplos específicos, pero no limitantes de **7a**, **7b**, y **7c** se pueden encontrar en WO 2006/121820 que está aquí incorporada mediante referencia en su totalidad. Una base nucleósida **7d** reacciona con el fosforamidato **7c** en presencia de una base adecuada. Bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas terciarias
10 tales como trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. El producto **7e** puede ser aislado mediante recristalización y/o cromatografía.

Compuesto 8

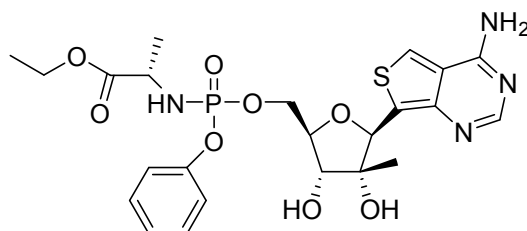


15

Aproximadamente 3.1 mmol de fenil metoxialaninil fosforocloridato (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052) en aproximadamente 3 mL de THF se agregan a una mezcla de
20 aproximadamente 0.5 mmol del **Compuesto 3** y aproximadamente 3.8 mmol de N-metilimidazol en aproximadamente 3 mL de THF o trimetilfosfato anhidro. La reacción se agita por cerca de 24 horas y el solvente es removido bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante HPLC de fase reversa para dar el **Compuesto 8**.

25

Compuesto 64



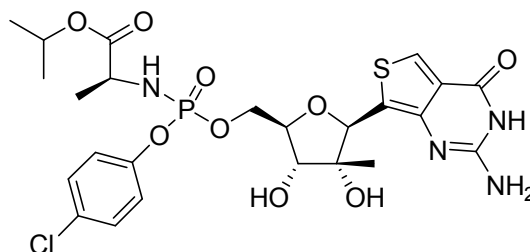
5

A un frasco de fondo redondo, seco, purgado con argón (50 mL) se le agregaron el **compuesto 1** (250 mg, 0.84 mmol) y trimetilfosfato anhidro (15 mL). Entonces se añadió *N*-metilimidazol (0.53 mL, 6.7 mmol) y el frasco se colocó en un baño de hielo. Después de agitación por 15 min, se adicionó por

10 gotas fenil etoxialaninil fosforocloridato puro (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052; 1.6 g, 5.47 mmol). El baño de hielo fue removido y la mezcla de reacción se tibió hasta temperatura ambiente, y se dejó agitar hasta la desaparición completa del material de partida. Después de 45 min, se agregó MeOH (5 mL) al frasco y la mezcla se

15 agitó por un adicional de 5 min. El solvente fue entonces removido bajo presión reducida, y el material crudo fue purificado mediante HPLC para dar 38 mg del **compuesto 64** (8%) como una mezcla de dos diastereoisómeros. LC/MS = 551.2 ($M + H^+$). RMN ^{31}P (161.9 MHz, $CDCl_3$) 10.0

20 **Compuesto 9**

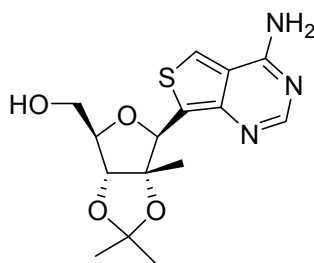


Aproximadamente 3.1 mmol de 4-clorofenil 2-propiloxialaninil

25 fosforocloridato (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.*

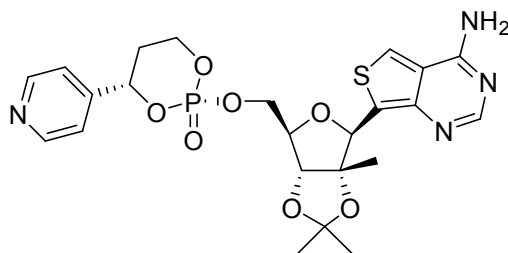
5 **1993**, 36, 1048–1052) en aproximadamente 3 mL de THF son agregados a una
mezcla de aproximadamente 0.5 mmol del **Compuesto 3** y aproximadamente
3.8 mmol de N-metilimidazol en aproximadamente 3 mL de THF o
trimetilfosfato anhidro. La reacción se agita por cerca de 24 horas y el solvente
es removido bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante HPLC de
10 fase reversa para dar el **Compuesto 9**.

Compuesto 10



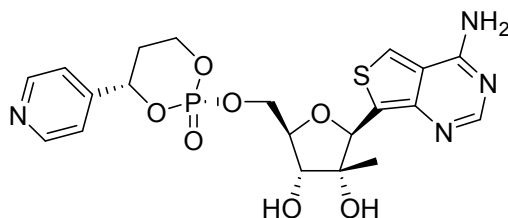
Una mezcla de aproximadamente 0.52 mmol del **Compuesto 1** y
15 aproximadamente 12 mL de acetona seca, aproximadamente 0.7 mL de 2,2,-
dimetoxipropano y aproximadamente 1.28 mmol de ácido di-*p*-nitrofenilfosfórico
es agitada por cerca de 24 horas a aproximadamente siete días. La mezcla de
reacción es neutralizada con aproximadamente 20 mL de NaHCO₃ 0.1 N y la
acetona es evaporada. El material deseado es dividido en cloroformo, la
20 solución de cloroformo es secada, y el solvente es evaporado. El **Compuesto**
10 es purificado del residuo por medios convencionales.

Compuesto 11



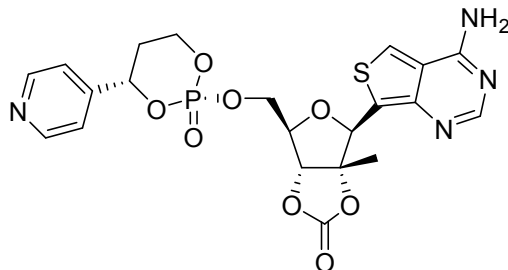
- 5 Una solución de aproximadamente 0.53 mmol del **Compuesto 10** en aproximadamente 5 mL de DMF es tratada con aproximadamente 1 mL de una solución 1M de cloruro de *t*-butilmagnesio en THF. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 5 horas, se agrega una solución de aproximadamente 0.65 mmol de *trans*-4-[(*S*)-piridin-4-il]-2-(4-nitrofenoxi)-2-oxo-1,3,2-dioxafosforinano (Reddy, *Tetrahedron Letters* **2005**, 4321-4324) y la
- 10 reacción se agita por cerca de una a aproximadamente 24 horas. La solución es concentrada al vacío y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 11**.

15 **Compuesto 12**



- Una solución de aproximadamente 70% de ácido trifluoroacético acuoso es enfriada hasta 0 °C y es tratada con aproximadamente 0.32 mmol del
- 20 **Compuesto 11** por cerca de una a 24 horas. La solución es concentrada y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 12**.

Compuesto 13

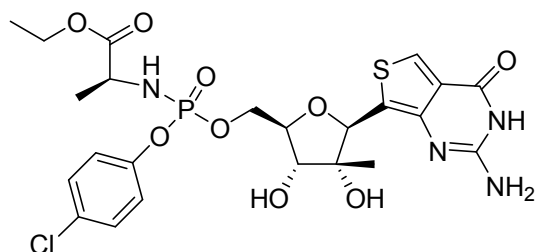


5

Una solución de aproximadamente 1.56 mmol del **Compuesto 12** en aproximadamente 15 mL de THF es tratada con aproximadamente 4.32 mmol de CDI. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, el solvente es evaporado y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 13**.

10

Compuesto 14



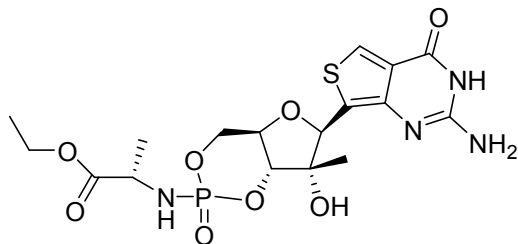
15

Aproximadamente 3.1 mmol de 4-clorofenil 2-etoxialaninil fosforocloridato (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048–1052) en aproximadamente 3 mL de THF se agregan a una mezcla de aproximadamente 0.5 mmol del **Compuesto 3** y aproximadamente 3.8 mmol de N-metilimidazol en aproximadamente 3 mL THF o trimetilfosfato anhidro. La reacción se agita por cerca de 24 horas y el solvente es removido bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante HPLC de fase reversa para dar el **Compuesto 14**.

20

Compuesto 15

25

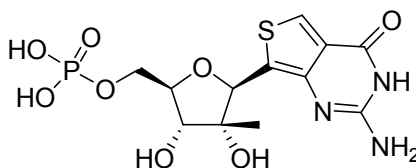


5

Una solución del **Compuesto 14** en DMSO es tratada con aproximadamente 3 equivalentes mol de *t*-butóxido de potasio por cerca de 15 min a 24 horas. Las reacciones son extinguidas con HCl 1N y el **Compuesto**

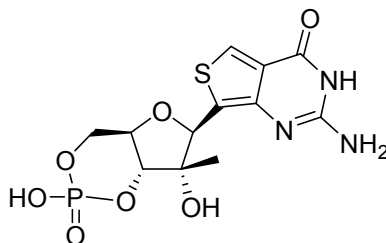
10 **15** es aislado mediante HPLC de fase reversa.

Compuesto 16



15 **Compuesto 16** se prepara de la misma manera que el **Compuesto 5** pero usando el **Compuesto 3** como un material de partida.

Compuesto 17

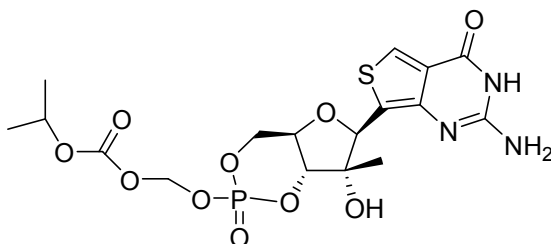


20

El **Compuesto 17** se prepara tratando el **Compuesto 16** con aproximadamente uno a aproximadamente cinco equivalentes de DCC en piridina y el calentamiento de la reacción hasta reflujo por cerca de una a

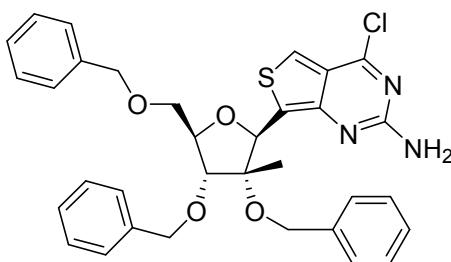
- 5 aproximadamente 24 horas. El **Compuesto 17** es aislado mediante HPLC de intercambio iónico convencional y de fase reversa.

Compuesto 18



- 10 Una solución de aproximadamente 0.4 mmol del **Compuesto 17** en aproximadamente 10 mL de DMF es tratada con aproximadamente 0.8 mmol de DIPEA y aproximadamente 0.8 mmol de clorometil isopropil carbonato (WO2007/027248). La reacción es calentada de aproximadamente 25 a aproximadamente 80 °C por cerca de 15 min a aproximadamente 24 horas. El
- 15 solvente es removido al vacío y el residuo es purificado mediante HPLC para dar el **Compuesto 18**.

