Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

11-109501

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-109501- -00000-0000
Fecha: 2011-08-26 15:50:10 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 306

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07H 19/24**

71. SOLICITANTE **GILEAD SCIENCES, INC.**

DOMICILIO FOSTER CITY, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 26 AGO 2011

(FORMA P 10)

10-09-10

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-109501- -00000-0000
Fecha: 2011-08-26 15:50:10 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 306

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **GILEAD SCIENCES, INC.** Dirección: 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Foster City, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllloco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllloco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BUTLER, Thomas; CHO, Aesop; KIM, Choung, U. y XU, Jie. Dirección: 601 Baltic Circle #605, Redwood City, CA 94065; 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA 94040; 1750 Elizabeth Street, San Carlos, CA 94070 y 812 Rigel Lane, Foster City, CA 94404. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/023536 Fecha: 09/02/10

Publicación Internacional No. WO 2010/093608 A1 Fecha: 19/08/10

⑥ Titulo (54) **"ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07H 19/24

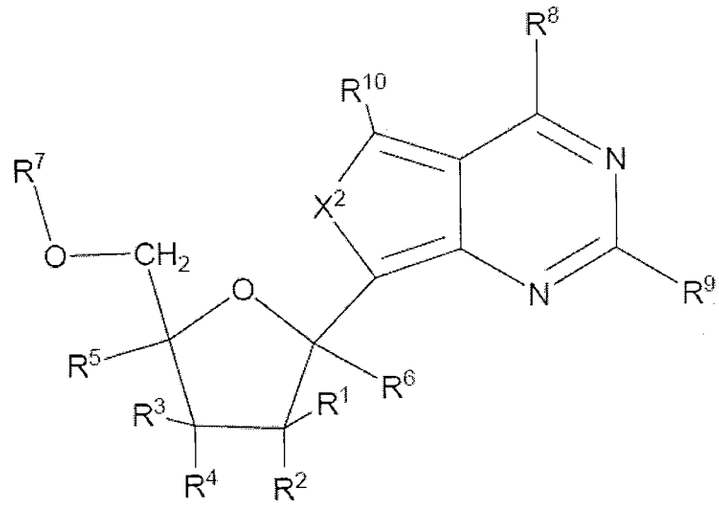
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	10/02/09	61/151,248

⑨ Comprobante de Pago No. 11-0078801 **Fecha:** 16-08-2011

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



Formula I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078801

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:12:02

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	414999616	16/08/2011	35.583.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	PENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
_****_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-109501- -00000-0000

Fecha: 2011-08-26 15:50:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 306

2

Sbm.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-18-131

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
09 AGO 2011
JUANITA LALINDE GARCÍA
NOTARIA SUPERNUMERARIA Y UNICA (E.P.D.)

Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América.

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789638
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
    Secretario de Estado

Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

LAS FIRMAS NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESCRIPCIÓN
BOGOTÁ D.C.
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:52

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 26 de febrero de 2010, ante mí, Robin Torres, Notario Público, compareció personalmente Frank P. Grassler,

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de septiembre de 2010

---------- OPCIONAL ----------

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010 Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____



Gilead Sciences, Inc.

Certificado de Término de Cargo Oficial

Yo, Brett A. Pletcher, por el presente certifico que la persona que aparece a continuación tiene un cargo en Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware (la "Sociedad"), indicado frente a su nombre en dicha fecha y que la firma que aparece frente a su nombre es la firma auténtica de dicha persona.

Nombre	**Cargo**	**Firma**
Frank P. Grassler	Vicepresidente, Propiedad Intelectual	(ilegible)

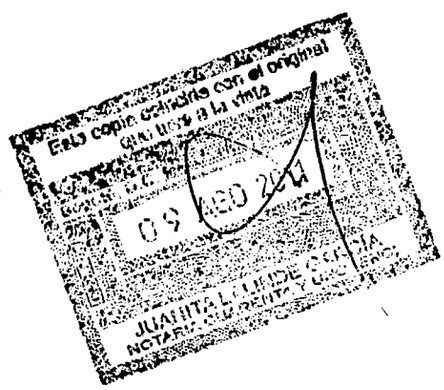
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este certificado este día 26 de febrero de 2010.

Por: (firma: ilegible)
Nombre: Brett A. Pletcher
Cargo: Vicepresidente, Asesor Legal General

Yo, Gregg H. Alton, Vicepresidente Ejecutivo, Asuntos Corporativos y Médicos de la Sociedad, por el presente certifico que Brett A. Pletcher, es un Subsecretario de la Sociedad debidamente elegido, calificado y ejerciendo y que la firma que aparece anteriormente es su firma auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este Certificado de Término de Cargo Oficial este día 2 de marzo de 2010.

Por: (firma: ilegible)
Nombre: Gregg H. Alton
Cargo: Vicepresidente Ejecutivo,
Asuntos Corporativos y Médicos



5

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

☐ Persona Natural

☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):

☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General

☐ Apoderado

☐ Fiduciario

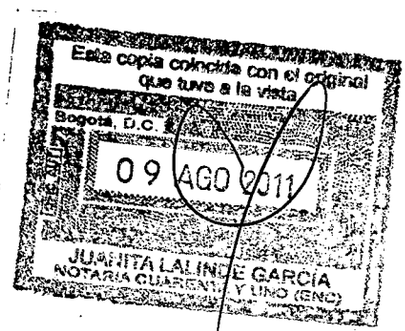
☐ Guardián o Conservador

☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR DERECHO

Punta del pulgar acá



Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

Esta copia concuerda con el original al que tuve a la vista
09 AGO 2011
JUANITA LA LIRA DE GARCIA
NOTARIO CUARENTA Y UNO (GDO)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
5. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789639
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
    Secretario de Estado
    Por (firma: ilegible)

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRIPCIÓN CAS FUNCIONES INDICADAS

0 1 0 6 1 8

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 AM 10:53
OFIC DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

(JLL:CCO: 216566.DOC v.1)5

CERTIFICADO DEL NOTARIO CON DECLARACION DE DECLARANTE DE CALIFORNIA

☒ Ver Documento Adjunto (el Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver la Declaración a Continuación (Las líneas 1-5 deben completarse únicamente por el signatario(s) del documento, *no* el Notario)

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____

Firma del Signatario del Documento No. 1 Firma del Signatario del Documento No. 2 (si hubiese)

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 26 de febrero de 2010, por

(1) Brett A. Pletcher,
quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí (.) (,)

(y

(2) _____
quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.)

Firma (ilegible)
Firma del Notario Público

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de septiembre de 2010

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
09 AGO 2011
JUANITA LALINDE GARCÍA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (SNC)

Estado de California

Secretario de Estado

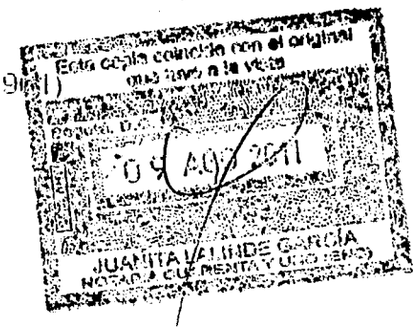
Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)



1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Angela Macedo
3. actuando como Notario Público, Estado de California
6. lleva el sello/timbre de Angela Macedo, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789640
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
    Secretario de Estado
    Por (firma: ilegible)

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

0106449

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
OFIC. DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
2010 MAR 23 A 10:53

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

(JLLCCO: 216566.DOC v.1)8

---------- OPCIONAL ----------

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

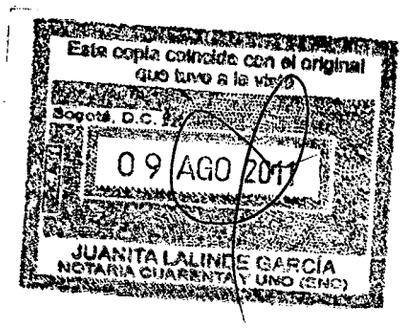
Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Certificado de Término de Cargo Oficial

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010 Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Frank P. Grassler y Gregg H. Alton

HUELLA PULGAR DERECHO	HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá	Punta del pulgar acá



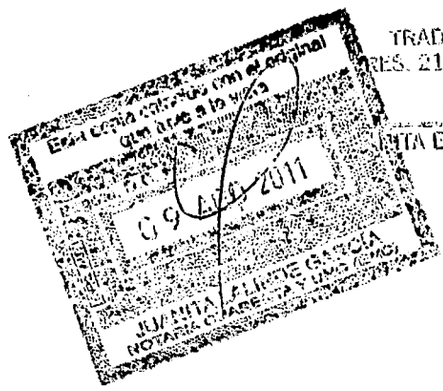
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Jeffrey W. Bullock
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware 6. el día 1 de marzo, A.D. de 2010
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0408025
9. Sello/Estampilla Oficina del Secretario de Delaware
10. Firma: (ilegible)



TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

(JI.LCCO: 216566.DOC v.1) 10

CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 2 de marzo de 2010, por Gregg H. Alton, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.

(firma (ilegible)
Angela Macedo, Notario Público

Angela Macedo
Comisión # 1787932
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de enero de 2012



Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 03:09 PM 05/08/2008
REGISTRADO 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 – 2129876 REGISTRO

CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.

John C. Martin y Gregg H. Alton por el presente certifican lo siguiente:

Primero: El nombre original de la sociedad era Oligogen, Inc. y la fecha del Certificado de Constitución original ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware fue el 22 de junio de 2987.

Segundo: Ellos son el Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y Secretario debidamente elegidos y ejerciendo, respectivamente, de Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware.

Tercero: El Certificado de Constitución Modificado de la sociedad, en la forma adjunta al presente como Anexo A, ha sido adoptado de conformidad con las disposiciones de las Secciones 228, 242 y 245 de la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware por la Junta Directiva y los accionistas de la sociedad.

Cuarto: El Certificado de Constitución Modificado así adoptado lee en su totalidad según se expresa en el Anexo A adjunto al presente y por el presente se incorpora por referencia.



9

EL PRIMER ESTADO

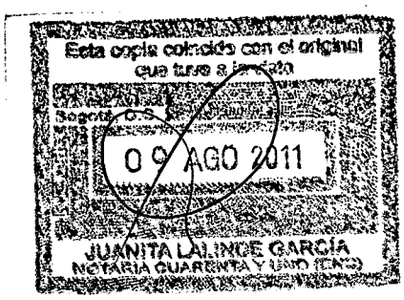
YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GILEAD SCIENCES, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA OCHO DE MAYO, A.D. DE 2008, A LAS 3 P.M.

Sello

(firma: ilegible)
Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

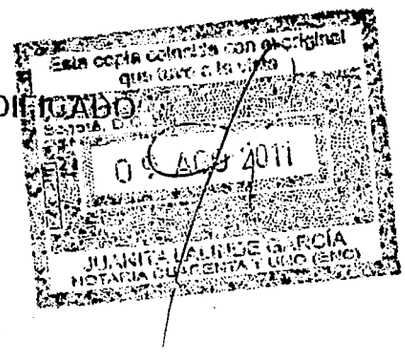
2129876 81
100228125

AUTENTICACION: 7840196
FECHA: 03-01-10



ANEXO A

CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO DE GILEAD SCIENCES, INC.



I.

El nombre de la Sociedad es Gilead Sciences, Inc.

II.

La dirección de la oficina registrada de la Sociedad en el Estado de Delaware es 1209 Orange Street, en la Ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, 19801, y el nombre del agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Corporation Trust Company

III.

El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una Sociedad pueda organizarse bajo la Ley General de Sociedades de Delaware.

IV.

A. La responsabilidad de los directores de la Sociedad por daños monetarios será eliminada hasta donde sea permitido bajo la ley de Delaware.

B. La Sociedad está facultada para proporcionar indemnización de agentes (según se define en la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware) por violación del deber para con la Sociedad y sus accionistas a través de disposiciones de estatutos, a través de acuerdos con los agentes y/o a través de resoluciones de los accionistas, o de lo contrario, en exceso de la indemnización de lo contrario permitida por la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware, sujeta a las limitaciones sobre dicha indemnización en exceso indicada en la Sección 102 de la Ley General de Sociedades de Delaware.

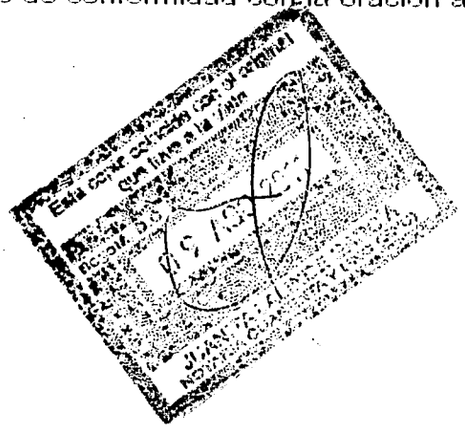
C. Cualquier revocación o modificación de este Artículo IV será posible y no afectará los derechos bajo este Artículo IV vigente en el momento de la

supuesta ocurrencia de un acto u omisión en actuar dando origen a la responsabilidad o indemnización.

V.

A. Esta Sociedad está facultada para emitir dos clases de acciones que serán designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias" y "Acciones Preferenciales". El número total de acciones que la sociedad está facultada para emitir es dos billones ochocientos cinco millones (2,805,000,000) de acciones. Dos billones ochocientos millones (2,800,000,000) de acciones serán Acciones Ordinarias, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo ($.001). Cinco millones (5,000,000) de acciones serán Acciones Preferenciales, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo ($.001).

B. Las Acciones Preferenciales pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está facultada, presentando un certificado según la Ley General de Sociedades de Delaware, para fijar o alterar de tiempo en tiempo la designación, poderes, preferencias y derechos de las acciones de cada serie y las salvedades, limitaciones o restricciones de ellas, incluyendo sin limitación los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo disposiciones del fondo de amortización), precio o precios de redención, y preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Preferenciales, y a establecer de tiempo en tiempo el número de acciones que constituyen una de las series y la designación de ella., o una de ellas (una "Designación de Acciones Preferenciales"); y a aumentar o disminuir el número de acciones de una serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de una serie sea disminuido de conformidad con la oración anterior, las acciones que



constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

VI.

Para la administración del negocio y para la conducción de los asuntos de la Sociedad, y en definición, limitación y regulación adicional de las facultades de la Sociedad, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según el caso, además se dispone que:

SECCION 1. JUNTA DIRECTIVA.

(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución, cada director servirá hasta que su sucesor haya sido debidamente elegido y habilitado hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna disminución en el número de directores que conforman la Junta Directiva acortará el término de un director en el cargo.

(b) Remoción.

(i) Antes de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Junta Directiva, o un director individual, puede ser removido del cargo en cualquier momento, con o sin causa, por el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público (según se define a continuación).

(ii) En o después de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Sección 1(b)(i) de este Artículo VI ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser removido del

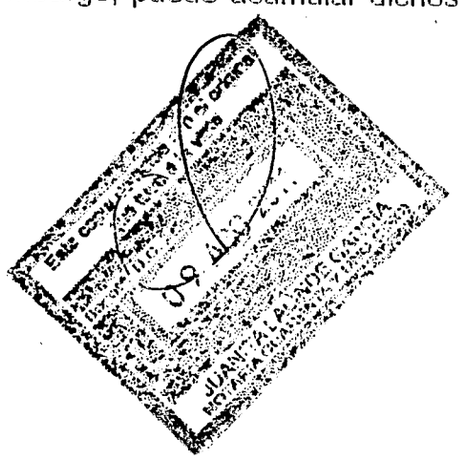


cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(c) Vacantes. Una vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, inhabilitación, remoción u otra causa será llenada con (i) el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes que votan juntas como una sola clase; o (ii) con el voto afirmativo de una mayoría de los directores restantes entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Los directorios recientemente creados que resulten del aumento en el número de directores serán, a menos que la Junta Directiva determine por resolución que un voto afirmativo de los directorios recientemente creados sea llenado por los accionistas, será llenado únicamente con el voto afirmativo de los directores entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Un director elegido de conformidad con la oración anterior estará en el cargo durante el resto del término completo de la clase de directores en la cual el nuevo directorio fue creado o la vacante ocurrió y hasta que dicho sucesor del director haya sido elegido y habilitado.

SECCION 2. VOTACION ACUMULATIVA.

(a) Antes de la fecha en la cual la Sociedad ya no esté sujeta a la Sección 2115 del Código de Sociedades de California (la "Fecha de Registro Habilitante"), cada accionista facultado para votar en una elección de directores de la Sociedad puede acumular dichos votos de los accionistas y darle a un candidato un número de votos igual al número de directores que serán elegidos multiplicado por el número de votos al cual las acciones del accionista están de lo contrario facultados, o distribuir los votos del accionista en el mismo principal entre tantos candidatos según dicho accionista lo considere apropiado. Ningún accionista, sin embargo, puede acumular dichos votos del accionista para uno o



más candidatos a menos que (i) los nombres de dichos candidatos hayan sido colocados apropiadamente en nominación, de conformidad con los Estatutos de la Sociedad, antes de la votación, (ii) el accionista ha dado notificación por anticipado a la Sociedad de su intención de acumular votos de conformidad con los Estatutos, y (iii) el accionista ha dado notificación apropiada a los otros accionistas en la asamblea, antes de la votación, de la intención de dicho accionista de acumular dichos votos del accionista. Si un accionista ha dado notificación apropiada, todos los accionistas pueden acumular sus votos para cualquier candidato que haya sido nominado apropiadamente. Los candidatos que reciban el mayor número de votos de las acciones facultadas para votar por ellos hasta el número de directores que serán elegidos por dichas acciones será declarado elegido.

(b) En o después de la Fecha de Registro Habilitante, la votación acumulativa ya no estará disponible a los accionistas de la Sociedad.

SECCION 3. GENERAL.

(a) Los Estatutos pueden ser alterados o modificados o pueden adoptarse nuevos Estatutos por el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes. En adelanto y no en limitación de la facultad conferida por estatuto, la Junta Directiva está expresamente facultada para adoptar, modificar, complementar o revocar los Estatutos. La Junta Directiva puede de tiempo en tiempo hacer, modificar, complementar o revocar los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen un Estatuto adoptado por la Junta Directiva con el voto afirmativo requerido de los accionistas según indican los Estatutos; y, siempre y cuando, además, que ninguna modificación o complemento a los Estatutos adoptado por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con una modificación o complemento así adoptado por los accionistas.



(b) No es necesario que los directores de la Sociedad sean elegidos por voto escrito a menos que los Estatutos así lo dispongan.

(c) Ninguna acción será tomada por los accionistas de la Sociedad excepto en una asamblea de accionistas anual o especial convocada de conformidad con los Estatutos, y los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito.

(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los asuntos que los accionistas propondrán para discutir antes de una asamblea de accionistas de la Sociedad de la manera dispuesta por los Estatutos de la Sociedad.

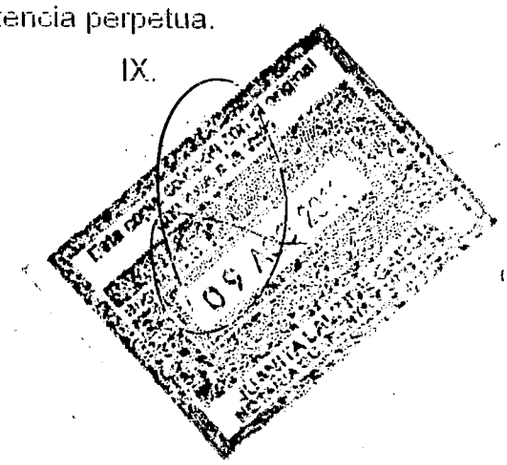
VII.

Ningún titular de acciones de las acciones de la Sociedad tendrá un derecho de prioridad u otro, excepto si dichos derechos están expresamente dispuestos por contrato, para comprar o suscribir o recibir acciones de una clase, o serie de ellas, de las acciones de la Sociedad, ya sea que estén autorizados ahora o posteriormente, o garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones; pero dichas acciones adicionales de las acciones y dichas garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones pueden ser emitidas o traspasadas por la Junta Directiva a dichas personas, y en dichos términos y por dicha consideración legítima, según en su discreción lo considere aconsejable o según la Sociedad lo haya acordado por contrato.

VIII.

La Sociedad tendrá existencia perpetua.

IX.



A. La Sociedad se reserva el derecho de modificar, alterar, cambiar o revocar una disposición contenida en este Certificado de Constitución, de la manera ahora o posteriormente prescrita por estatuto, excepto según se dispone en el párrafo (b) de este Artículo IX, y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente se otorgan sujeto a esta reserva.

B. No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución o una disposición de ley que de lo contrario permita un voto inferior o ningún voto, pero además de un voto afirmativo de los titulares de una clase o serie particular de las Acciones Votantes requeridas por ley, este Certificado de Constitución o una Designación de las Acciones Preferentes, el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes, que votan juntas como una sola clase, será requerido para alterar, modificar o revocar el Artículo VI, el Artículo VII o el Artículo IX.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de marzo de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Esta copia corresponde fielmente con el original que tuve a la vista
Bogotá, D.C.
09 AGO 2011
JUANITA LALINDE GARCÍA
NOTARIA CUARENTA Y UNO (E.N.)

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.
Not for use within the United States of America.
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Angela Macedo*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Angela Macedo, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789640*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 9960

CALIFORNIA JURAT

State of California

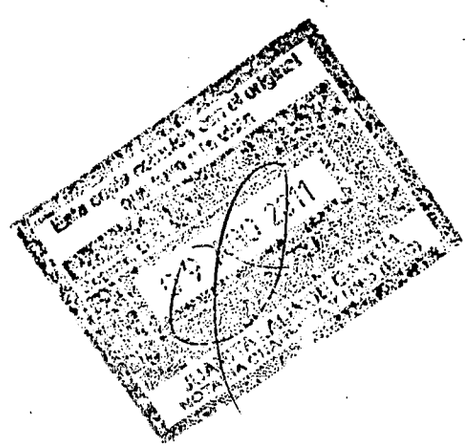
}ss.

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 2nd day of March, 2010, by Gregg H. Alton proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me.

ANGELA MACEDO
Commission # 1767932
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Jan 27, 2012

Angela Macedo, Notary Public



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

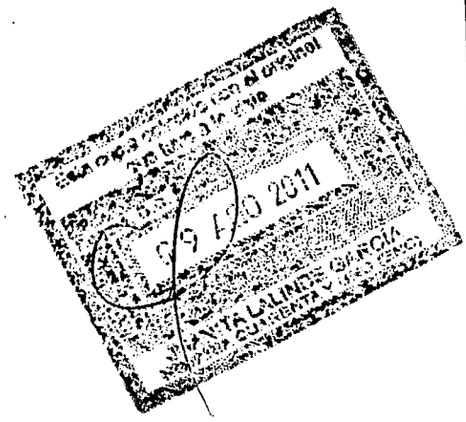
This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified



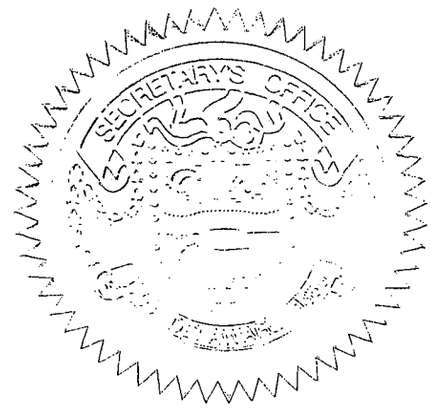
5. at Dover, Delaware

6. the first day of March, A.D. 2010

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

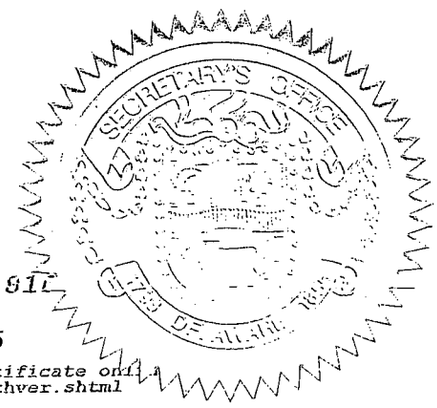
Secretary of State

Delaware

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GILEAD SCIENCES, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE EIGHTH DAY OF MAY, A.D. 2008, AT 3 O'CLOCK P.M.





Jeffrey W. Bullock, Secretary of State

2129876 8100

100228125

AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

You may verify this certificate online at corp.delaware.gov/authver.shtml

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 03:09 PM 05/08/2008
FILED 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 - 2129876 FILE

RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.

JOHN C. MARTIN AND GREGG H. ALTON hereby certify as follows:

FIRST: The original name of the corporation was Oligogen, Inc. and the date of filing of the original Certificate of Incorporation with the Secretary of State of the State of Delaware was June 22, 1987.

SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

THIRD: The Restated Certificate of Incorporation of the corporation, in the form attached hereto as Exhibit A, has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board of Directors and stockholders of the corporation.

FOURTH: The Restated Certificate of Incorporation so adopted reads in full as set forth in Exhibit A attached hereto and hereby incorporated by reference.

IN WITNESS WHEREOF, Gilead Sciences, Inc. has caused this Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer and attested to by its Secretary this 8th day of May, 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

By _____
JOHN C. MARTIN
President and Chief Executive Officer

ATTEST:

_____
GREGG H. ALTON
Secretary

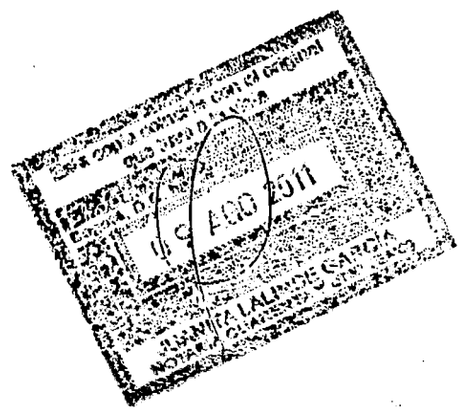


EXHIBIT A

RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.

I.

The name of the Corporation is Gilead Sciences, Inc.

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19801, and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Corporation Trust Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a Corporation may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

IV.

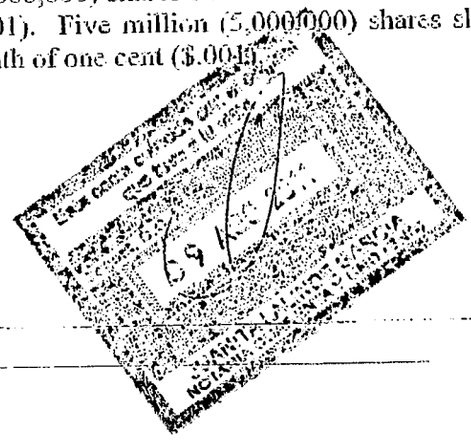
A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

B. The Corporation is authorized to provide indemnification of agents (as defined in Section 145 of the Delaware General Corporation Law) for breach of duty to the Corporation and its stockholders through bylaw provisions, through agreements with the agents, and/or through stockholder resolutions, or otherwise, in excess of the indemnification otherwise permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, subject to the limitations on such excess indemnification set forth in Section 102 of the Delaware General Corporation Law.

C. Any repeal or modification of this Article IV shall be prospective and shall not affect the rights under this Article IV in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

V.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is two billion eight hundred and five million (2,805,000,000) shares. Two billion eight hundred million (2,800,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one-tenth of one cent ($.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one-tenth of one cent ($.001).



B. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate pursuant to the Delaware General Corporation Law, to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions thereof, including without limitation the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them (a "Preferred Stock Designation"); and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

VI.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

SECTION 1. BOARD OF DIRECTORS.

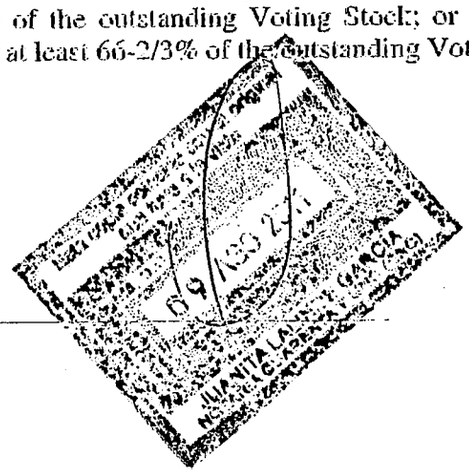
(a) Management Of Corporation. The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from time to time by the Board of Directors.

Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

(b) Removal.

(i) Prior to the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, the Board of Directors, or any individual director, may be removed from office at any time, with or without cause, by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock (as hereinafter defined).

(ii) On and after the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, Section 1(b)(i) of this Article VI shall no longer apply and the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (A) with cause by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock; or (B) without cause by the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the outstanding Voting Stock.



(c) **Vacancies.** Any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes shall be filled by either (i) the affirmative vote of the holders of a majority of the Voting Stock voting together as a single class; or (ii) by the affirmative vote of a majority of the remaining directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Newly created directorships resulting from any increase in the number of directors shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such newly created directorship shall be filled by the stockholders, be filled only by the affirmative vote of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the class of directors in which the new directorship was created or the vacancy occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

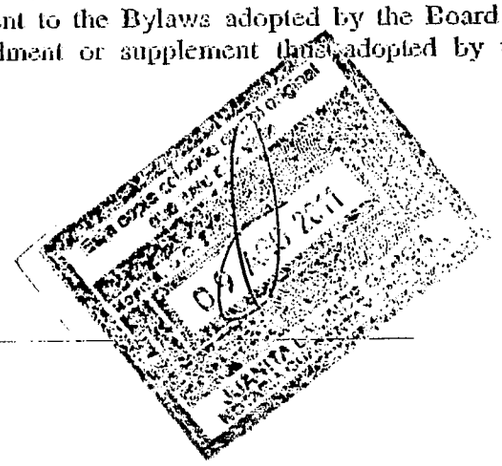
SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(a) Prior to the date upon which the Corporation is no longer subject to Section 2115 of the California Corporations Code (the "Qualifying Record Date"), every stockholder entitled to vote in any election of directors of the Corporation may cumulate such stockholder's votes and give one candidate a number of votes equal to the number of directors to be elected multiplied by the number of votes to which the stockholder's shares are otherwise entitled, or distribute the stockholder's votes on the same principle among as many candidates as such stockholder thinks fit. No stockholder, however, may cumulate such stockholder's votes for one or more candidates unless (i) the names of such candidates have been properly placed in nomination, in accordance with the Bylaws of the Corporation, prior to the voting, (ii) the stockholder has given advance notice to the Corporation of the intention to cumulate votes in accordance with the Bylaws, and (iii) the stockholder has given proper notice to the other stockholders at the meeting, prior to voting, of such stockholder's intention to cumulate such stockholder's votes. If any stockholder has given proper notice, all stockholders may cumulate their votes for any candidates who have been properly placed in nomination. The candidates receiving the highest number of votes of the shares entitled to be voted for them up to the number of directors to be elected by such shares shall be declared elected.

(b) On and after the Qualifying Record Date, cumulative voting shall no longer be available to the stockholders of the Corporation.

SECTION 3. GENERAL.

(a) The Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock. In furtherance and not in limitation of the power conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to adopt, amend, supplement or repeal the Bylaws. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the requisite affirmative vote of stockholders as set forth in the Bylaws; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thereto adopted by the stockholders.



(b) The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

(c) No action shall be taken by the stockholders of the Corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws, and no action shall be taken by the stockholders by written consent.

(d) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the Corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the Corporation.

VII.

No holder of shares of stock of the Corporation shall have any preemptive or other right, except as such rights are expressly provided by contract, to purchase or subscribe for or receive any shares of any class, or series thereof, of stock of the Corporation, whether now or hereafter authorized, or any warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any share of any class, or series thereof, of stock; but such additional shares of stock and such warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any shares of any class, or series thereof, of stock may be issued or disposed of by the Board of Directors to such persons, and on such terms and for such lawful consideration, as in its discretion it shall deem advisable or as the Corporation shall have by contract agreed.

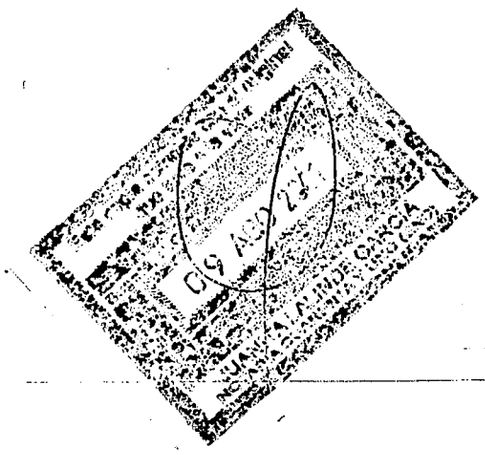
VIII.

The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

A. The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph (b) of this Article IX, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Article VI, Article VII or Article IX.



Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en
333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, EStados Unidos de America.

nombramos por el presente a ALICIA LLOPEDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOPEDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOPEDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado
26 de Febrero de 2010

The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

domiciled at 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOPEDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOPEDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOPEDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 26th day of
February, 2010.

Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property

(JLLCCO: 210288.DOC v.1)

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.
Not for use within the United States of America.
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789638*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo

On February 26, 2010 (Date) before me, Robin Torres Notary Public (Here Insert Name and Title of the Officer),

personally appeared Frank P. Grassler (Name(s) of Signer(s))

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Signature of Notary Public)

ROBIN TORRES
Commission # 1688290
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 15, 2010

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney

Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: —

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

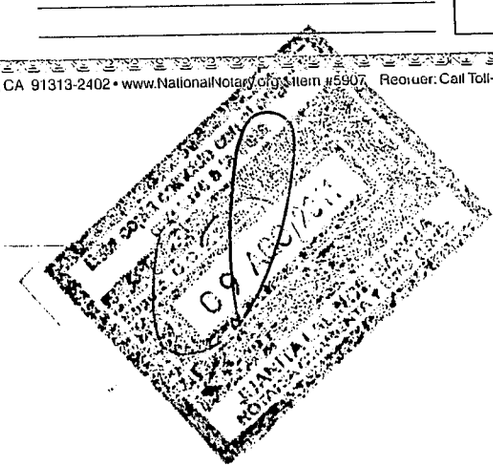
Signer's Name: _____
☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____
Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

Signer's Name: _____
☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____
Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

©2007 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org • Item #5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827



GILEAD SCIENCES, INC.

CERTIFICATE OF INCUMBENCY

I, Brett A. Pletcher, do hereby certify that the person listed below holds the office in **GILEAD SCIENCES, INC.**, a Delaware corporation (the ***"Company"***), indicated opposite his name on the date hereof and that the signature appearing opposite his name is the genuine signature of such person.

Name	**Office**	**Signature**
Frank P. Grassler	Vice President, Intellectual Property	

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this certificate as of this 26th day of February, 2010.

By: _____

Name: Brett A. Pletcher

Title: Vice President, General Counsel

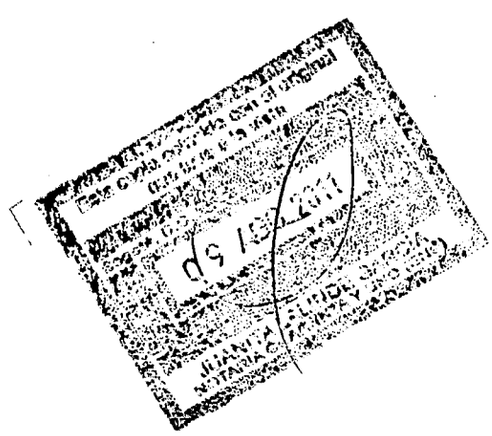
I, Gregg H. Alton, Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs of the Company, do hereby certify that Brett A. Pletcher, is the duly appointed, qualified and acting Assistant Secretary of the Company and that the signature above is his genuine signature.

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this Certificate of Incumbency as of this 2nd day of March, 2010.

By: _____

Name: Gregg H. Alton

Title: Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.
Not for use within the United States of America.
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

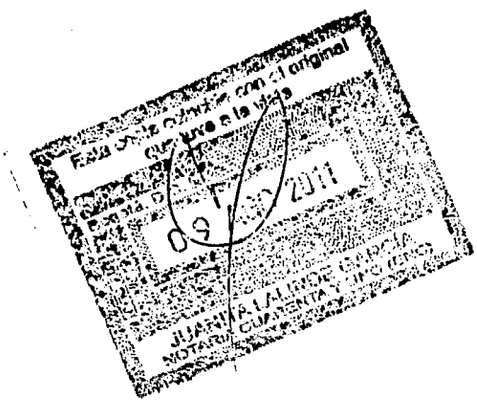
APOSTILLE

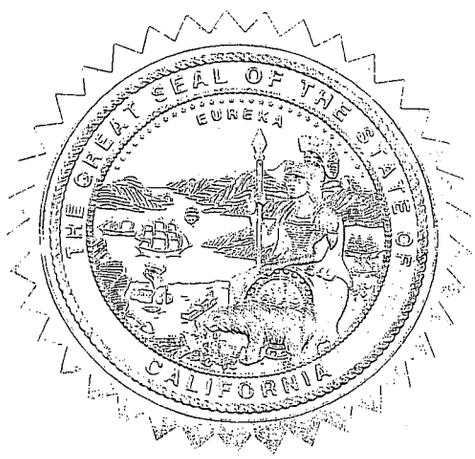
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789639*
9. *Seal/Stamp:*







10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY _____

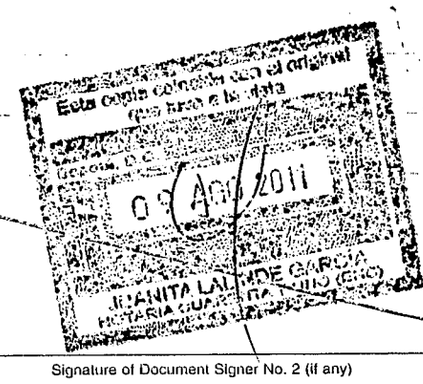
NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 06 99602

CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1–6 below)
☐ See Statement Below (Lines 1–5 to be completed only by document signer[s], *not* Notary)

1
2
3
4
5
6



Signature of Document Signer No. 1

Signature of Document Signer No. 2 (if any)

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this

26th day of February, 2010, by
Date Month Year

(1) Brett A. Pletcher,
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me (.) (,)

(and

(2) _____,
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me.)

Signature Robin Torres
Signature of Notary Public

ROBIN TORRES
Commission # 1668290
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 15, 2010

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Further Description of Any Attached Document

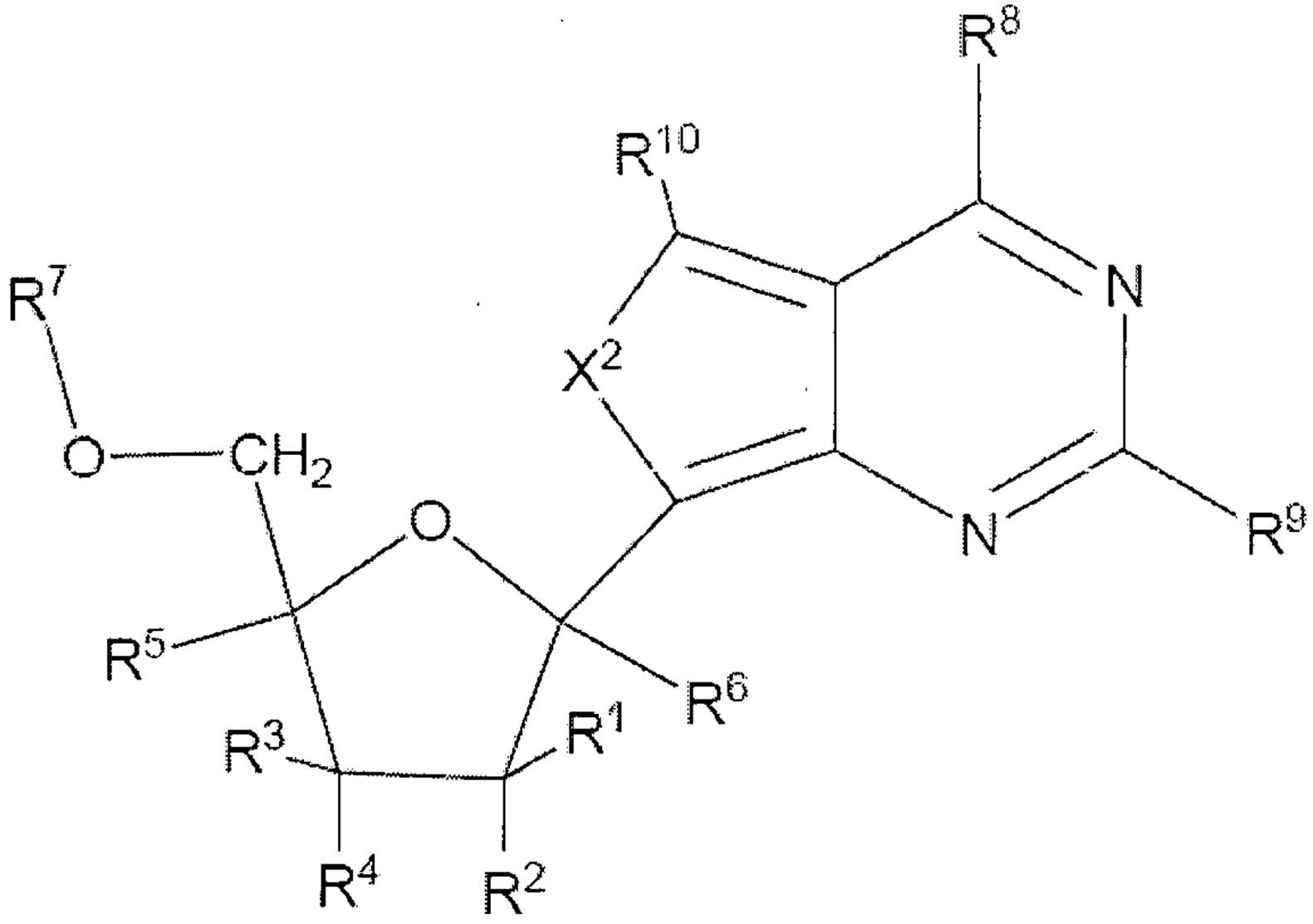
Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Frank P. Grassler and Gregg H. Alton

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1	RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here	Top of thumb here

©2007 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org Item #5910 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827



Formula I

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 20-08-11
(51) Clasificación Internacional: C07H 19/24

(71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC

(72) Inventor(es): BUTLER, Thomas; CHO, Aesop; KIM, Choung, U. y XU, Jie.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/151,248	10-02-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-09-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-02-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/023586***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***19-08-10***
No. publicación: ***WO 2010/093608 A1***

(54) Título: **ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

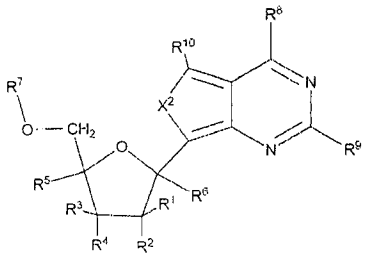
(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 26-08-11
(51) Clasificación Internacional: C07H 19/24

(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC**
(72) Inventor(es): BUTLER, Thomas; CHO, Aesop; KIM, Choung, U. y XU, Jie.
(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
61/151,248 10-02-09 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-09-11
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-02-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/023586***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***19-08-10***
No. Publicación: ***WO 2010/093608 A1***



Formula I

(54) Titulo: **ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Análogos de carba-nucleósido para tratar infecciones por virus de la familia *Flaviviridae*.

Resumen.-

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*.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: C07H 19/24
(22) Fecha de solicitud: 26-08-11	(71) Solicitante(s): **GILEAD SCIENCES, INC.**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 61/151,248 (32) ***Fecha*** 10-02-09 (33) ***País*** US	(72) Inventor(es): BUTLER, Thomas; CHO, Aesop; KIM, Choung, U. y XU, Jie.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 10-09-11 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 09-02-10 No. de solicitud: ***PCT/US2010/023586***	(87) Publicación internacional Fecha: ***19-08-10*** No. publicación: ***WO 2010/093608 A1***

(54) Título: **"ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL"**

Resumen - Reivindicación(es):

Sector: Análogos de carba-nucleósido para tratar infecciones por virus de la familia *Flaviviridae*.

Resumen.-

Se provsen 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 intermedianos y métodos de preparación. Los compuestos, composiciones, y métodos proporcionados son útiles para el tratamiento de infecciones por el virus *Flaviviridae*.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
784.PF		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2010/033536	03/05/2010	10/03/2009
Applicant		
GILEAD SCIENCES, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

[X] the international application in the language in which it was filed

[ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**

[X] the text is approved as submitted by the applicant

[ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**

[X] the text is approved as submitted by the applicant

[ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

[ ] as suggested by the applicant

[ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

[ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/023586

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07H19/24 A61K31/7064 A61P31/14
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATIL, SHIRISH A. ET AL: "Synthesis of some new thieno[3,4-d]pyrimidines and their C-nucleosides" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY , 30(2), 509-15 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1993, XP002593361 cited in the application the whole document	1-29
A	HAMANN, M. ET AL.: "Synthesis and antiviral evaluation of 7,9-dideaza-8-thiapurine C-nucleoside derivatives" COLLECTION SYMPOSIUM SERIES, vol. 10, 2008, pages 347-349, XP009136572 cited in the application the whole document	1-29

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 July 2010	04/08/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bardili, Burkhart

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/023586

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BUTORA ET AL: "Synthesis and HCV inhibitory properties of 9-deaza- and 7,9-dideaza-7-oxa-2'-C-methyladenosine" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB LNKD- DOI:10.1016/J.BMC.2007.05.020, vol. 15, no. 15, 8 June 2007 (2007-06-08), pages 5219-5229, XP022110124 ISSN: 0968-0896 see compound 4table 1	1-29
E	WO 2010/036407 A2 (BIOCRYST PHARM INC [US]; BABU YARLAGADDA S [US]; CHAND POORAN [US]; KU) 1 April 2010 (2010-04-01) pages 3,17,32; claims 1,2,4-60	1-13, 15-21, 28,29

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/023586

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010036407 A2	01-04-2010	NONE	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 August 2010 (19.08.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/093608 A1

(51) International Patent Classification:
C07H 19/24 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/023586

(22) International Filing Date:
9 February 2010 (09.02.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/151,248 10 February 2009 (10.02.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **GILEAD SCIENCES, INC.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BUTLER, Thomas** [US/US]; 601 Baltic Circle #605, Redwood City, CA 94065 (US). **CHO, Aesop** [US/US]; 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA 94040 (US). **KIM, Choung, U.** [US/US]; 1750 Elizabeth Street, San Carlos, CA 94070 (US). **XU, Jie** [US/US]; 812 Figel Lane, Foster City, CA 94404 (US).

(74) Agents: **WARD, John, S.** et al.; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

WO 2010/093608 A1

(54) Title: CARBA-NUCLEOSIDE ANALOGS FOR ANTIVIRAL TREATMENT

(57) Abstract: Provided are thieno[3,4-d]pyrimidin-7-yl and furo[3,4-d]pyrimidin-7-yl ribosides, riboside phosphates and prodrugs thereof as well as intermediates and methods of preparation. The compounds, compositions, and methods provided are useful for the treatment of *Flaviviridae* virus infections.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2010/023586	09.02.2010	10.02.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07H19/24 A61K31/7064 A61P31/14

Applicant
GILEAD SCIENCES, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Bardili, Burkhart Telephone No. +49 89 2399-2132

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (July 2009)

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-29
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-29
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-29
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

   and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

   see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1 PATIL, SHIRISH A. ET AL: "Synthesis of some new thieno[3,4-d] pyrimidines and their C-nucleosides"JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY , 30(2), 509-15 CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1993 , cited in the application

D2 HAMANN, M. ET AL.: "Synthesis and antiviral evaluation of 7,9-dideaza-8-thiapurine C-nucleoside derivatives"COLLECTION SYMPOSIUM SERIES, vol. 10, 2008 , pages 347-349, cited in the application

D3 BUTORA ET AL: "Synthesis and HCV inhibitory properties of 9-deaza- and 7,9-dideaza-7-oxa-2'-C-methyladenosine"BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB LNKD- DOI:10.1016/J.BMC.2007.05.020, vol. 15, no. 15, 8 June 2007 (2007-06-08) , pages 5219-5229, XP022110124ISSN: 0968-0896

1. D1 and D2 describe the preparation of several 7,9-dideaza-8-thiapurine nucleoside compounds falling within the scope of the disclaimer of claim 1 (D1, page 509, compounds 4-7; D2, page 348, compounds 13, 14). D3 describes the synthesis and HCV inhibitory properties of 1-(4-aminofuro[3,2-d]pyrimidin-7-yl)-1,4-anhydro-2-C-methyl-D-ribitol (table 1, compound 4) and other nucleoside analogues. The current compounds are distinguished from those of D3 by their modified purine base (see radical X^3). Thus, novelty of the compounds of claim 1 and their use is recognised. The intermediates of claim 26 and the preparation processes as claimed in claims 22 and 27 are also novel.

2. According to the "summary of the invention" the technical problem to be solved is the provision of compounds for the treatment of patients infected with hepatitis C or other diseases caused by a *Flaviviridae* virus. D1 and D2 do not disclose compounds showing this pharmaceutical activity. Hence, document D3 can be considered to represent the closest prior art. D3 alone or in combination with D1 or D2 does not suggest the claimed compounds. However, inventive step cannot be acknowledged

because the activity of the claimed compounds against hepatitis C has only been demonstrated for a very limited group of compounds covered by claim 1 (compounds 1, 2, 4, 62-64). In particular, it has not been shown that the pharmaceutical activity remains when oxygen replaces sulfur in radical Y^2 or when another pentofuranose as claimed replaces the 2-methyl substituted ribopentofuranose moity common to all tested compounds. In other words, it cannot be acknowledged on the basis of the experimental data available that the above technical problem has been solved over the whole scope of the claims. The provision of compounds without useful prioperties is not considered as involving an inventive step. Thus, the subject-matter of claims 1-29 does not fulfill the requirements of Article 33(3) PCT.

3. Claims 18-21 relate to medical treatment of the human body. The patentability of such claims can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date *(valid claim)* *(day/month/year)*
WO2010/036407	01.04.2010	15.05.2009	15.05.2008

Re Item VII

Certain defects in the international application

The set of claims comprises two claims numbered "27".

ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

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*.

SECTOR: Análogos de carba-nucleósido para tratar infecciones por virus de la familia *Flaviviridae*.

ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* comprende al menos tres géneros distinguibles incluyendo *pestivirus*, *flavivirus*, y *hepacivirus* (Calisher, *et al.*, J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mientras que los *pestivirus* 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 *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) viris de encefalitis japonesa (JEV), 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 mino. Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar tratamientos efectivos para las infecciones por virus *Flaviviridae*.

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 HCV 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).

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 (Sommadossi, 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.

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 reducer 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. *Drugs* **2002**, *62*, 507-556) pero menos de la mitas 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, WO2008/089105 y WO2008/141079, pero tratamientos adicionales para infecciones por VHC aún no están disponibles para los pacientes.

Las curas visológicas de pacientes con infección por VHC son difíciles de lograr debido a la cantidad prodigiosa de producción de virus diaria en los 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 nucleósitos anti-virales experimentales han mostrado inducer mutaciones viables en el virus de VHC 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 mejorada; menores efectos secundarios indeseados y vida media efectiva *in vivo* extendida (De Francesco, R. et al. (2003) Antiviral Research 58:1-16).

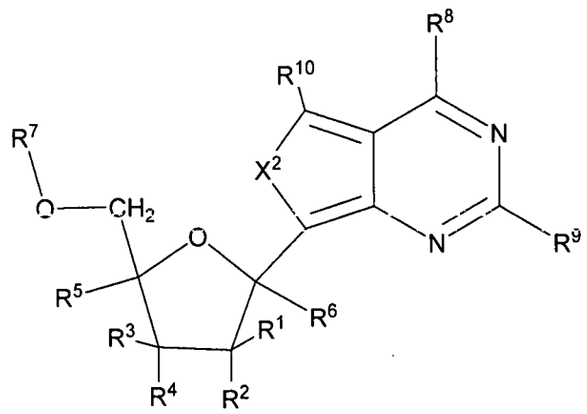
Se han revelado ciertas 7-ribosil-tieno[3,4-d]pirimidinas (Moscow, et al.; *International Journal of Cancer* **1997**, 72, p 184-190; Otter, et al., *Nucleosides & Nucleotides* **1996**, p 793-807; Patil, et al., *J. Heterocyclic Chemistry* **1993**, p 509-515; Patil, et al., *Nucleosides & Nucleotides* **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 2321-2326), pero no hay indicación que tales compuestos sean útiles para el tratamiento de infecciones por virus *Flaviviridae*.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

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 lugan de las polimerasas de ácido nucleico celular. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son 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

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo;

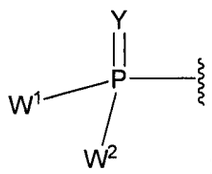
en donde:

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, CN, NO_2, $S(O)_nR^a$, halógeno, 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) o cualesquiera dos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 o R^6 en átomos de carbono adyacentes juntos son–O(CO)O-;

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

cada R^a es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), arilaquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4–C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2N(R^{11})_2$;

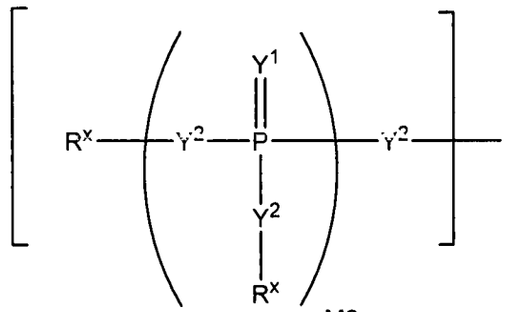
R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2N(R^{11})_2$, o



;

cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, o $N–NR_2$;

W^1 y W^2, cuando se toman juntos, son $–Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3$-; o 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; o W^1 y W^2 son cada uno independientemente, un grupo de la Formula Ia:



M2

Formula Ia

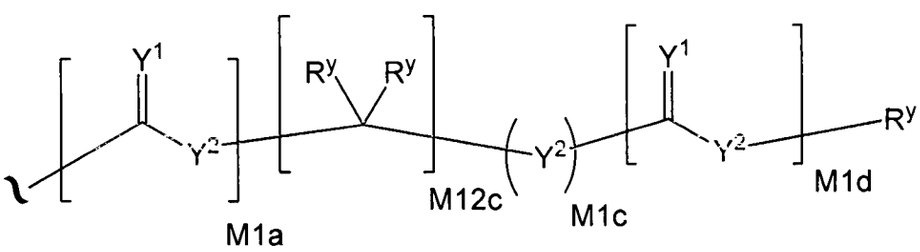
en donde:

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;

M2 es 0, 1 o 2;

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



M1a M12c M1c M1d

;

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, 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),

$-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, 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;

cada R 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}, o heterociclilo C_2–C_{20} sustituido;

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;

cada X^2 es independientemente O, S, S(O), o $S(O)_2$;

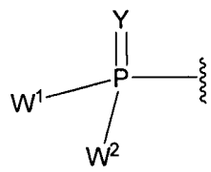
cada R^8, R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3, NO, NO_2, CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11}, OR^{11} o SR^{11};

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), 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) o arilalquilo(C_1-C_8); 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 de carbono cualquiera de dicho anillo heterocíclico puede opcionalmente estar reemplazado con -O-, -S- o $-NR^a-$; y

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^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{11} o R^{12} está independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, 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) puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o $-NR^a-$;

siembre que cuando X^2 es S, cada uno de R^9 y R^{10} es H y R^8 es NH_2, OH, SH, o SCH_3, entonces al menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 o R^6 es $N(R^a)_2$, N_3, CN, NO_2, $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1–C_8), carbociclilalquilo(C_4–C_3), 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) o R^7 es $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2N(R^{11})_2$, o



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

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 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 vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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 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.

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

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 defiebre 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 mpetodo 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.

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 que tiene propiedades -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 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.

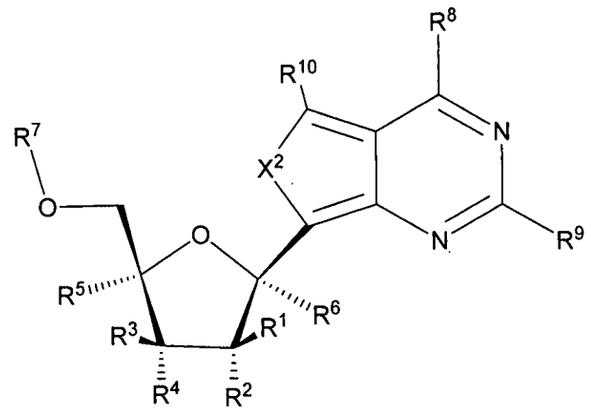
En otros aspectos se proveen métodos novedosos para síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización, y prueba de los compuestos de esta invención.

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 realizaciones enumeradas, se entenderá que estas no pretenden limitar la invención a aquellas realizaciones. Por el contrario, la invención pretende

cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalents, 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.

En una realización de Formula II, R^1 es alquilo (C_1–C_8), alquenilo (C_2–C_8) o alquinilo (C_2–C_8). En otra realización, R^1 es alquilo (C_1–C_8). En otra realización, R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En una realización preferida, R^1 es metilo. En otra realización preferida, R^1 es H.

En una realización de Formula II, 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), alquenilo (C_2–C_8) sustituido, alqunilo (C_2–C_8), o alquinilo (C_2–C_8) sustituido. 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^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 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, 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 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 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 R^5 o R^6 no es H.

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 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 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 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 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.

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

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,

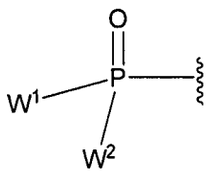
metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a, CN, metilo, etenilo, o etinilo y R^1 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a, CN, metilo, etenilo, o etinilo y R^1 es metilo, etenilo, o etinilo. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a, CN, metilo,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

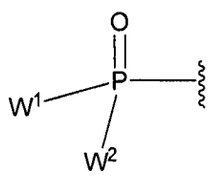
En otra realización de Formula II, cada uno de R^1 y R^2 es H y uno de R^3 o R^4 es OR^a y el otro de R^3 o R^4 es alquilo (C_1–C_8), alquilo (C_1–C_8) sustituido, alquenilo (C_2–C_8), alquenilo (C_2–C_8) sustituido, alquinilo (C_2–C_8), alquinilo

$(C_2–C_8)$ sustituido o arilalquilo (C_1-C_8) o uno de R^5 o R^6 no es H. En otra realización, ambos R^1 y R^2 son H, 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 $(C_2–C_8)$ sustituido o arilalquilo (C_1-C_8). En otra realización, ambos R^1 y R^2 son H, uno de R^3 o R^4 es OR^a y uno de R^5 o 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 una realización de Formula II, 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). En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es



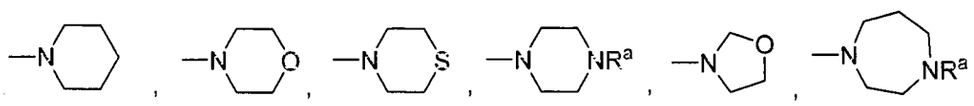
.

En una realización de Formula II, 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 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, 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 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 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 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, $-C(=O)$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 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:

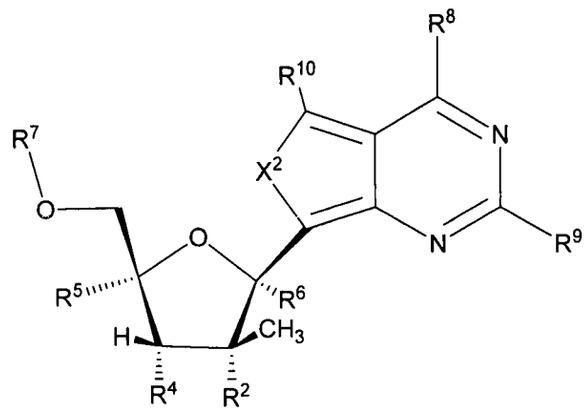


y similares.

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, hidroxi, CN, N_3, $N(R^a)_2$ o OR^a. Por lo tanto, 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 talescomo $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ 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 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 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 ;

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), 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.

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 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.

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 aspecto de esta realización, R^5 es H, N_3, CN, alquilo (C_1–C_8), alquenilo (C_2–C_8) o alqunilo (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 H o N_3,

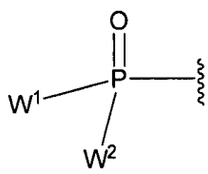
R^4 es OR^a y R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^5 es H o N_3, R^4 es OR^a y R^2 es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R^5 es H, R^4 es OR^a y R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^5 es H y R^2 y R^4 son, independientemente, OR^a. En otro aspecto de esta realización, R^5 es H y R^2 y R^4 son OH. En otro aspecto de esta realización, R^5 es H y R^2 y R^4, tomados juntos, son –O(CO)O-.

En una realización de Formula III, 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^4 es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H, R^4 es OR^a y R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H, R^4 es 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, 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-.

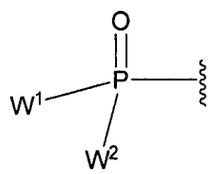
En una realización de Formula III, R^5 es H y R^6 es H, OR^a, $N(R^a)_2$, N_3, CN, SR^a, halógeno, alquilo (C_1–C_8), alquenilo (C_2–C_8) o alquinilo (C_2–C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6 es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R^6 es CN. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H y R^4 es OR^a. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H, R^4 es OR^a y R^2 es F. En otro aspecto de esta realización, R^6 es H, R^4 es

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, 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-.

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). En otro aspecto preferido de esta realización, R^7 es

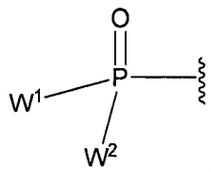


.

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 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,

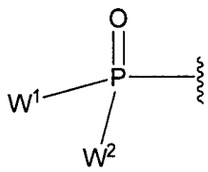
halógeno, o CN. En otro aspecto de esta realización, X^2 es S y R^{10} es H o F. En otro aspecto de esta realización, X^2 es S y R^{10} es H.

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



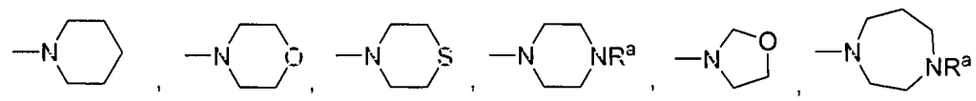
En una realización de Formula III, X^2 es S, R^2 y R^4, tomados juntos, son $-O(CO)O-$, R^5 es H y R^6 es H, OR^a, $N(R^a)_2$, N_3, CN, SR^a, halógeno, alquilo (C_1–C_8), alquenilo (C_2–C_8) o alquinilo (C_2–C_8). En otro aspecto de esta realización, R^6 es H. En otro aspecto de esta realización, R^6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

$-C(=O)R^{11}$. 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 otra realización of Formula III, 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 otra 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 una realización preferida, 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 otra realización preferida, R^8 es NH_2 y R^9 es H. En otra realización preferida, R^8 y R^9 son NH_2. En otra realización preferida, R^8 es OH y R^9 es NH_2.

En una realización de Formula III, 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, $-C(=O)$alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$alquilo (C_1-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8). En otra realización, 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 heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado 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:

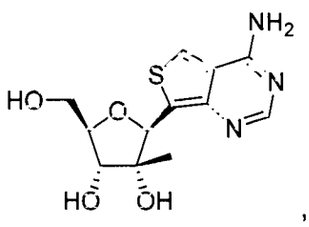


y similares.

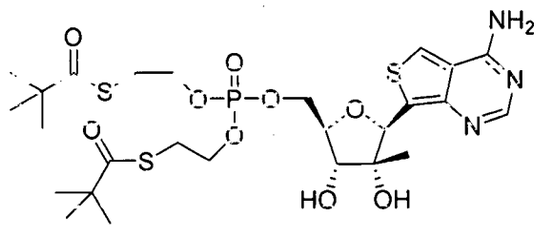
En otra realización de Formula III, R^2, R^4, R^5, R^a, R^{11} o R^{12} es, independientemente, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8), en donde dicho alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo (C_1-C_8) están, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno o más halo, hidroxi, 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.

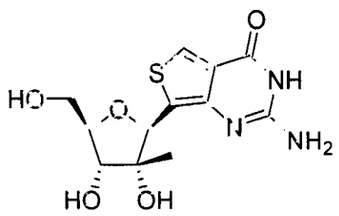
En otra realización, la Formula I-III es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de



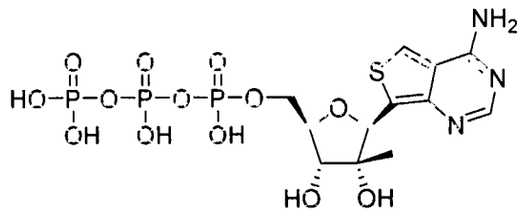
,



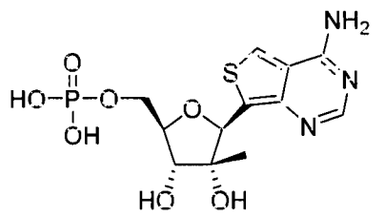
,



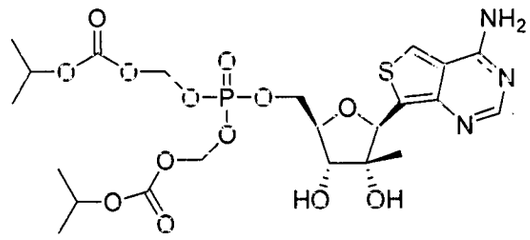
,



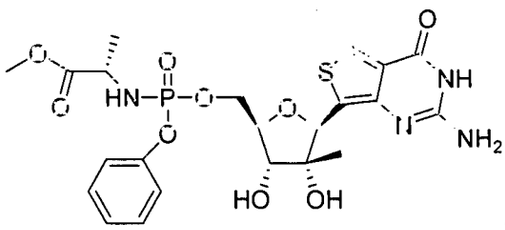
,



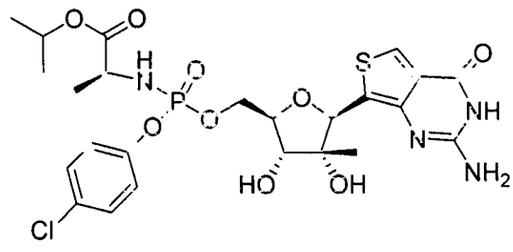
,



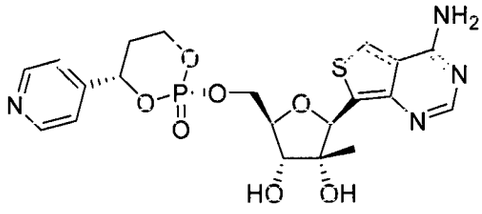
,



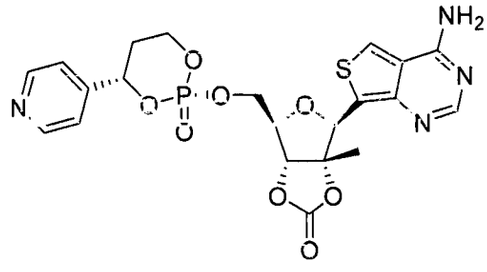
,



,



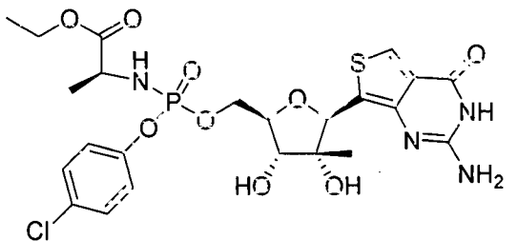
,

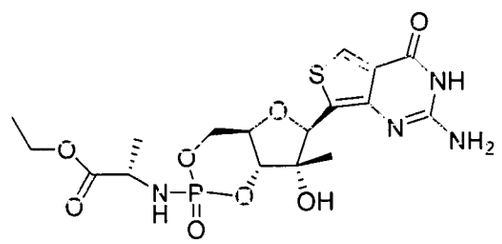


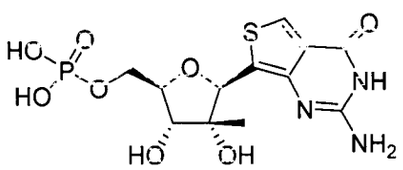
,

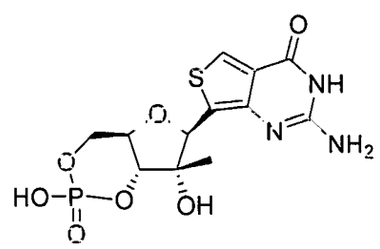
,

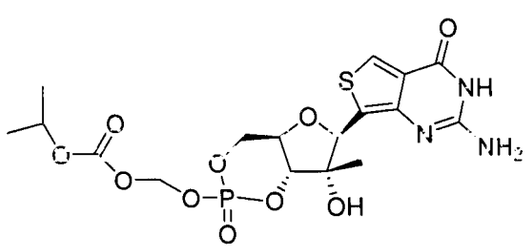
,

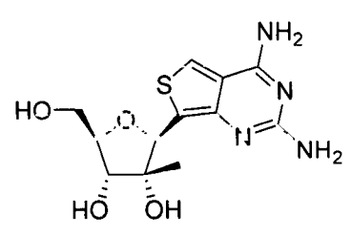


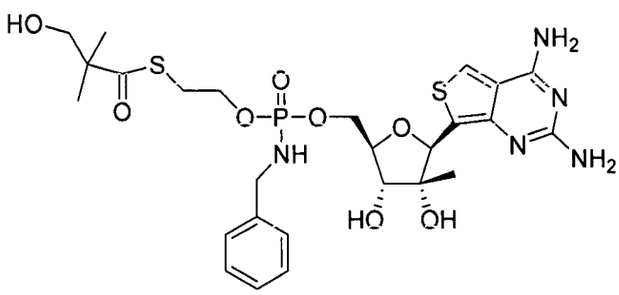


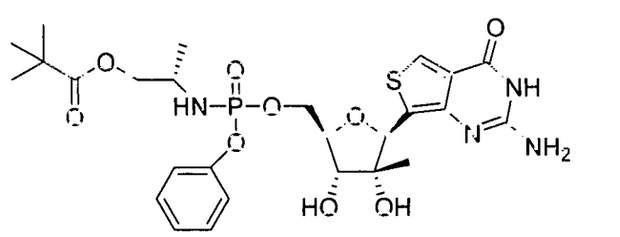


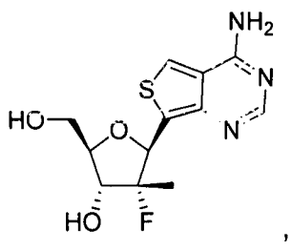
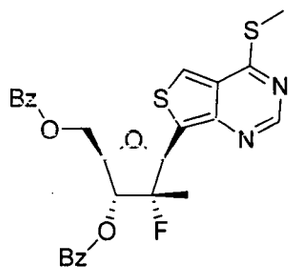
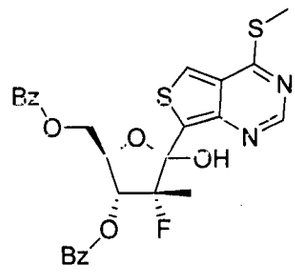
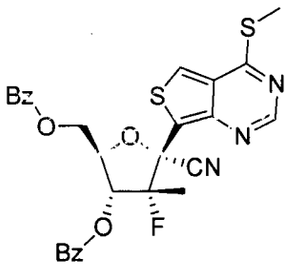
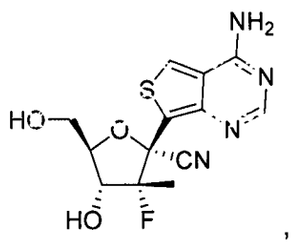
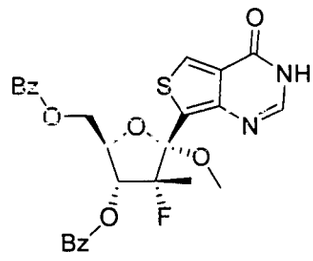
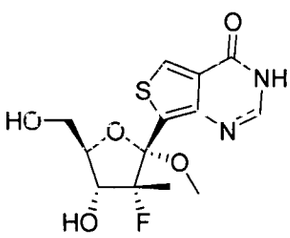
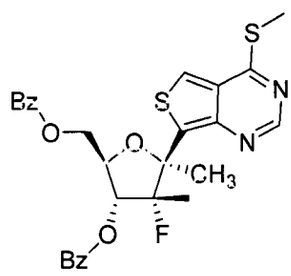
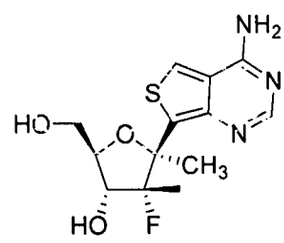
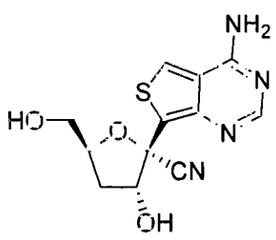
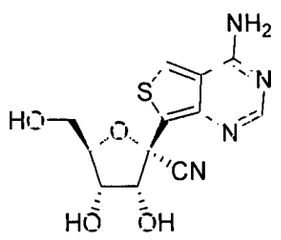
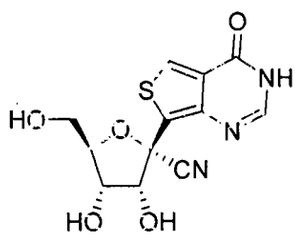
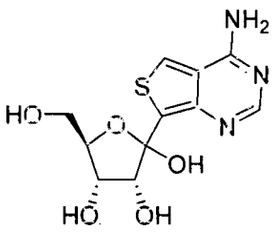


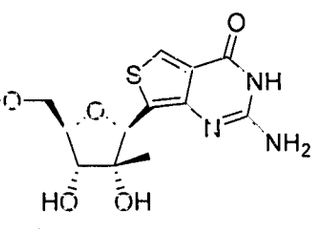






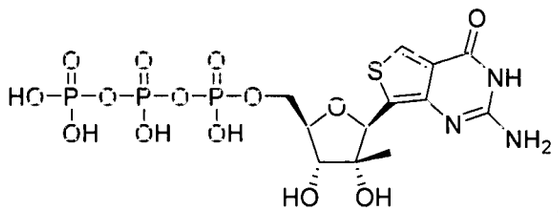



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

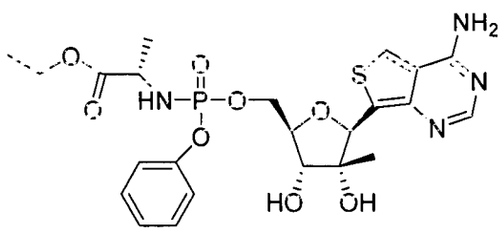
,

,

,

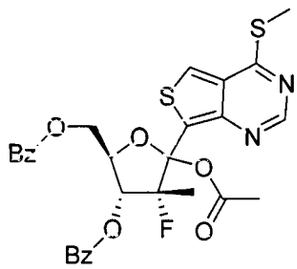
,



,

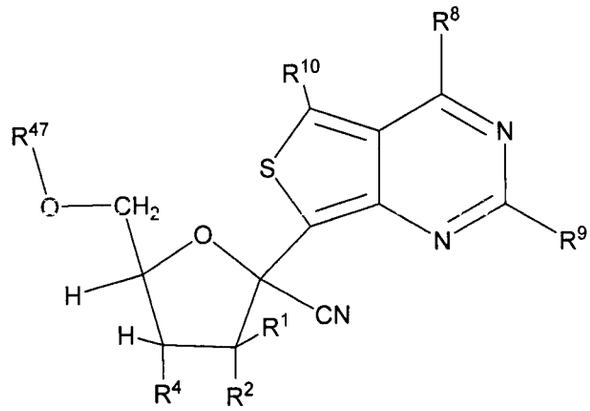


y



; o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

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



Formula IV

o una sal o éster aceptable del mismo;

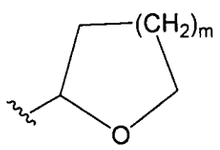
en donde:

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);

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

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;

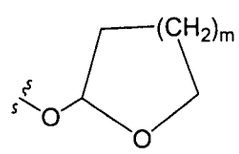
cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



;

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

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



;

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;

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

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 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} es O o CH_2;

cada m es 1 o 2;

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}, OR^{11} o SR^{11};

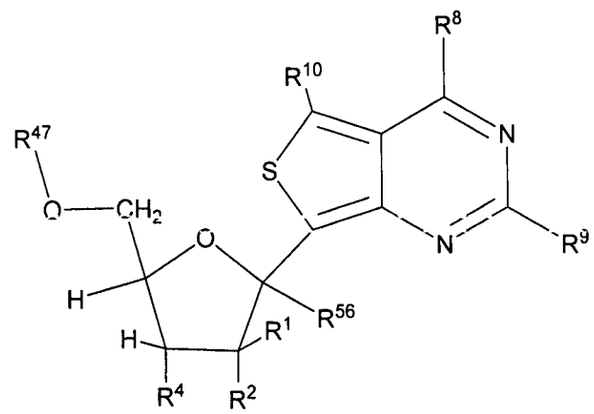
cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3–C_8), carbociclilalquilo (C_4–C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8) 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 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^{43})$_m$Si(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, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, CN, N$_3$, N(R^a)$_2$ o OR^a; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales of cada dicho alquilo (C$_1$-C$_8$) está opcionalmente reemplazado con -O-, -S(O)$_n$- o –NR^a-;

dicho método comprende:

(a) proveer un compuesto de Formula V



Formula V

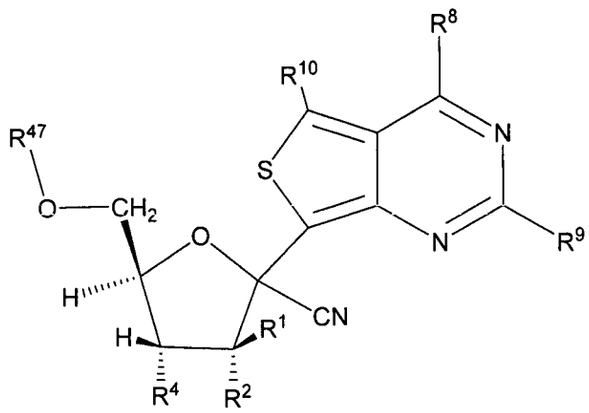
en donde R^{56} es OH, -OC(O)OR^{58} o -OC(O)R^{58};

(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.