Compuesto 19

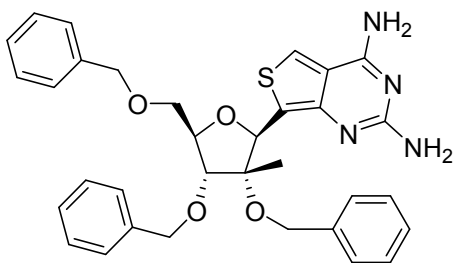


- 20 Una solución de aproximadamente 0.85 mmol del **Compuesto 3a** en aproximadamente 5 mL de acetonitrilo es tratada con aproximadamente 1.7 mmol de bencil trietilamonio cloruro y aproximadamente 1.28 mmol de *N,N* dimetilanilina. La reacción es calentada a aproximadamente 80 °C y es tratada con aproximadamente 5.1 mmol de oxiclورو de fósforo por cerca de 30 min a
- 25 aproximadamente 24 horas. La reacción es entonces concentrada, es tratada

- 5 con agua fría, y es dividida en cloroformo. Los extractos son secados, el solvente es evaporado, y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 19**.

Compuesto 20

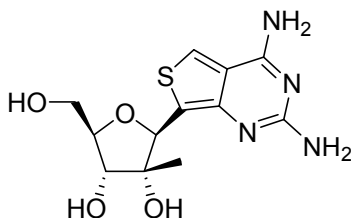
10



- 15 Una mezcla del **Compuesto 19** y amoníaco en un reactor de bomba es agitada a aproximadamente 40 °C por cerca de una a 24 horas. Después de la remoción del amoníaco, el residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 20**.

Compuesto 21

20

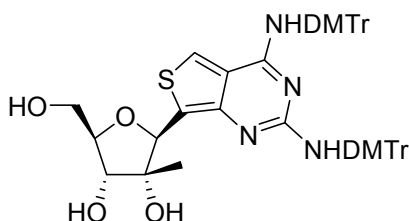


- 25 Una solución de aproximadamente 0.315 mmol del **Compuesto 20** en aproximadamente 6 mL de diclorometano es enfriada a aproximadamente -78 °C y se agregan aproximadamente 6 mL de una solución 1.0 M de BCl₃ en diclorometano. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, se adiciona una mezcla de piridina y metanol (1:2, 9 mL) para extinguir

5 la reacción. La mezcla resultante es tibia lentamente hasta temperatura ambiente y es concentrada. El residuo es suspendido en hidróxido de amonio al 27% (30 mL) y concentrado. El residuo es redissuelto en metanol (60 mL) y concentrado. El residuo es purificado mediante RP-HPLC para dar el **Compuesto 21**.

10

Compuesto 22

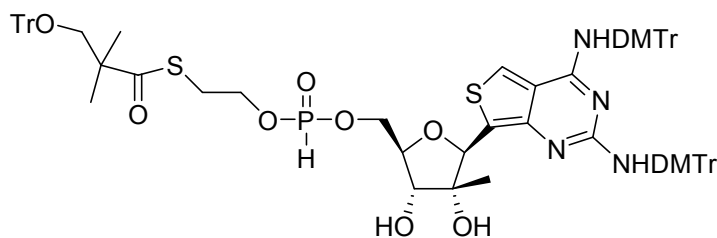


El **Compuesto 21** (aproximadamente 0.22 mmol) se disuelve en piridina anhidra (aproximadamente 2 mL) y se agrega clorotrimetilsilano (0.17 mL). La mezcla se agita de aproximadamente 0 a aproximadamente 25 °C por cerca de una a aproximadamente 24 horas. Se agrega clorotrimetilsilano adicional (aproximadamente 0.1 mL) y la reacción se agita por cerca de una a aproximadamente 24 horas. Se añaden secuencialmente 4,4'-dimetoxitritil cloruro (aproximadamente 0.66 mmol) y DMAP (aproximadamente 0.11 a aproximadamente 0.22 mmol). La mezcla se agita por cerca de una a aproximadamente 24 horas. Se adiciona una solución de TBAF (1.0 M, aproximadamente 0.22 mL) en THF y la reacción se agita por cerca de una a aproximadamente 24 horas. La mezcla es dividida entre etil acetato y agua. La capa de etil acetato es secada y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 22**.

25

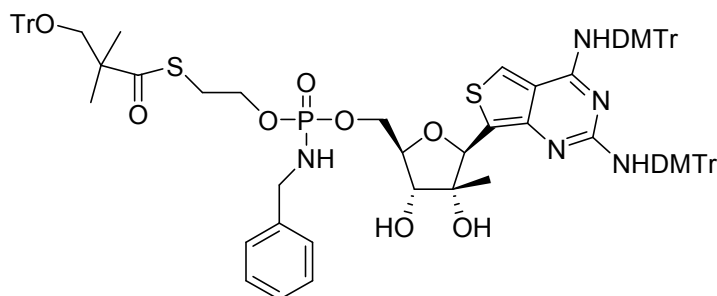
Compuesto 23

5



Una mezcla de aproximadamente 1.25 mmol del **Compuesto 22** y aproximadamente 1.9 mmol de trietilamonio 2-(2,2-dimetil-3-(tritoloxi)propanoiltio)etil fosfonato (WO2008082601) se disuelve en piridina anhidra (aproximadamente 19 mL). Se agrega por gotas pivaloil cloruro (aproximadamente 2.5 mmol) de aproximadamente -30 a aproximadamente 0 °C y la solución se agita por cerca de 30 min a aproximadamente 24 horas. La reacción es diluida con metilen cloruro y es neutralizada con cloruro de amonio acuoso (aproximadamente 0.5M). La fase de cloruro de metileno es evaporada y el residuo es secado y es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 23**.

Compuesto 24

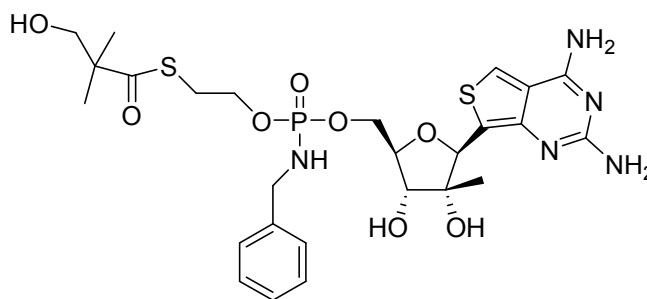


A una solución de aproximadamente 0.49 mmol del **Compuesto 23** en tetracloruro de carbono anhidro (aproximadamente 5 mL) se le agrega por gotas bencilamina (aproximadamente 2.45 mmol). La mezcla de reacción es agitada por cerca de una a aproximadamente 24 horas. El solvente es

20

- 5 evaporado y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 24**.

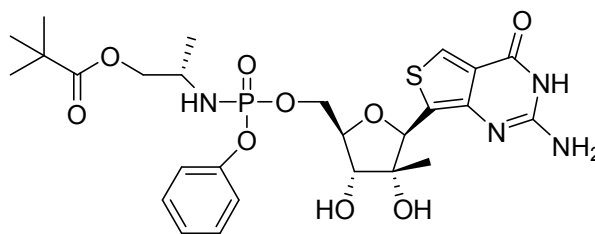
Compuesto 25



10

- Una solución de aproximadamente 2 mmol del **Compuesto 24** en metilen cloruro (aproximadamente 10 mL) es tratada con una solución acuosa de ácido trifluoroacético (90%, aproximadamente 10 mL). La mezcla de reacción es agitada de aproximadamente 25 a aproximadamente 60 °C por
- 15 cerca de una a aproximadamente 24 horas. La mezcla de reacción es diluida con etanol, los volátiles son evaporados y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 25**.

Compuesto 26

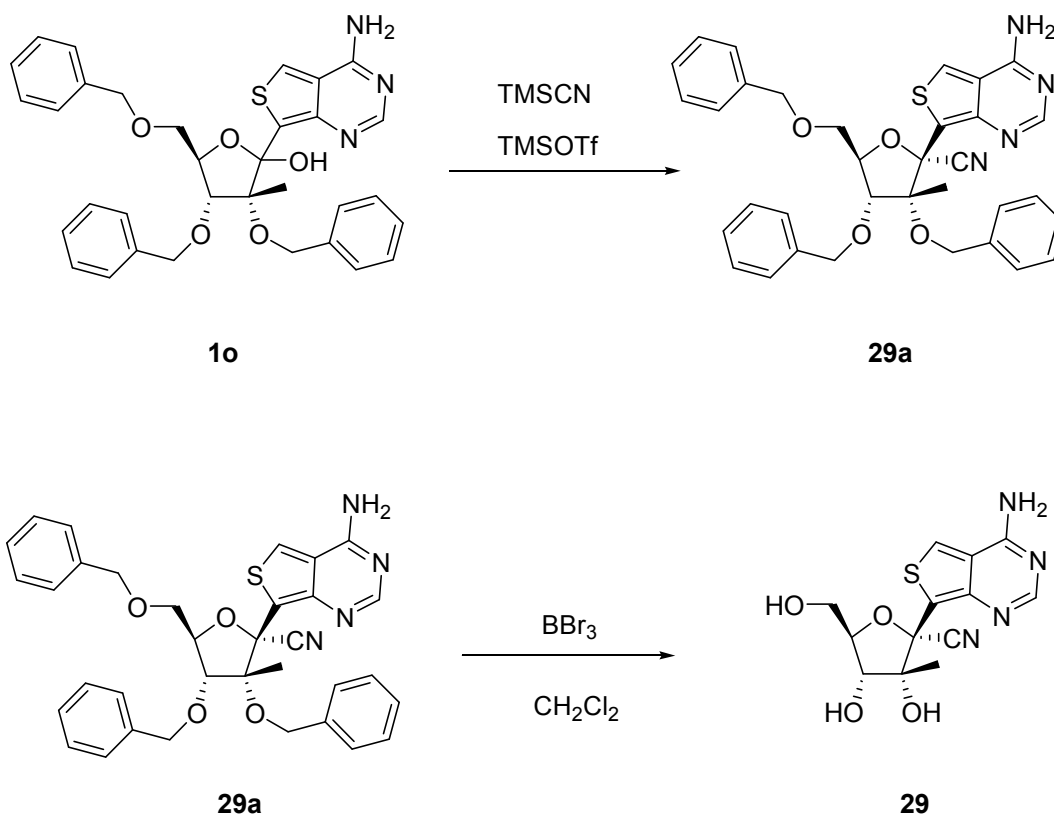


20

- El **Compuesto 3** aproximadamente 90 mM en THF es enfriado a aproximadamente -78 °C y se agregan aproximadamente 2.2 a aproximadamente 4.4 equivalentes de cloruro de *t*-butilmagnesio

- 5 (aproximadamente 1 M en THF). La mezcla es tibiada a aproximadamente 0 °C por cerca de 30 min y es enfriada de nuevo a aproximadamente -78 °C. Se adiciona por gotas una solución de (2S)-2-[[cloro(1-fenoxi)fosforil]amino}propil pivalato (WO2008085508) (1 M en THF, aproximadamente 2 equivalentes). El enfriamiento es removido y la reacción se agita por cerca de una a
- 10 aproximadamente 24 horas. La reacción es extinguida con agua y la mezcla se extrae con etil acetato. Los extractos son secados y evaporados y el residuo purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 26**.

Compuesto 29



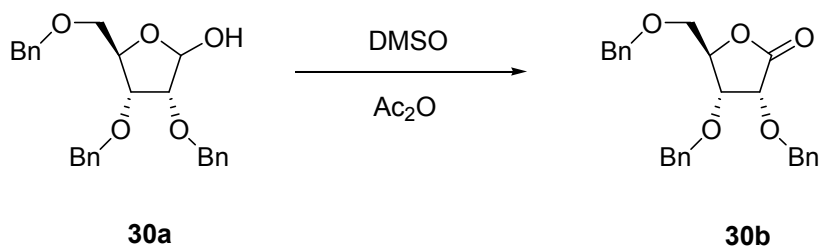
15

A una solución del compuesto **1o** (400 mg, 0.69 mmol) en diclorometano (3.0 mL) a -15 °C se le agregó TMSOTf (0.57 mL, 3.17 mmol) por gotas. Luego se agregó por gotas TMSCN (0.55 mL, 4.11 mmol). La mezcla de reacción se

5 agitó a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1.5 h, y luego se tibió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 20 h adicionales. La reacción fue extinguida con bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se diluyó con diclorometano (20 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera (150 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluída con
 10 hexanos-etil acetato (0 a 100 %), para dar el compuesto **29a** deseado como un solo estereoisómero 120 mg (29 %). MS = 593.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

A una solución del compuesto **29a** (120 mg, 0.20 mmol) en diclorometano (12 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le agregó BBr_3 (5 mL, 1M en diclorometano).
 15 La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1 h. La reacción fue extinguida a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante adición inversa por gotas en un frasco de metanol (100 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se dejó tibia hasta temperatura ambiente, se evaporó y co-evaporó con metanol varias veces. El residuo se disolvió en agua, se filtró, concentró y purificó mediante HPLC para dar 5 mg del compuesto **29** deseado
 20 (8 %). LC/MS = 323.1 ($\text{M} + \text{H}^+$). RMN ^1H (400 MHz, D_2O): δ 8.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 0.97 (s, 3H).

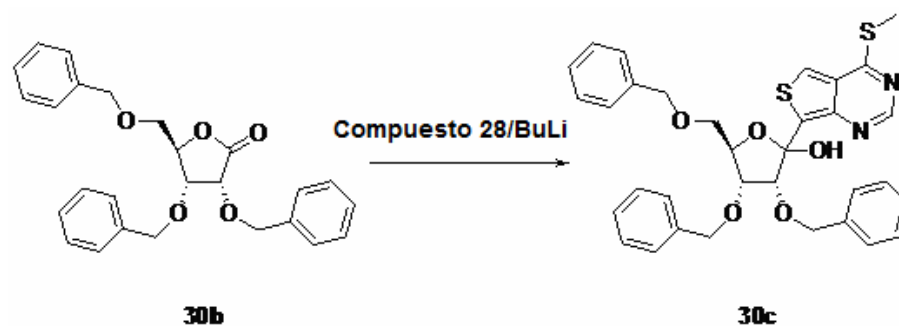
Compuesto 30



25

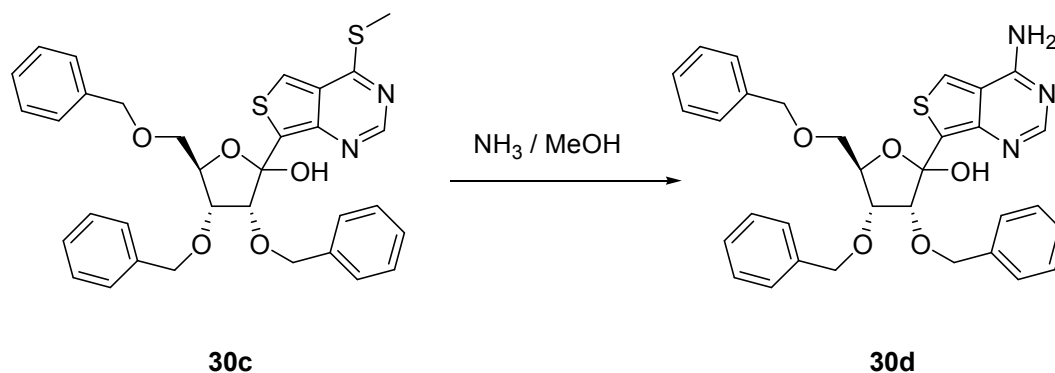
El Compuesto **30a** (preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4605; 10.0 g, 23.8 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (30 mL) y se colocó bajo nitrógeno. Se agregó anhídrido acético (20 mL), y la mezcla se agitó por 48 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción estaba completa según

- 5 LC/MS, se vertió en 500 mL de agua con hielo y se agitó por 20 min. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos fueron combinados y lavados con agua (3 x 200 mL). Las capas acuosas fueron descartadas y la orgánica fue secada sobre MgSO_4 anhidro y evaporada hasta sequedad. El residuo fue recuperado en DCM y cargado en una columna de
- 10 gel de sílice. El producto final **30b** fue purificado mediante elución con 25% de EtOAc / hexanos; 96% de rendimiento. RMN ^1H (CD_3CN): δ 3.63-3.75 (m, 2H), 4.27 (d, 1H), 4.50-4.57 (m, 3H), 4.65 (s, 3H), 4.69-4.80 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.39 (m, 13H).



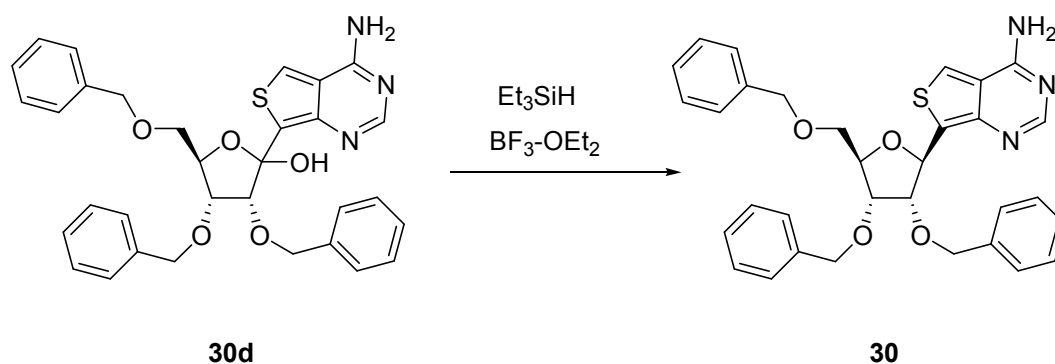
15

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



20

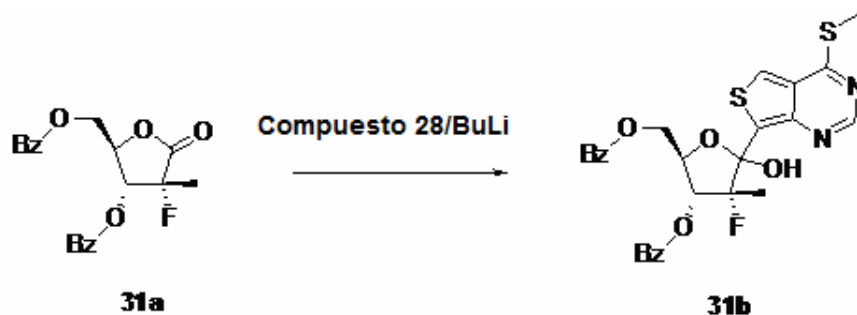
- 5 El **Compuesto 30d** se puede obtener de la misma manera que el **Compuesto 1o** sustituyendo el **Compuesto 30c** por el **Compuesto 1n** en la reacción.



10

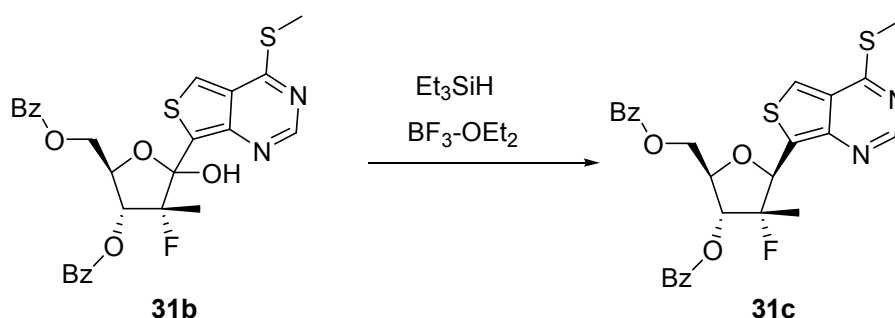
El **Compuesto 30** se puede obtener de la misma manera que el **Compuesto 1k** sustituyendo el **Compuesto 30d** por el **Compuesto 1o** en la reacción.

15 **Compuesto 31**



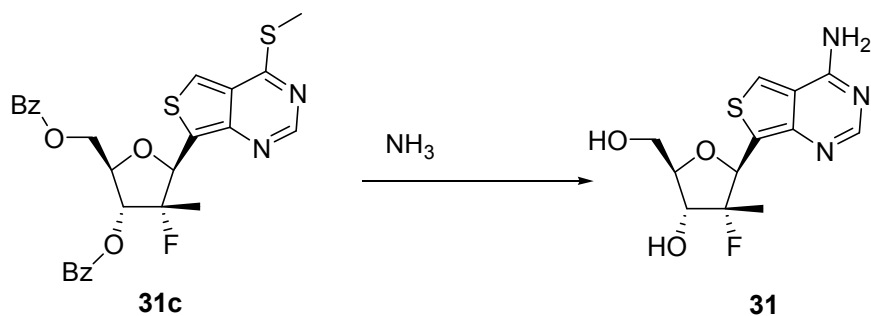
- Una suspensión de 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,4-d]pirimidina (**28**) (aproximadamente 10 mmol) en THF (aproximadamente 20 mL) es enfriada a aproximadamente -78 °C y se agrega por gotas una solución de BuLi (aproximadamente 11 mmol) en hexanos. La mezcla se agita por cerca de 30 min., a aproximadamente 4 h a la misma temperatura. Se añade entonces una
- 20

- 5 solución de **31a** (preparado de acuerdo con WO 200631725, aproximadamente 12 mmol) en THF (aproximadamente 10 mL) y la reacción se agita por cerca de 1 h a aproximadamente 8 h a aproximadamente -78 °C. Se adiciona cloruro de amonio saturado para extinguir la reacción. La mezcla se extrae con etil acetato. El extracto orgánico es concentrado *al vacío* y el residuo es purificado
10 mediante cromatografía para dar **31b**.



- Una solución de **31b** (aproximadamente 1.40 mmol) en diclorometano
15 (aproximadamente 20 mL) es tratada con trifluoruro de boro éterato (aproximadamente 2 mL) y trietilsilano (aproximadamente 2 mL), y se agita a aproximadamente temperatura ambiente por cerca de 1h a aproximadamente 24h. Se agregan trifluoruro de boro éterato y trietilsilano adicionales para completar la reducción. La mezcla se diluye con diclorometano y bicarbonato
20 de sodio saturado. La capa orgánica es lavada secuencialmente con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera, es secada sobre sulfato de magnesio, y es concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía para dar **31c**.

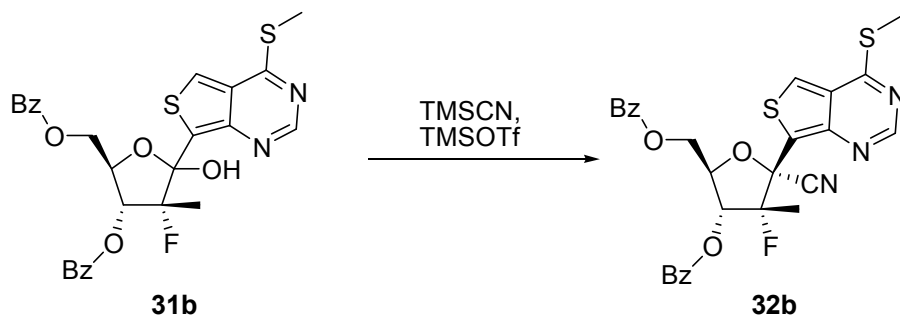
5



El Compuesto **31c** (aproximadamente 1.12 mmol) es colocado en un reactor bomba en acero que es cargado con amoníaco líquido (~30 mL). El reactor bomba es sellado herméticamente y la mezcla es agitada de aproximadamente 23 a aproximadamente 80 °C por cerca de 1 h a aproximadamente 24 h. El amoníaco es evaporado y el residuo sólido se disuelve en THF (aproximadamente 10 mL) y MeOH (aproximadamente 10 mL). Se agrega etóxido de sodio (aproximadamente 25% p., aproximadamente 0.63 mL) y la mezcla se agita de aproximadamente 23 a aproximadamente 65 °C por cerca de 10 min a aproximadamente 6 h. La mezcla es neutralizada con AcOH y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía para dar **31**.