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

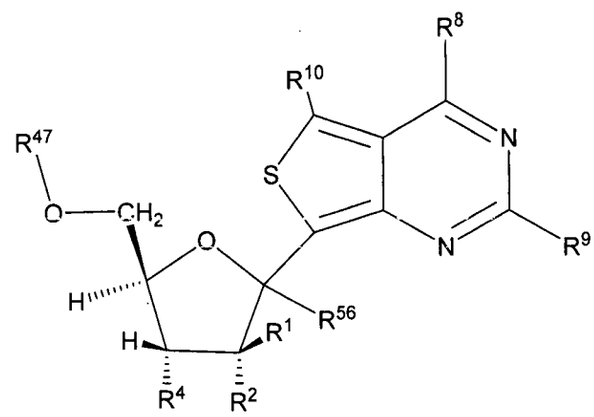
En una realización del método, el compuesto de Formula IV es la Formula IVb



y

Formula IVb

el compuesto de Formula V es Formula Vb:



Típicamente, el método para preparar los compuestos de Formula IVb a partir de la Formula Vb se realize 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 CH_2Cl_2, acetonitrilo, CH_2ClCH_2Cl u otros solventes de halocarbono. Más típicamente, el método se realiza a aproximadamente -10 a aproximadamente 65 °C por cerca de 10 minutes 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 típicamente de aproximadamente 1:0.7 a aproximadamente 1:6.

Reactivos de cianuro típicos, pero no limitantes comprenden $(R^{43})_3SiCN$, $R^{45}C(O)CN$, y $R^{43}C(O)CN$, en donde R^{43} y R^{45} son definidos anteriormente. Un reactivo de cianuro típico es $(CH_3)_3SiCN$. Otro reactivo de cianuro preferido es $R^{43}C(O)CN$, en donde R^{43} es alcoxi (C_1-C_8) o alcoxi (C_1-C_8) 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 promoter 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 trifluoruro de boro de metilo, etilo, propilo, y butil éteres; trifluoruro de boro-*ter*-butil metl 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 convensión son trimetilsilil trifluorometanosulfonato, otros trimetilsilil polifluoroalquilsulfonatos, *ter*-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, $SnCl_4$, $InCl_3$, Sc(trifluorometanosulfonato)$_3$, trifluorometanosulfonato de plata, trifluorometanosulfonato de zinc, trifluorometanosulfonato de magnesio, triflato de talio, trifluorometanosulfonato de lantanio, 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 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, 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), Sn(trifluorometanosulfonato)$_2$, $InBr_3$, $AuCl_3$, arcillas de montmorilita, Cu(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 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 rendimiendo del compuesto de Formula IVb es 70% o mayor. En otra realización preferida, el ácido de Lewis es trimetilsilil trifluorometanosulfonato y el rendimiento del compuesto de Formula IVb es 90% o mayor.

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.

(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 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*-butilo) en donde cada R^{43} es CH_3. R^{47} es $Si(R^{43})_2$(*t*-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*-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*-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-*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*-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*-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-*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.

(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.

(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, 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; 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^{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 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 $–S(O)_n$-. 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 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 $SnCl_4$. 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

aliuminio 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 ed escandio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de itrio(III).

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:

(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} 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*-butilo) en donde cada R^{43} es CH_3. R^{47} es $Si(R^{43})_2$(*t*-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*-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*-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 $-C(CH_3)_2-$. 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*-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*-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 $C(O)R^{45}$ 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.

(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.

(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, 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; 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^{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

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 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 ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de escandio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de itrio(III).

(i) R^{58} es alquilo (C_1-C_8) o aquilo (C_1-C_8) sustituido. R^{58} es alquilo (C_1-C_8). R^{58} es metilo.

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

el método comprende:

(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 $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ en donde Y se selecciona de halógeno, ciano, imidazol-1-ilo; pirazol-1-ilo, $-O-C(O)R^{58}$ o $-O-C(O)OR^{58}$;

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

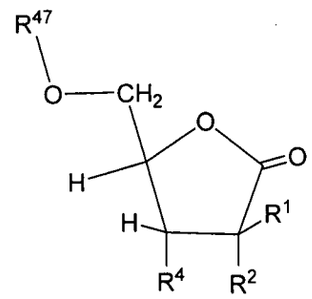
En una realización del método para preparar un compuesto de Formula Vb en donde R^{56} es $-OC(O)R^{58}$ o $OC(O)OR^{58}$, la relación molar del compuesto de Formula Vb en donde R^{56} es OH a $YC(O)R^{58}$ o $YC(O)OR^{58}$ es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, preferiblemente de aproximadamente 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 ^{0}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 $-O-C(O)R^{58}$.

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.

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

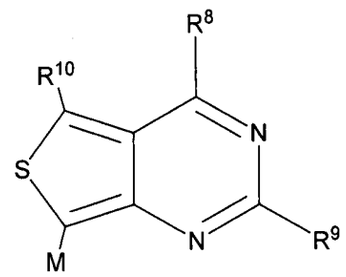
el método comprende:

(e) proveer un compuesto de Formula VI:



Formula VI

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

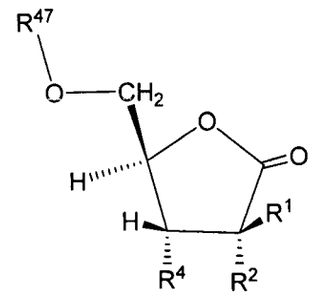


Formula VII

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.

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:

(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} 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*-butilo) en donde cada R^{43} es CH_3. R^{47} es $Si(R^{43})_2$(*t*-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*-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*-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 $-C(CH_3)_2-$. 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*-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*-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 $C(O)R^{45}$ 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.

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 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 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 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 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; y cada R^{43} es metilo.

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

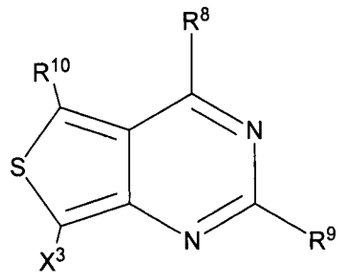
Típicamente, el método para preparar un compuesto de Formula Vb en donde R^{56} es OH se lleva a cabo en un solvente aprótico adecuado de aproximadamente -100 a aproximadamente 50 ^{0}C por cerca de 5 minutos a 24 horas. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter. Más típicamente, el solvente adecuado es THF y la

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 donde M es MgX^3 o Li y X^3 es halógeno,

el método comprende:

(g) proveer un compuesto de Formula VIII:



Formula VIII

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

(h) tratar el compuesto de Formula VIII con un reactivo organometálico 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 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 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 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 $-Si(R^{43})_2(X^{42})_mSi(R^{43})_2-$; y cada R^{43} es metilo.

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

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 aprótico adecuado de aproximadamente -78 a aproximadamente 50 ^{0}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 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

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 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 organometálico, el compuesto de Formula VIII puede ser tratado con más de un compuesto de organomagnesio. Este procedimiento sería preferable cuando el compuesto de Formula VIII comprende un sustituyenes con un hidrógeno ácido. Ejemplos no limitantes de los sustituyentes con hidrógenos ácidos son NH_2, OH, SH, NH(alquilo C_1-C_6) y similares. Un experto en la técnica reconocerá que el grupo hidrógeno ácido del sustituyente del compuesto de 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 Formula VIII con aproximadamente un equivalente mol de cloruro de metilmagnesio neutralizaría un hidrógeno ácido del sustituyente NH(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-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

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 ^{0}C por 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 se prepara mediante el tratamiento del compuesto de Formula VIII con aproximadamente un equivalente molar de un primer compuesto de organomagnesio por cada hidrógeno ácido en un sustituyente, seguido por el tratamiento con un segundo compuesto de organomagnesio para transmetalar el grupo X^3 de Formula VIII. En otro aspecto de esta realización, la relación molar del primero 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 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 cloruro de metilmagnesio. En otro aspecto de esta realización, el segundo compuesto de organomagnesio comprende un cloruro, bromero o yoduro de alquilmagnesio. En otro aspecto de esta realización, el segundo compuesto de alquilmagnesio comprende cloruro de 2-propilmagnesio. En otro aspecto de esta realización, el segundo compuesto de organomagnesio comprende un 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

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 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 cloruro de metilmagnesio, el segundo compuesto de organomagnesio es cloruro de 2-propilmagnesio y cloruro de litio en relacion 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 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 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 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], $N[Si(R^{43})_2(CH_2)_2\ Si(R^{43})_3]$ y $N[Si(R^{43})_3]_2$. 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 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 más específico $ClSi(CH_3)_3$, $ClSi(CH_3)_2(CH_2)_2$ $Si(CH_3)_2Cl$ y $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$. Estos agentes sibilantes 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 con hidrógenos ácidos a sustituyentes protegidos se realiza en un solvente aprótico adecuado de aproximadamente -78 a aproximadamente 50 ^{0}C por 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 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 protector por cada hidrógeno ácido, y el tratamiento con 1-2 equivalentes del mismo compuesto de organomagnesio o diferente para transmetalar el grupo X^3 de la Formula VIII.

En otra realización, el compuesto de Formula VII es preparado mediante 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

sustituyente, seguido por el tratamiento con 1-2 equivalentes del mismo compuesto de organomagnesio o diferente, para transmetalar 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 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 transmetalar 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 compuesto de organolitio. Típicamente, la reacción de transmetalación se realiza en un solvente aprótico adecuado de aproximadamente -100 a aproximadamente 20 ^{0}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 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 *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 alquiltio y el X^3 de Formula VIII es Br o I.

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, NH(alquilo C_1-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 NH(alquilo C_1-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 ^{0}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

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 esta realización, el compuesto de organolitio comprende un compuesto de alquillitio (C_1-C_6) y el X^3 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, 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 organilitio o uno diferente. Igualmente, si hidrógenos ácidos adicionales están presentes, se requeriría una cantidad equivalente adicional de compuesto de organolitio para neutralizer cada hidrógeno ácido adicional, p.e., cada sustituyente NH_2 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 $OSi(R^{43})_3$, $SSi(R^{43})_3$, $N[Si(R^{43})_3]$[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 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 $X^3Si(R^{43})_3$, $X^3Si(R^{43})_2(CH_2)_2\ Si(R^{43})_2X^3$ y $R^{57}S(O)_2OSi(R^{43})_3$; más específicamente $ClSi(R^{43})_3$, $ClSi(R^{43})_2(CH_2)_2\ Si(R^{43})_2Cl$ y $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$, y lo más específico $ClSi(CH_3)_3$, $ClSi(CH_3)_2(CH_2)_2\ Si(CH_3)_2Cl$ y $CF_3S(O)_2OSi(CH_3)_3$. Estos reactivos sibilantes pueden estar presentes antes de la adición del agente organometálico inicial si la

temperature 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 ^{0}C por cerca de 5 minutos a 24 horas. Ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen THF, dioxano y éter.

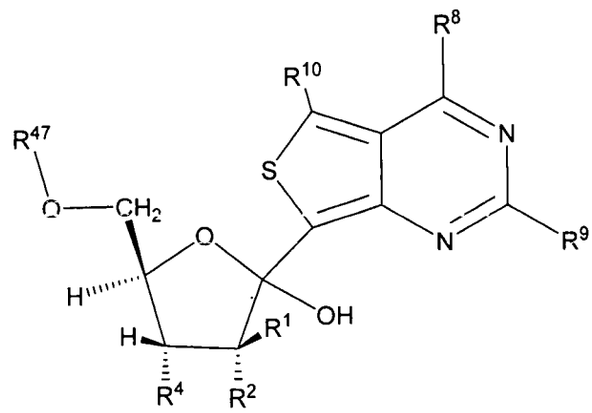
En una realización, el compuesto de Formula VII es preparado mediante el tratamiento del compuesto de Formula VIII, que comprende sustituyentes con hidrógenos ácidos con equivalente mol de aproximadamente 1-1.4 de un compuesto de organolitio por cada hidrógeno ácido en un sustituyente, el tratamiento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

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 additional de 1-1.4 equivalentes de compuesto de organolitio para transmetalar el grupo X^3 de Formula VIII. En otro aspecto de esta realización, el X^3 deFormula 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 alquiltio. 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 realización preferida, el compuesto de organolitio comprende un compuesto alquiltio (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 $CF_3S(O)_2OSi(R^{43})_3$. 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 utile para la síntesis de un compuesto anti-viral de Formula Ib representado por la Formula IX:



Formula IX

o una sal o éster aceptable, del mismo;

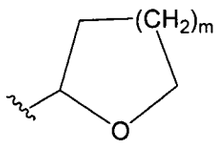
en donde:

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);

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

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;

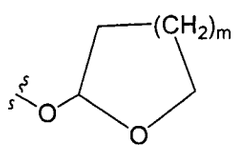
cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



;

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

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



;

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;

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

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 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} es O o CH_2;

cada m es 1 o 2;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

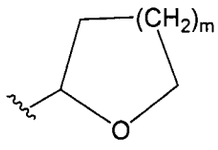
en donde:

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);

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

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;

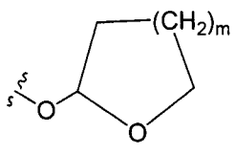
cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



;

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

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



;

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;

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

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 –$SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} es O o CH_2;

cada m es 1 o 2;

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}, 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, -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 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

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, hidroxi, 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 $-NR^a-$.

Realizaciones independientes adicionales de Formula IX son:

(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}.

(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^2 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*-butilo) en donde cada R^{43} es CH_3. R^{47} es $Si(R^{43})_2$(*t*-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*-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*-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 $-C(CH_3)_2-$. 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*-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*-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 $C(O)R^{45}$ 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.

(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.

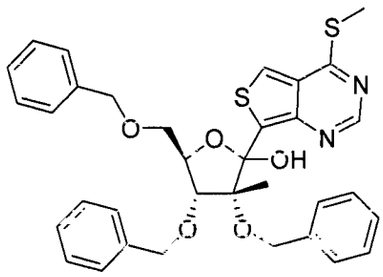
(g) R^1 es H y R^8 es OR^{11}. R^1 es H y R^8 es OH. R^1 es CH_3 y R^8 es OR^{11}. R^1 es CH_3 y R^8 es OH.

(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.

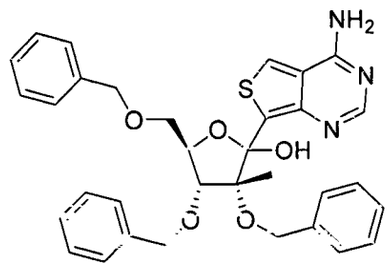
(i) R^1 es H, R^9 es H y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es H, R^9 es H y R^8 es NH_2. R^1 es CH_3, R^9 es H y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es CH_3, R^9 es H y R^8 es NH_2. R^1 es H, R^9 es $NR^{11}R^{12}$ y R^8 es $NR^{11}R^{12}$. R^1 es H, R^9 es $NR^{11}R^{12}$ y R^8 es NH_2. R^1 es CH_3, R^9 es $NR^{11}R^{12}$ 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}.

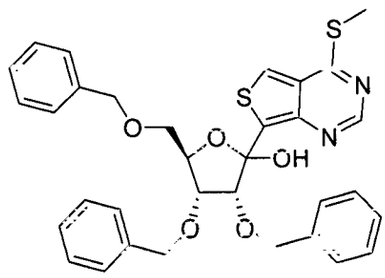
En otra realización, el compuesto de Formula IX se selecciona del grupo que consiste de


S
S
N
N
O
O
OH
O
O

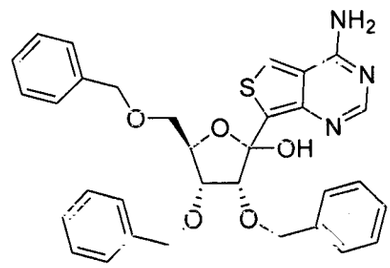
,


NH2
S
S
N
N
O
O
OH
O
O

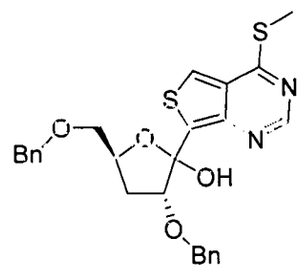
,


S
S
N
N
O
O
OH
O
O

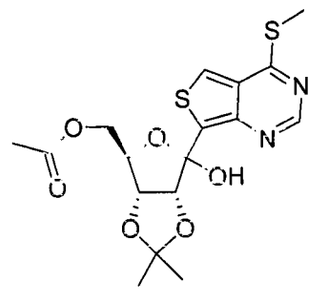
,


NH2
S
S
N
N
O
O
OH
O
O

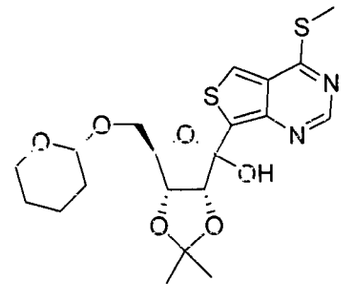
,


S
S
N
N
Bn
O
OH
O
Bn

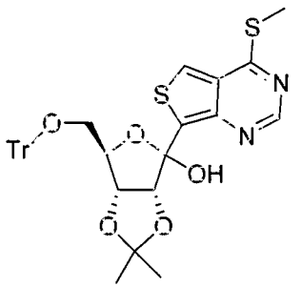
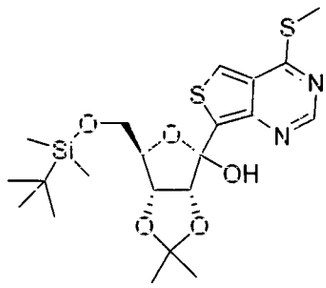
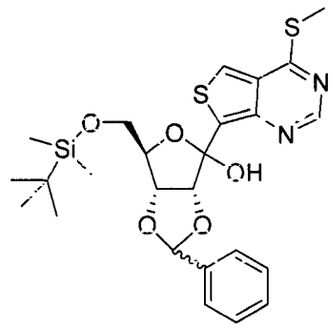
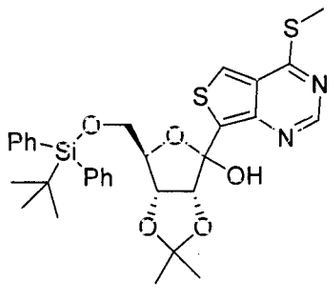
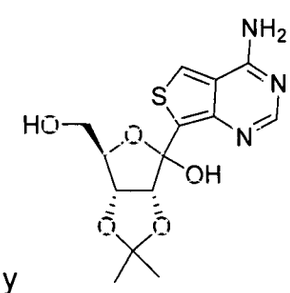
,


S
S
N
N
O
O
O
OH
O
O

,


S
S
N
N
O
O
O
OH
O
O

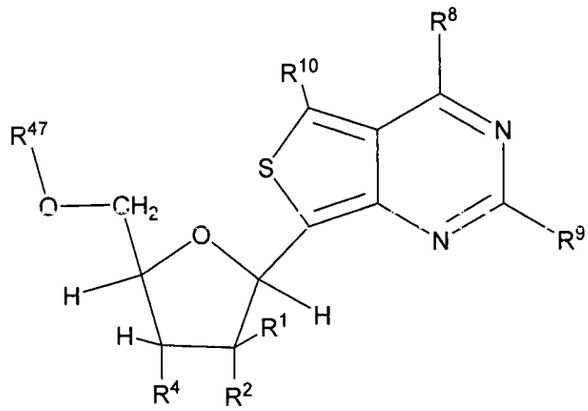
,

y o

una sal o éster del mismo.

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



Formula X

o una sal o éster aceptable del mismo;

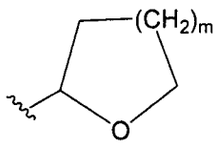
en donde:

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);

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

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;

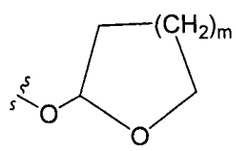
cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



;

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

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



;

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;

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

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 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} es O o CH_2;

cada m es 1 o 2;

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}, OR^{11} o SR^{11};

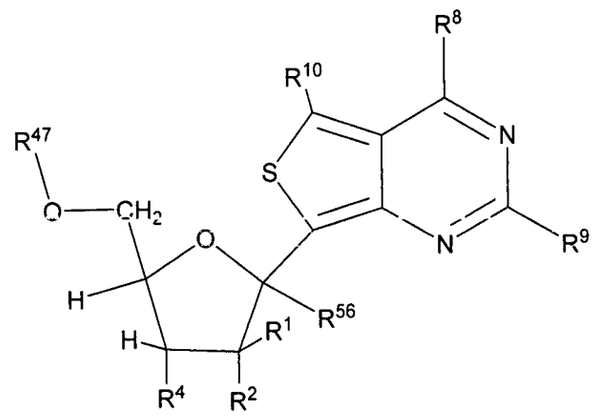
cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3–C_8), carbociclilalquilo (C_4–C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8) 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

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})$_m$Si(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, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, 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-;

dicho método comprende:

(a) proveer un compuesto de Formula V



Formula V

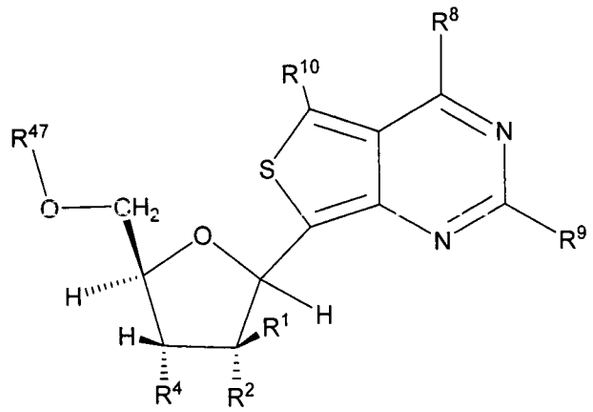
en donde R^{56} es OH, -OC(O)OR^{58} o -OC(O)R^{58};

(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.

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

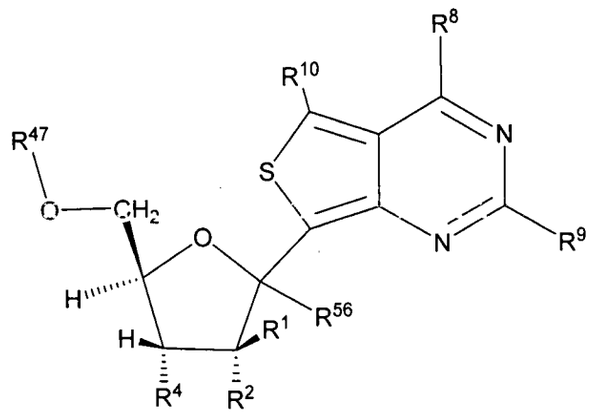
En una realización del método, el compuesto de Formula X es Formula Xb



y

Formula Xb

el compuesto de Formula V es Formula Vb:



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 CH_2Cl_2, acetonitrilo,

CH_2ClCH_2Cl 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 $HSi(R^{43})_3$ 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 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 $HSi(R^{43})_3$ es de aproximadamente 0.1: 1 a aproximadamente 1:10; preferiblemente aproximadamente 1:1.

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 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 convensión son trimetilsilil trifluorometanosulfonato, otros trimetilsilil polifluoroalquilsulfonatos, *ter*-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, $SnCl_4$, $InCl_3$, Sc(trifluorometanosulfonato)$_3$, trifluorometanosulfonato de plata, trifluorometanosulfonato de zinc, trifluorometanosulfonato de magnesio, triflato de talio, trifluorometanosulfonato de lantanio, 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

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, 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), Sn(trifluorometanosulfonato)$_2$, $InBr_3$, $AuCl_3$, arcillas de montmorilita, Cu(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 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.

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:

(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}

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*-butilo) en donde cada R^{43} es CH_3. R^{47} es $Si(R^{43})_2$(*t*-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*-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*-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 $-C(CH_3)_2-$. 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*-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*-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-*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.

(f) El agente redactor es $(R^{43})_3SiH$. El agente reductor es $(R^{43})_3SiH$ en donde R^{43} es alquilo (C_1-C_8) o alquilo (C_1-C_8) sustituido. El agente reductor es $(CH_3CH_2)_3SiH$.

(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, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alqunilo (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), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (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 of 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 of 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 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 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 ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de escandio(III). El ácido de Lewis comprende trifluorometanosulfonato de itrio (III).

DEFINICIONES

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 commercial y el(los) 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 aislar, la frase "un compuesto de Formula (número)" significa un compuesto de esa formula 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 a 20 átomos de carbono (*p.e*, alquilo C_1-C_{20}), 1 a 8 átomos de carbono (*p.e.*, alquilo C_1-C_8), o 1 a 6 átomos de carbono (*p.e.*, alquilo C_1-C_6). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-

pentilo (-CH(CH_2CH_3)$CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$, y octilo (-$(CH_2)_7CH_3$).

"Alcoxi" significa un grupo que tiene la formula –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 C_1-C_{20}), 1 a 12 átomos de carbono (*p.e.*, alcoxi C_1-C_{12}), o 1 a 6 átomos de carbono (*p.e.*, alcoxi C_1-C_6). Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH_3 o –OMe), etoxi (-OCH_2CH_3 o -OEt), t-butoxi (-O-$C(CH_3)_3$ o –OtBu), y similares.

"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 C_1-C_{20}), 1 a 12 átomos de carbono (*p.e.*, haloalquilo C_1-C_{12}), o 1 a 6 átomos de carbono (*p.e.*, alquilo C_1-C_6). Ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF_3, -CHF_2, -CFH_2, -CH_2CF_3, y similares.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de instauración, p.e. un enlace doble carbono-carbono, sp2. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono (*p.e.*, alquenilo C_2-C_{20}), 2 a 8 átomos de carbono (*p.e.*, alquenilo C_2-C_8), o 2 a 6 átomos de carbono (*p.e.*, alquenilo C_2-C_6). Ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluye, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-$CH=CH_2$), alilo (-$CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo (-C_5H_7), y 5-hexenilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Alquinilo" un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de instauración, p.e. un enlace triple carbono-carbono, sp. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono (*p.e.*, alquinilo C_2-C_{20}), 2 a 8 átomos de carbono (*p.e.*, alquino C_2-C_8,), o 2 a 6 átomos de carbono (*p.e.*, alquinilo C_2-C_6). Ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH_2C≡CH), y similares.

"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 (-CH_2-), 1,1-etilo (-CH(CH_3)-), 1,2-etilo (-CH_2CH_2-), 1,1-propilo (-CH(CH_2CH_3)-), 1,2-propilo (-CH_2CH(CH_3)-), 1,3-propilo (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-butilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-), y similares.

"Alquenileno" se refiere a un hidrocarburo cíclico o de cadena ramificada o recta, insaturado que tiene dos centros radicals monovalentes derivados porla 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-).

"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico o de cadena ramificada o recta, insaturado que tiene dos centros radicals nomovalentes derivados por la remoción de dos átomos de hidrógeno del mismo o 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 tpipicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH_2C≡C-), y 4-pentinilo (-$CH_2CH_2CH_2$C≡C-).

"Amino" se refiere generalmente a un radical nitrógeno que puede ser considerado un derivado de amoníaco, que tiene la formula –$N(X)_2$, 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 incluyen–NH_2, -N(alquilo)$_2$, -NH(alquilo), -N(carbociclilo)$_2$, -NH(carbociclilo), -N(heterociclilo)$_2$, -NH(heterociclilo), -N(arilo)$_2$, -NH(arilo), -N(alquilo)(arilo), -N(alquilo)(heterociclilo), -N(carbociclilo)(heterociclilo), -N(arilo)(heteroarilo), -N(alquilo)(heteroarilo), etc. El término "alquiloamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos amino incluyen –NH_2, -NH(CH_3), -N(CH_3)$_2$, -NH(CH_2CH_3), - N(CH_2CH_3)$_2$, -NH(fenilo), -N(fenilo)$_2$, -NH(bencilo), -N(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 -NH(alquileno-C(O)-OH), -NH(alquileno-C(O)-O-alquilo), -N(alquileno-C(O)-OH)$_2$, -N(alquileno-C(O)-O-alquilo)$_2$, etc.

"Arilo" significan 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, nataleno, antraceno, bifenilo, y similares.

"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 sp3, 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.

"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 sp3, pero también un átomo de carbono sp2, 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.

"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 sp3, 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.

El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquileno, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquileno sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" significa alquilo, alquileno, 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 alquileno, alquenileno, y alquinileno 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.

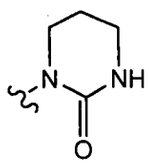
El término "profármaco" como se usa aquí, se refiere a cualquier compuesto que cuando es administrado a un sistema biológico genera la sustancia fármaco, p.e., ingrediente activo, como un resultado de reacción(es) química(s) espontánea(s), reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis, y/o reacciones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

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 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 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., $-OCH_3$, etc.), una amina (p.e., $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, y similares), o un grupo tioalquilo (p.e., $-SCH_3$). 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., $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), una alquil amina (p.e., $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, y similares), o un tioalquil éter (p.e.,$-CH_2-S-CH_3$). Si un átomo de carbono terminal 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., $-CH_2CH_2-OH$), un grupo aminoalquilo (p.e., $-CH_2NH_2$), o un grupo alquil tiol (p.e., $-CH_2CH_2-SH$). 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 heteroalquilo C_1-C_6 significa un grupo heteroalquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

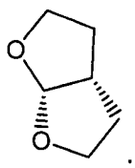
"Heterociclo" o "heterociclilo" como se usa aquí incluye, a manera de

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. (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 heteroaromáticos). Heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclios sustituidos con cualquiera de los sustituyentes aquí revelados incluyendo grupos carbonilo. Un ejemplo no limitante de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



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, tianapftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo,

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, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo, y bis-tetrahidrofuranilo:



A manera de ejemplo y no limitación, los heterociclos enlazados a 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 tetrahidropirrolo, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 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, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, o 5-tiazolilo.

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

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.

"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 sp3, es reemplazado con un radical heterociclilo (p.e., una mitad heterociclilo-alquileno-). Grupos heterociclil alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a heterociclilo-CH_2-, 2-(heterociclilo)etan-1-ilo, y 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.*, 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.

"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 sp3, pero también un átomo de carbono sp2,

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 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 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 un átomo de carbono terminal o sp3, 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 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 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.

"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", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

"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 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anilo. Carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos en el anilo, *p.e.*, distribuidos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anilo 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-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 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.

"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 -alquiloen-O-arilo, -alquiloen-O-alquiloen-arilo, -alquiloen-NH-arilo, -alquiloen-NH-alquiloen-arilo, -alquiloen-S-arilo, -alquiloen-S-alquiloen-arilo, etc. Adicionalmente, cualquiera de las mitades alquileno en las formulas generales anteriores pueden estar además sustituidas con cualquiera de los sustituyentes aquí definidos o ejemplificados.

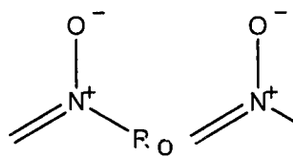
"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, en el cual un átomode hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo heteroarilo como se definió aquí. Ejemplos no limitantes de heteroaril alquilo incluyen $-CH_2$-piridinilo, $-CH_2$-pirrolilo, $-CH_2$-oxazolilo, $-CH_2$-indolilo, $-CH_2$-isoindolilo, $-CH_2$-purinilo, $-CH_2$-furanilo, $-CH_2$-tienilo, $-CH_2$-benzofuranilo, $-CH_2$-benzotiofenilo, $-CH_2$-carbazolilo, $-CH_2$-imidazolilo, $-CH_2$-tiazolilo, $-CH_2$-isoxazolilo, $-CH_2$-pirazolilo, $-CH_2$-isotiazolilo, $-CH_2$-quinolilo, $-CH_2$-isoquinolilo, $-CH_2$-piridazilo, $-CH_2$-pirimidilo, $-CH_2$-pirazilo, $-CH(CH_3)$-piridinilo, $-CH(CH_3)$-pirrolilo, $-CH(CH_3)$-oxazolilo, $-CH(CH_3)$-indolilo, $-CH(CH_3)$-isoindolilo, $-CH(CH_3)$-purinilo, $-CH(CH_3)$-furanilo, $-CH(CH_3)$-tienilo, $-CH(CH_3)$-benzofuranilo, $-CH(CH_3)$-benzotiofenilo, $-CH(CH_3)$-carbazolilo, $-CH(CH_3)$-imidazolilo, $-CH(CH_3)$-tiazolilo, $-CH(CH_3)$-isoxazolilo, $-CH(CH_3)$-pirazolilo, $-CH(CH_3)$-isotiazolilo, $-CH(CH_3)$-quinolilo, $-CH(CH_3)$-isoquinolilo, $-CH(CH_3)$-piridazilo, $-CH(CH_3)$-pirimidilo, $-CH(CH_3)$-pirazilo, etc.

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.

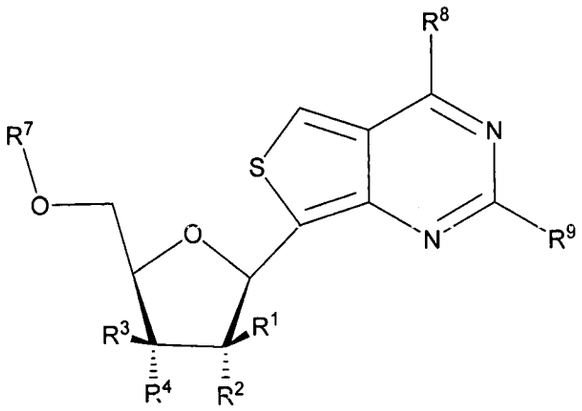
Ciertas Y y Y^1 alternativas son óxidos de nitrógeno tales como $^+N(O)(R)$ o $^+N(O)(OR)$. Estos óxidos de nitrógeno, como se muestran aquí unidos a un átomo de carbono, pueden también estar representados por grupos separados

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

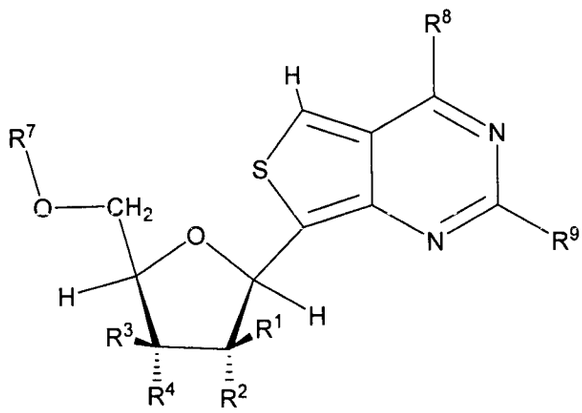
"Enlazante" o "enlace" significa una mitad química que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Enlazantes adecuados incluyen unidades de repetición de alquiloxi (p.e., polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquilamino (p.e., polietilenamino, Jeffamine™); y éster de diácido y amidas incluyendo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

Los términos tales como "enlazado a oxígeno", "enlazado a nitrógeno", "enlazado a carbono", "enalzado 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 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 expecifique de otra forma, los átomos de carbono de esta invención pretenden tener una valencia de cuatro. En algunas 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,



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 un grupo protector es server 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 protectors se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar enla eficiencia de reacciones químicas deseadas, p.e., creando y rompiendo enlaces químicos de una forma ordenada

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

Los compuestos protegidos pueden mostran 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 enzimática o secuetración. 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 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 desprotección, p.e. alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inócuos.

"Mitad profármaco" significa un grupo functional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistémicamente, dentro de 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. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Las enzimas que son capaces

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 server para potenciar la solubilidad, absorción y lipofilicidad con el fin de optimizar la liberación, biodisponiblidad y eficacia de fármaco.

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

Mitades profármaco ejemplares incluyen los ésteres de aciloximetilo hidrolíticamente sensibles o lábiles $-CH_2OC(=O)R^{30}$ y carbonatos de aciloximetilo $-CH_2OC(=O)OR^{30}$ donde R^{30} es alquilo C_1–C_6, alquilo C_1–C_6 sustituido, arilo C_6–C_{20} o arilo C_6–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; también Patentes US Nos. 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En ciertos compuestos de la invención, una mitad profparmaco 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 alcoxicarboniloxialquil éster (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) $-CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$. Una mitad profármaco de carbonato de aciloximetilo es pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-CH_2OC(=O)OC(CH_3)_3$.

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

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, 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 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. 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 intracellular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo 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 esters de fosfonato cíclicos como profármacos de compuestos que contienen fósforo (Erion et al, US Patent No. 6312662).

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 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 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 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 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, 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.

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

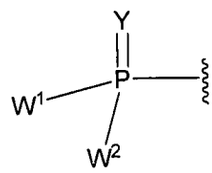
Sustituyentes Recursivos

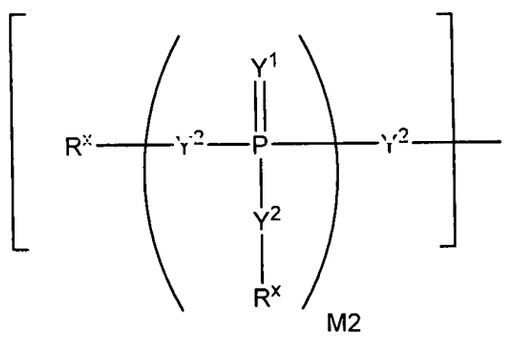
Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de la invención están presentes hasta un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede enumerar otro ejemplo de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de tales sustituyentes, teóricamente, un gran número de compuestos puede estar presente en 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. 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.

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 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 enconrtará 0 a 6 veces y R^y se encontrará 0 a 4 veces en una realización dada.

Los sutituyentes 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 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).

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 $N–NR_2$; W^1 y W^2, cuando se toman juntos, son $–Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3–$; o 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:



M2

en donde:

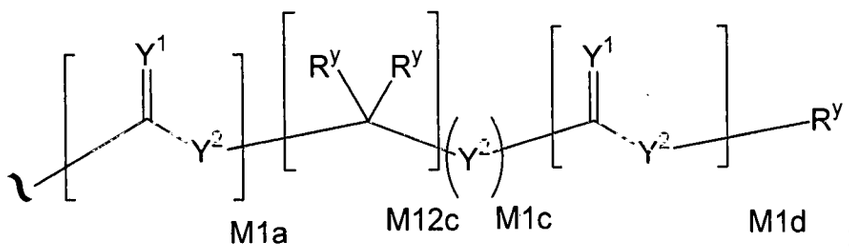
cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N–NR_2, S, S–S, S(O), o $S(O)_2$;

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

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;

cada R^x es independientemente R^y, un grupo protector, o la formula:



;

en donde:

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

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

cada R es H, 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, 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;

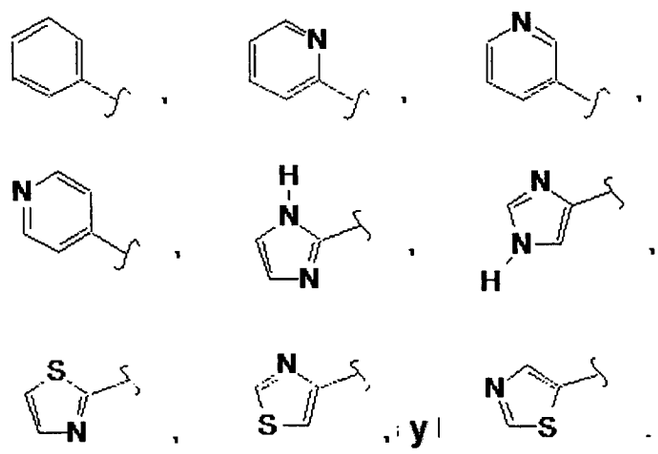
W^3 es W^4 o W^5; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, o $-SO_2W^5$; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo en donde W^5 está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos R^y.