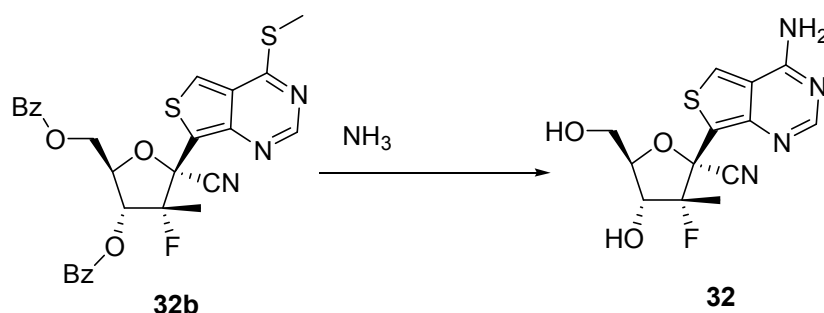
Compuesto 32

20



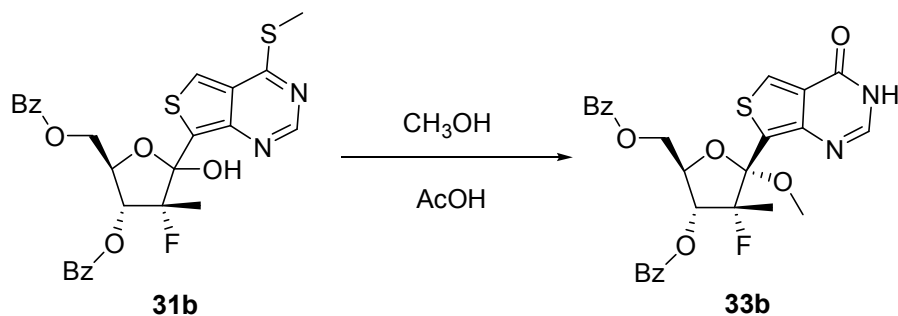
Una solución del compuesto **31b** (aproximadamente 0.1 mmol) y TMSCN (aproximadamente 0.5 mmol) en acetonitrilo (aproximadamente 2.0

- 5 mL) a aproximadamente 0 a aproximadamente 25 °C es tratada con TMSOTf (aproximadamente 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente temperatura ambiente por 1 h, luego a aproximadamente 65 °C por cerca de 3 días. La reacción es extinguida con NaHCO₃ saturado y diluida con CH₃CO₂Et. La fase orgánica es separada, lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía para dar **32b**.



- 15 El Compuesto **32** se prepara a partir de **32b** mediante el mismo procedimiento que se usa para convertir **31c** a **31**.

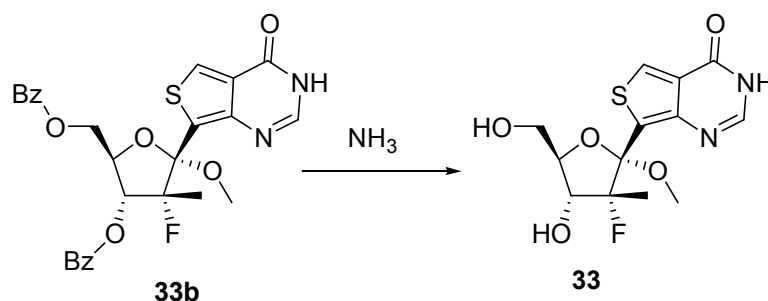
Compuesto 33



20

El Compuesto 31b (aproximadamente 0.04 mmol) y MeOH anhidro (aproximadamente 5 mL) es tratado con ácido acético (aproximadamente 5 mL)

- 5 y la reacción se agita durante la noche a aproximadamente temperatura ambiente. Se agrega NaHCO_3 saturado para neutralizar la mezcla de reacción y el material crudo es purificado mediante cromatografía para dar **33b**.

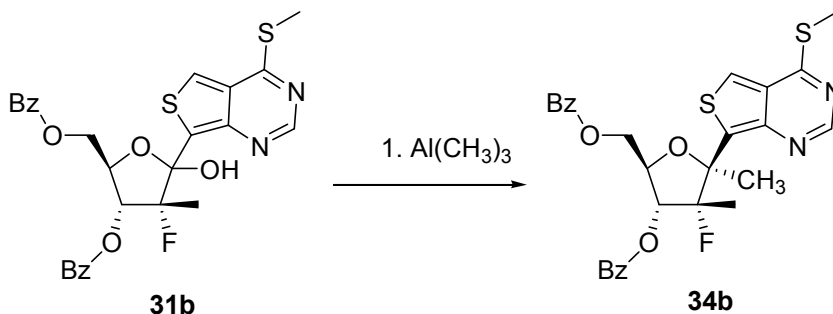


10

El Compuesto **33** es preparado a partir de **33b** mediante el mismo procedimiento que se usa para convertir **31c** a **31**.

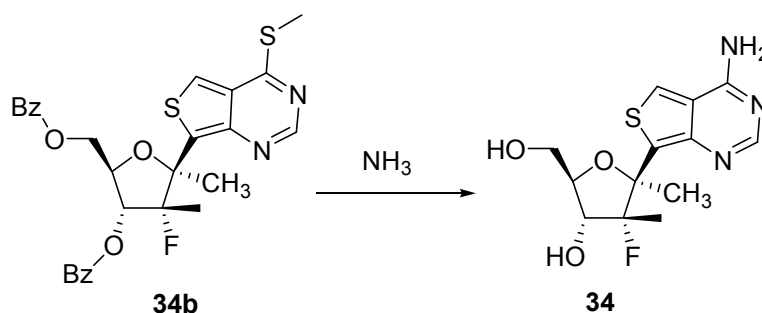
Compuesto 34

15



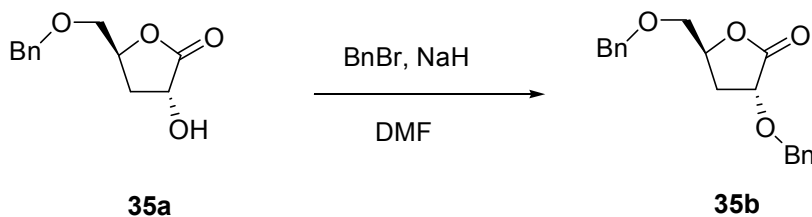
- 20 A un frasco de fondo redondo, seco, purgado con argón (50 mL) se le agrega el compuesto **31b** (aproximadamente 0.39 mmol) y diclorometano anhidro (aproximadamente 10 mL). El frasco es colocado en un baño de hielo seco/acetona ($\sim -78^\circ\text{C}$) y la solución se agita por cerca de 10 min. Se añade por gotas $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (aproximadamente 0.10 mL) y la reacción se agita por cerca de 10 min. Entonces se adiciona AlMe_3 (aproximadamente 1.16 mmol,

- 5 2.0 M en tolueno). Después de unos pocos minutos, el baño de hielo seco/acetona es removido y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 4h a aproximadamente 4d. Se añade una solución de piridina (aproximadamente 2 mL) en MeOH (aproximadamente 10 mL) y el solvente es removido bajo presión reducida. El material crudo es purificado mediante cromatografía para dar **34b**.



- 15 El compuesto **34** se prepara a partir de **34b** mediante el mismo procedimiento que se usa para convertir **31c** a **31**.

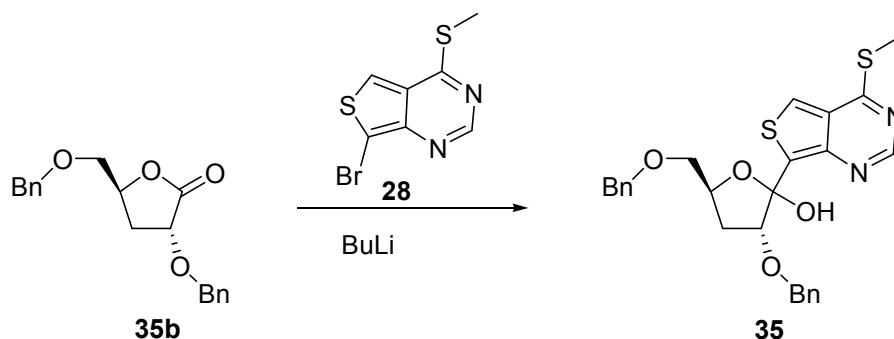
Compuesto 35



20

A una suspensión de hidruro de sodio (aproximadamente 60% de suspensión en aceite, aproximadamente 10 mmol) en DMF (aproximadamente 20 mL) se le agrega por gotas una solución de **35a** (preparado de acuerdo con

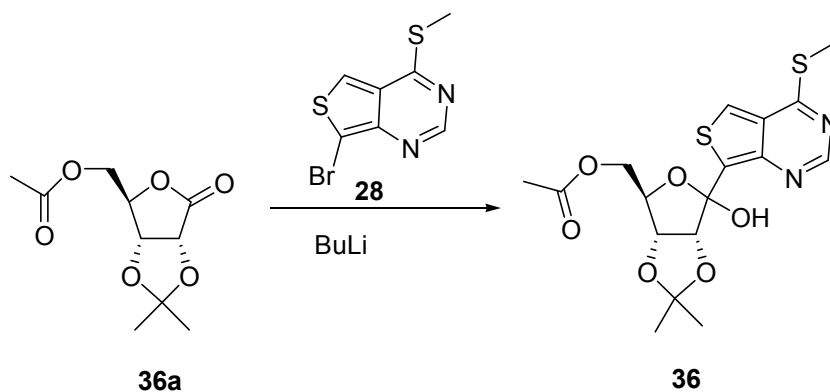
5 *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1991**, 490, aproximadamente 2.2 g, 10 mmol) en DMF (aproximadamente 10 mL) a aproximadamente 0 °C. La mezcla es entonces agitada a aproximadamente temperatura ambiente hasta que cesa la evolución de gas. Se agrega bencil bromuro (aproximadamente 1 eq.) y la mezcla se agita por cerca de 1 a 16 h a aproximadamente 0 a 100 °C. La
 10 mezcla se vertió en hielo-agua (300 mL) y se extrajo con etil acetato. El extracto orgánico puede ser purificado mediante cromatografía de gel de sílice para dar **35b**.



15

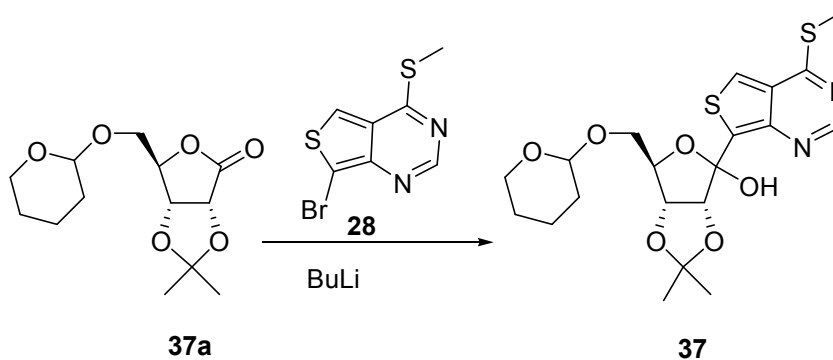
Una suspensión de 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,4-d]pirimidina (**28**) (aproximadamente 10 mmol) en THF (aproximadamente 20 mL) es enfriada a aproximadamente -78 °C y se agrega por gotas una solución de BuLi (aproximadamente 11 mmol) en hexanos. La mezcla se agita por cerca de 30
 20 min. a aproximadamente 4 h a la misma temperatura. Entonces se añade una solución de **35b** (aproximadamente 12 mmol) en THF (aproximadamente 10 mL) y la reacción se agita por cerca de 1h a aproximadamente 8h a aproximadamente -78 °C. Se adicionar cloruro de amonio saturado para extinguir la reacción. La mezcla se extrae con etil acetato. El extracto orgánico
 25 es concentrado *al vacío* y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar **35**.