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 mon- 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.

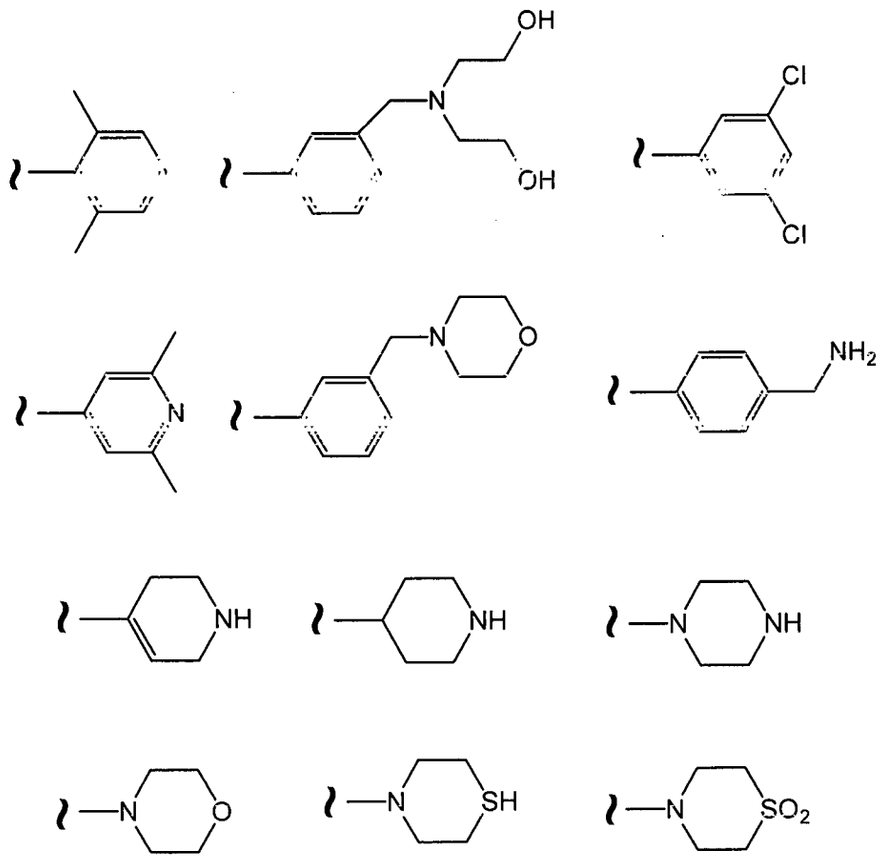
Un heterociclo W^5 puede ser un monocilo que tiene 3 a 7 miembros de anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S) o un biciclo que tiene 7 a 10 miembros de anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P, y S). Los monocilos heterocíclicos 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)

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.

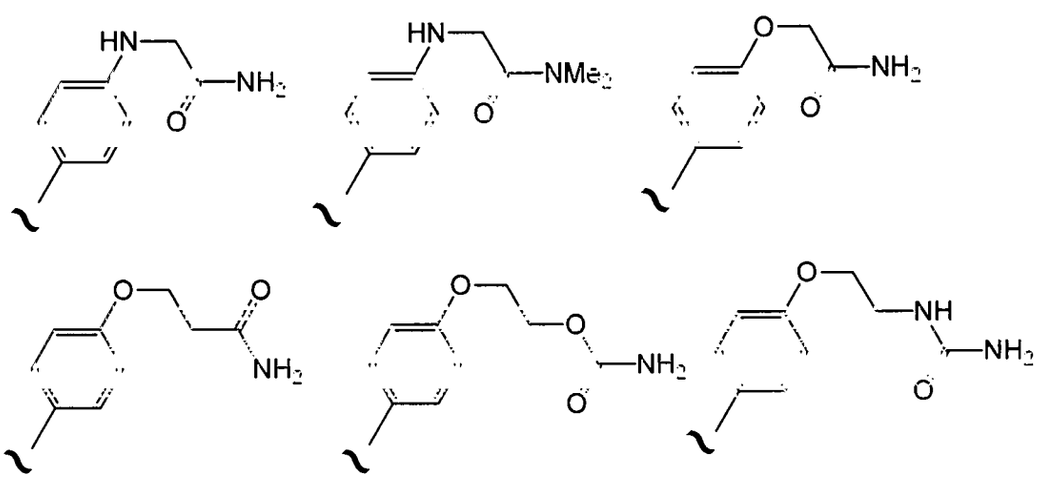
Los heterociclos W^5 incluyen por ejemplo, piridilo, isómeros de dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo, y pirrolilo. W^5 incluye también, pero no se limita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

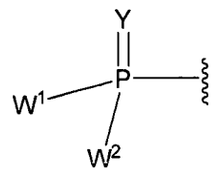


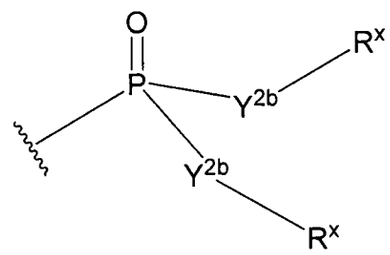
Los carbociclos y heterociclos W^5 pueden estar independientemente sustituidos con 0 a 3 grupos R, como se definió anteriormente. Por ejemplo, carbociclos W^5 sustituidos incluyen:



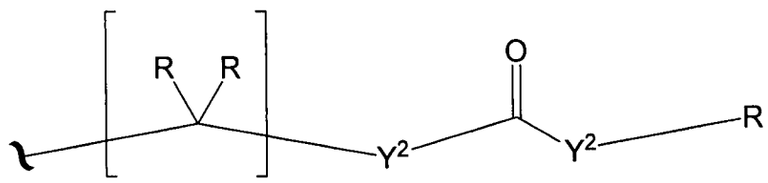
Ejemplos de carbociclo fenilo sustituidos incluyen:



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

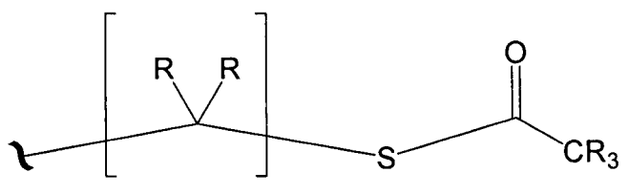


en donde cada Y^{2b} es, independientemente, O o N(R). En una realización preferida, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



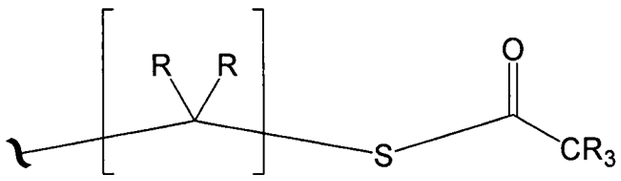
M12c

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:



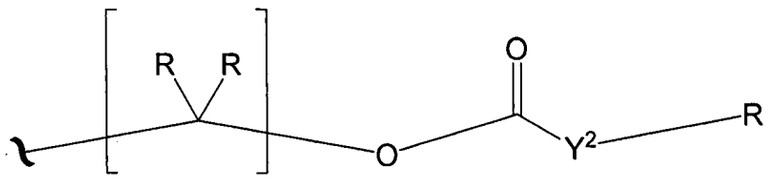
M12c

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



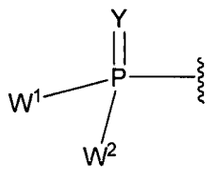
M12c

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

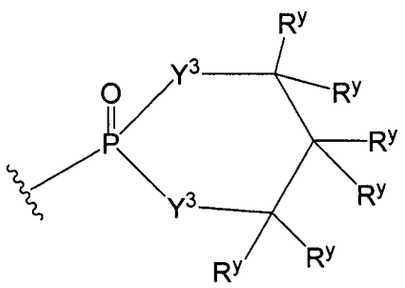


M12c

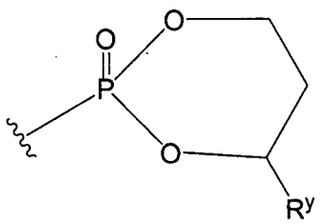
en donde M12c es 1 y Y^2 es un enlace, O, o CR_2.



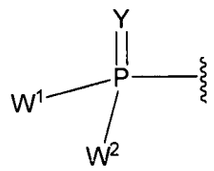
Otras realizaciones de de los compuestos de Formulas I-III incluyen subestructuras tales como:

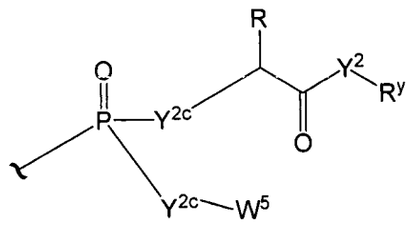


en donde cada Y^3 es, independientemente, O o N(R). En una realización preferida, cada Y^3 es O. En otra realización preferida la subestructura es:

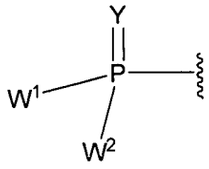


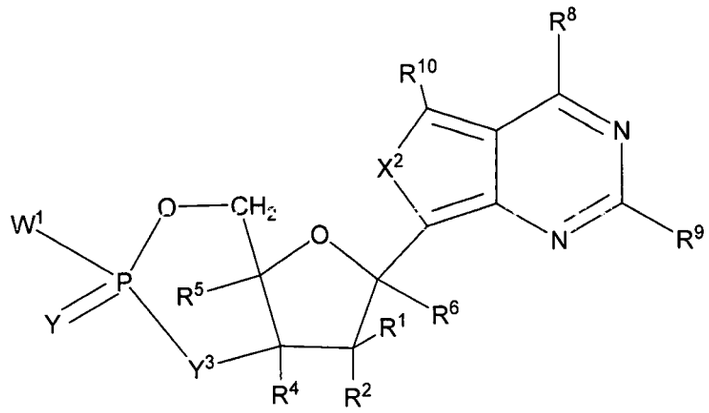
en donde R^y es W^5 como se definió aquí.

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

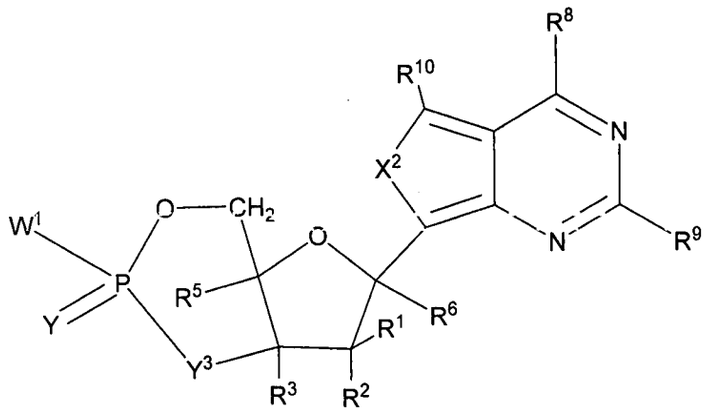


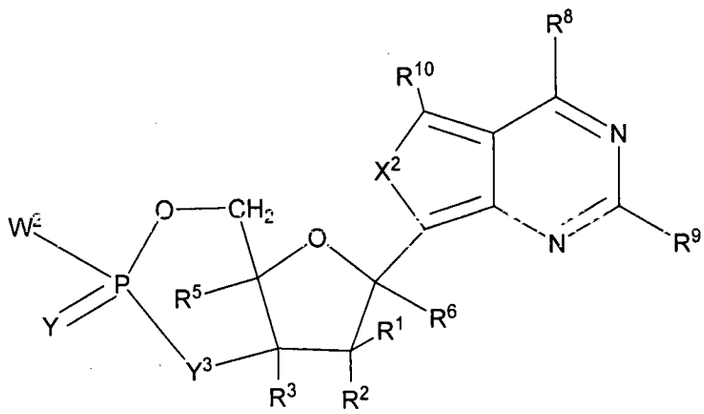
en donde cada Y^{2c} es, independientemente, O, N(R) o S.

Otra realización de  de los compuestos de Formula I-III incluye las substructuras 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:

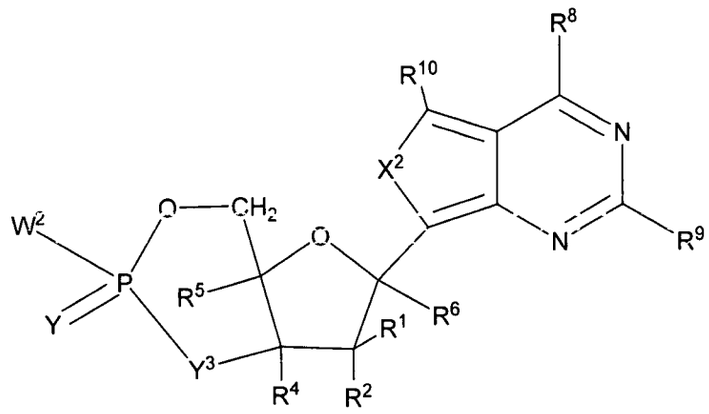


5



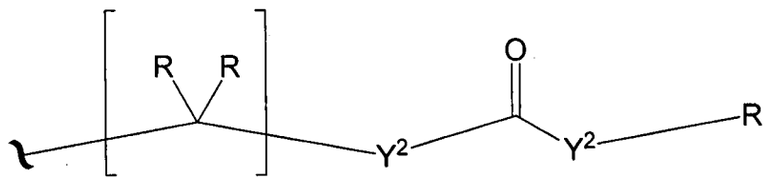


o



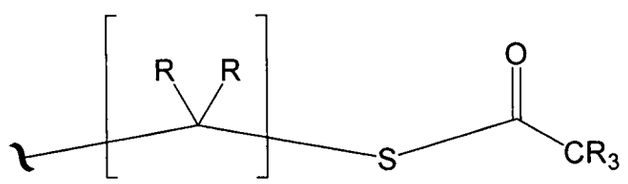
Formula Ib

En una realización preferida de Formula Ib, cada Y y Y^3 es O. 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:



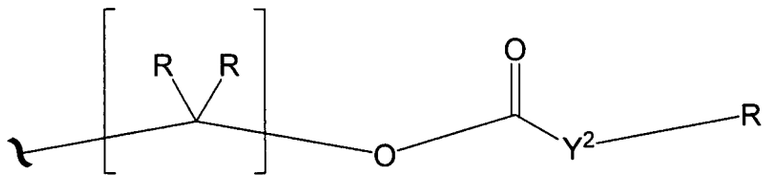
M12c

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 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:



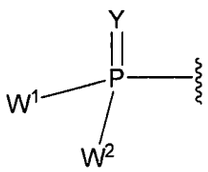
M12c

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:

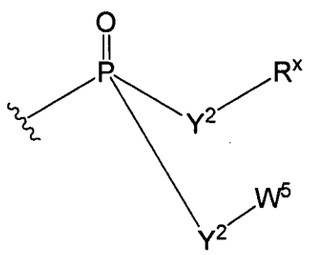


M12c

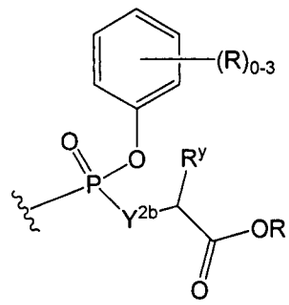
en donde M12c es 1 y Y^2 es un enlace, O, o CR_2.



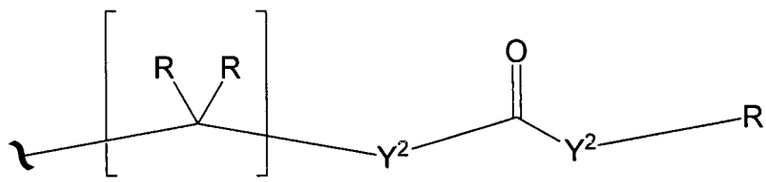
Otra realización de de los compuestos de Formula I-III incluye una subestructura:



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

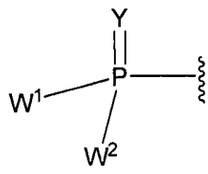


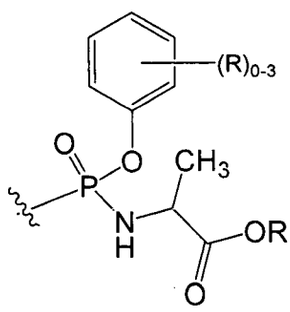
en donde Y^{2b} es O o N(R) y el fenil carbociclo está sustituido con 0 a 3 grupos R. En otra realización de la subestructura, R^x es:



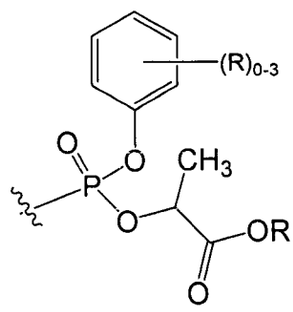
M12c

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

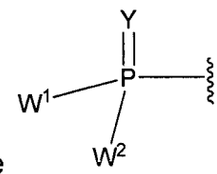
Otra realización de  de Formula I-III incluye subestructuras:

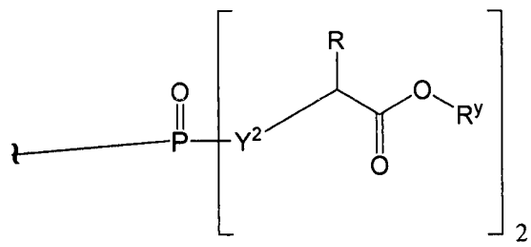


y



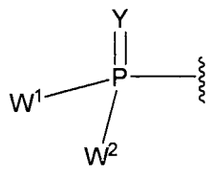
El carbono quiral de las mitades de amino ácido y lactato puede estar en la configuración *R* o *S* o la mezcla racémica.

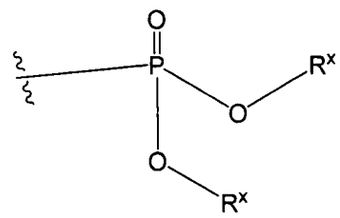
Otra realización de  de Formula I-III es la subestructura



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 encuentan 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

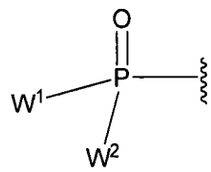
naturalmente, en donde el ácido o éster está enlazado a P mediante el grupo 2-hidroxi.

Otra realización de  de Formula I, Formula II, o Formula III es la subestructura:

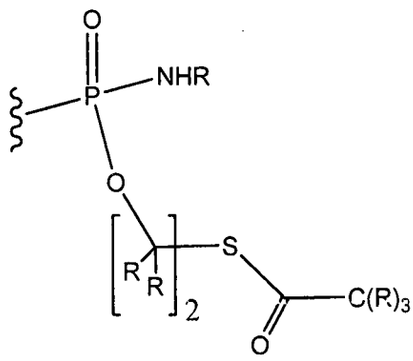


En una realización preferida cada R^x es, independientemente, alquilo (C_1-C_8). En otra realización preferida cada R^x es, independientemente, arilo C_6-C_{20} o arilo C_6-C_{20} sustituido.

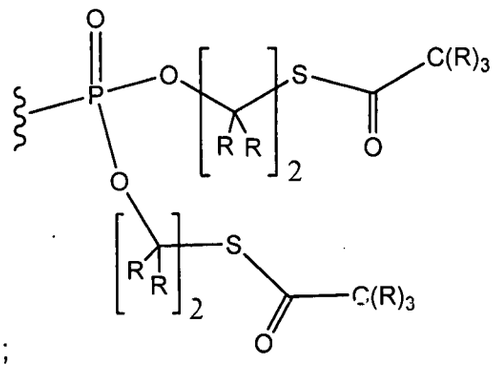
En una realización preferida,



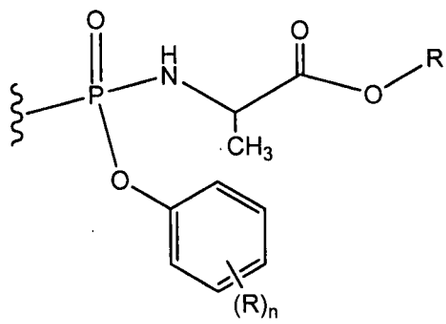
se selecciona de



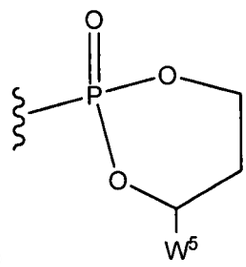
;



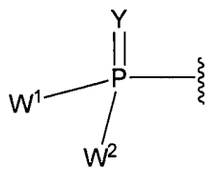
;



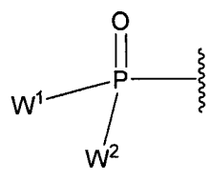
o



.



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 formulas de las Tablas 20.1-20.37 y Tabla 30.1 seguientes. 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.

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);

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};

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

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

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 $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

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

cada R^{2x} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (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

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);

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

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

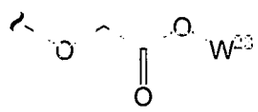
cada W^{23} es independientemente W^{24} o W^{25};

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

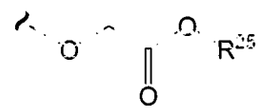
cada W^{25} es independientemente carbociclo o heterociclo, en donde W^{25} está sustituido independientemente con 0 a 3 grupos R^{22}; y

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

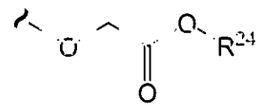
Tabla 20.1



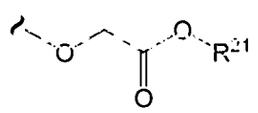
1



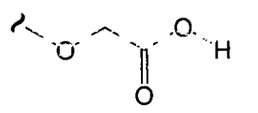
2



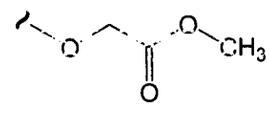
3



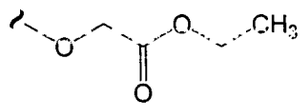
4



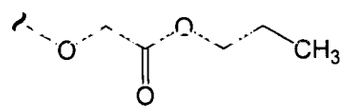
5



6

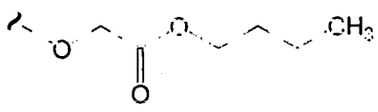


7

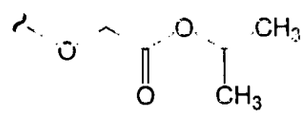


8

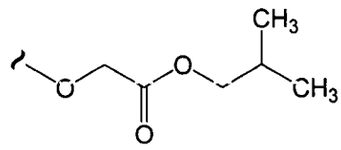
Tabla 20.2



9

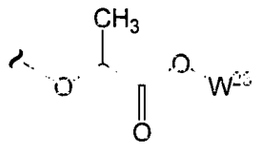


10

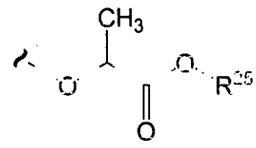


11

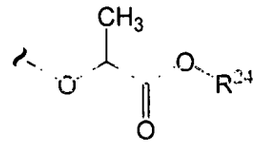
Tabla 20.3



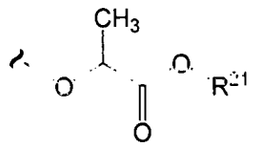
12



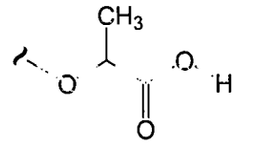
13



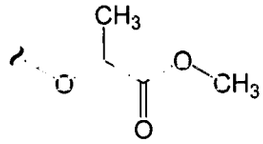
14



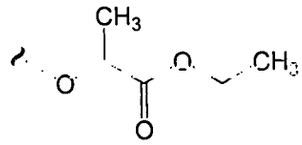
15



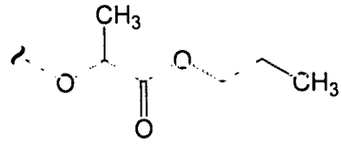
16



17

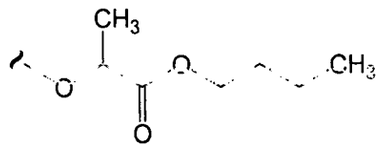


18

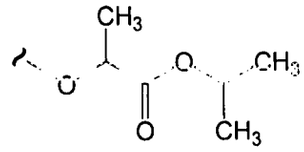


19

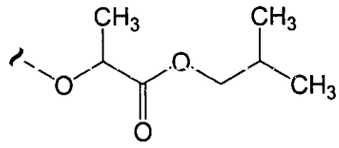
Tabla 20.4



20

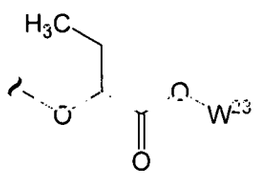


21

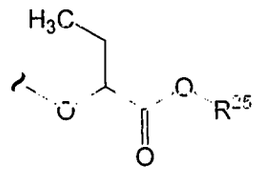


22

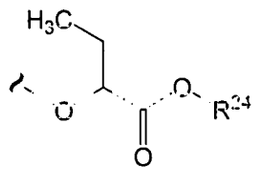
Tabla 20.5



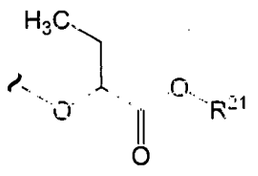
23



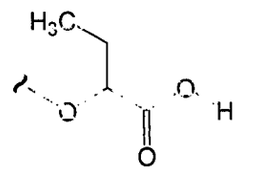
24



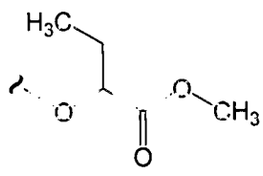
25



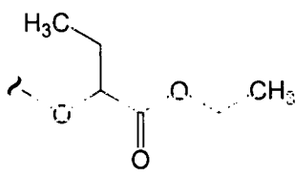
26



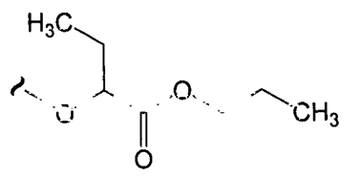
27



28

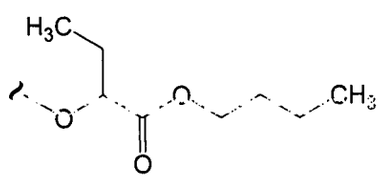


29

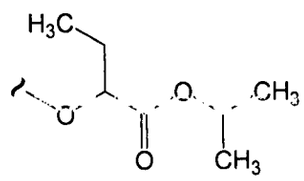


30

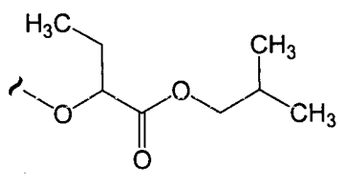
Tabla 20.6



31

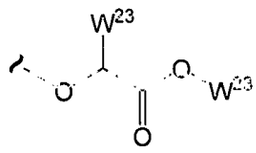


32

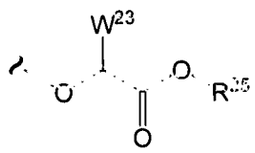


33

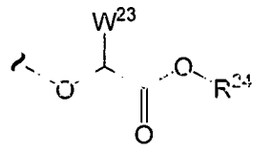
Tabla 20.7



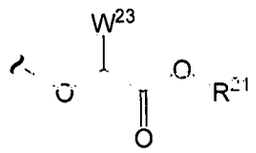
34



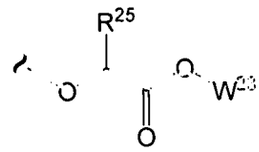
35



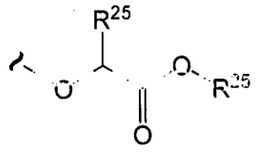
36



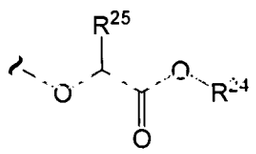
37



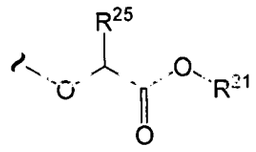
38



39

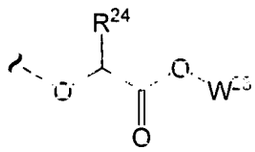


40

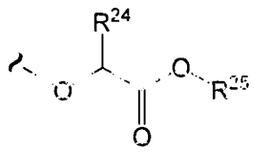


41

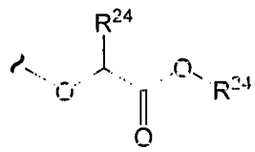
Tabla 20.8



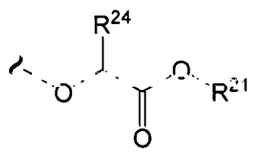
42



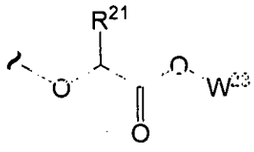
43



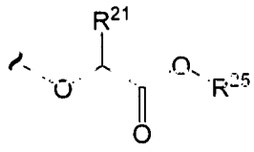
44



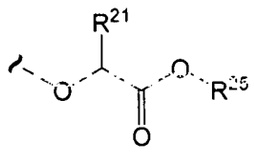
45



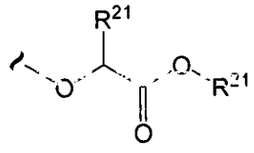
46



47

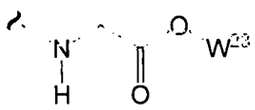


48

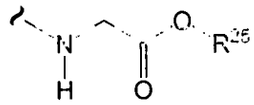


49

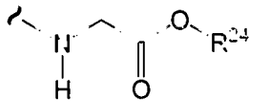
Tabla 20.9



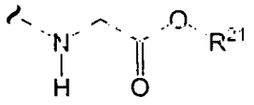
50



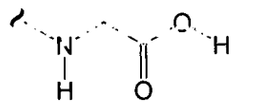
51



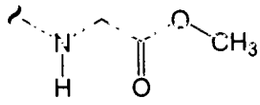
52



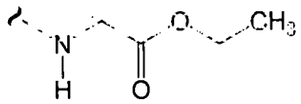
53



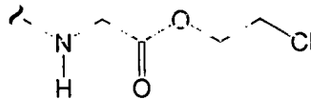
54



55

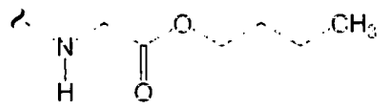


56

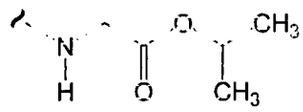


57

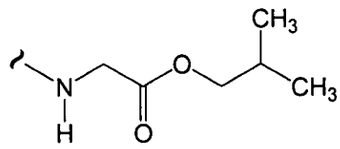
Tabla 20.10



58

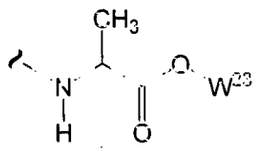


59

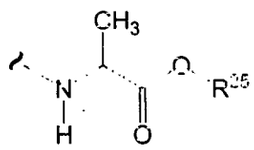


60

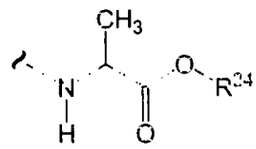
Tabla 20.11



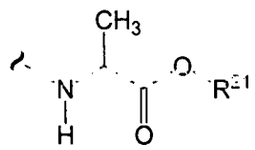
61



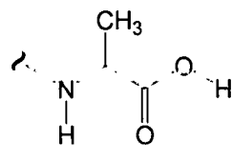
62



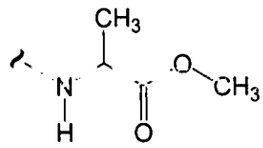
63



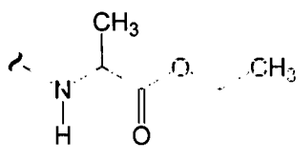
64



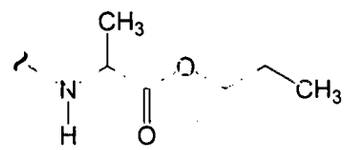
65



66

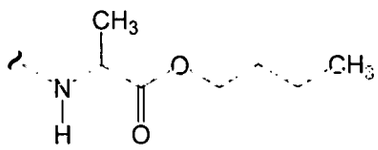


67

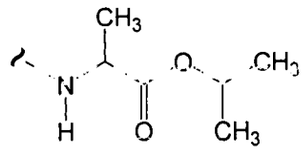


68

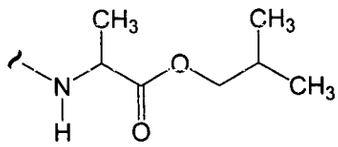
Tabla 20.12



69

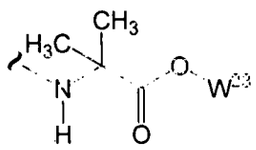


70

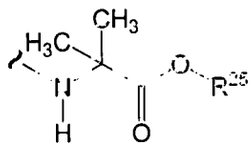


71

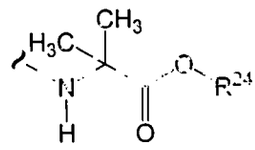
Tabla 20.13



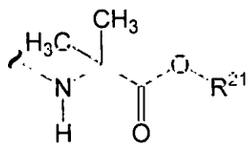
72



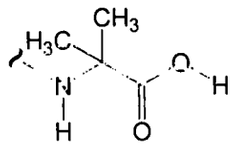
73



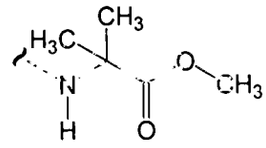
74



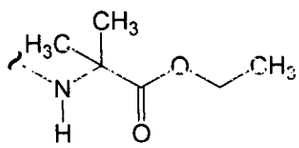
75



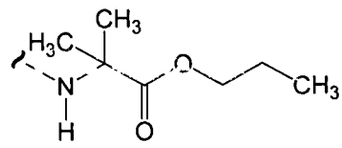
76



77

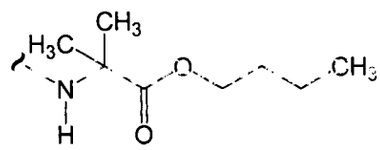


78

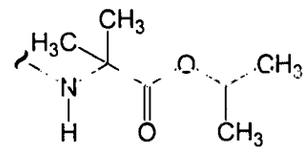


79

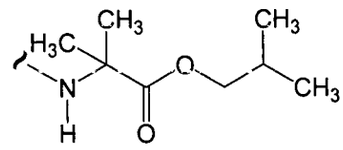
Tabla 20.14



80

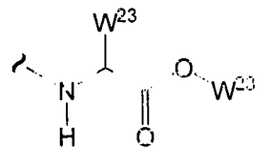


81

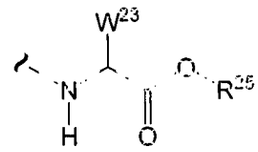


82

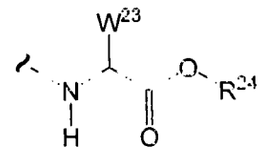
Tabla 20.15



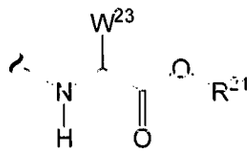
83



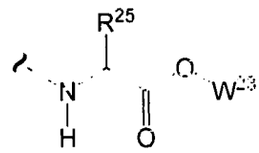
84



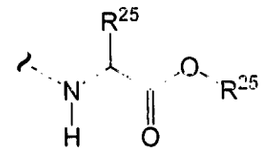
85



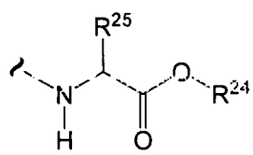
86



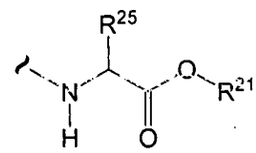
87



88



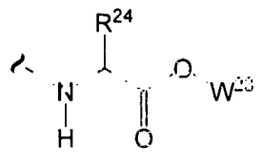
89



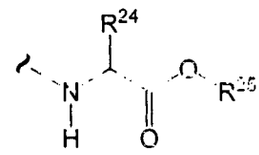
90

10

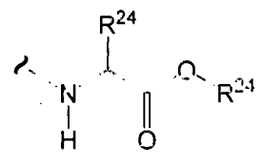
Tabla 20.16



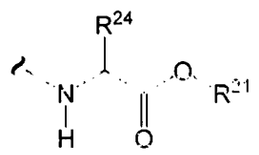
91



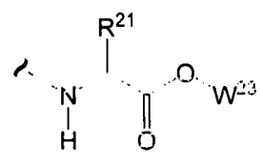
92



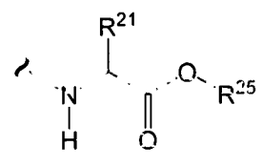
93



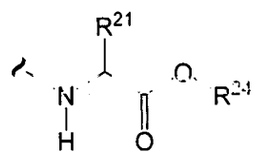
94



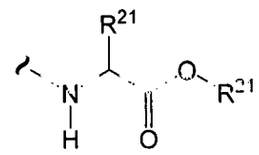
95



96

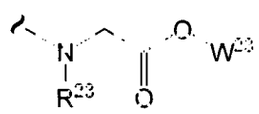


97

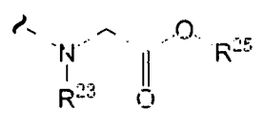


98

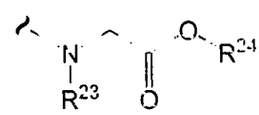
Tabla 20.17



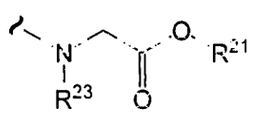
99



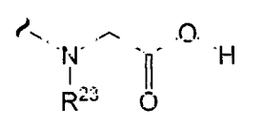
100



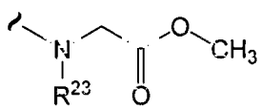
101



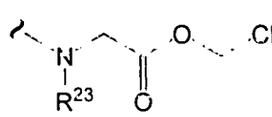
102



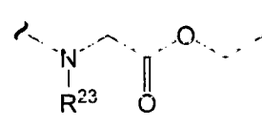
103



104

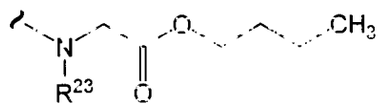


105

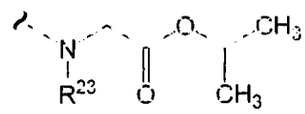


106

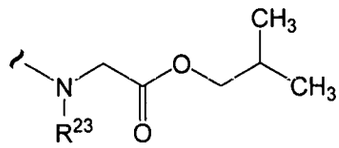
Tabla 20.18



107

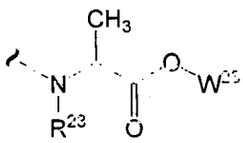


108

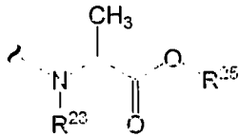


109

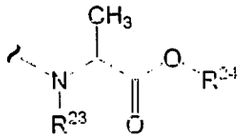
Tabla 20.19



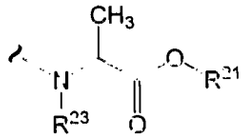
110



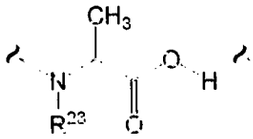
111



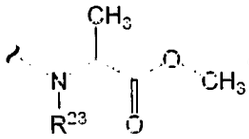
112



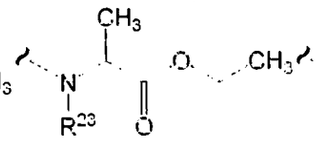
113



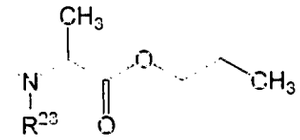
114



115

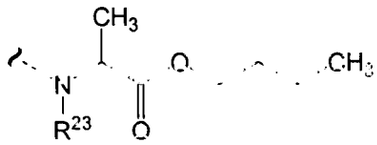


116

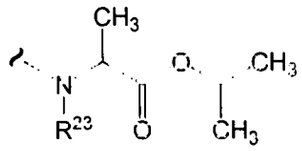


117

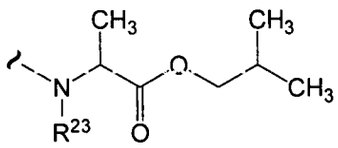
Tabla 20.20



118

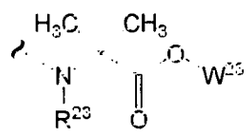


119

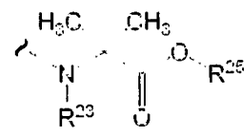


120

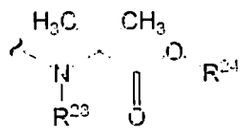
Tabla 20.21



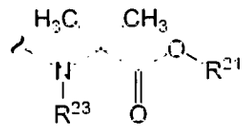
121



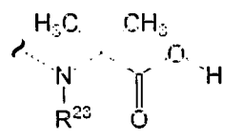
122



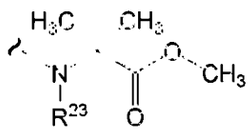
123



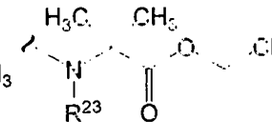
124



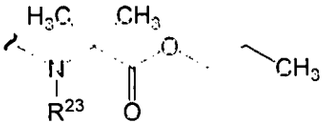
125



126

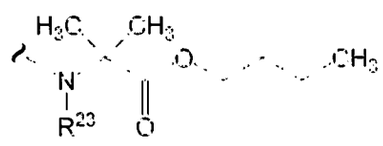


127

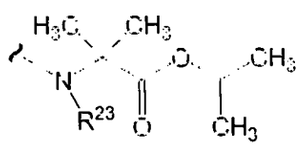


128

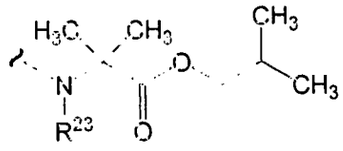
Tabla 20.22



129

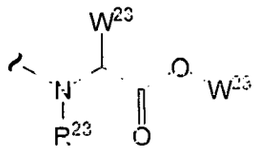


130

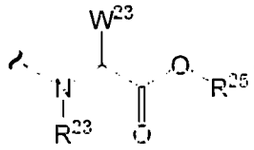


131

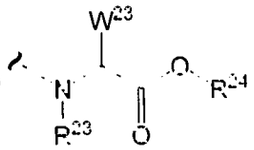
Tabla 20.23



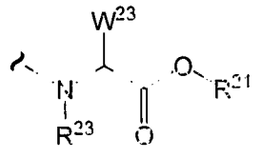
132



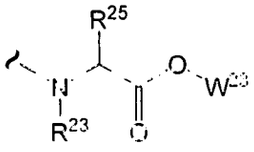
133



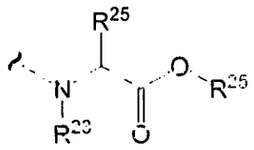
134



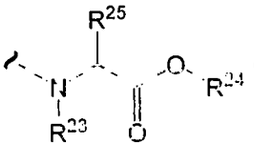
135



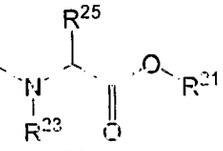
136



137



138



139

Tabla 20.24

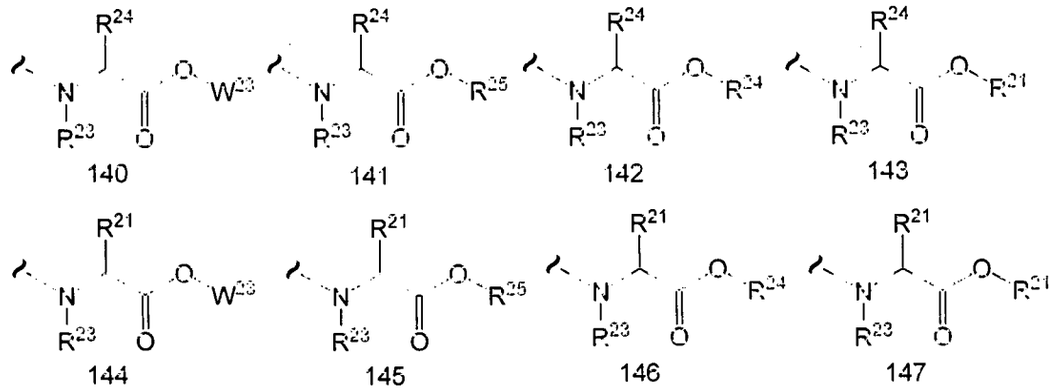


Tabla 20.25

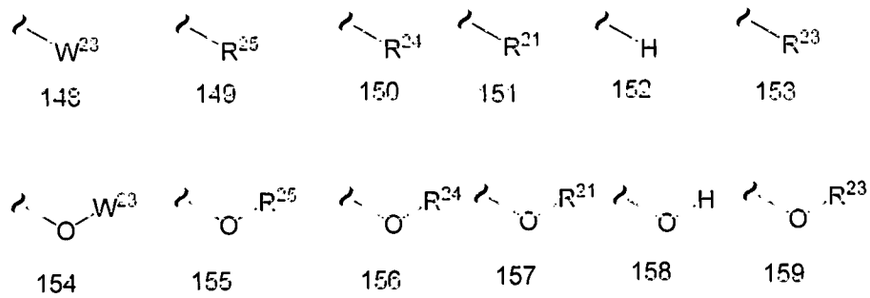


Tabla 20.26

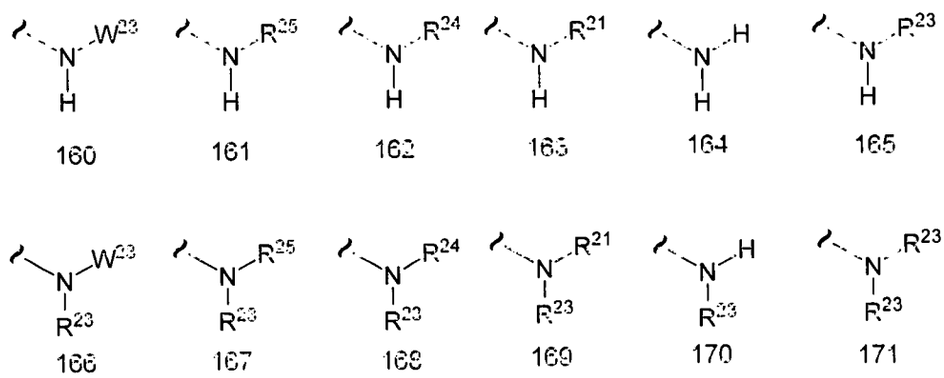
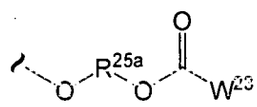
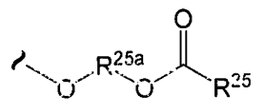


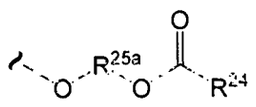
Tabla 20.27



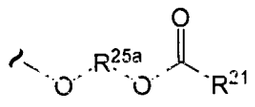
172



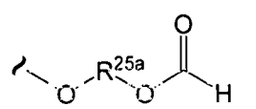
173



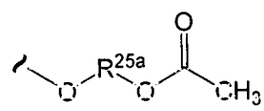
174



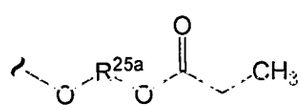
175



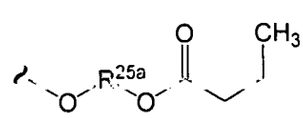
176



177

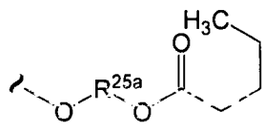


178

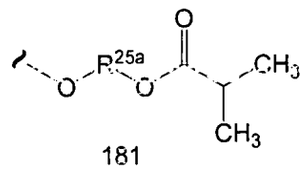


179

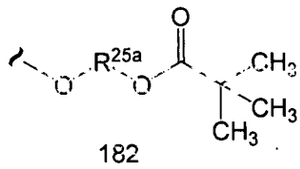
Tabla 20.28



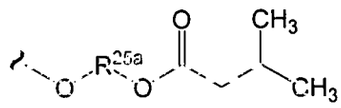
180



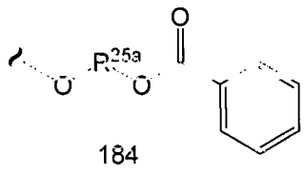
181



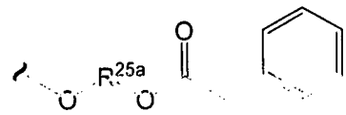
182



183

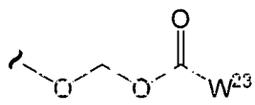


184

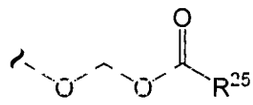


185

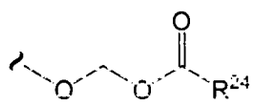
Tabla 20.29



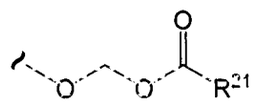
186



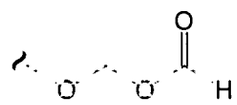
187



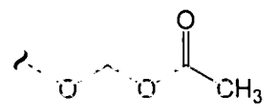
188



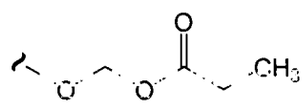
189



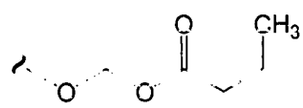
190



191

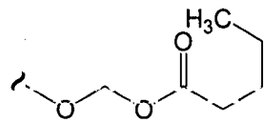


192

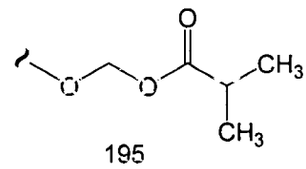


193

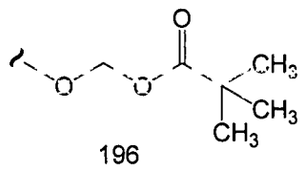
Tabla 20.30



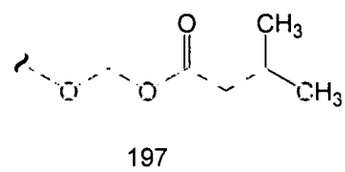
194



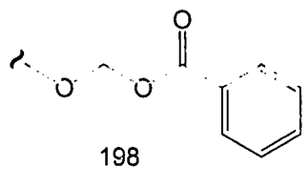
195



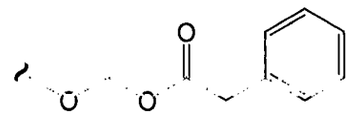
196



197

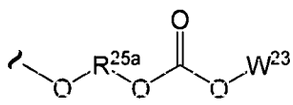


198

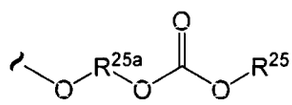


199

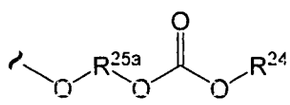
Tabla 20.31



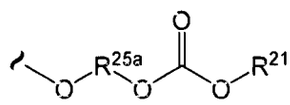
200



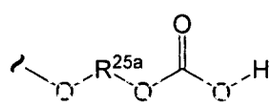
201



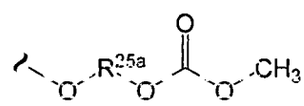
202



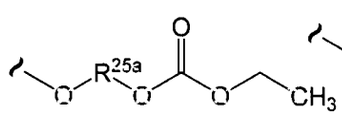
203



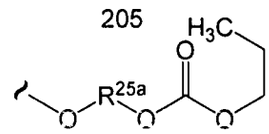
204



205



206



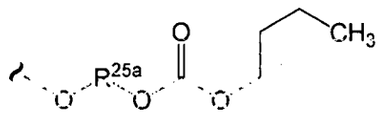
207

5

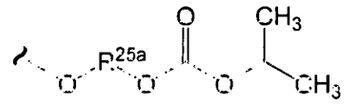
10

15

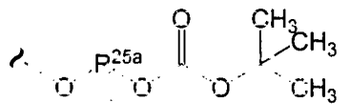
Tabla 20.32



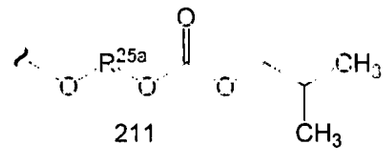
208



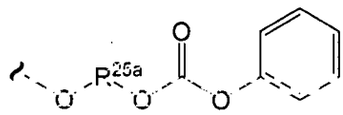
209



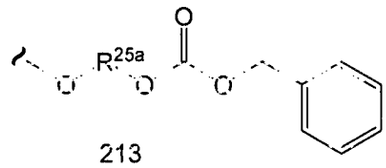
210



211

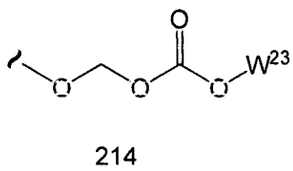


212

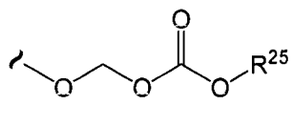


213

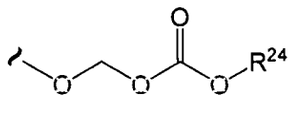
Tabla 20.33



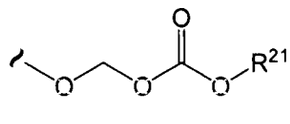
214



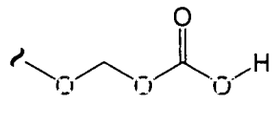
215



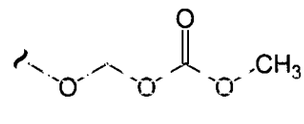
216



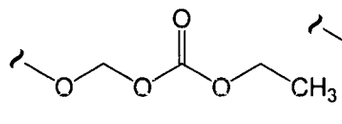
217



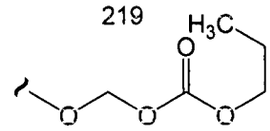
218



219

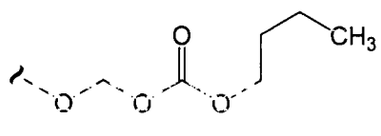


220

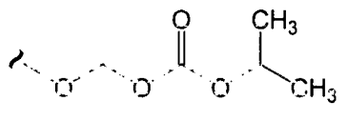


221

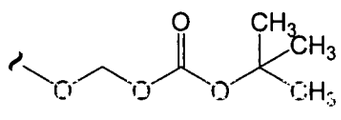
Tabla 20.34



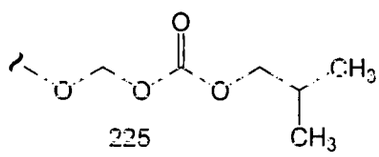
222



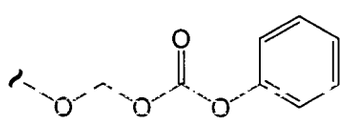
223



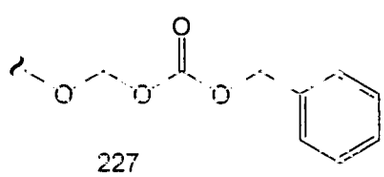
224



225

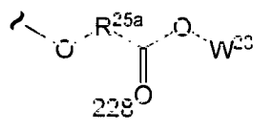


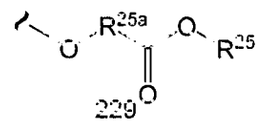
226

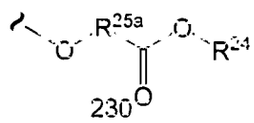


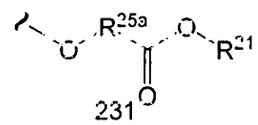
227

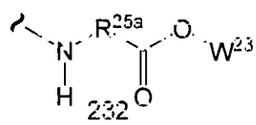
Tabla 20.35

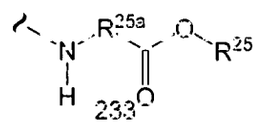

R25a
O
W23
O
228

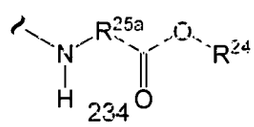

R25a
O
R25
O
229

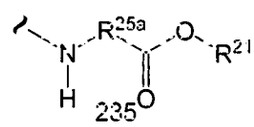

R25a
O
R24
O
230


R25a
O
R21
O
231


R25a
N
H
O
W23
232

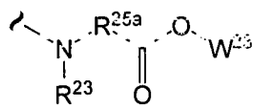

R25a
N
H
O
R25
233


R25a
N
H
O
R24
234

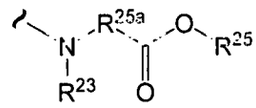

R25a
N
H
O
R21
235

5

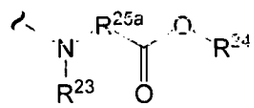
Tabla 20.36



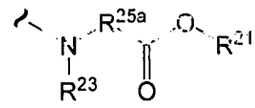
236



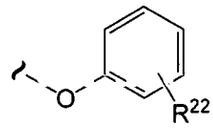
237



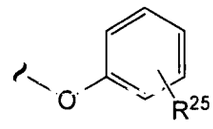
238



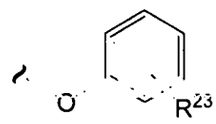
239



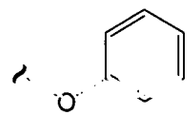
240



241

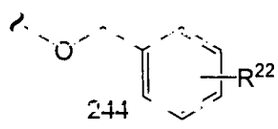


242

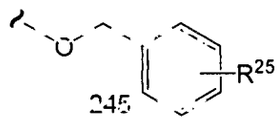


243

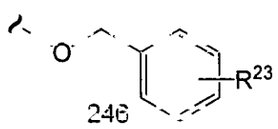
Tabla 20.37



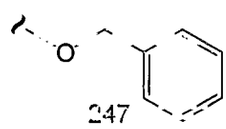
244



245

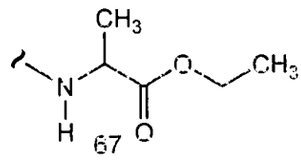


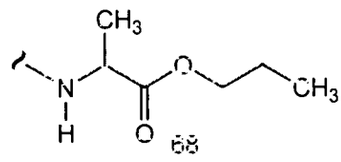
246

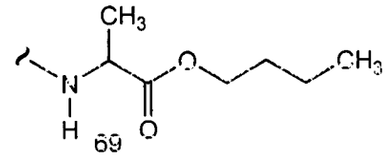


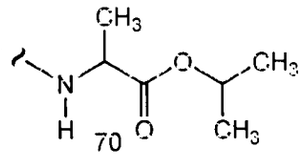
247

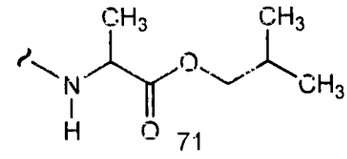
Tabla 30.1

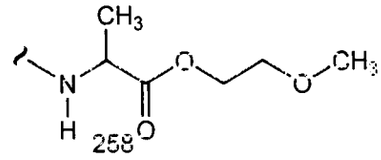

67

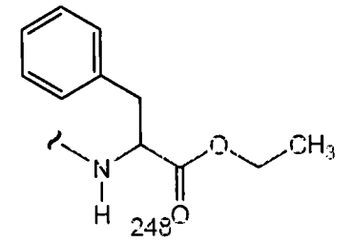

68

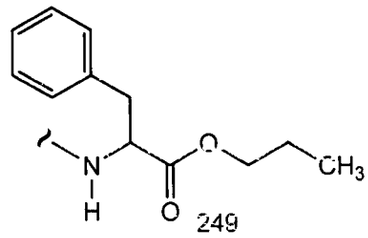

69

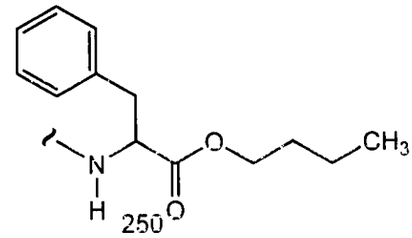

70

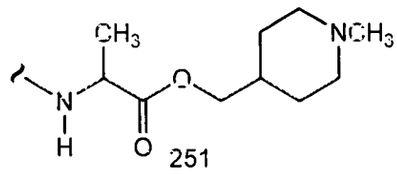

71

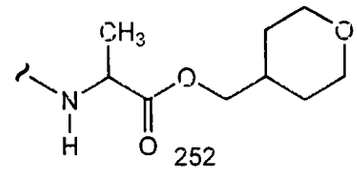

258

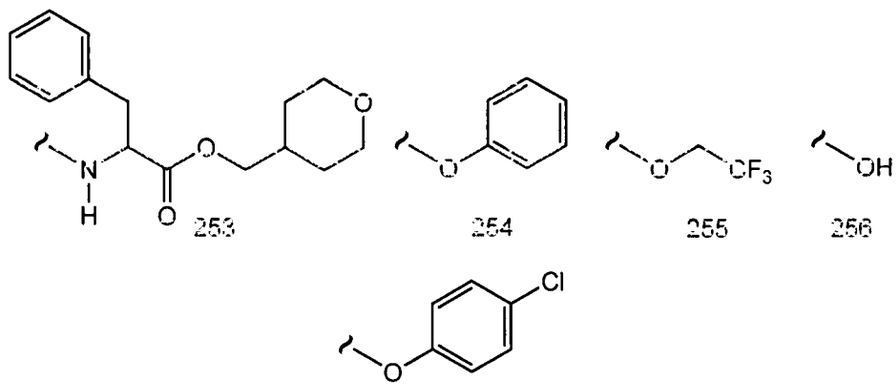

248


249


250


251

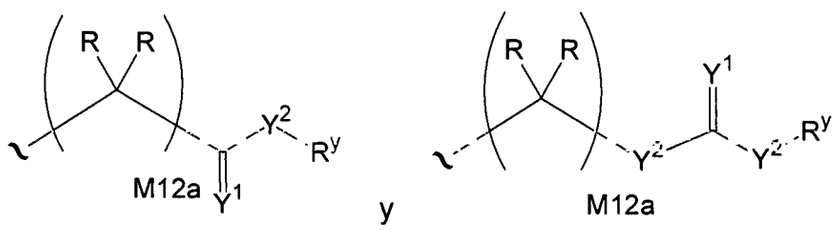

252



253 254 255 256

257

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



M12a y M12a

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, +acido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y

similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido 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 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, 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 hidroxi incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NR_4^+.

Para uso terapéutico, las sales de ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, p.e. serán sales derviadas 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 u 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 compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como forma zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

Los compuestos de la invención, eejmplificados 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 atropisómeros. Adicionalmente, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales 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 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 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 estereospecíficas, que comienzan con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

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.

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

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centos 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 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.

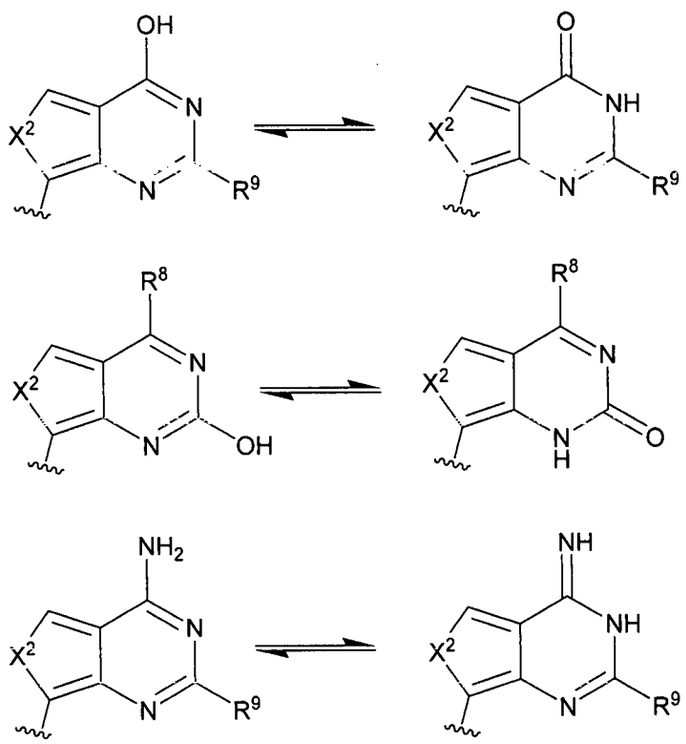
Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas aquí siguien generalmente S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, 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 1 singifican que el 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. 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 terminus "mezcla

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 "R^1", entonces se entenderá quelos grupos pueden ser iguales o diferentes, p.e., cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas ondeadas, ~~~~, indicant el sitio de unions de enlace covalente a las subestructuras, grupos, mitades o átomos contiguos.

Los compuestos de la invención pueden existir también como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Auqnue solamente una estructura de resonancia deslocalizada puede ser descrita, todas estas formas están contempladas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los taut+omeros de en-amina pueden existir para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina, y tetrazol y todas sus formas tautoméricas posibles están 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 tener las formas tautoméricas equivalentes mostradas a continuación:



a b

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

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

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 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 detector la polimerasa del VHC en una muestra que se sospecha que contiene la polimerasa del VHC, que comprende los pasos de: tratar una muestra que se sospecha que contiene la polimerada 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, 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.

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, urina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; alimendos, 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 sera sospechosa de contener un organismo que

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

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.

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 viviente.

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

Sin embargo, en la detección de los compuestos capaces de inhibir los virus de inmunideficiencia 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

herramienta se detección primaria.

Detecciones para los inhibidores de la polimerasa del VHC.

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 actividad inhibidora son luego detectadas para actividad *in vivo*. Las composiciones que tienen Ki *in vitro* (constantes inhibidoras) de menos de aproximadamente 5 X 10^{-6} M, típicamente menos de aproximadamente 1 X 10^{-7} M y preferiblemente menos de aproximadamente 5 X 10^{-8} M son preferidas para uso *in vivo*.

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

Formulaciones Farmacéuticas

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 cuando están previstas para liberación por vía diferente a administración oral, serán generalmente isotónicas. Todas las formulaciones contendrán

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 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, 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.

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 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 vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, formar el producto.

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 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 con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquida 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 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.

Para injecciones del ojo u otros tejidos externos p.e., boca y piel, las formulaciones son aplicadas preferiblemente como un unguento 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.), 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

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 polihídroco, 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.

La fase oleosa de las emulsions 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 pefiere 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.

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.

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

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 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 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 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 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 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

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 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.

Las formulaciones para uso oral también pueden ser presentadas como cáspulas 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.

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 metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfatida que se encuentra narturalmente (p.e., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (p.e., polioxietilen estearato), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p.e., heptadecaetilnoxicetanol), 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-

hidroxi-benzoato, 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 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 esperante, tal como cera de abejas, parafina dura o cetil alcohol. Se pueden 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 preparación de una suspension 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 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 emulsions aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsificantes adecuados incluyen gomas que se encuentran natiralmente, 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

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. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un preservante, un agente saborizanto o colorante.

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

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 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 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.

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 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 manteca de cacao o un salicilato.

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

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 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 HC aquí descritas.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden estar 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 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 acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

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 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

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 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 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 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.

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 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

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 esparar que sea de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; típicamente, de 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 candidate diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso 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 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 recipiente. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que están biodisponibles oralmente y se pueden dosificar oralmente.

Terapia de Combinación

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

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 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 farmaco-propiedades de la combinación. Por ejemplo, al tratar una infección (p.e., VHC), las composiciones de la invención son combinadas con otros agentes terapéuticos activos (tales como los aquí descritos).

Agentes o ingredientes terapéuticos activos adecuados que se pueden combiner 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-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, 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., 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,

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.

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.

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 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 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 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,

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 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433, XTL-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, 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 realizacipón, la presente solicitud provee un agente de 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

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 nicleósidos 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 la NS3 proteasa, inhibidores de NS5a, inhibidores de

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 seleccionados 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 protesasa 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 nucleósito de la transcirptasa 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,

emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir (±-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 dela 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 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, 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, 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, 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,

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, 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, 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.

También es possible 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 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 terapéuticos diferentes, de forma que cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos están ambos presentesen el cuerpo del paciente.

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 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 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 adminstración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapeéuticos activos. En otros casos, puede ser 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.

La terapia de combinación puede proveer "sinergia" y "efecto sinergístico", 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 sinergístico cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o liberados 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 sinergístico cuando los compuestos son administrados o liberados

secuencialmente, p.e., en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de altenancia, 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 administradas juntas. Un efecto anti-viral sinergístico denota un efecto antiviral que es mayor que los efectos aditivos puralmente prodichos de los compuestos individuales de la combinación.

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, por medio de lo cual se inhibe la 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, 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.

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

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.

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.

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

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, 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

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 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 radiomarcado (p.e., C^{14} o H^{3}) de la invención, administrandolo 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, perimitiendo suficiente tiempo para que ocurra el metabolismo (típicamente aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de 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

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 *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para dosificación terapeutica 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 compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas. Los compuestos son aquí definidos como estables en el tracto gastrointestinal cuando menos de aproximadamente 50 porciento 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 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.

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 acrónimos.

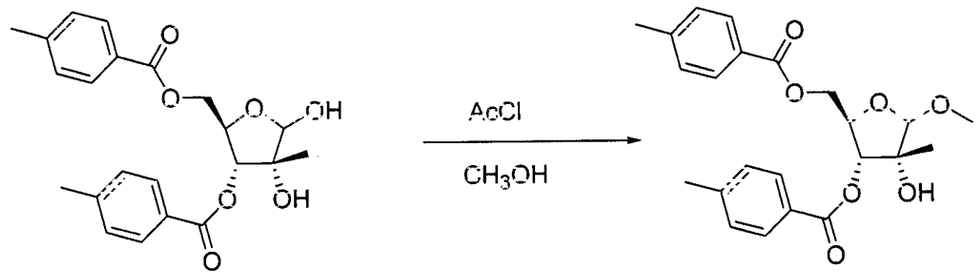
Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

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-diazabiciclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabiciclo[4.3.0]nonen-5
Ac_2O	anhídrido acético
DBU	1,5-diazabiciclo[5.4.0]undeceno-5
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCl	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-cloroperbenzóico
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	trietilamina
TBA	tributilamina
TBAP	tributilamonio pirofosfato
TBSCl	t-butildimetilsilil cloruro
TEAB	trietilamonio bicarbonato
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía de capa delgada
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoilo
δ	partes por millión campo bajo de tetrametilsilano

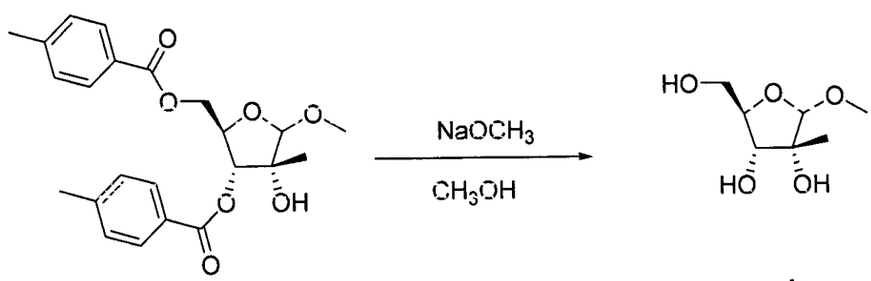
Preparación de Compuestos

Compuesto 1



1a **1b**

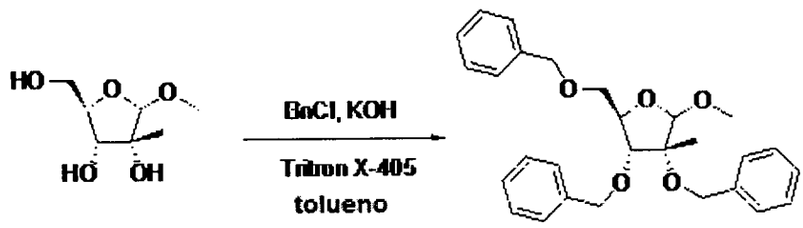
A una solución de **1a** (22.0 g, 54.9 mmol, preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en *J.O.C.*, **2004**, 6257) en metanol (300 mL) se le agregó por gotas acetil cloruro (22 mL) a 0 °C usando un embudo de goteo durante un período de 30 min., y luego se agitó a temperatura ambiente por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



1b **1c**

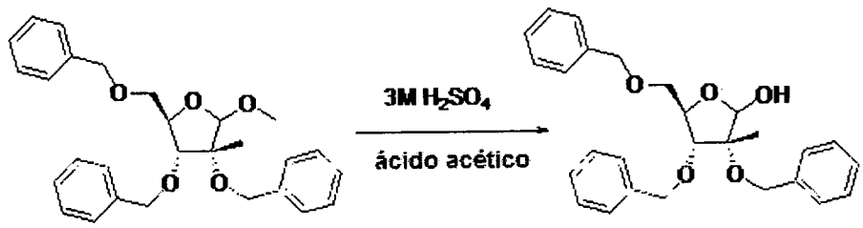
A una solución de **1b** (obtenida del paso anterior) en metanol (300 mL) se le agregó solución de metóxido de sodio 0.5 M en metanol (20 mL, 10 mmol), y se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida

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 ($M+Na^+$).



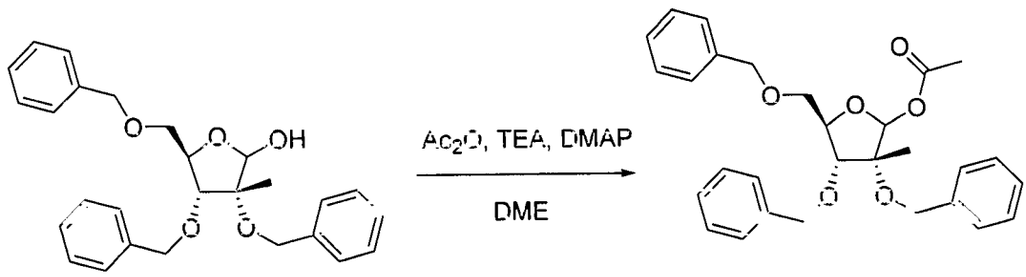
1c **1d**

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) sel 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 continupo a reflujo con agitación por 16 h. La mezcla fue entonces enfriada y dividida entre 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, $CDCl_3$): δ 7.3 (m, 15H), 4.5 - 4.9 (m, 7H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).



1d **1e**

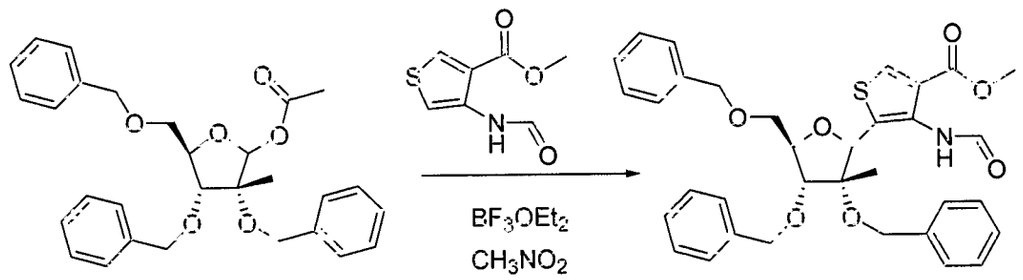
A una solución de **1d** (22.0 g, 49.0 mmol) en ácido acético (110 mL) se le agregó ácido sulfúrico ~ 3M (preparado mezclando 4.8 g de ácido sulfúrico concentrado con 24 mL de agua) y se agitó a 70 °C por 8 h. La mezcla fue concentrada hasta un volumen de ~20 mL, y se dividió entre etil acetato y NaOH 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 ($M + Na^+$).



1e **1f**

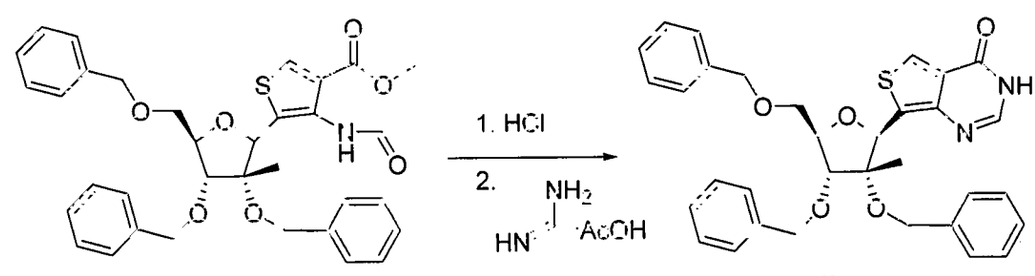
A una solución de **1e** (21.0 g, 48.4 mmol), DMAP (790 mg, 4.84 mmol) y trietilamina (21.0 mL, 145 mmol) en dimetoxietano (200 mL) se le agregó anhídrido acético (6.85 mL, 72.5 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante fue entonces agitada a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla fue concentrada

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^+).



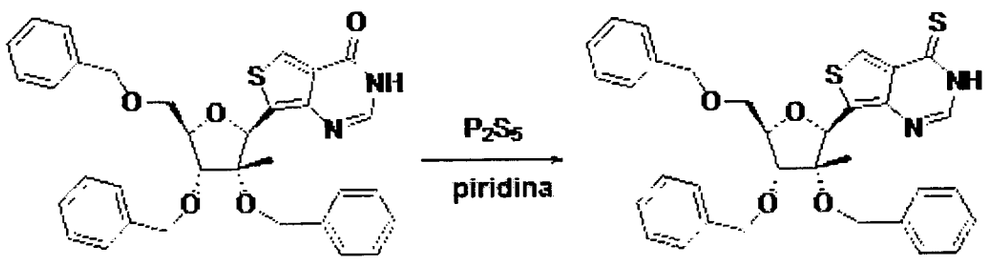
1f **1g**

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 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^+).