5 **Compuesto 36**



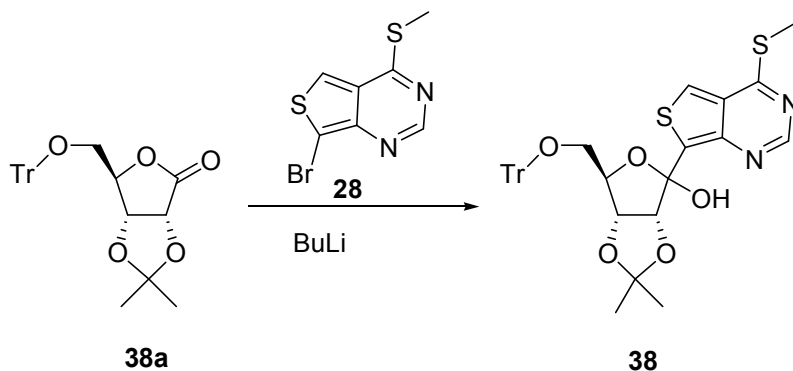
El **Compuesto 36** puede ser sintetizado de la misma manera que **35** sustituyendo el **Compuesto 36a** (Ogura, et al. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 72-75) por **35b** en la reacción.

Compuesto 37



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

Compuesto 38

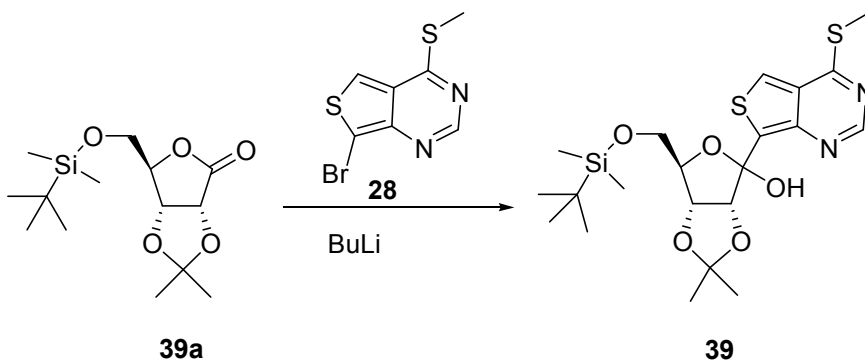


5

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

10

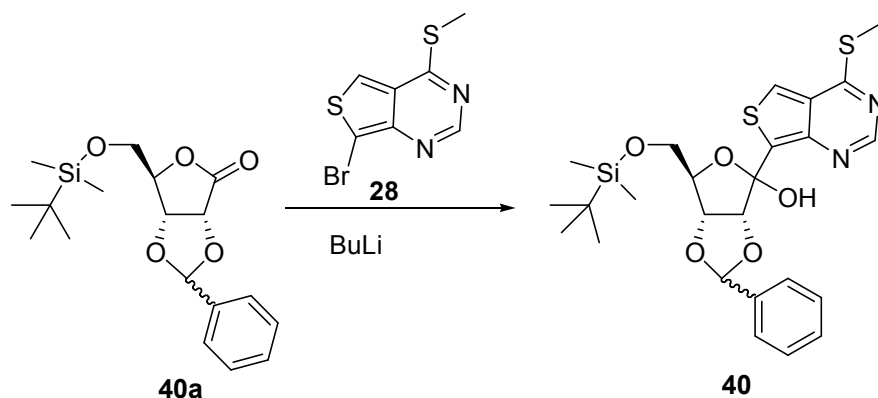
Compuesto 39



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

15

Compuesto 40

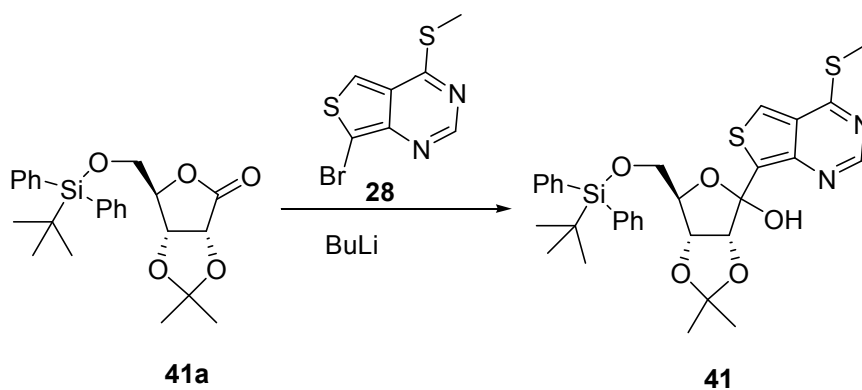


5

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

10

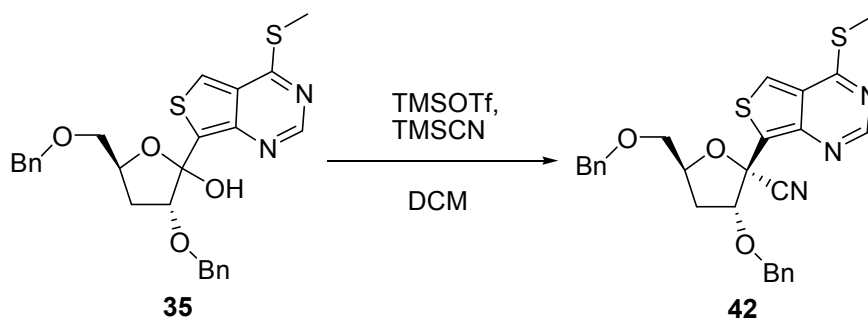
Compuesto 41



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

15

Compuesto 42

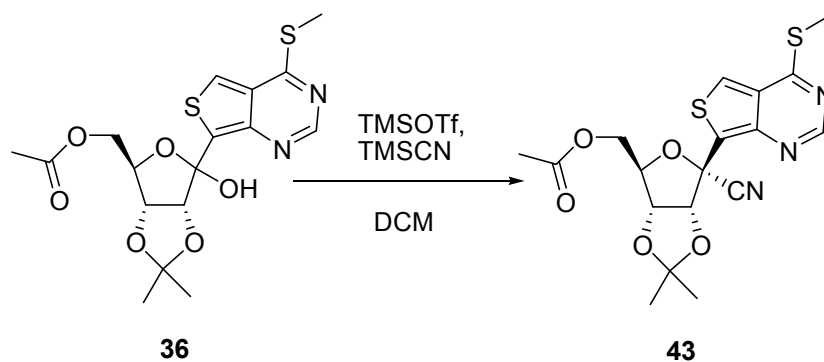


5

El **Compuesto 42** puede ser sintetizado de la misma manera que **32b** sustituyendo el **Compuesto 35** por **31b** en la reacción. Alternativamente, se puede usar el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **35** por **1o**.

10

Compuesto 43

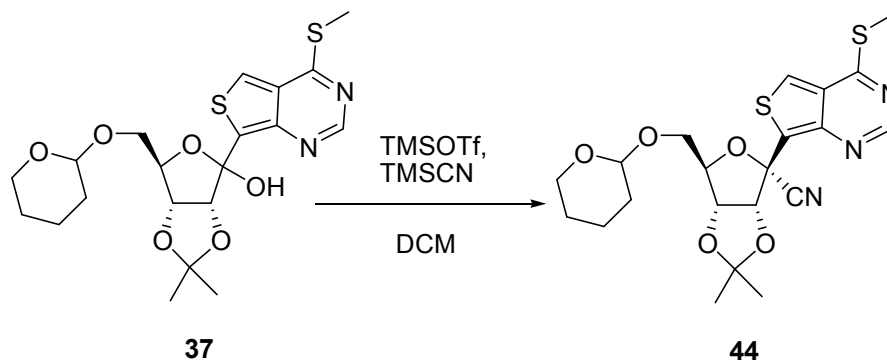


15

El **Compuesto 43** puede ser sintetizado de la misma manera que **32b** sustituyendo el **Compuesto 36** por **31b** en la reacción. Alternativamente, se puede usar el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **36** por **1o**.

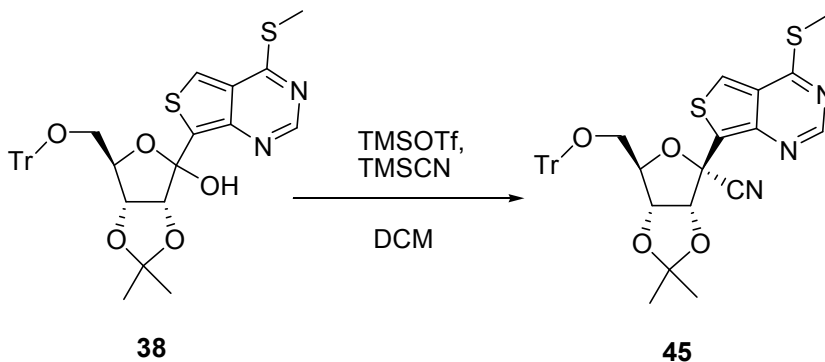
20

Compuesto 44



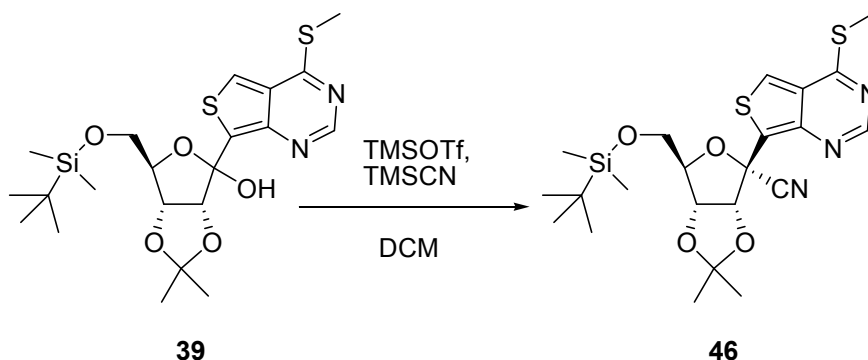
El **Compuesto 44** puede ser sintetizado de la misma manera que **32b** sustituyendo el **Compuesto 37** por **31b** en la reacción. Alternativamente, se puede usar el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **37** por **1o**.

Compuesto 45



15 El **Compuesto 45** puede ser sintetizado de la misma manera que **32b** sustituyendo el **Compuesto 38** por **31b** en la reacción. Alternativamente, se puede usar el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **38** por **1o**.