1g **1h**

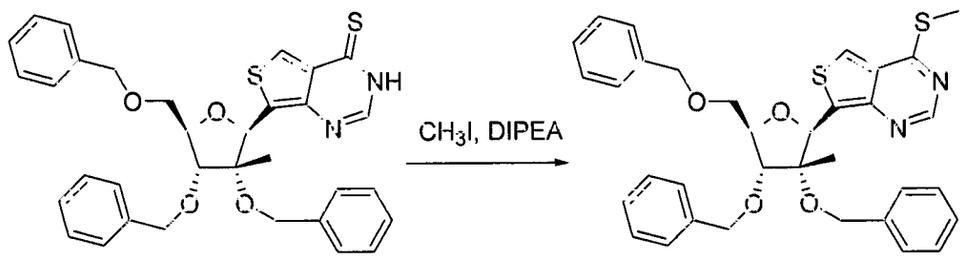
A una suspensión de **1g** (390 mg, 0.65 mmol) en metanol (26 mL) se le agregó por gotas HCl concentrado (4.5 mL) con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante fue concentrada *al vacío* y secada. El residuo fue entonces disuelto en etanol (20 mL). Se agregaron acetato de formamidina (680 mg, 6.5 mmol) y trietilamina (0.09 mL, 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, $CDCl_3$): 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, 4H), 4.39 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.77 (ABdq, 2H), 1.10 (s, 3H).



1h **1i**

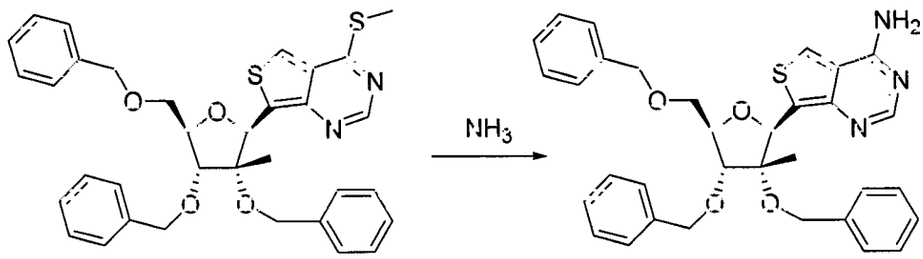
Una mezcla de **1h** (160 mg, 0.28 mmol) y P_2S_5 (137 mg, 0.31 mmol) en piridina (2 mL) se calentó hasta reflujo por 30 min. La mezcla resultante fue concentrada y tratada con hidróxido de amonio al 5% (25 mL). La mezcla se agitó por 30 min., y se extrajo con etil acetato. El extracto de etil acetato fue 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, $CDCl_3$): δ 8.40 (s, 1H),

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).



1i **1j**

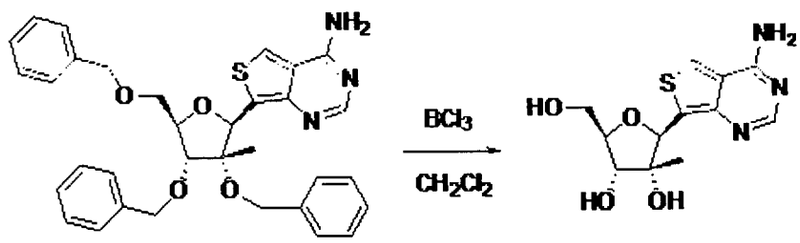
A una solución de **1i** (218 mg, 0.37 mmol) y diisopropiletilamina (0.13 mL, 0.75 mmol) en diclorometano (3 mL) se le agregó metil yoduro (0.035 mL, 0.56 mmol), y se agitó a temperatura ambiente por 3 días. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc / hexanos), produciendo **1j** como un sólido amarillo (221 mg, 99%). RMN ^{1}H (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).



1j **1k**

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

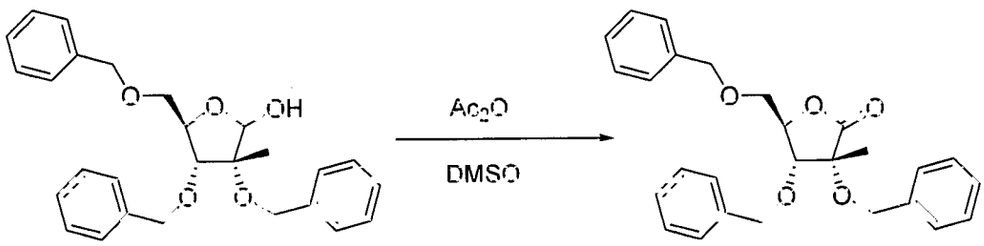
(EtOAc / hexanos), produciendo **1k** como un sólido amarillo brillante (54 mg, 66%). MS = 568.3 ($M + H^+$). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.30 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 15H), 6.18 (s, 1H), 5.55 (brs, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.64 (m, 4H), 4.43 (m, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.83 (ABdq, 2H), 1.09 (s, 3H).



1k **Compuesto 1**

A una solución enfriada (-78 °C) de **1k** (179 mg, 0.315 mmol) en diclorometano (6 mL) se el agregó solución 1.0M de BCl_3 en diclorometano (6 mL) y se agitó por 1 h a la misma temperatura. Entonces se agregó una 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 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, CD_3OD): δ 8.55 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.8-4.1 (m, 4H), 0.96 (s, 3H).

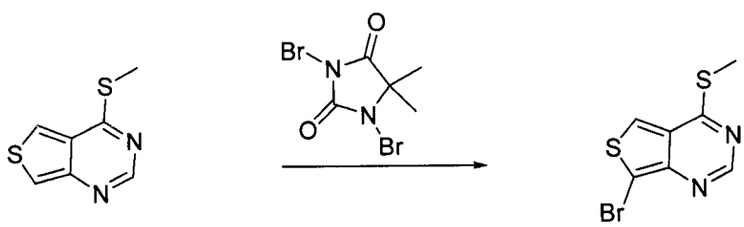
Compuesto 1m



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 $NaHCO_3$ 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 $MgSO_4$. 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, $CDCl_3$): 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).

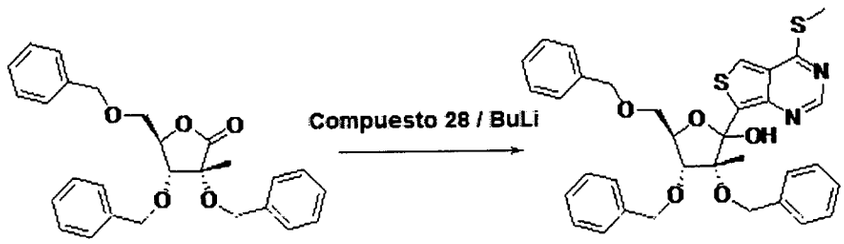
Compuesto 28: 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,4-d]pirimidina



27 **28**

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. Heterociclic 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 (~ -20 °C) y se dejó agitar por 15 min. Se agregó 1,3-dibromo-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 $Na_2S_2O_3$ 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 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 ($M + H^+$). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9.02 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

Compuesto 1n

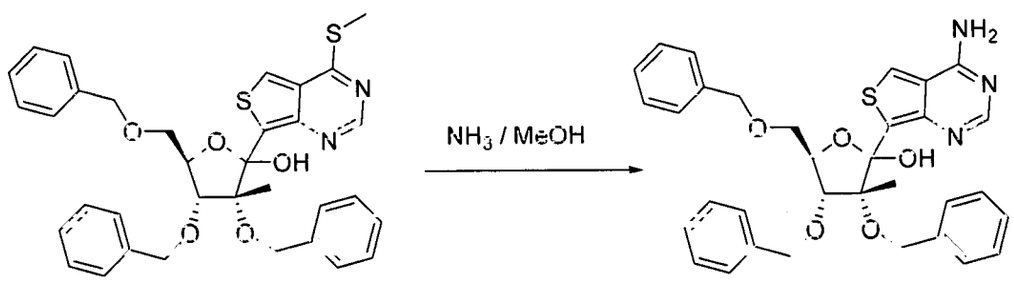


1m 1n

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 anteriomente, 2.0 g, 7.66 mmol) y THF anhidro (20 mL). El frasco fue colocado en un baño de hielo seco/acetona (-78 °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

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 NH_4Cl 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 $MgSO_4$. 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, CD_3OD): 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), 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

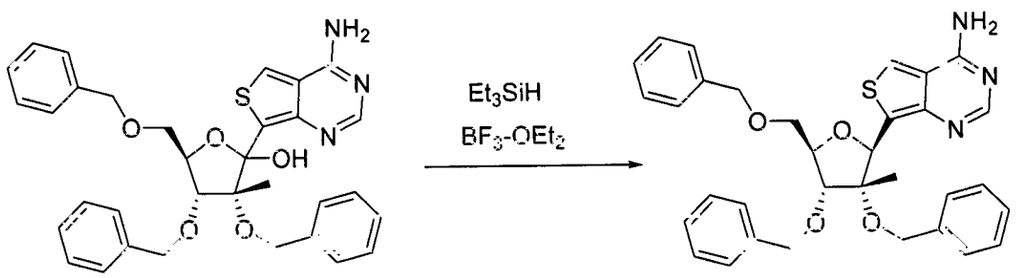


1n **1o**

A un frasco de fondo redondo, seco, purgado con argón se le agregaron 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 NH_3 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 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, $CDCl_3$): δ

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).

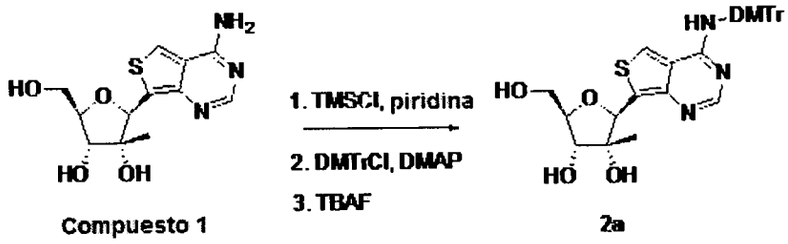
Síntesis Alternativa del Compuesto 1k



1o **1k**

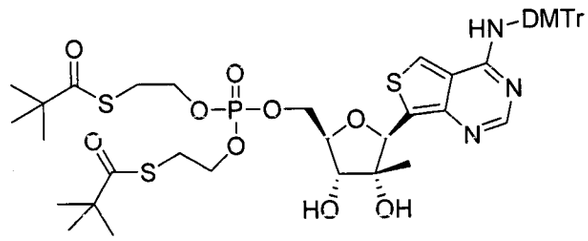
A una solución del compuesto **1o** (950 mg, 1.63 mmol) en diclorometano (13 mL) a -78 °C se le agregaron BF_3-OEt_2 (0.61 mL, 4.88 mmol) y Et_3SiH (0.78 mL, 4.88 mmol). La mezcla de reacción se tibió hasta 0 °C y se dejó agitar por 1.5 h. La reacción fue extinguida con bicarbonate de sodio acuoso saturado 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 ($M + H^+$). 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



Compuesto 1 **2a**

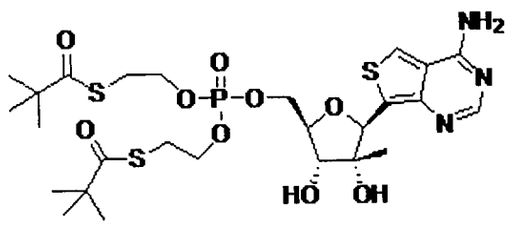
El Compuesto **1** (65 mg, 0.22 mmmol) se disolvió en piridina anhidra (2 mL) y se agregó clorotrimetilsilano (0.17 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Se agregó clorotrimetilsilano adicional (0.1 mL) y se agitó por 16 h. Se añadieron secuencilmente 4.4'-dimetoxitritil cloruro (112 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-d_6): 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).



2b

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

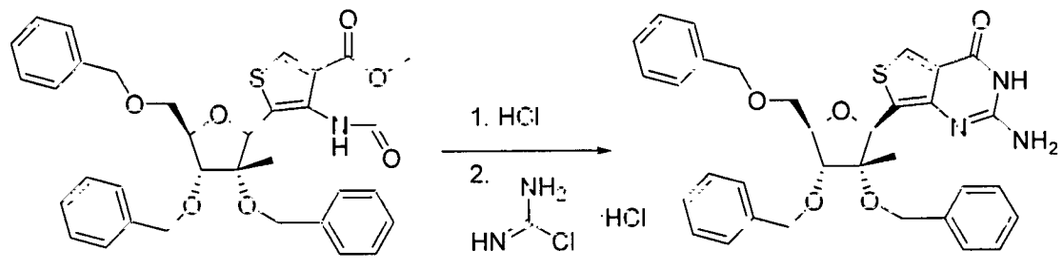
2-tioetil) *N,N*-diisopropilfosforamidita (29 mg, 0.064 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.*, **1995**, 3941) en acetonitrilo (0.2 mL) a 0 °C y se dejó tibiar hasta temperatura ambiente por 30 min. Después de agitación por 1.5 h, se agregaron 1*H*-tetrazol (7 mg) y bis(*S*-pivaloil-2-tioetil) *N,N*-diisopropilfosforamidita (15 mg) adicionales. La mezcla se 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 tibiar hasta temperatura ambiente por 30 min. Se agregaron sulfito de sodio acuoso (10%, 5 mL) y diclorometano (~20 mL) con agitación. La capa orgánica 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

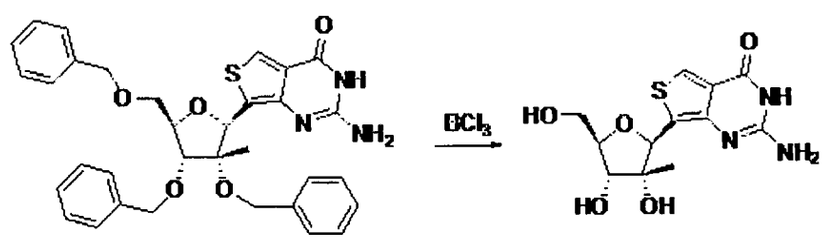
El Compuesto **2b** (32 mg, 0.033 mmol) se disolvió en ácido acético (1.6 mL) y agua (0.4 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue entonces agitada a 35 °C por 4 horas adicionales para completar la reacción. La mezcla fue concentrada y purificada mediante RP-HPLC (acetonitrilo / agua), produciendo el **Compuesto 2** como un sólido blanco (18 mg, 82%). MS = 666.0 ($M + H^+$). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 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).

Compuesto 3



1g **3a**

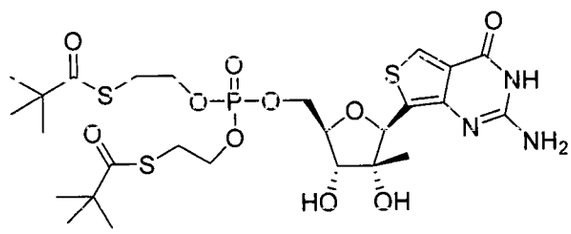
A una suspensión de **1g** (400 mg, 0.66 mmol) en metanol (26 mL) se le agregó por gotas HCl concentrado (4.5 mL) con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante fue concentrada concentrated *al vacío* y secada. El residuo fue entonces mezclado con metil sulfona (6 g) y clorhidrato de cloroamidina (113 mg, 0.99 mmol) en un vial de microondas, y se calentó a 150 °C por 1 h. Mientras se enfriaba hasta temperatura ambiente, la mezla 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 ($M + H^+$). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 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).



3a **Compuesto 3**

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, D_2O): δ 8.20 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.7-3.9 (m, 4H), 0.88 (s, 3H).

Compuesto 62



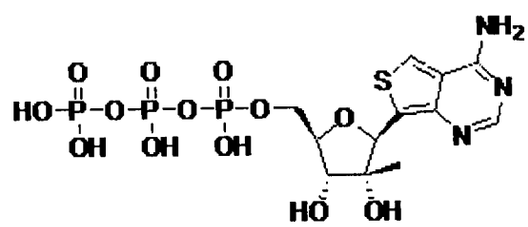
El **Compuesto 62** se preparó de la misma manera que el **Compuesto 2** partiendo de **Compuesto 3**. MS = 682.2 (M + H^+). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.36 (s, 1H), 7.4 (brs, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.11 (t, 4H), 1.16 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 0.88 (s, 3H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, DMSO-d_6): δ -1.58 (s).

Procedimiento general para la preparación de un trifosfato nucleósido:

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 $POCl_3$ (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 anañíticas tomando ~3 uL de la mezcla de reacción y diluyendolas con $Et_3NH_2CO_3$ 1.0 M (30-50 uL)). Entonces se agregó una solución de pirofosfato-Bu_3N (250 mg) y

Bu_3N (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 $Et_3NH_2CO_3$ 1.0 M (~5 mL). La mezcla resultante se agitó por 0.5-1 h adicionales mientras se tibiaba hasta temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada hasta sequedad, redisuelta en agua (4 mL), y purificada mediante HPLC de intercambio iónico. 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 $NaHCO_3$ (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 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.

Compuesto 4

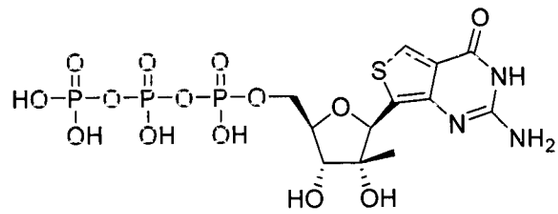


Compuesto 4

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

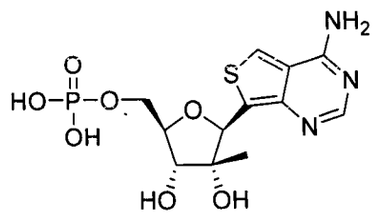
RMN ^1H (300 MHz, D_2O): δ 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.00-4.30 (m, 4H), 0.83 (s, 3H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): -5.7 (d, J = 20.2 Hz), -10.7 (d, *J* = 19.4 Hz), -21.6 (dd, *J* = 20.2, 19.4 Hz).

Compuesto 63



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 ($M - H^+$). 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, $N\underline{CH_2}$), 1.12 (m, $CH_2\underline{CH_3}$), 0.87 (s, 3H). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): -10.4 (d), -10.7 (d), -22.9 (t).

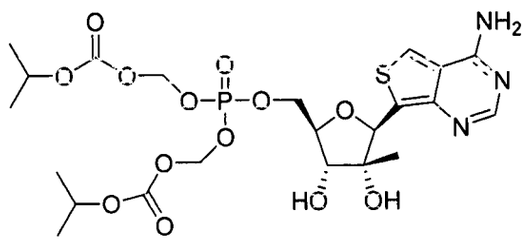
Compuesto 5



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 °C y se agregaron aproximadamente 0.075 mmol de oxicloruro de fósforo. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, la reacción es extinguida con aproximadamente 0.5 mL de bicarbonato de tetraetilamonio 1M y las

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



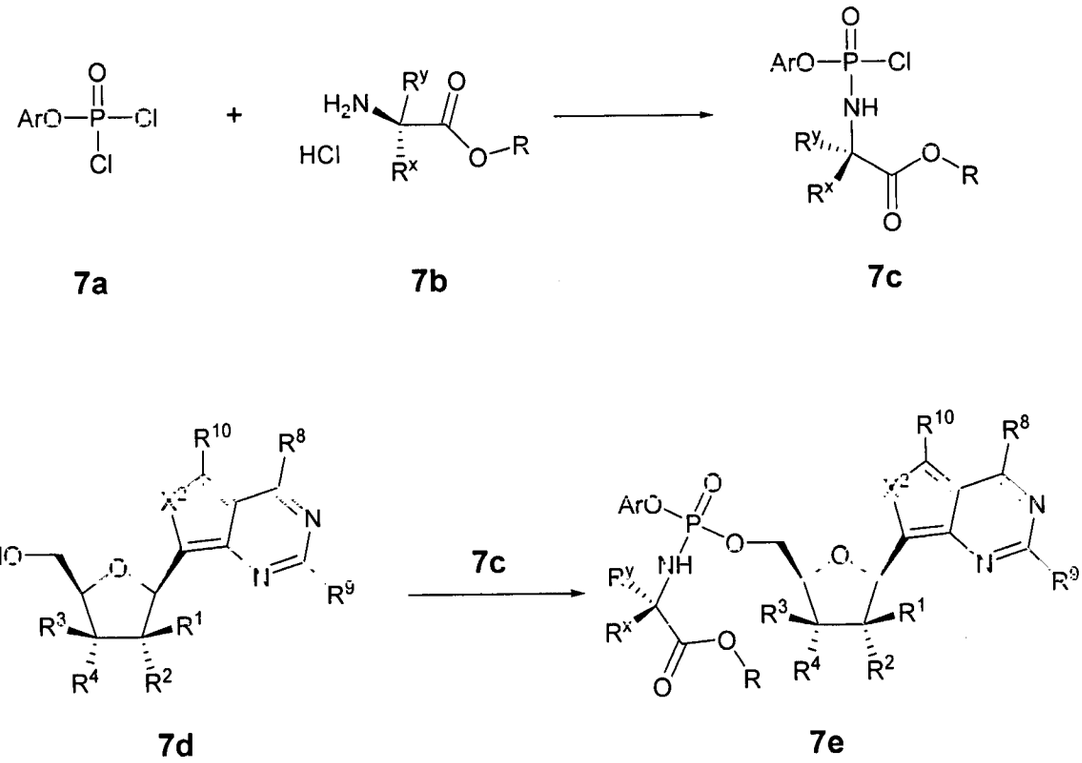
El **Compuesto 5** (aproximadamente 1.19 mmol) es secado sobre pentóxido de fósforo al vacío aproximadamente durante la noche. El material secado es suspendido en aproximadamente 4 mL de DMF anhidro y aproximadamente 4.92 mmol de DIPEA. Se agregaron aproximadamente 7.34 mmol de *iso*-propil clorometil carbonato (*Antiviral Chemistry & Chemotherapy* 8:557 (1997)) y la mezcla es calentada de aproximadamente 25 a aproximadamente 60 ^{0}C por cerca de 30 min a aproximadamente 24 horas. El calentamiento es removido por cerca de una a aproximadamente 48 horas y la reacción filtrada. El filtrado es diluido con agua, el **Compuesto 6** es dividido en CH_2Cl_2, la solución orgánica es secada y evaporada, y el residuo es purificado mediante HPLC de fase reversa para aislar el **Compuesto 6.**

Ejemplo 7

Profármacos de Mono Fosforamidato

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



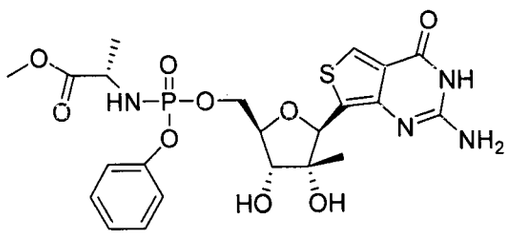
7a **7b** **7c**

7d **7e**

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 posteriors sin recristalización o cromatografía.

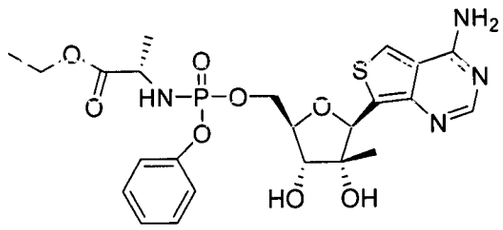
Ejemplso específicos, pero no limitantes de **7a**, **7b**, y **7c** se pueden encontrar en WO 2006/121820 que está aquí incorporada mediante referencia en su totalidad. Una base nucleoside **7d** reacciona con el fosforamidato **7c** en presencia de una base adecuada. Bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, imidazoles, piridinas tales como lutidina y DMAP, aminas tericarias 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



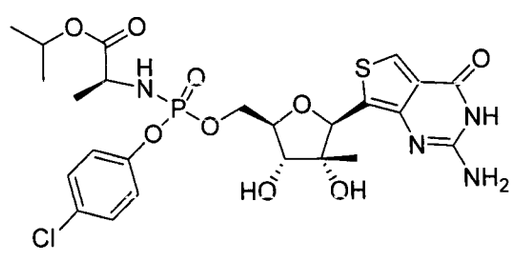
Aproximadamente 3.1 mmol de fenil metoxialaninil fosforocloridato (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1048–1052) en aproximadamente 3 mL de THF se agregan a una mezcla de aproximadamente 0.5 mmol del **Compuesto 3** y aproximadamente 3.8 mmol de N-metilimidazol en 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**.

Compuesto 64



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*-metil imidazol (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 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 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 diasteroisómeros. LC/MS = 551.2 ($M + H^+$). RMN ^{31}P (161.9 MHz, $CDCl_3$) 10.0

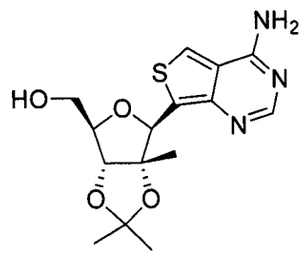
Compuesto 9



Aproximadamente 3.1 mmol de 4-clorofenil 2-propiloxialaninil fosforocloridato (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.*

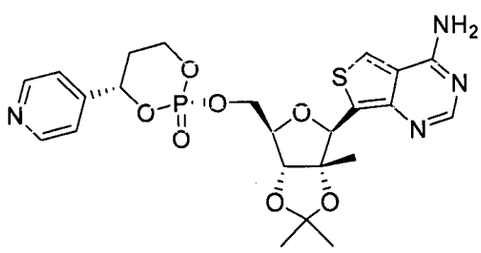
1993, *36*, 1048–1052) en aproximadamente 3 mL de THF son agregados a una mezcla de aproximadamente 0.5 mmol del **Compuesto 3** y aproximadamente 3.8 mmol de N-metilimidazol en aproximadamente 3 mL de THF o trimetilfosfato anhidro. La reacciónse agita por cerca de 24 horas y el solvente es removido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

Compuesto 10



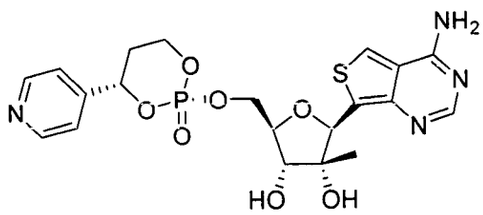
Una mezcla de aproximadamente 0.52 mmol del **Compuesto 1** y aproximadamente 12 mL de acetona seca, aproximadamente 0.7 mL de 2,2,-dimetoxipropano y aproximadamente 1.28 mmol de ácido di-*p*-nitrofenilfosfórico es agitada por cerca de 24 horas a aproximadamente siete días. La mezcla de reacción es neutralizada con aproximadamente 20 mL de $NaHCO_3$ 0.1 N y la acetona es evaporada. El material deseado es dividido en cloroformo, la solución de cloroformo es secada, y el solvente es evaporado. El **Compuesto 10** es purificado del residuo por medios convencionales.

Compuesto 11



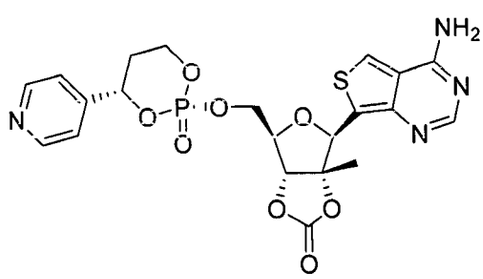
Una solución de aproximadamente 0.53 mmol del **Compuesto 10** en aproximadamente 5 mL de DMF es tratada con aproximadamente 1 mL de una solución 1M de cloruro de *t*-butilmagnesio en THF. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 5 horas, se agrega una solución de aproximadamente 0.65 mmol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

Compuesto 12



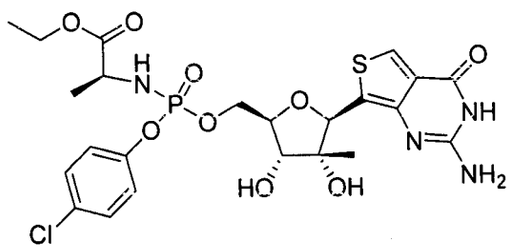
Una solución de aproximadamente 70% de ácido trifluoroacético acuoso es enfriada hasta 0 ^{0}C y es tratada con aproximadamente 0.32 mmol del **Compuesto 11** por cerca de una a 24 horas. La solución es concentrada y el residuo es purified mediante cromatografía para dar el **Compuesto 12**.

Compuesto 13



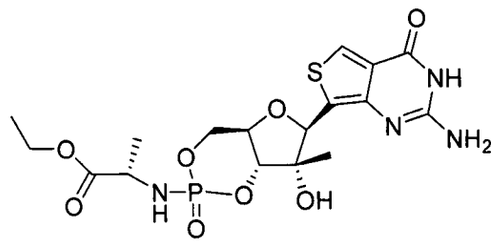
Una solución de aproximadamente 1.56 mmol del **Compuesto 12** en aproximadamente 15 mL de THF es tratada con aproximadamente 4.32 mmol de CDI. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, el solvente es evaporado y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto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

Compuesto 14



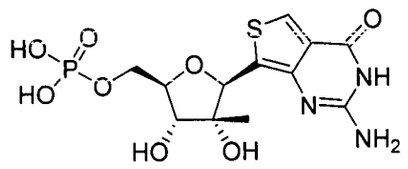
Aproximadamente 3.1 mmol de 4-clorofenil 2-etoxialaninil fosforocloridato (preparado de acuerdo con McGuigan et al, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1048–1052) en aproximadamente 3 mL de THF se agregan a una mezcla de aproximadamente 0.5 mmol del **Compuesto 3** y aproximadamente 3.8 mmol de N-metilimidazol 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 reverssa para dar el **Compuesto 14**.

Compuesto 15



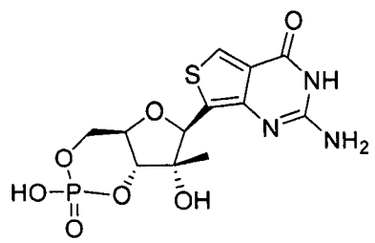
Una solución del **Compuesto 14** en DMSO es tratada con aproximadamente 3 equivalentes mol de *t*-butóxido de potasio por cerca de 15 min a 24 horas. Las reacciones son extinguidas con HCl 1N y el **Compuesto 15** es aislado mediante HPLC de fase reversa.

Compuesto 16



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

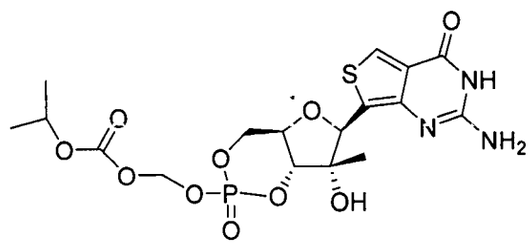
Compuesto 17



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

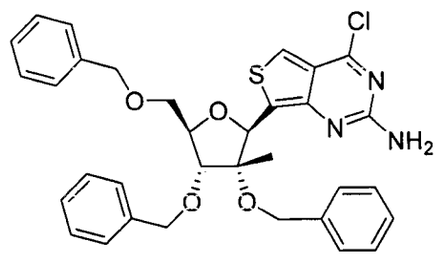
aproximadamente 24 horas. El **Compuesto 17 es** aislado mediante HPLC de intercambio iónico convencional y de fase reversa.

Compuesto 18



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 ^{0}C por cerca de 15 min a aproximadamente 24 horas. El solvente es removido al vacío y el residuo es purificado mediante HPLC para dar el **Compuesto 18**.

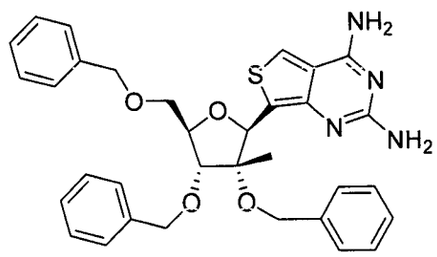
Compuesto 19



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 ^{0}C y es tratada con aproximadamente 5.1 mmol de oxicloruro de fósforo por cerca de 30 min a aproximadamente 24 horas. La reacción es entonces concentrada, es tratada

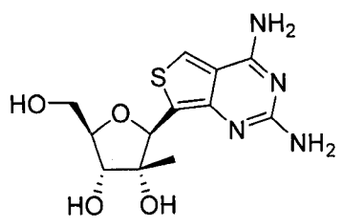
con agua fría, y es dividida en cloroformo. Los extractos son secados, el solvente es evaporado, y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 19**.

Compuesto 20



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.**

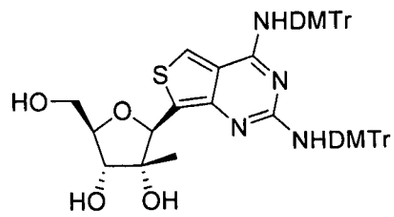
Compuesto 21



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 BCl_3 en diclorometano. Después de aproximadamente una a aproximadamente 24 horas, se adiciona una mezcla de piridina y metanol (1:2, 9 mL) para extinguir

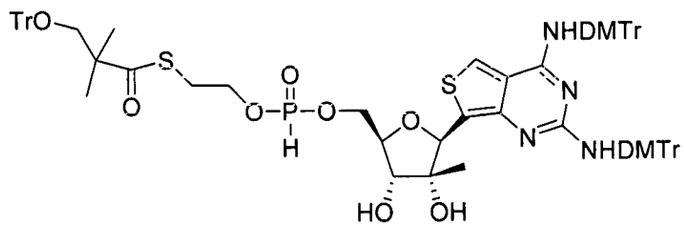
la reacción. La mezcla resultante es tibiada lentamente hasta temperatura ambiente y es concentrada. El residuo es suspendido en hidrpoxido de amonio al 27% (30 mL) y concentrado. El residuo es redisuelto en metanol (60 mL) y concentrado. El residuo es purificado mediante RP-HPLC para dar el **Compuesto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

Compuesto 22



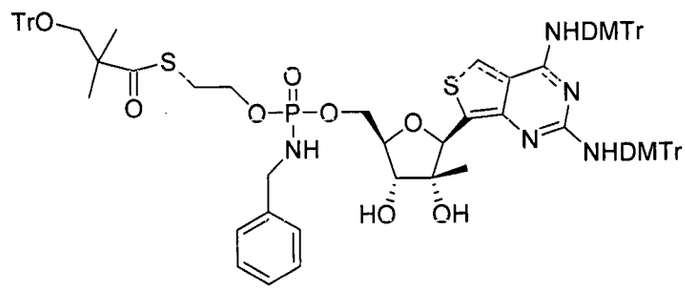
El Compuesto **21** (aproximadamente 0.22 mmmol) se disuelve en piridina anhidra (aproximadamente 2 mL) y se agrega clorotrimetilsilano (0.17 mL). La mezcla se agita de aproximadamente 0 a aproximadamente 25 ^{0}C por cerca de una a aproximadamente 24 horas. Se agrega clorotrimetilsilano adicional (aproximadamente 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.**

Compuesto 23



Una mezcla de aproximadamente 1.25 mmol del **Compuesto 22 y** aproximadamente 1.9 mmol de trietilamonio 2-(2,2-dimetil-3-(tritiloxi)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 ^{0}C y la solución se agita por cerca de 30 min a aproximadamente 24 horas. La reacción es doluida 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**.

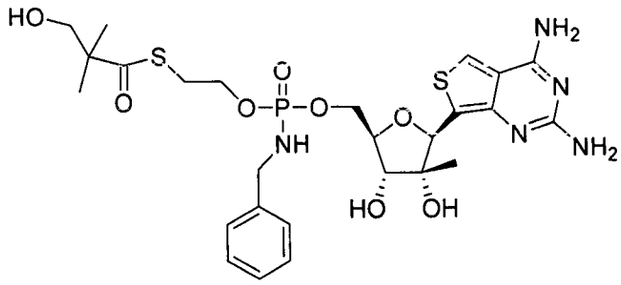
Compuesto 24



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

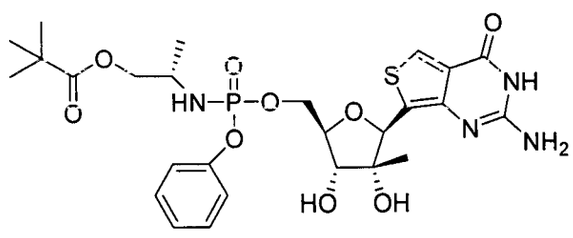
evaporado y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar el **Compuesto 24**.

Compuesto 25



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 ^{0}C por 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**.

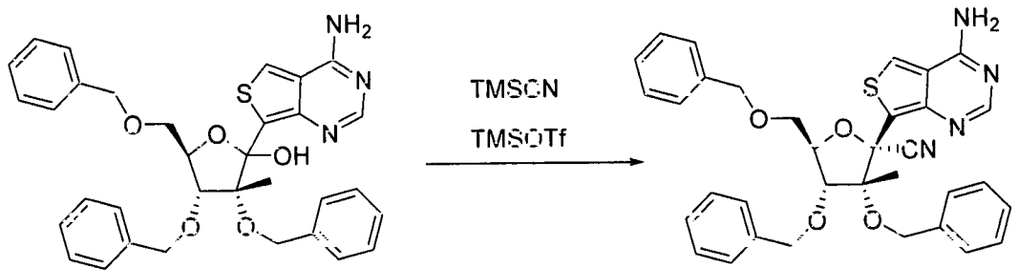
Compuesto 26



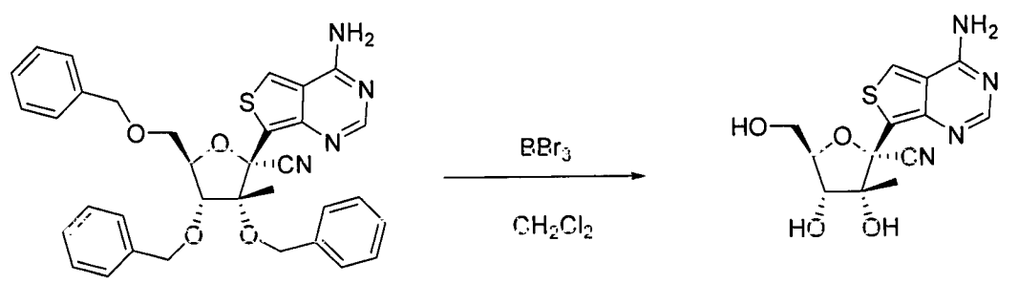
El **Compuesto 3** aproximadamente 90 mM en THF es enfriado a aproximadamente -78 ^{0}C y se agregan aproximadamente 2.2 a aproximadamente 4.4 equivalentes de cloruro de *t*-butilmagnesio

(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 pivaloato (WO2008085508) (1 M en THF, aproximadamente 2 equivalentes) dropwise. El enfriamiento es removido y la reacción se agita por cerca de una a 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



1o **29a**



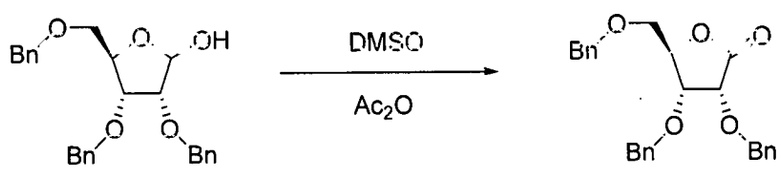
29a **29**

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

agitó a -15 °C por 1.5 h, y luego se tibió hasta 0 °C por 20 h adicionales. La reacción fue extinguida con bicarbonate de sodio acuoso saturado (75 mL) a 0 °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 hexanos-etil acetato (0 to 100 %), para dar el compuesto **29a** deseado como un solo estereoisómero 120 mg (29 %). MS = 593.2 ($M + H^+$).