20 **Compuesto 46**

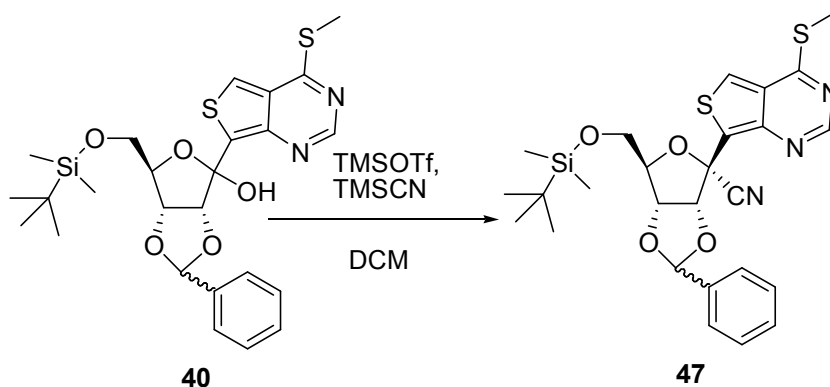


5

El **Compuesto 46** puede ser sintetizado de la misma manera que **32b** sustituyendo el **Compuesto 39** por **31b** en la reacción. Alternativamente, se puede usar el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **39** por **1o**.

10

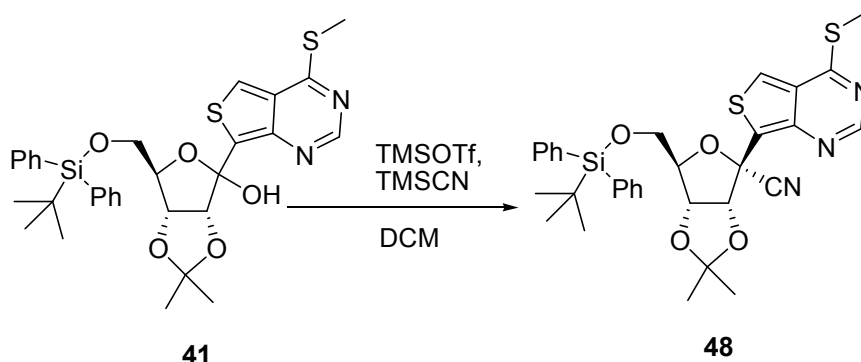
Compuesto 47



15

El **Compuesto 47** puede ser sintetizado de la misma manera que **32b** sustituyendo el **Compuesto 40** por **31b** en la reacción. Alternativamente, se puede usar el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **40** por **1o**.

Compuesto 48

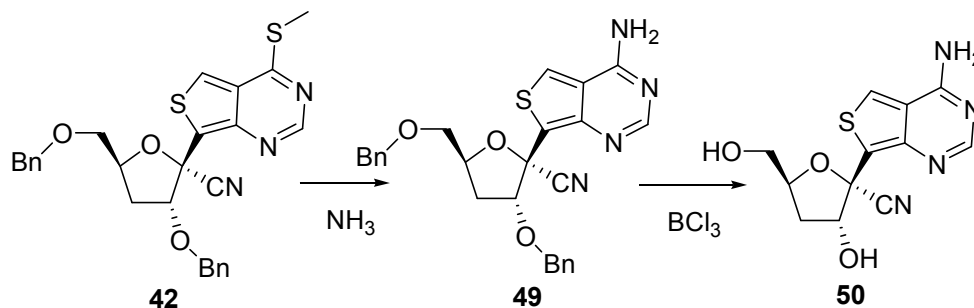


5

El **Compuesto 48** puede ser sintetizado de la misma manera que **32b** sustituyendo el **Compuesto 41** por **31b** en la reacción. Alternativamente, se puede usar el método para sintetizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **41** por **1o**.

10

Compuesto 50



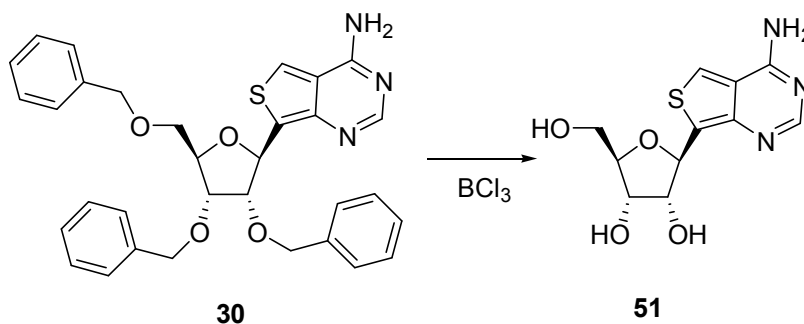
Una mezcla de **42** (aproximadamente 0.15 mmol) y amoníaco en un reactor bomba se agita a aproximadamente 40 °C por cerca de 4 a 16 h. Después de la remoción del amoníaco, el residuo es purificado mediante cromatografía para dar **49**.

Una solución de **49** (aproximadamente 0.315 mmol) en diclorometano (aproximadamente 6 mL) es enfriada a aproximadamente -78 °C y se agrega una solución 1.0 M de BCl₃ en diclorometano (aproximadamente 4 mL). La mezcla se agita por cerca de 1h a aproximadamente 24h a la misma

20

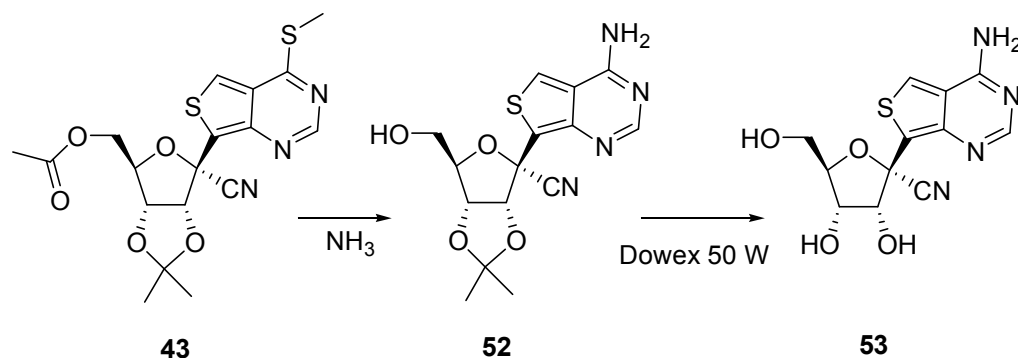
5 temperatura. Se agrega una mezcla de piridina y metanol (aproximadamente 1:2, aproximadamente 9 mL) para extinguir la reacción. La mezcla resultante se tibia lentamente hasta temperatura ambiente y se concentra. El residuo es suspendido en hidróxido de amonio al 27% (aproximadamente 30 mL) y se concentra. Este último proceso puede ser repetido varias veces. El residuo es
 10 purificado mediante RP-HPLC para dar el **Compuesto 50**.

Compuesto 51



Una solución de **30** (aproximadamente 0.315 mmol) en diclorometano
 15 (aproximadamente 6 mL) es enfriada a aproximadamente -78 °C y se agrega una solución 1.0 M de BCl₃ en diclorometano (aproximadamente 4 mL). La mezcla se agita por cerca de 1h a aproximadamente 24h a la misma temperatura. Se agrega una mezcla de piridina y metanol (aproximadamente 1:2, aproximadamente 9 mL) para extinguir la reacción. La mezcla resultante
 20 se tibia lentamente hasta temperatura ambiente y se concentra. El residuo es suspendido en hidróxido de amonio al 27% (aproximadamente 30 mL) y se concentra. Este último proceso puede ser repetido varias veces. El residuo es purificado mediante RP-HPLC para dar el **Compuesto 51**.

25 **Compuesto 53**



5

Una mezcla de **43** (aproximadamente 0.15 mmol) y amoníaco en un reactor bomba se agita a aproximadamente 40 °C por cerca de 4 a 16 h. Después de la remoción del amoníaco, el residuo es purificado mediante cromatografía para dar **52**.

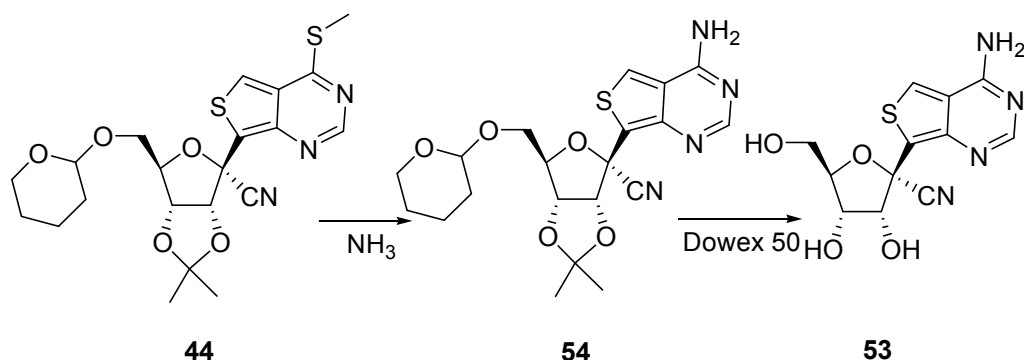
10

Una mezcla de **52** (aproximadamente 0.1 mmol) y H₂O (aproximadamente 1 mL) es tratada con Dowex 50 W (forma H⁺, aproximadamente 0.21 g, aproximadamente 10 equivalentes) y la mezcla se agita de aproximadamente 25 a aproximadamente 80 °C por cerca de 30 min. a aproximadamente 24 horas. La reacción es filtrada y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 53**.

15

Síntesis Alternativa del Compuesto 53.

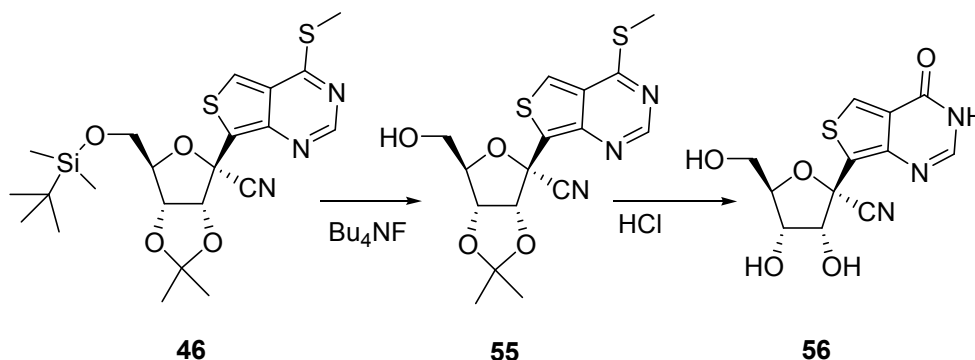
20



5

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

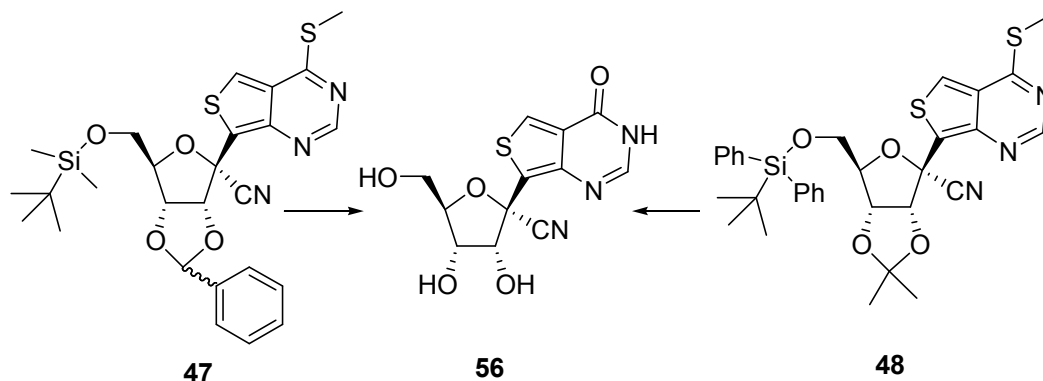
10 **Compuesto 56**



Una solución de **46** (aproximadamente 0.39 mmol) en THF (aproximadamente 3 mL) se agrega a una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1M, aproximadamente 0.39 mL). La reacción se agita por
 15 cerca de 30 min a aproximadamente 24 h. La solución es concentrada y el **Compuesto 55** es asilado mediante cromatografía.

Una mezcla de **55** (aproximadamente 0.1 mmol) y metanol acuoso (aproximadamente 1 mL) es tratada con HCl aproximadamente 0.1 a
 20 aproximadamente 1N (aproximadamente 5 mL) y la mezcla se agita de aproximadamente 25 a aproximadamente 80 °C por cerca de 30 min., a aproximadamente 24 horas. La reacción es filtrada y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 56**.

25 **Síntesis Alternativa del Compuesto 56**

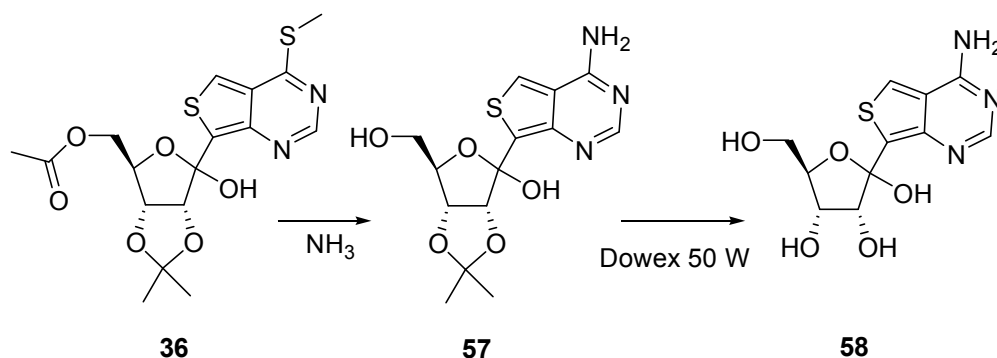


5

Los **Compuestos 47 y 48** pueden ser convertidos al **Compuesto 56** usando las condiciones de reacción similares a aquellas recién descritas para la conversión de **46 a 56**.

10

Compuesto 58



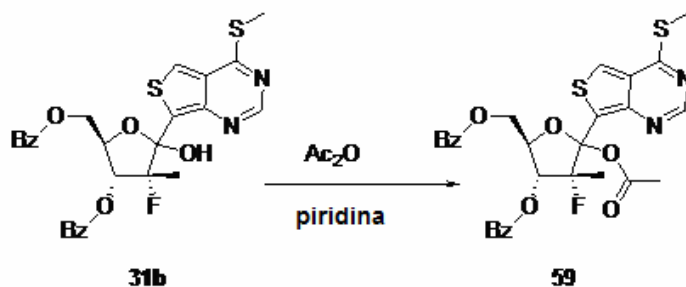
Una mezcla de **36** (aproximadamente 0.15 mmol) y amoníaco en un reactor bomba se agita a aproximadamente 40 °C por cerca de 4 a 16h. Después de la remoción del amoníaco, el residuo es purificado mediante cromatografía para dar **57**.

Una mezcla de **57** (aproximadamente 0.1 mmol) y H₂O (aproximadamente 1 mL) es tratada con Dowex 50 W (forma H⁺,

20

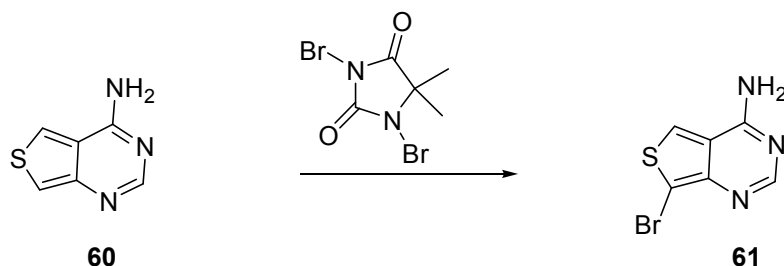
- 5 aproximadamente 0.21 g, aproximadamente 10 equivalentes) y la mezcla se agita de aproximadamente 25 a aproximadamente 80 °C por cerca de 30 min. a aproximadamente 24 horas. La reacción es filtrada y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 58**.

10 **Compuesto 59**



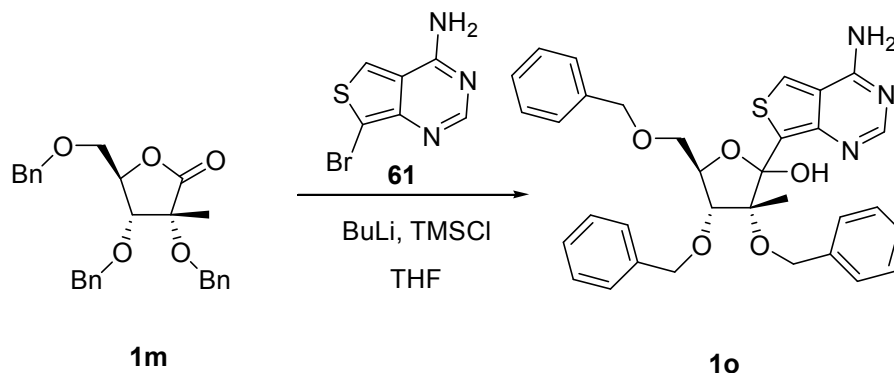
- Una solución de **31b** (aproximadamente 0.51 mmol) en piridina (aproximadamente 1.5 mL) es tratada con anhídrido acético (aproximadamente 3.08 mmol) y se agita de aproximadamente 25 a aproximadamente 120 °C por cerca de 1 h a aproximadamente 24 h. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente, se agregan etil acetato y agua. La capa orgánica es lavada con HCl diluido seguido por cloruro de amonio saturado, es secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía para dar dos estereoisómeros del **Compuesto 59**.

Compuesto 61



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

Síntesis Alternativa del Compuesto 1o



- 5 combinadas son secadas. El solvente es removido bajo presión reducida y el material crudo es purificado mediante cromatografía para dar **1o**.

Alternativa 2

- 10 A un frasco de fondo redondo, seco, purgado con argón se le agrega el **Compuesto 61** (aproximadamente 45 mmol) y THF anhidro (aproximadamente 60 mL). Entonces se añade TMSCl (aproximadamente 99 mmol) y la mezcla de reacción es agitada por cerca de 1 a 24 h. el frasco es colocado en un baño de hielo seco/acetona (~ -78 °C) y se agrega por gotas BuLi (aproximadamente 15
15 158 mmol, 1.6M en hexanos). Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h, la mezcla de reacción se agrega a una solución de **1m** (aproximadamente 30 mmol) en THF a aproximadamente -78 °C mediante cánula. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h de agitación a aproximadamente -78 °C, el frasco es tibiado a aproximadamente 0
20 °C. Se agrega NH₄Cl saturado (aproximadamente 150 mL) para extinguir la reacción. Los orgánicos se extraen usando EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas son secadas. El solvente es removido bajo presión reducida y el material crudo es purificado mediante cromatografía para dar **1o**.

25 Alternativa 3

- A una suspensión del **Compuesto 61** (aproximadamente 10 mmol) en solución de LiCl aproximadamente 0.5 M de THF anhidro (aproximadamente 20 mL) se le agrega TMSCl (aproximadamente 20 mmol) y la reacción se agita a
30 aproximadamente temperatura ambiente por cerca de 1 a aproximadamente 24 h. Después de enfriamiento a aproximadamente -20 °C, se agregó cloruro de metil magnesio en dietil éter aproximadamente 3.0 M (aproximadamente 6.67 mL) con agitación. La mezcla se deja entonces tibar hasta temperatura

5 ambiente durante un período de aproximadamente 30 min a aproximadamente 4 h. Después de enfriamiento de nuevo a aproximadamente -20 °C, se agrega Turbo Grignard (1.3 M en THF) en porciones hasta que el intercambio magnesio-bromuro es casi completo (aproximadamente 15.5 mL durante un período de aproximadamente 30 min a aproximadamente 4 h). Entonces se
10 agrega una solución de **1m** (aproximadamente 12 mmol). La mezcla resultante se deja tibia hasta temperatura ambiente. La reacción es extinguida con metanol y **1o** es asilado como se describió anteriormente.

Alternativa 4

15

A una suspensión del **Compuesto 61** (aproximadamente 2.35 mmol) en THF (aproximadamente 6.5 mL) se le agrega BuLi (1.6 M en hexanos, aproximadamente 1.6 mL) a aproximadamente -78 °C. Después de aproximadamente 30 min. a aproximadamente 2 h, se agrega una solución de
20 1,2-bis-[(clorodimetil)silanil]etano (aproximadamente 2.4 mmol) en THF (aproximadamente 1.2 mL). Después de aproximadamente 30 min. a aproximadamente 2 h, se agrega BuLi (aproximadamente 1.6 mL). Después de aproximadamente 30 min. a aproximadamente 2 h, se agrega BuLi adicional (aproximadamente 1.5 mL). Después de aproximadamente 30 min. a
25 aproximadamente 2 h, se agrega entonces por gotas una solución de **1m** (aproximadamente 1.64 mmol) en THF (aproximadamente 2 mL). La mezcla resultante se agita a aproximadamente -78 °C por cerca de 30 min. a aproximadamente 2 h bajo argón. Se agrega por gotas ácido acético (aproximadamente 0.7 mL) para extinguir la reacción, seguida por la adición de
30 cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae con etil acetato y el extracto orgánico es concentrado *al vacío*. El residuo es purificado mediante cromatografía para dar **1o**.

5 Actividad Antiviral

Otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para inhibir infecciones virales, que comprende el paso de tratar una muestra o sujeto sospechoso de necesitar tal inhibición con una composición de la invención.

10

Dentro del contexto de la invención las muestras sospechosas de contener un virus incluyen materiales naturales o sintéticos tales como organismos vivos; tejido o cultivos celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido, y similares); muestras de laboratorio; alimentos, agua, o muestras de aire; muestras de bioproducto tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente, la muestra será sospechosa de contener un organismo que induce una infección viral, frecuentemente un organismo patogénico tal como un virus de tumor. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de solvente orgánico\agua. Las muestras incluyen organismos vivos tales como humanos, y materiales sintéticos tales como cultivos celulares.

25

Si se desea, la actividad de anti-virus de un compuesto de la invención después de la aplicación de la composición puede ser observada mediante cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos para detectar tal actividad. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar tal actividad. Típicamente uno de los métodos de detección descrito anteriormente es aplicado, sin embargo, también es aplicable cualquier otro método tal como observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

30

- 5 La actividad antiviral de un compuesto de la invención puede ser medida usando protocolos de detección estándar que son conocidos. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto se puede medir usando los siguientes protocolos generales.