A una solución del compuesto **29a** (120 mg, 0.20 mmol) en diclorometano (12 mL) a -78 °C se le agregó BBr_3 (5 mL, 1M en diclorometano). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 1 h. La reacción fue extinguida a -78 °C mediante adición inversa por gotas en un frasco de metanol (100 mL) a 0 °C. La mezcla se dejó tibiar 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 (8 %). LC/MS = 323.1 ($M + H^+$). 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).

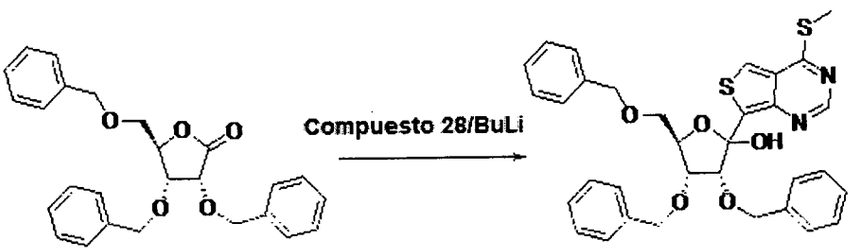
Compuesto 30



30a **30b**

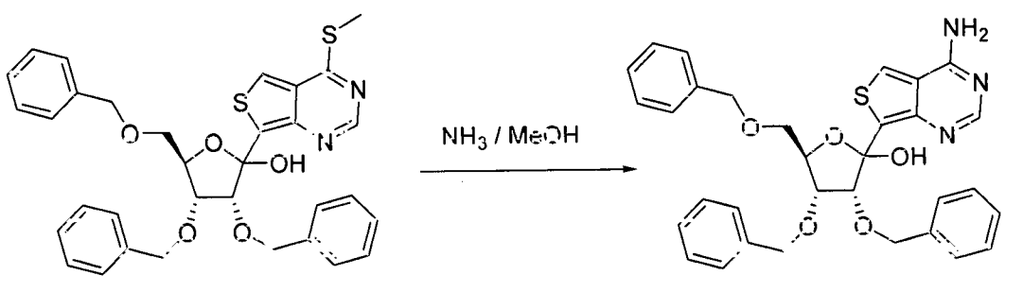
El Compuesto **30a** (preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 4605; 10.0 g, 23.8 mmol) se disolvió en DMSO anhidro (30 mL) y se colocó bajo nitrógeno. Se agregó anhídrido acético (20 mL), y la mezcla se agitó por 48 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción estaba completa según

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 gel de sílice. El producto final **30b** fue purificado mediante elución con 25% de EtOAc / hexanos; 96% de rencimiento. 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).



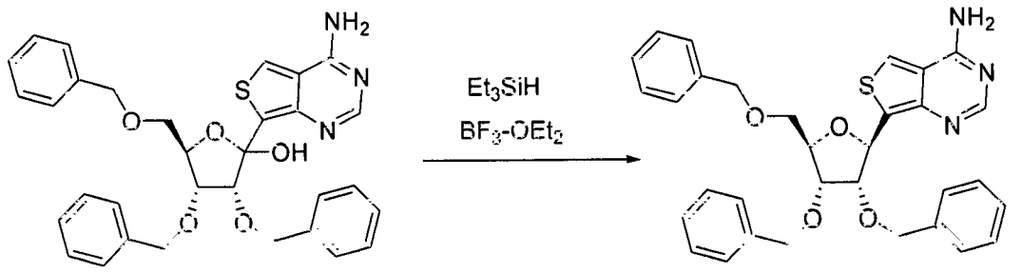
30b **30c**

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.



30c **30d**

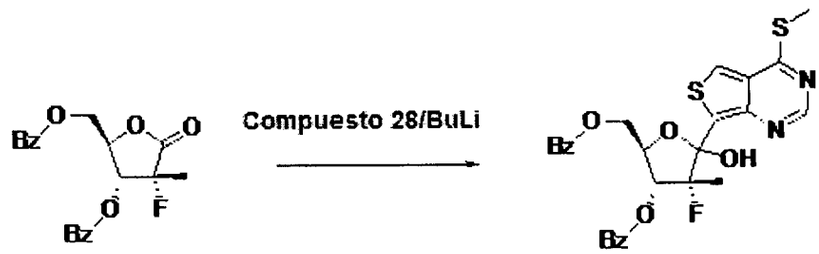
El **Compuesto 30d** se puede obtener de la misma manera que el **Compuesto 1o** sustituyendo el **Compuesto 30c** por el **Compuesto 1n** en la reacción.



30d **30**

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.

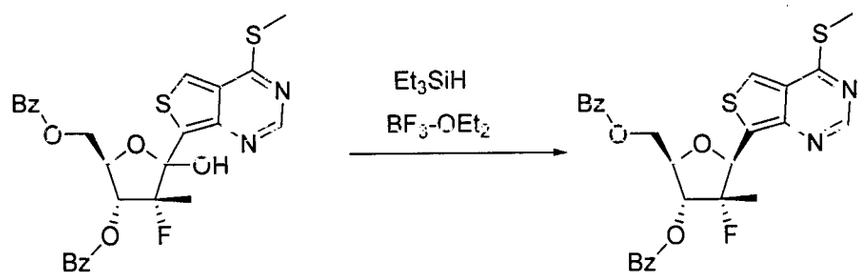
Compuesto 31



31a **31b**

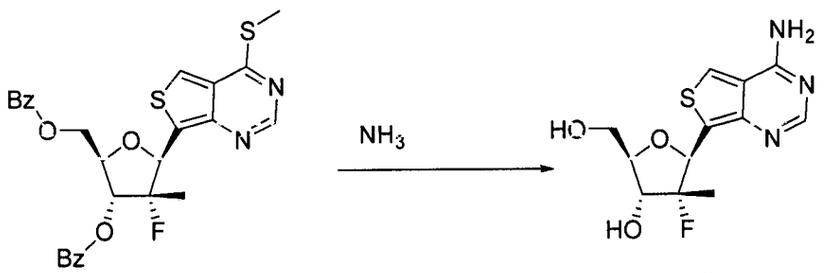
Una suspensión de 7-bromo-4-(metiltio)tieno[3,4-d]pirimidina (**28**) (aproximadamente 10 mmol) en THF (aproximadamente 20 mL) es enfriada a aproximadamente -78 °C y se agrega por gotas una solución de BuLi (aproximadamente 11 mmol) en hexanos. La mezcla se agita por cerca de 30 min., a aproximadamente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

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 extractoorgánico es concentrado *al vacío* y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar **31b**.



31b **31c**

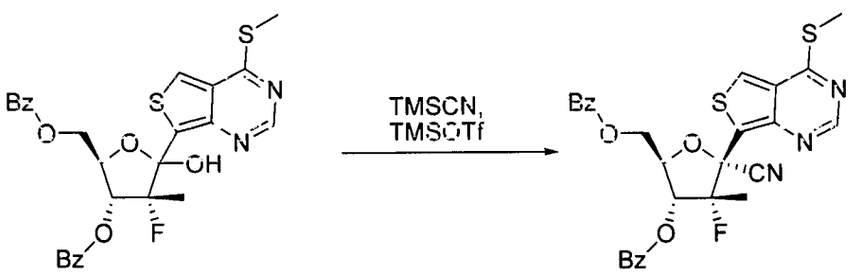
Una solución de **31b** (aproximadamente 1.40 mmol) en diclorometano (aproximadamente 20 mL) es tratada con trifluoruro de boro éterato (aproximadamente 2 mL) y trietilsilano (aproximadamente 2 mL), y se agita a aproximadamente temperatura ambiente por cerca de 1h a aproximadamente 24h. Se agregan trifluoruro de boro eterato y trietilsilano adicionales para completer la reducción. La mezcla se diluye con diclorometano y bicarbonato 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**.



31c **31**

El Compuesto **31c** (aproximadamente 1.12 mmol) es colocado en un reactor bomba en acero que es cargado con aminíaco 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**.

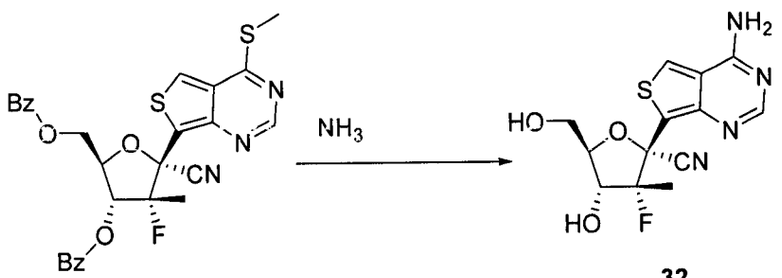
Compuesto 32



31b **32b**

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

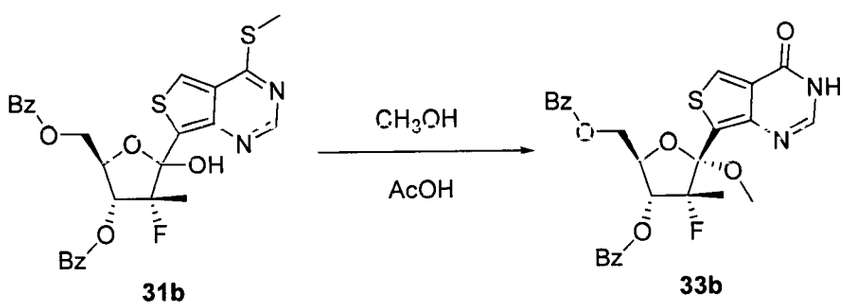
mL) a aproximadamente 0 a aproximadamente 25 °C es tratada con TMSOTf (aproximadamente 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a aproximadamente temperatura ambiente por 1 h, luego a aproximadamente 65 °C por cerca de 3 días. La reacción es extinguida con $NaHCO_3$ saturado y diluida con CH_3CO_2Et. La fase orgánica es separada, lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada. El residuo es purificado mediante cromatografía para dar **32b.**



32b **32**

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

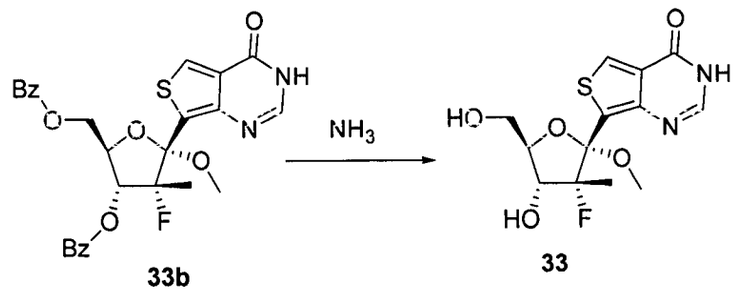
Compuesto 33



31b **33b**

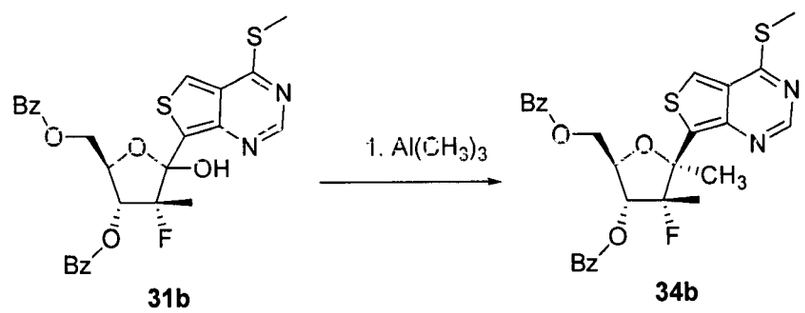
El Compuesto 31b (aproximadamente 0.04 mmol) y MeOH anhidro (aproximadamente 5 mL) es tratado con ácido acético (aproximadamente 5 mL)

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**.



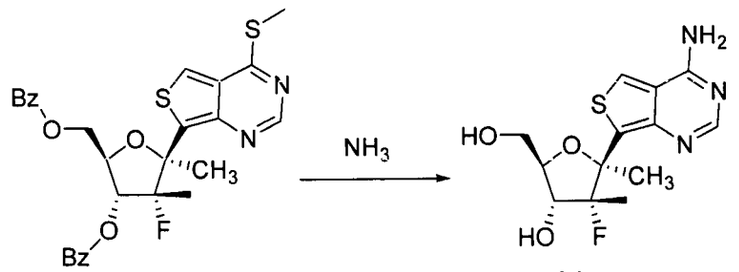
El Compuesto **33** es preparado a partir de **33b** mediante el mismo procedimiento que se usa para convertir **31c** a **31**.

Compuesto 34



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 (~ -78 °C) y la solución se agita por cerca de 10 min. Se añade por gotas BF_3-Et_2O (aproximadamente 0.10 mL) y la reacción se agita por cerca de 10 min. Entonces se adiciona $AlMe_3$ (aproximadamente 1.16 mmol,

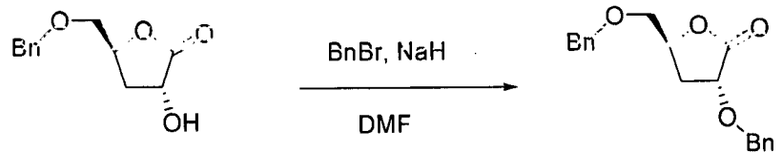
2.0 M en tolueno). Después de unos pocos minutos, el baño de hielo seco/acetona es removido y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 4h a aproximadamente 4d. Se añade una solución de piridina (aproximadamente 2 mL) en MeOH (aproximadamente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



34b **34**

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

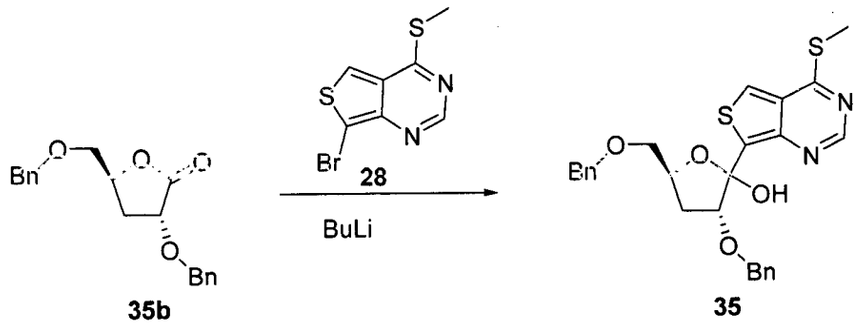
Compuesto 35



35a **35b**

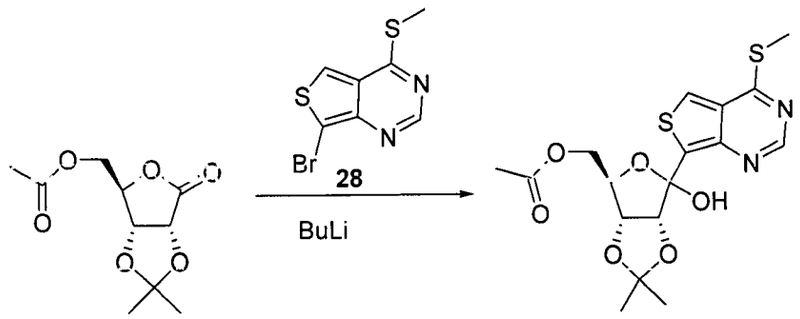
A una suspensión de hidruro de sodio (aproximadamente 60% de suspensión en aceite, aproximadamente 10 mmol) en DMF (aproximadamente 20 mL) se le agrega por gotas una solución de **35a** (preparado de acuerdo con

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 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**.



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. 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 es concentrado *al vacío* y el residuo es purificado mediante cromatografía para dar **35**.

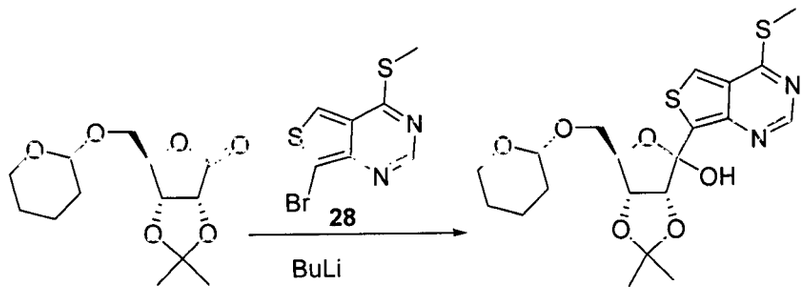
Compuesto 36



36a **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.

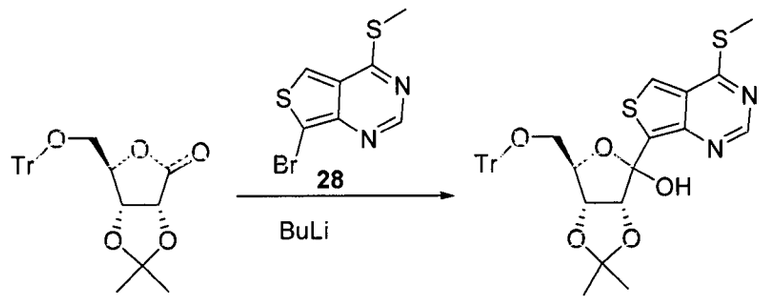
Compuesto 37



37a **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.

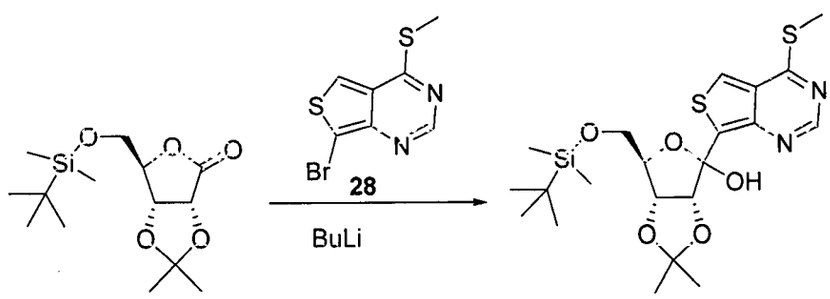
Compuesto 38



38a **38**

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.

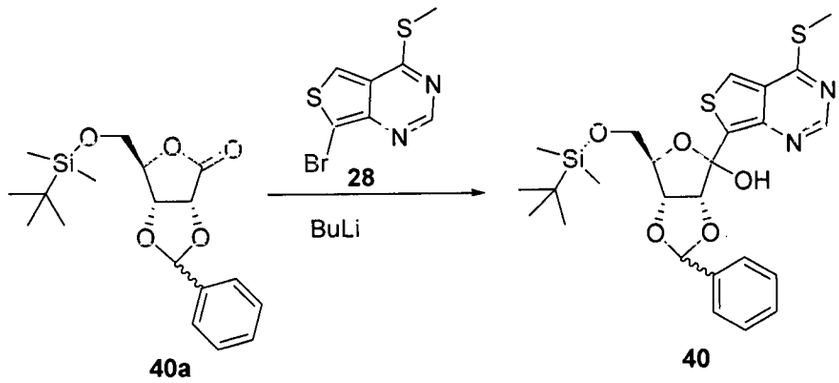
Compuesto 39



39a **39**

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

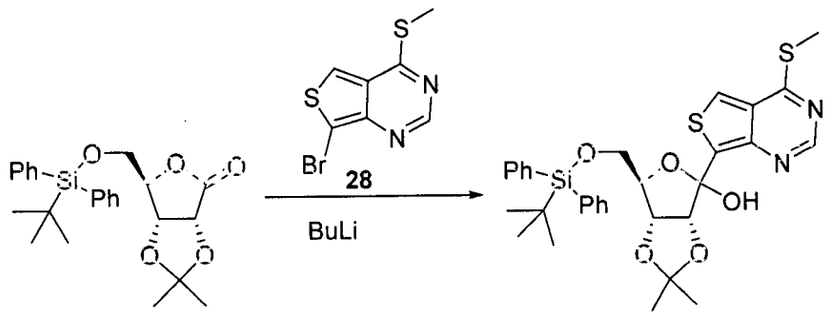
Compuesto 40



40a **40**

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.

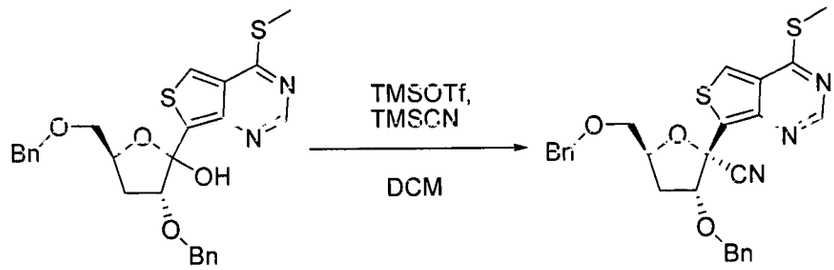
Compuesto 41



41a **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.

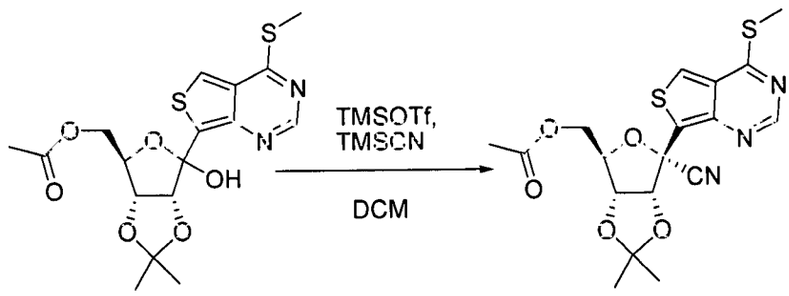
Compuesto 42



35 **42**

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 sinterizar el **Compuesto 29a** a partir del **Compuesto 1o** sustituyendo **35** por **1o**.

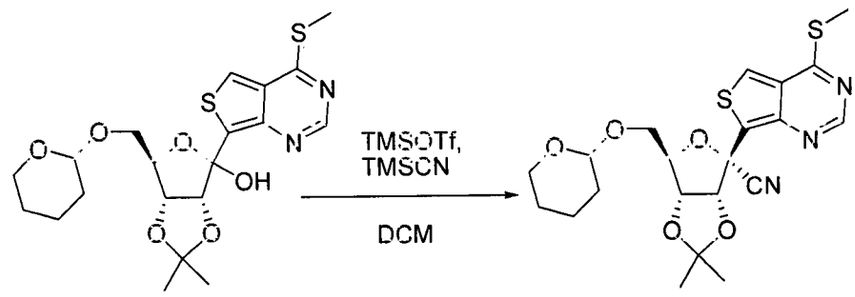
Compuesto 43



36 **43**

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**.

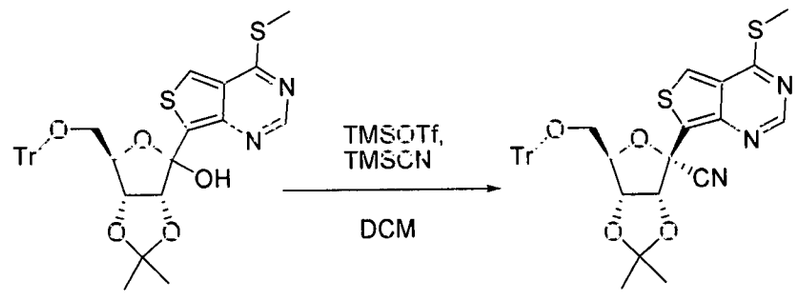
Compuesto 44



37 **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**.

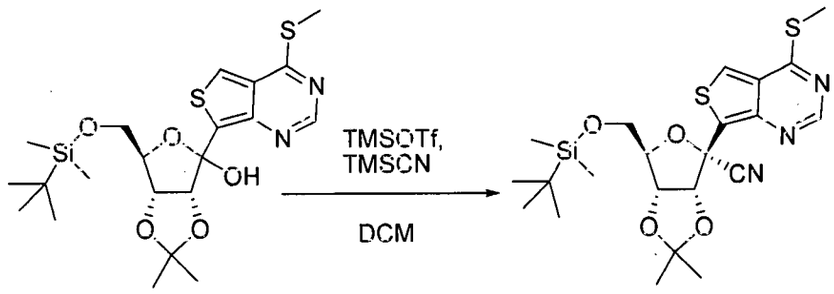
Compuesto 45



38 **45**

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**.

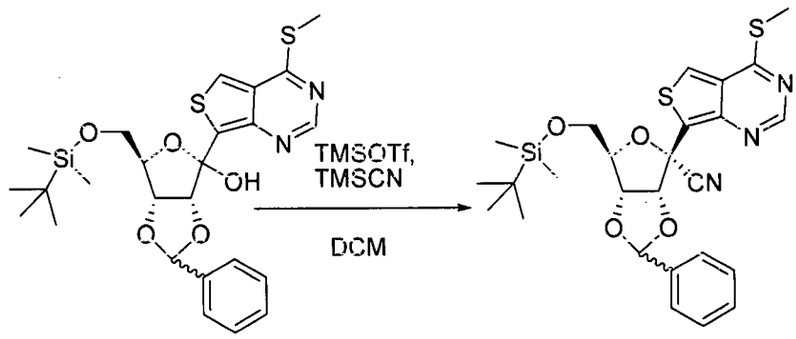
Compuesto 46



39 **46**

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**.

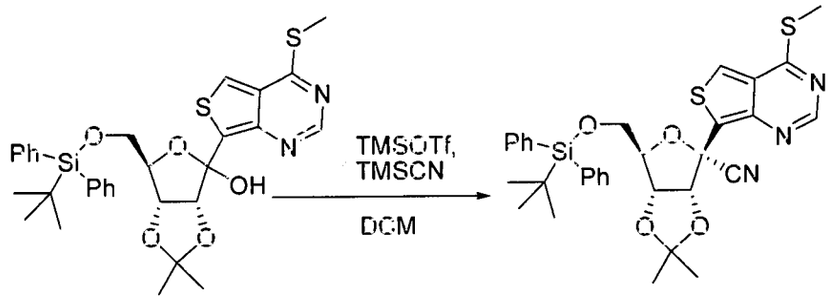
Compuesto 47



40 **47**

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** for **1o**.

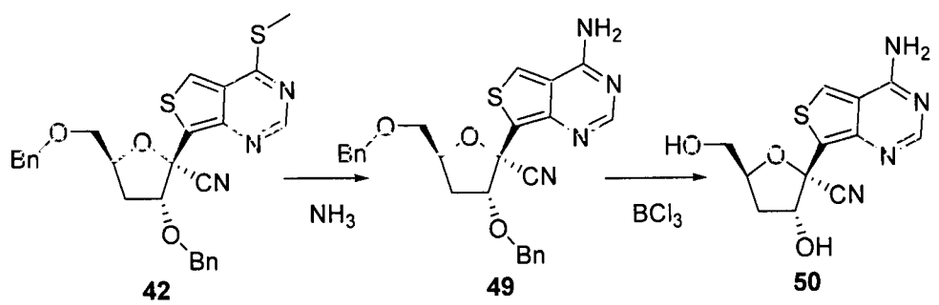
Compuesto 48



41 **48**

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**.

Compuesto 50



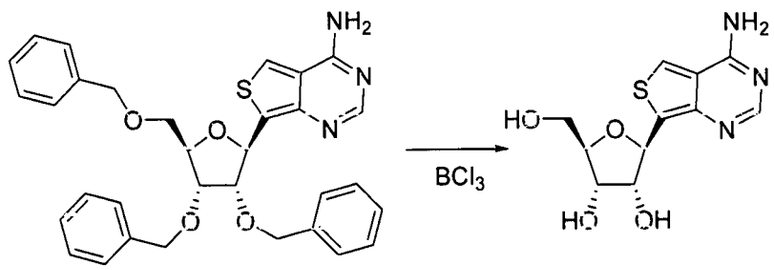
42 **49** **50**

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 BCl_3 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 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 50**.

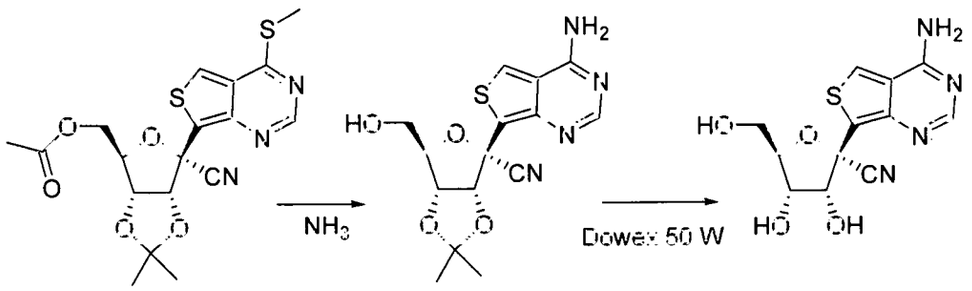
Compuesto 51



30 **51**

Una solución de **30** (aproximadamente 0.315 mmol) en diclorometano (aproximadamente 6 mL) es enfriada a aproximadamente -78 °C y se agrega una solución 1.0 M de BCl_3 en diclorometano (aproximadamente 4 mL). The 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 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**.

Compuesto 53

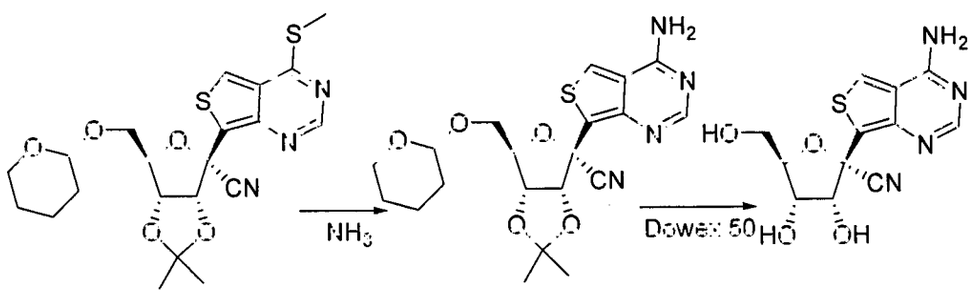


43 **52** **53**

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**.

Una mezcla de **52** (aproximadamente 0.1 mmol) y H_2O (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

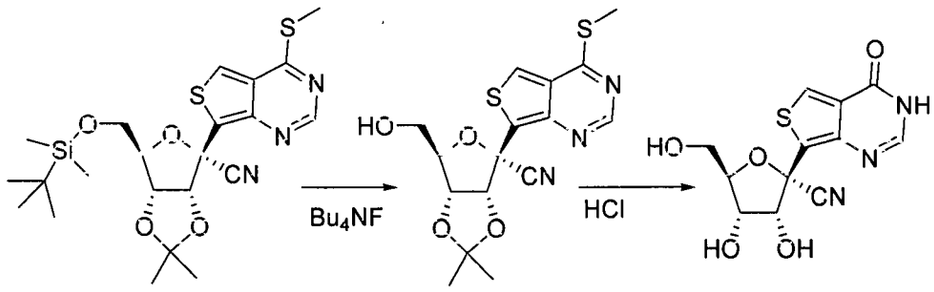
Síntesis Alternativa del Compuesto 53.



44 **54** **53**

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.**

Compuesto 56

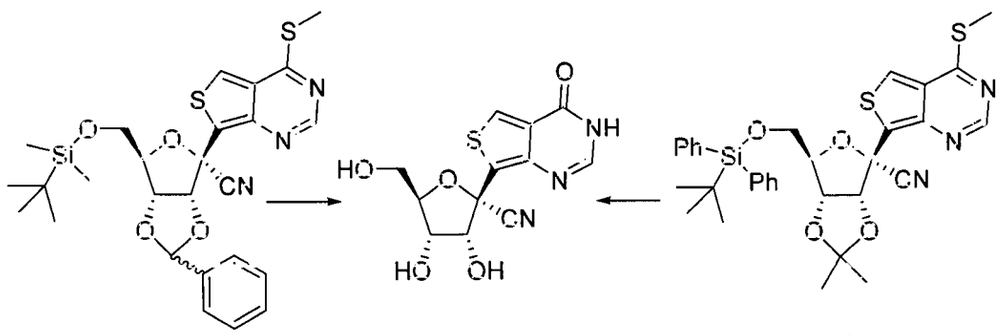


46 **55** **56**

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 cerca de 30 min a aproximadamente 24 h. La solución es concentrada y el **Compuesto 55 es** asilada mediante cromatografía.

Una mezcla de **55** (aproximadamente 0.1 mmol) y metanol acuoso (aproximadamente 1 mL) es tratada con HCl aproximadamente 0.1 a 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**.

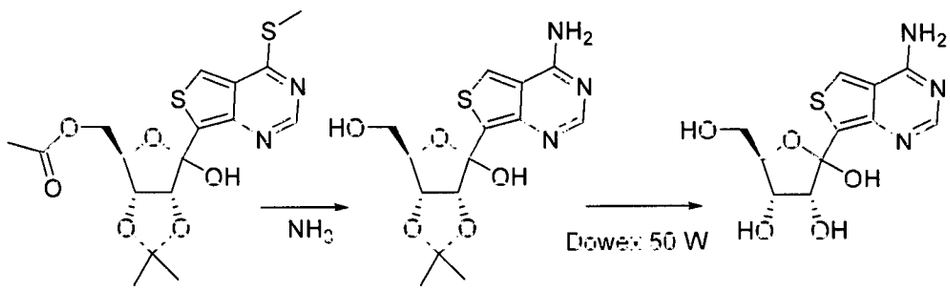
Síntesis Alternativa del Compuesto 56



47 56 48

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

Compuesto 58



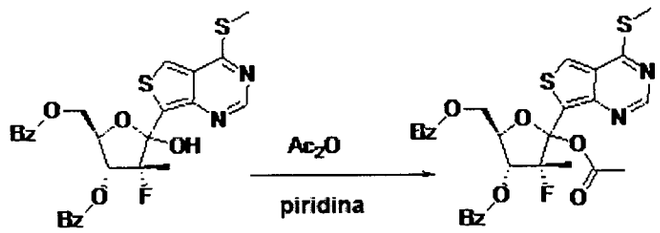
36 57 58

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 H_2O (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 58**.

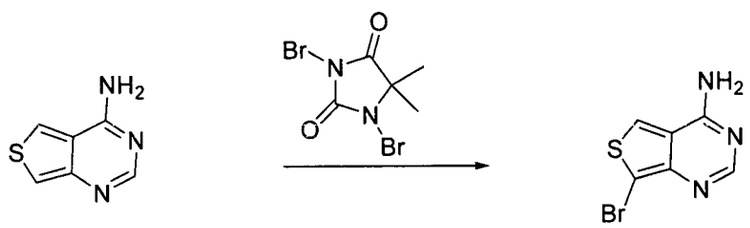
Compuesto 59



31b **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. Desués 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**.

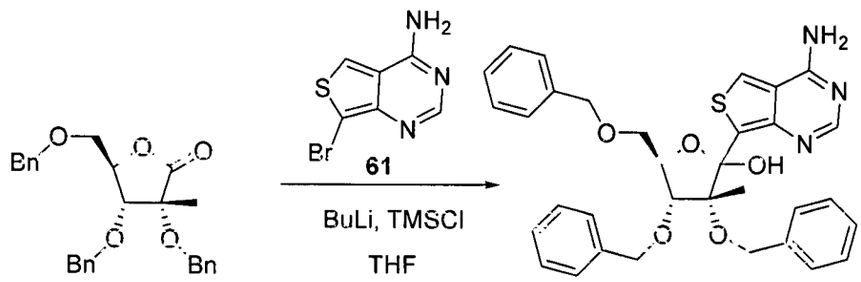
Compuesto 61



60 **61**

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

Síntesis Alternativa del Compuesto 1o



1m **1o**

Alternativa 1

A un frasco de fondo redondo, seco, purgado con argón (100 mL) se le agrega el **Compuesto 61** (aproximadamente 1.10 mmol) y THF anhidro (aproximadamente 1.5 mL). Entonces se añade TMSCl (276 µL, aproximadamente 2.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita por cerca de 1 a aproximadamente 24 h. El frasco es colocado en un baño de hielo seco/acetona (~ -78 °C) y se agregó BuLi (aproximadamente 4.0 mmol, 1.6 M en hexanos) por gotas. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h, una solución de **1m** (aproximadamente 1.0 mmol) en THF es enfriada hasta 0 °C y luego se agrega al frasco de reacción por gotas. Después de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 h de agitación a aproximadamente -78 °C, el frasco es tibiado a aproximadamente 0 °C y se agrega NH_4Cl sat. (aproximadamente 5 mL) para extinguir la reacción. Los orgánicos se extraen usando EtOAc (3 x 10 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**.

Alternativa 2

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 aggrega por gotas BuLi (aproximadamente 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 °C. Se agrega NH_4Cl 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**.

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 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 tibiar hasta temperatura 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 agrega una solución de **1m** (aproximadamente 12 mmol). La mezcla resultante se deja tibiar hasta temperatura ambiente. La reacción es extinguida con metanol y **1o** es asilado como se describió anteriormente.

Alternativa 4

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 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 se de de aproximadamente 30 min. a aproximadamente 2 h, se agrega BuLi adicional (aproximadamente 1.5 mL). Después de aproximadamente 30 min. a 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 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**.

Actvidad 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.

Dentro del contexto de la invención las miestras sospechosas de contener un virus incluyen materiales naturales o sintéticos tales como organismos vivientes; 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 sera 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 vivientes tales como humanos, y materiales sintéticos tales como cultivos celulares.

Si se desea, la actividad de anti-virus de un compuesto de la invención después de la apalicación 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 viviente.

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.

Ensayo de Inmunodetección de Flavivirus basado en Células

Células BHK21 o A549 son tripsinizadas, contadas y diluidas hasta $2x10^5$ 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. $2x10^4$ células son dispensadas en una placa de cultivo de tejido clara de 96 pozos, y colocadas a 37° C, 5% de CO_2 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 CO_2 por otras 48 horas. Las células son lavadas una vez con PBS y fijadas con metanol frío por 10 min. 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 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

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 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 EC_{50} es calculado mediante análisis de regresión no lineal. Se 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 enfefalitis japonesa virus, las células BHK21 son tripsinizadas y diluidas hasta una concentración de 4 x 10^5 células/mL en medio RPMI-1640 complementado con 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 x 10^5 células/mL en medio DMEM complementado con 5% de FBS y 1% de penicilina/estreptomicina. 50 microlitros de suspensión celular (2 x 10^4 células) son dispensados por pozo en una placa basada en polímero PTI óptico de 96 pozos (Nunc). Las células son cultivadas durante la noche en medio de cultivo a 37° C, 5% de CO_2, y luego infectadas con virus dle 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 diferenctes concentraciones de compuestos de prueba. Las placas que contienen el virus y los compuestos son incubados adicionalmente a 37°C, 5% de CO_2 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 lísis celular. Las placas son incubadas a temperatura ambiente por 10 minutos para estabilizar la señal luminescente. La lectura limunescente es registrada usando un lector de placa.

Se puede usar un control positivo tal como N-nonil-deoxinojirimicina.

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, Hll, 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 lfuido 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 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-tetrahidro-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 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 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 e describe en Schul. Los niveles de proteína NS1 son analizados usando un kit Platelia™ (BioRad Laboratories). Un efecto anti-viral es indicado por una 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.

Determinación del IC_{50} del VHC

Protocolo de Ensayo: Se usó enzima polimerasa mutante ya sea tipo salvaje o 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 polimerasa NS5b (40 µL) fue ensamblado agregando agregando 28 µL de mezcla de polimerasa (concentración final: Tris-HCl 50 mM a pH 7.5, KCL 10 mM, $MgCl_2$ 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 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 $NaHPO_4$ 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.

Preferiblemente, los compuestos aquí descritos inhibieron la polimerasa NS5b con un IC_{50} 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.

Tabla 30. IC_{50} representativos para los ejemplos de la invención.

Compuesto No.	IC_{50}, µM
4	0.37
63	0.27

Determinación del EC_{50} del VHC

Se sembraron células de replicón en placas de 96 pozos a una densidad de 8 x 10^3 células por pozo en 100 µL de medio de cultivo, excluyendo Geneticina. El compuesto se diluyó serialmente en DMSO al 100% y luego se agregó a las células a una dilución 1:200, logrando una concentración final de 0.5% de DMSO y un volumen total de 200 µL. 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, se agregaron 100 µL 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 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 31 siguiente.

Tabla 31. EC_{50} Representativos para los ejemplos de la invención.

Compuesto No.	EC_{50}, µM
1	90
2	6.1
62	24
64	2.9

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

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.

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 µl de medio por pozo) y agregar varias concentraciones del compuesto evaluado en triplicado (100 µl/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 amortigudad de fosfato pH 7.4. Calentar la solución en un baño con agua a 55°C por 5 min. Agregar 50 µl de metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución XTT.
5. Remover 100 µl de medio de cada pozo sobre la placa de ensayo y agregar 100 µl de la solución de sustrato XTT por pozo. Incubar a 37 °C por 45 a 60 min en un incubador de CO_2.
6. Agregar 20 µl 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%

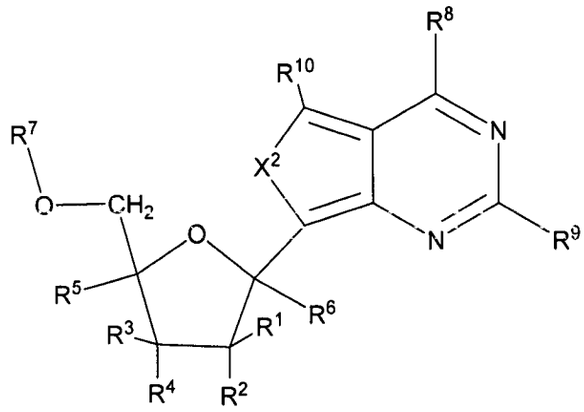
de inhibición del crecimiento celular. Considerar que la absorbancia es directamente proporcional al crecimiento celular.

Todas las publicaciones, patentes, y documentos de patente aquí citados están incorporados mediante referencia aquí, como si se incorporaran individualmente mediante referencia.

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.

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de Formula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo;

en donde:

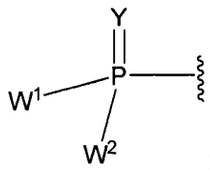
cada R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 o R^6 es independientemente H, OR^a, $N(R^a)_2$, N_3, CN, NO_2, $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1–C_8), carbociclilalquilo (C_4–C_8), alquilo (C_1–C_8) sustituido, alquenilo (C_2–C_8), alquenilo (C_2–C_8) sustituido, alquinilo (C_2–C_8), alqunilo (C_2–C_8) sustituido, o arilalquilo (C_1-C_8) o cualesquiera dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 o R^6 sobre átomos de carbono adyacentes son juntos–O(CO)O-;

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquio (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4–C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$,

$-S(O)_2(OR^{11})$, o $-SO_2N(R^{11})_2$;

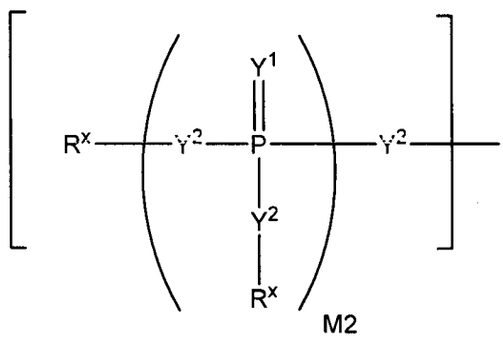
R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2N(R^{11})_2$, o



;

cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, o $N-NR_2$;

W^1 y W^2, cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; o 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 la Formula Ia:



M2

Formula Ia

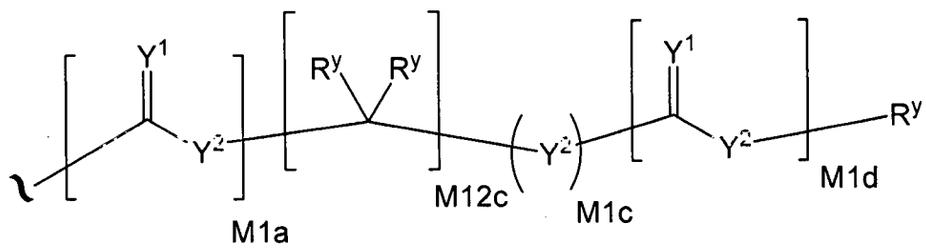
en donde:

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;

M2 es 0, 1 o 2;

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



;

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, 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, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, –CN, $–N_3$, $–NO_2$, –OR, 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;

cada R 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}, o heterociclilo C_2–C_{20} sustituido;

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;

cada X^2 es independientemente O, S, S(O), o $S(O)_2$;

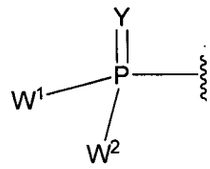
cada R^8, R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3, NO, NO_2, CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11}, OR^{11} o SR^{11};

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), 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) o arilalquilo(C_1-C_8); 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 heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S- o $–NR^a$-; y

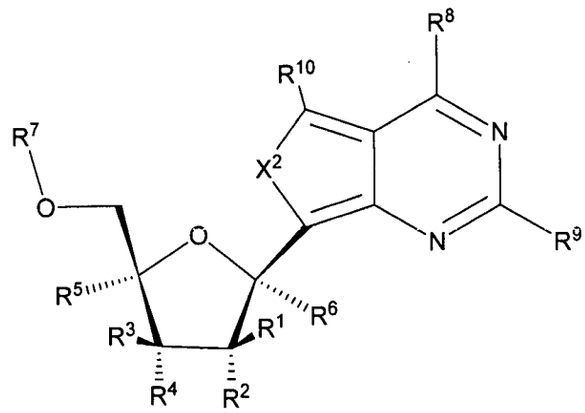
en donde cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) de cada R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, CN, N_3, $N(R^a)_2$ o OR^a; y en donde uno o más de los átomos de carbono no terminales of cada dicho alquilo (C_1-C_8) puede estar ocpionalmente reemplazado con -O-, -S- o $–NR^a$-;

siempre que cuando X^2 es S, cada uno de R^9 y R^{10} es H y R^8 es NH_2, OH, SH, o SCH_3, entonces el último de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 o R^6 es $N(R^a)_2$, N_3,

CN, NO_2, $S(O)_nR^3$, halógeno, 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) o R^7 es $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)N(R^{11})_2$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2N(R^{11})_2$, o



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



Formula II

en donde cada Y y Y^1 son O.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde X^2 es S y R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11}.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^6 es H, OR^a, N_3, halógeno, CN, metilo, hidroximetilo, metilo sustituido, etenilo, etenilo sustituido, etinilo, o etinilo sustituido.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde R^2 es F o OR^a.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde R^4 es OR^a y R^3 es H.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde R^1 es CH_3.

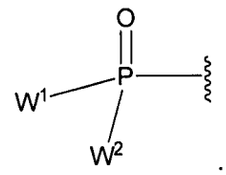
8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde R^6 es CN o OR^a.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde R^6 es H.

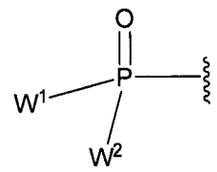
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde R^8 es OH o NH_2.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en donde R^9 es H o $NR^{11}R^{12}$.

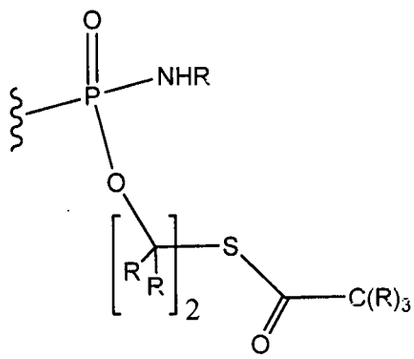
12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en donde R^7 es H o



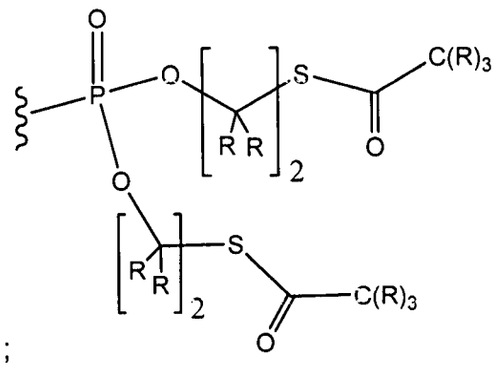
13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en donde



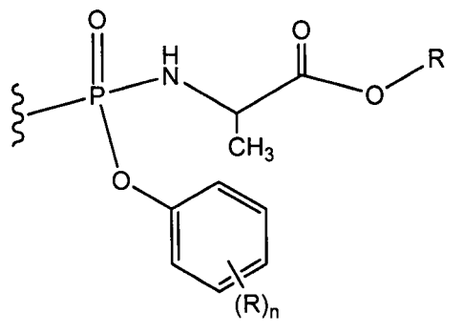
se selecciona de



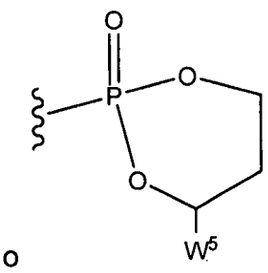
;



;

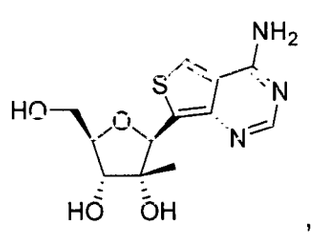
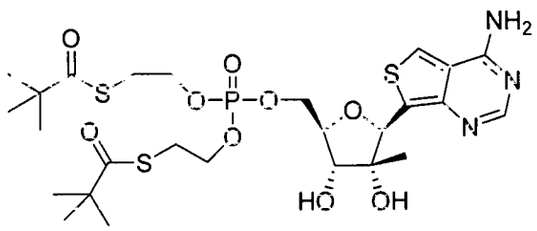
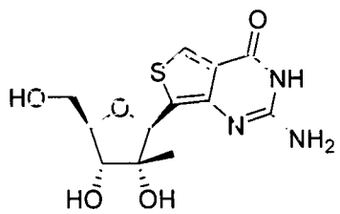
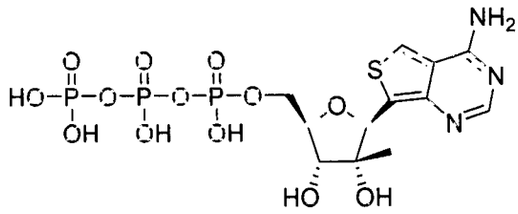
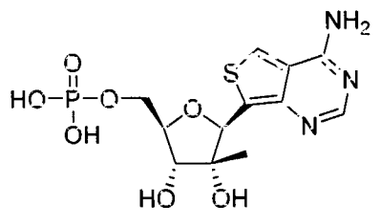
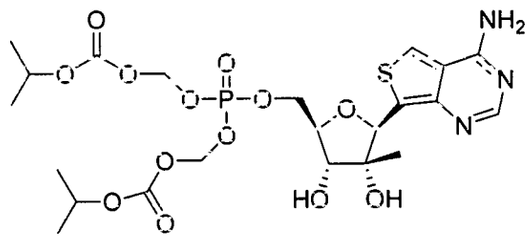
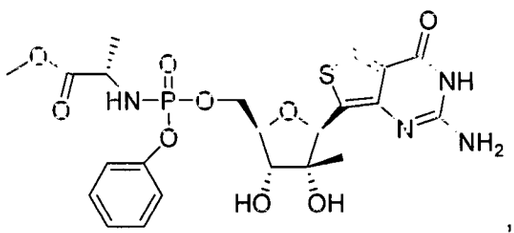
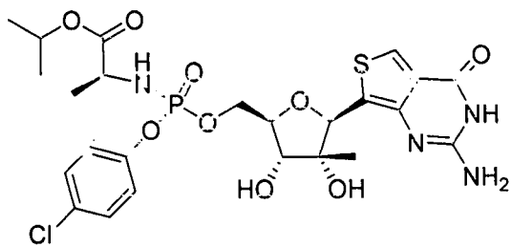
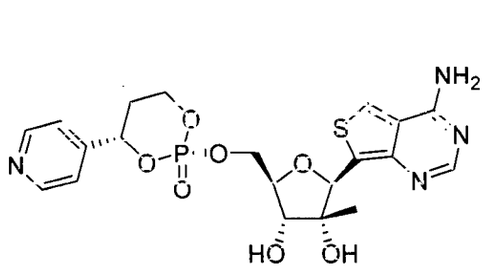
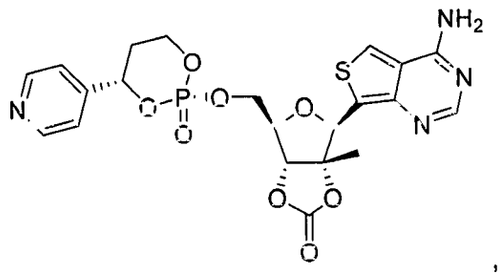


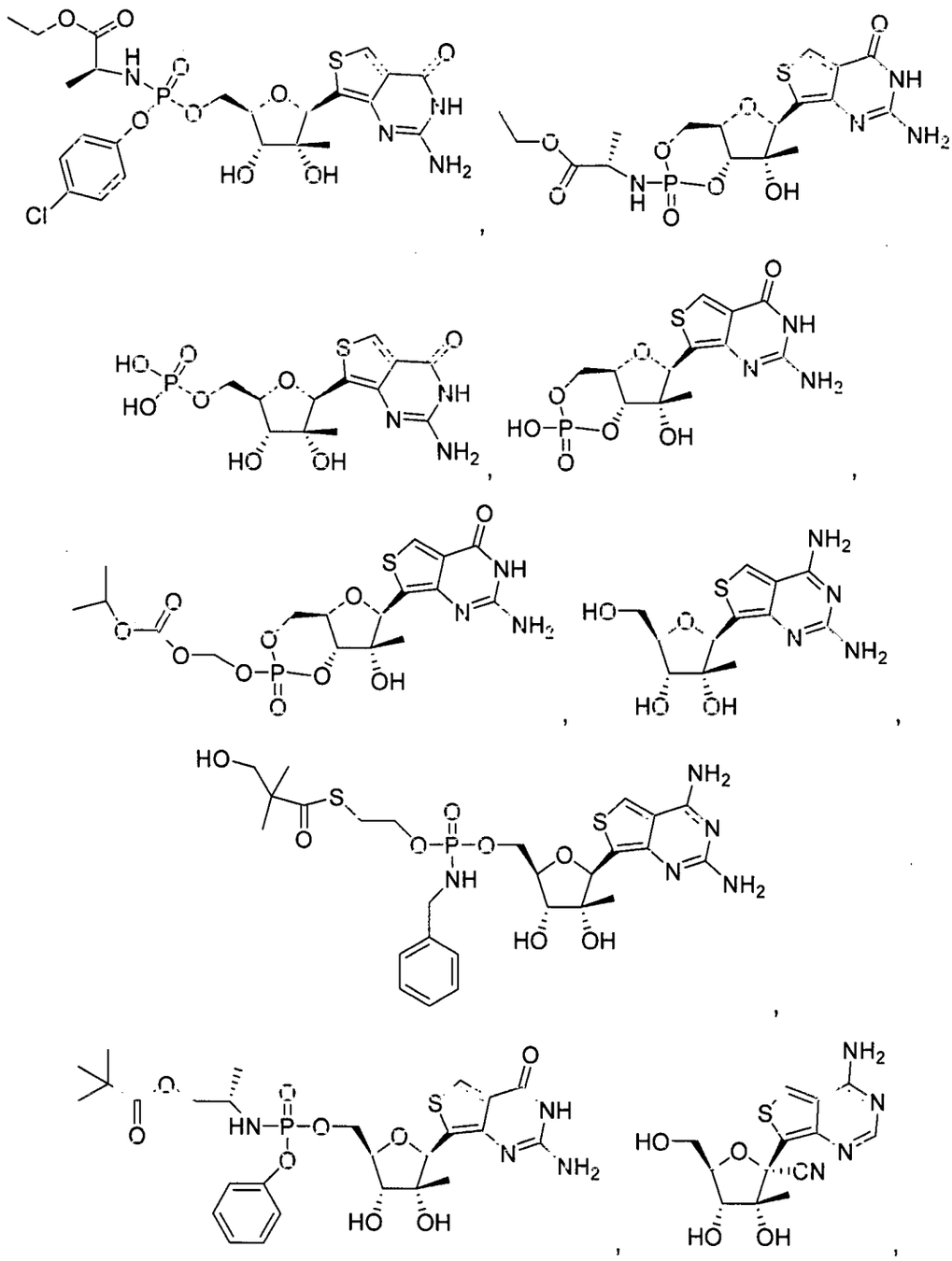
o

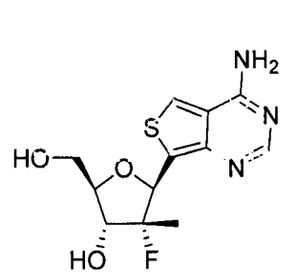
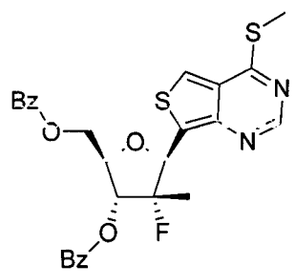
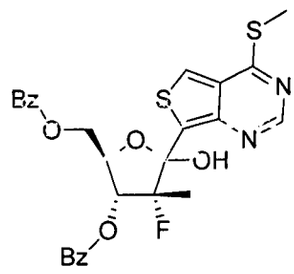


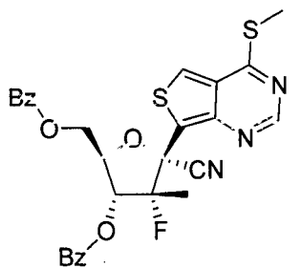
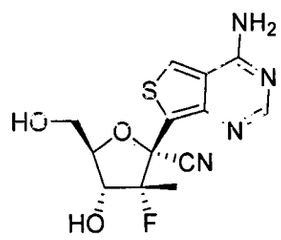
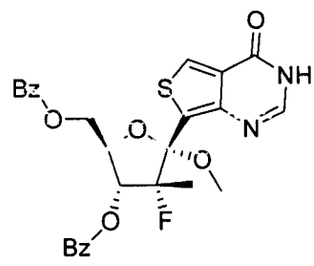
.

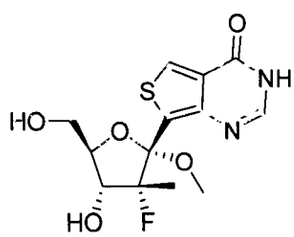
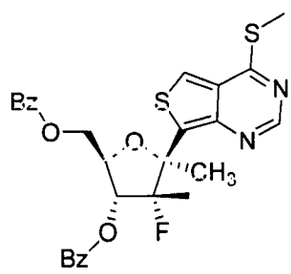
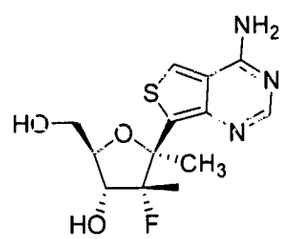
14. Un compuesto que es

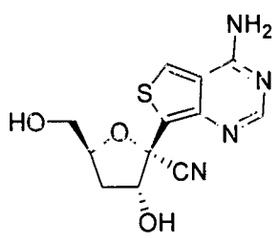
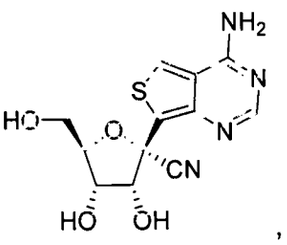
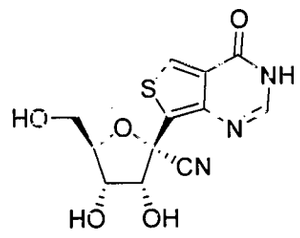

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

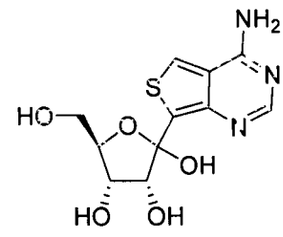
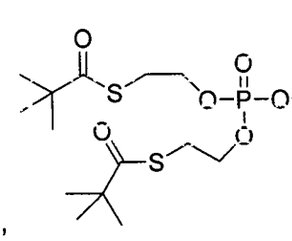
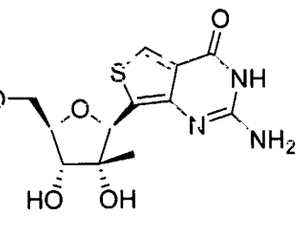


5  ,  ,  ,

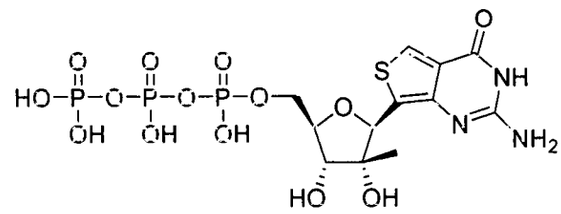
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

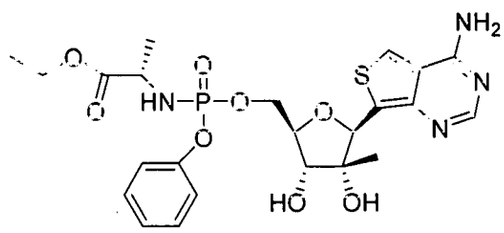
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

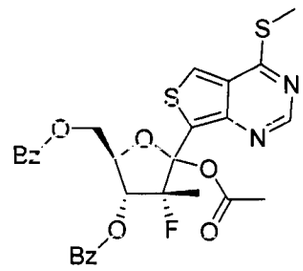
, ,



,



or



; o

una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 que comprende además al menos un agente terapeutico adicional.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, que además comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de 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 farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

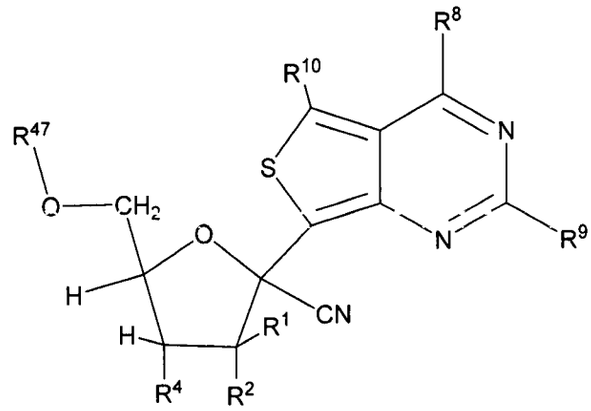
18. Un método para tratar una infección viral causada por un virus *Flaviviridae* que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de la reivindicación 1.

19. El método de la reivindicación 18, en donde el virus se selecciona 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, virtus de Kunjin, 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 la Hepatitis C.

20. El método de la reivindicación 19, en donde la infección viral es causada por el virus de la Hepatitis C.

21. El método de las reivindicaciones 19 o 20 que comprende además al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste de 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 farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

22. Un método para preparar un compuesto representado por la Formula IV:



Formula IV

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

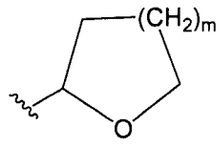
en donde:

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);

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

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;

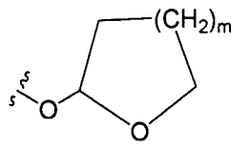
cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



;

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

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



;

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;

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

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 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} es O o CH_2;

cada m es 1 o 2;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

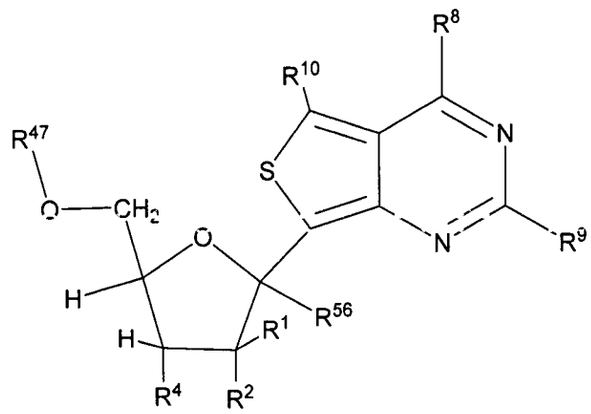
cada R^8, R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3, NO, NO_2, CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11}, OR^{11} o SR^{11};

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, -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 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, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, 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 $–NR^a$-;

dicho método comprende:

(a) proveer un compuesto de Formula V



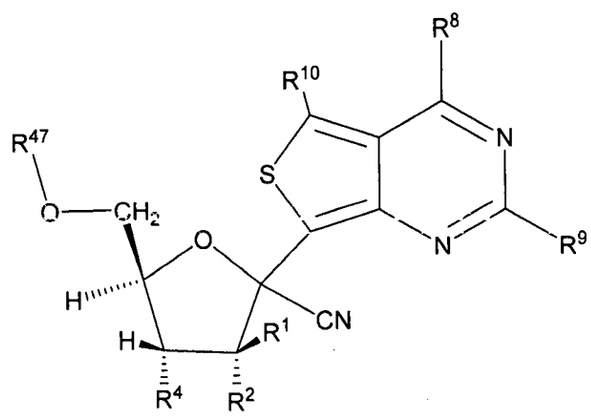
Formula V

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

(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.

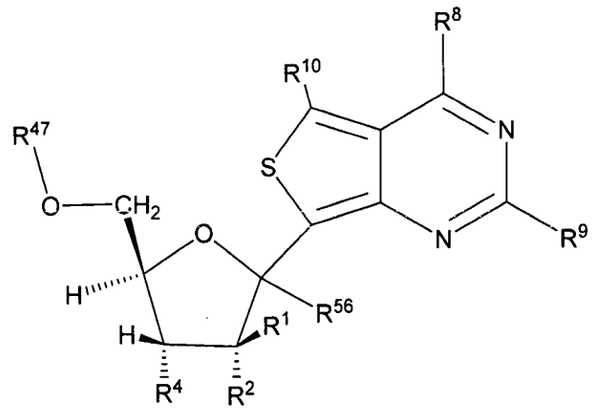
23. El método de la reivindicación 22, en donde el compuesto de Formula IV es la Formula IVb



Formula IVb

y

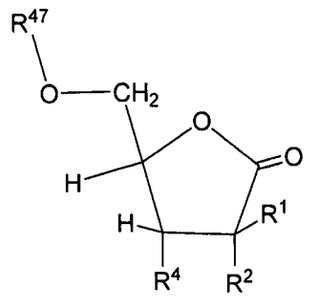
el compuesto de Formula V es la Formula Vb:



24. El método de la reivindicación 22 que comprende además preparar un compuesto de Formula V en donde R^{56} es OH,

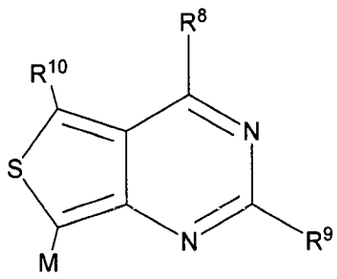
el método comprende:

(e) proveer un compuesto de Formula VI:



Formula VI

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

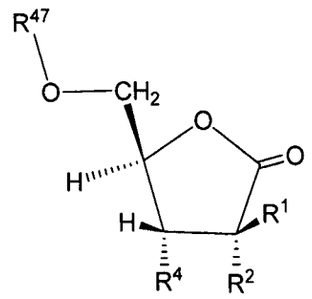


Formula VII

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

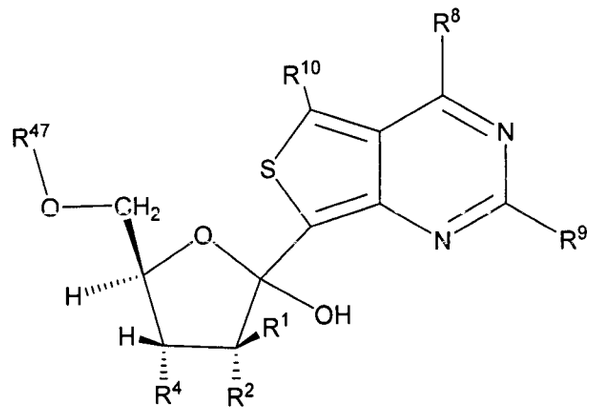
por medio de lo cual se forma un compuesto de Formula V en donde R^{56} es OH.

25. El método de la reivindicación 24, en donde el compuesto de Formula V es la Formula Vb en donde R^{56} es OH y el compuesto de Formula VI es un compuesto de Formula VIb:



Formula VIb

26. Un compuesto útil para la síntesis de un compuesto anti-viral de Formula I representado por la Formula IX:



Formula IX

o una sal o éster aceptable del mismo;

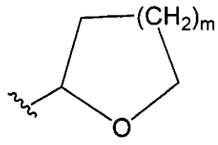
en donde:

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);

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

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}, heterociclolo 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;

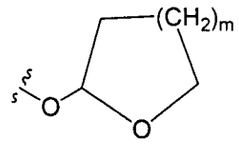
cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



;

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

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



;

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;

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

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 $–SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} es O o CH_2;

cada m es 1 o 2;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

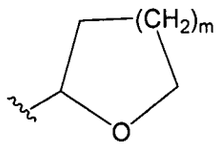
en donde:

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);

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

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;

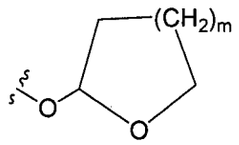
cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



;

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

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



;

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;

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

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 –$SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} es O o CH_2;

cada m es 1 o 2;

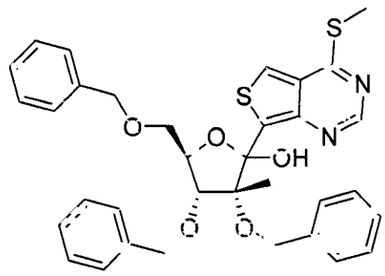
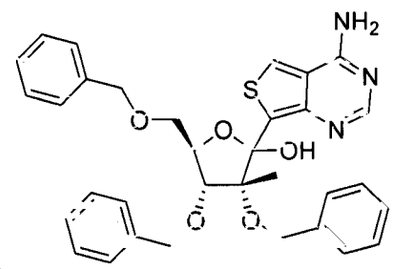
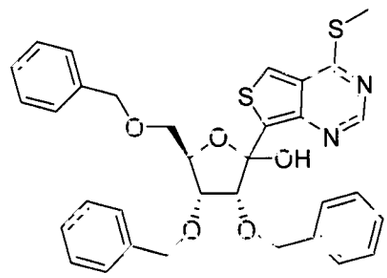
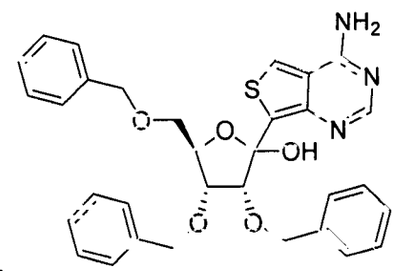
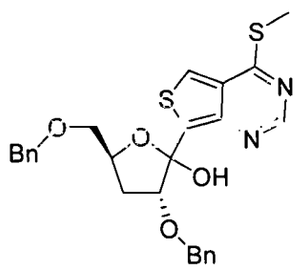
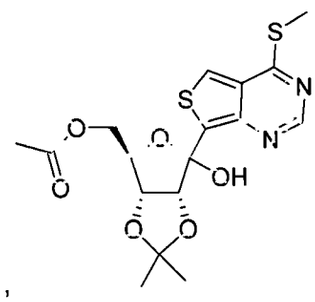
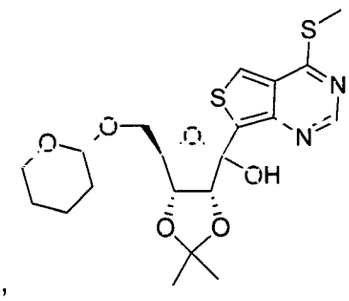
cada n es independientemente 0, 1 o 2;

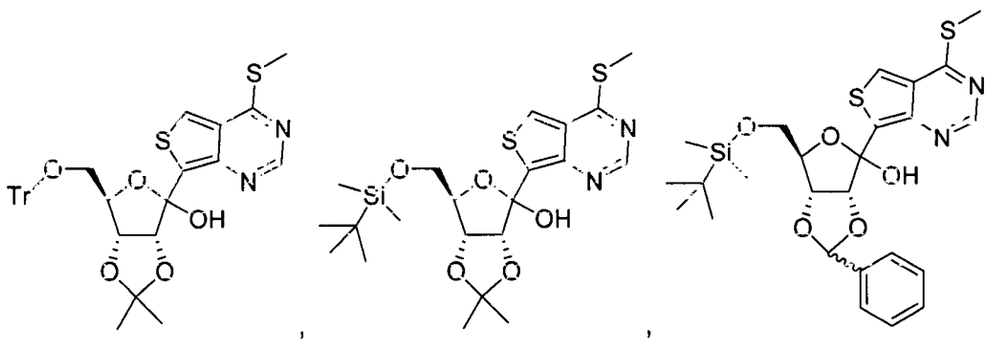
cada R^8, R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3, NO, NO_2, CHO, CN, -CH(=NR^{11}), -CH=$NHNR^{11}$, -CH=$N(OR^{11})$, -$CH(OR^{11})_2$, -C(=O)$NR^{11}R^{12}$, -C(=S)$NR^{11}R^{12}$, -C(=O)OR^{11}, R^{11}, OR^{11} o SR^{11};

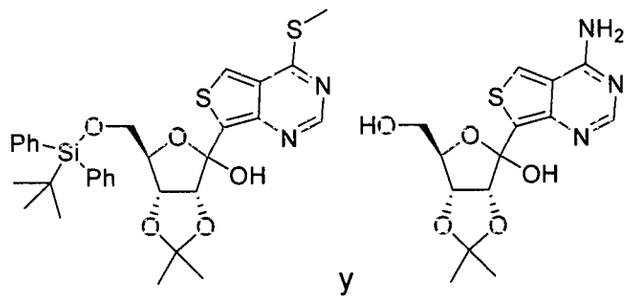
cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3–C_8), carbociclilalquilo (C_4–C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C_1-C_8), -$S(O)_n$alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8) 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 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

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, hidroxi, CN, N_3, $N(R^a)_2$ u 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-.

27. El compuesto de la reivindicación 26 selecconado del grupo que consiste de

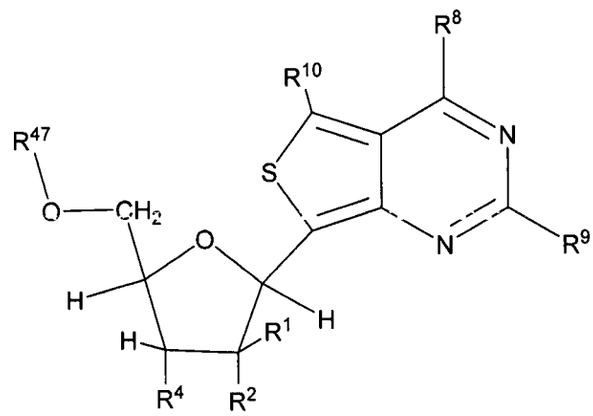




y o

una sal o éster del mismo.

27. Un método para preparar un compuesto de Formula X:



Formula X

o una sal o éster aceptable del mismo;

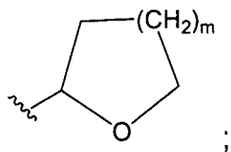
en donde:

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);

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

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;

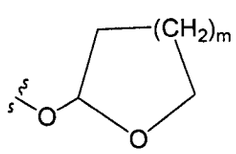
cada R^{44} o R^{47} es independientemente $-C(R^{45})_2R^{46}$, $Si(R^{43})_3$, $C(O)R^{45}$, $C(O)OR^{45}$, $-(C(R^{45})_2)_m-R^{55}$ o



;

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

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



;

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;

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

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 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

cada X^{42} es O o CH_2;

cada m es 1 o 2;

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}, OR^{11} o SR^{11};

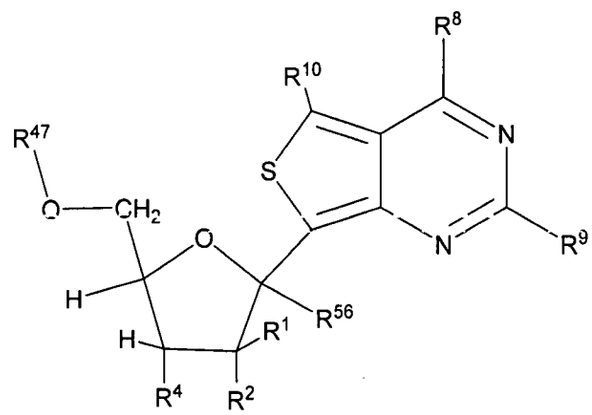
cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), carbociclilo (C_3–C_8), carbociclilalquilo (C_4–C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$alquilo (C_1-C_8), arilalquilo (C_1-C_8) 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 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})$_m$Si(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, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxi, 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-;

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};

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

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

28. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 14 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección viral por *Flaviviridae*.

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 14 para el uso en el tratamiento de la infección viral por *Flaviviridae*.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-109501- -00000-0000
Fecha: 2011-08-26 15:50:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 278 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 306

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que solicita una patente
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 43 ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes.
- 2 ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación grafica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA PICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GILEAD SCIENCES, INC.

REFERENCIA		
	Radicación No.	11 109501
	Solicitud internacional	PCT/US2010/023586
	Fecha inicio fase nacional	10/09/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15118

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

23 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GILEAD SCIENCES, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	11 109501
	Solicitud internacional	PCT/US2010/023586
	Fecha inicio fase nacional	10/09/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15119

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

23 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11