10 **Ensayo de Inmunodetección de Flavivirus basado en Células**

- Células BHK21 o A549 son tripsinizadas, contadas y diluidas hasta 2×10^5 células/mL en medio F-12 Hams (células A549 cells) o medio RPMI-1640 (células BHK21) complementado con suero fetal bovino al 2% (FBS) y 1% de penicilina/estreptomicina. 2×10^4 células son dispensadas en una placa de cultivo de tejido clara de 96 pozos, y colocadas a 37° C, 5% de CO₂ durante la noche. Al siguiente día, las células son infectadas con virus a multiplicidad de infección (MOI) de 0.3 en presencia de concentraciones variadas de los compuestos de prueba por 1 hora a 37° C y 5% de CO₂ por otras 48 horas. Las células son lavadas una vez con PBS y fijadas con metanol frío por 10 min.
- 15 Después de lavar dos veces con PBS, las células fijadas con bloqueadas con PBS que contiene 1% de FBS y 0.05% de Tween-20 por 1 hora a temperatura ambiente. Entonces se agrega la solución de anticuerpo primario (4G2) a una concentración de 1:20 a 1:100 en PBS que contiene 1% de FBS y 0.05% de Tween-20 por 3 horas. Las células son entonces lavadas tres veces con PBS
- 25 seguido por una hora de incubación en IgG anti-ratón conjugada con peroxidada de rábano picante (HRP) (Sigma, dilución 1:2000). Después de lavar tres veces con, se agregan 50 microlitros de solución de sustrato de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) (Sigma) a cada pozo por dos minutos. La reacción es detenida mediante la adición de ácido sulfúrico 0.5 M. Las placas
- 30 son leídas a absorbancia de 450 nm para cuantificación de la carga viral. Después de la medición, las células son lavadas tres veces con PBS seguido

5 por incubación con yoduro de propidio por 5 min. La placa es leída en un lector Tecan Safire™ (excitación de 537 nm, emisión de 617 nm) para cuantificación del número de células. Se grafican curvas de respuesta a la dosis de la absorbancia media versus el log de la concentración de los compuestos de prueba. El EC₅₀ es calculado mediante análisis de regresión no lineal. Se
10 puede usar un control positivo tal como N-nonil-deoxinojirimicina.

Ensayo del efecto citopático del Flavivirus basado en células

Para prueba contra el virus del Nilo Occidental o virus de encefalitis japonesa virus, las células BHK21 son tripsinizadas y diluidas hasta una concentración de 4×10^5 células/mL en medio RPMI-1640 complementado con
15 2% de FBS y 1% de penicilina/estreptomicina. Para prueba contra el virus del dengue, células Huh7 son tripsinizadas y diluidas hasta una concentración de 4×10^5 células/mL en medio DMEM complementado con 5% de FBS y 1% de penicilina/estreptomicina. 50 microlitros de suspensión celular (2×10^4 células) son dispensados por pozo en una placa basada en polímero PTI óptico de 96
20 pozos (Nunc). Las células son cultivadas durante la noche en medio de cultivo a 37° C, 5% de CO₂, y luego infectadas con virus de Nilo Occidental (p.e., cepa B956) o virus de encefalitis japonesa (p.e., cepa Nakayama) a MOI = 0.3, o con virus del dengue (p.e., cepa DEN-2 NGC) a MOI = 1, en la presencia de diferentes concentraciones de compuestos de prueba. Las placas que
25 contienen el virus y los compuestos son incubados adicionalmente a 37°C, 5% de CO₂ por 72 horas. Al final de la incubación, se agregan 100 microlitros de reactivo CellTiter-Glo™ en cada pozo. Los contenidos son mezclados por 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Las placas son incubadas a temperatura ambiente por 10 minutos para estabilizar la señal
30 luminescente. La lectura luminiscente es registrada usando un lector de placa. Se puede usar un control positivo tal como N-nonil-deoxinojirimicina.

5

Actividad Antiviral en un Modelo de Ratón de Infección por Dengue.

Los compuestos son evaluados *in vivo* en un modelo de ratón de infección por virus del dengue (Schul *et al.* J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Ratones AG129 de seis a diez semanas de edad (B&K Universal Ltd, Hill, UK) son albergados en jaulas individualmente ventiladas. Los ratones son inyectados intraperitonealmente con 0.4 mL de suspensión del virus 2 del dengue TSV01. Las muestras de sangre son tomadas mediante punción retro orbital bajo anestesia con isoflurano. Las muestras de sangre son recolectadas en tubos que contienen citrato de sodio hasta una concentración final de 0.4%, y centrifugadas inmediatamente por 3 minutos a 6000g para obtener plasma. El plasma (20 microlitros) es diluido en 780 microlitros de medio RPMI-1640 y congelados rápidamente en nitrógeno líquido para análisis de ensayo de placa. El plasma restante es reservado para determinación del nivel de citoquina y proteína NS1. Los ratones desarrollan la viremia del dengue en aumento durante varios días, con pico en el día 3 post-infección.

Para evaluar la actividad antiviral, un compuesto de la invención es disuelto en fluido vehículo, p.e., 10% de etanol, 30% de PEG 300 y 60% de D5W (5% de dextrosa en agua; o HCl 6N (1.5 eq): NaOH 1N (pH ajustado hasta 3.5): amortiguador de citrato 100 mM pH 3.5 (0.9% v/v:2.5% v/v: 96.6% v/v). Treinta y seis ratones AG129 de 6-10 semanas de edad son divididos en seis grupos de seis ratones cada uno. Todos los ratones son infectados con virus del dengue como se describió anteriormente (día 0). El grupo 1 es dosificado mediante gavaje oral de 200 mL/ratón con 0.2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez temprano en la mañana y una vez en la tarde) por tres días consecutivos partiendo en el día 0 (primera dosis justo antes de la infección por dengue). Los grupos 2, 3 y 4 son

5 dosificados de la misma forma con 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente. Se puede usar un control positivo, tal como (2R,3R,4R,5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-purin-9-il)-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furan-3,4-diol, dosificado mediante gavaje oral de 200 microlitros/ratón al igual que los grupos anteriores. Un grupo adicional es tratado solamente con fluido
10 vehículo.

En el día 3 post-infección, se toman aproximadamente 100 microlitros de muestras de sangre (anti-coagulada con citrato de sodio) de los ratones mediante punción retro-orbital bajo anestesia con isoflurano. Se obtiene plasma de cada muestra de sangre mediante centrifugación y congelación
15 rápida en nitrógeno líquido para análisis de ensayo de la peste. Las muestras de plasma recolectadas son analizadas mediante ensayo de la peste como se describe en Schul *et al.* Las citoquinas son también analizadas como se describe en Schul. Los niveles de proteína NS1 son analizados usando un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). Un efecto anti-viral es indicado por una
20 reducción de los niveles de citoquina y/o niveles de proteína NS1.

Típicamente, se obtienen reducciones de viremia de aproximadamente 5-100 veces, más típicamente 10-60 veces, más típicamente 20-30 veces, con 5-50 mg/kg de dosis bid. (dos veces por día) de los compuestos de la invención.

25

Determinación del IC₅₀ del VHC

Protocolo de Ensayo: Se usó enzima polimerasa mutante ya sea tipo salvaje o S282T (Migliaccio, et al, *J. Biol. Chem.* **2003**, 49164-49170; Klumpp, et al., *J. Biol. Chem.* **2006**, 3793-3799) en este ensayo. El ensayo de
30 polimerasa NS5b (40 µL) fue ensamblado agregando agregando 28 µL de

5 mezcla de polimerasa (concentración final: Tris-HCl 50 mM a pH 7.5, KCL 10 mM, MgCl₂ 5 mM, DDT 1 mM, EDTA 10 mM, 4 ng/μL de plantilla de ARN, y polimerasa NS5b Δ21 del VHC 75 nM) para ensayar las placas seguida por 4 μL de dilución de compuesto. La polimerasa y el compuesto fueron pre-incubados a 35 °C por 10 minutos antes de la adición de 8 μL de mezcla de

10 sustrato nucleótido (nucleótido de competencia 33P-α-marcado a K_M y 0.5 mM de los tres nucleótidos restantes). Las placas de ensayo fueron cubiertas e incubadas a 35 °C por 90 min. Las reacciones fueron entonces filtradas a través de placas de filtro DEAE-81 de 96 pozos mediante vacío. Las placas de filtro fueron entonces lavadas al vacío con múltiples volúmenes de NaHPO₄

15 0.125 M, agua, y etanol para remover el marcador no incorporado. Las placas fueron entonces contadas en un TopCount para evaluar el nivel de síntesis de producto sobre los controles patrón. El valor IC₅₀ se determina usando el programa de ajuste Prism.

20 Preferiblemente, los compuestos aquí descritos inhibieron la polimerasa NS5b con un IC₅₀ por debajo de 1000 μM, más preferiblemente por debajo de 100 μM, y lo más preferido por debajo de 10 μM. Ejemplos representativos de la actividad de los compuestos de la invención se muestran en la Tabla 30 siguiente.

25

Tabla 30. IC₅₀ representativos para los ejemplos de la invención.

Compuesto No.	IC ₅₀ , μM
4	0.37
63	0.27

5 **Determinación del EC₅₀ del VHC**

Se sembraron células de replicón en placas de 96 pozos a una densidad de 8×10^3 células por pozo en 100 μ L de medio de cultivo, excluyendo Geneticina. El compuesto se diluyó serialmente en DMSO al 100% y luego se
 10 agregó a las células a una dilución 1:200, logrando una concentración final de 0.5% de DMSO y un volumen total de 200 μ L. Las placas fueron incubadas a 37°C por 3 días, después de lo cual el medio de cultivo fue removido y las células fueron lisadas en amortiguador de lisis proporcionado por el sistema de ensayo de luciferasa de Promega. Siguiendo las instrucciones del fabricante,
 15 se agregaron 100 μ L de sustrato de luciferasa a las células lisadas y se midió la actividad de luciferasa en un luminómetro TopCount. Preferiblemente, los compuestos descritos aquí tienen EC₅₀ por debajo de 1000 μ M, más preferiblemente por debajo de 100 μ M, y lo más preferido por debajo de 10 μ M. Ejemplos representativos de la actividad de los compuestos de la invención se
 20 muestran en la Tabla 31 siguiente.

Tabla 31. EC₅₀ Representativos para los ejemplos de la invención.

Compuesto No.	EC ₅₀ , μ M
1	90
2	6.1
62	24
64	2.9

25 La citotoxicidad de un compuesto de la invención se puede determinar usando el siguiente protocolo general.

5 Ensayo de Citotoxicidad de Cultivo Celular (Determinación del CC50):

El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de los compuestos evaluados usando un sustrato metabólico.

10 *Protocolo de Ensayo para determinación del CC50:*

1. Mantener células MT-2 en medio RPMI-1640 complementado con 5% de suero fetal bovino y antibióticos.
2. Distribuir las células en una placa de 96 pozos (20,000 células en 100 μ l de medio por pozo) y agregar varias concentraciones del compuesto evaluado en triplicado (100 μ l/pozo). Incluir el control no tratado.
3. Incubar las células por 5 días a 37 °C.
4. Preparar solución XTT (6 ml por placa de ensayo) en la oscuridad a una concentración de 2mg/ml en una solución salina amortiguada de fosfato pH 7.4. Calentar la solución en un baño con agua a 55°C por 5 min. Agregar 50 μ l de metasulfato de N-metilfenazonio (5 μ g/ml) por 6 ml de solución XTT.
5. Remover 100 μ l de medio de cada pozo sobre la placa de ensayo y agregar 100 μ l de la solución de sustrato XTT por pozo. Incubar a 37 °C por 45 a 60 min en un incubador de CO₂.
6. Agregar 20 μ l de 2% de Triton X-100 por pozo para detener la conversión metabólica de XTT.
7. Leer la absorbancia a 450 nm con sustracción del fondo a 650 nm.
8. Graficar el porcentaje de absorbancia con relación al control no tratado y estimar el valor CC50 como concentración de fármaco que produce un 50% de inhibición del crecimiento celular. Considerar que la absorbancia es directamente proporcional al crecimiento celular.

5 Todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente aquí citados están incorporados mediante referencia aquí, como si se incorporaran individualmente mediante referencia.

10 La invención ha sido descrita con referencia a varias realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que se pueden hacer muchas variaciones y modificaciones aún permaneciendo dentro del espíritu y alcance de la invención.

15

20