



No. 13-004205- -00000-0000

Fecha: 2013-01-10 16:49:18
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 115

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE PROFARMACOS DE

54. TITULO _____

FOSFORAMIDATO DIASTEREOMÉRICAMENTE PUROS

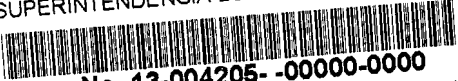
51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ GILEAD SCIENCES, INC.

DOMICILIO _____ FOSTER CITY, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO _____ JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

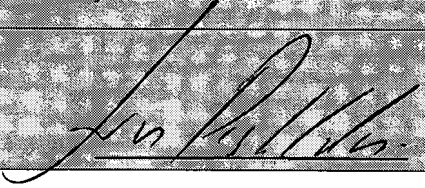
22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-004205- -00000-0000 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 115 Fecha: 2013-01-10 16:49:18 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION licación
---	--

AS. 123.235

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/044581	Fecha 19.07.2011
Publicación Internacional No.		WO 2012/012465	Fecha 26.01.2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE PROFÁRMACOS DE FOSFORAMIDATO DIASTEREOMÉRICAMENTE PUROS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. GILEAD SCIENCES, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN 333 Lakeside Drive, 94404		No. TELÉFONO	
CIUDAD Foster City		CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO CA		NACIONALIDAD O US	
PAÍS DE RESIDENCIA US		LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. CHO		Aesop	US
2. CLARKE		Michael, O'Neil Hanrahan	US
3. WOLCKENHAUER		Scott, Alan	US
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD
1. US		CA	Mountain View
2. US		CA	Redwood City
3. US		CA	Redwood City
			DIRECCIÓN
			1656 Notre Dame Drive, 94040
			545 Seastorm Drive, 94065
			644 Topaz Street, 94061
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492
DIRECCIÓN Calle 70A 4 41		No. TELÉFONO 7442200	
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS CO		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. US		US	61/365,621
2.			
3.			
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			2010.07.19

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-56001, 12-68195, 12-68196, 12-142173	Fecha: 09.01.2013
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 5-90		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 36		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar:	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
26 January 2012 (26.01.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/012465 A1

(51) International Patent Classification:

C07H 19/02 (2006.01) C07H 1/00 (2006.01)
C07H 19/10 (2006.01) C07H 1/06 (2006.01)
C07H 19/20 (2006.01) C07D 309/10 (2006.01)

94040 (US). **WOLCKENHAUER, Scott, Alan**
[US/US]; 644 Topaz Street, Redwood City, CA 94061
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2011/044581

(22) International Filing Date:

19 July 2011 (19.07.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/365,621 19 July 2010 (19.07.2010) US

(71) Applicant (for US only): **CLARKE, Michael, O'neil**
Hanrahan [US/US]; 545 Seastorm Drive, Redwood City,
CA 94065 (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): **CHO, Aesop**
[US/US]; 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA

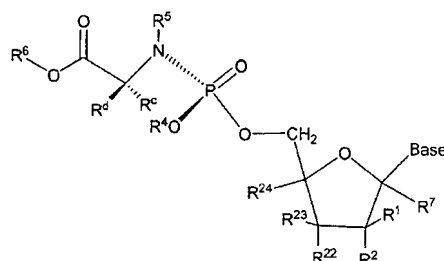
(74) Agents: **VOELK, Eric, K.** et al.; Gilead Sciences, Inc.,
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(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.

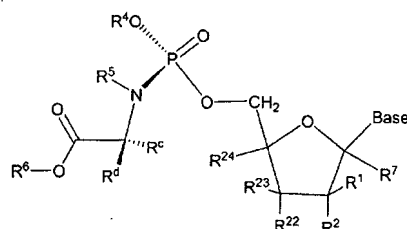
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS FOR THE PREPARATION OF DIASTEROMERICALLY PURE PHOSPHORAMIDATE PRODRUGS



(la)



(lb)

(57) Abstract: Provided are methods and intermediates for preparing diastereomerically pure phosphoramidate prodrugs of nucleosides of Formulas (la) and (lb). The compounds of Formula la and lb are useful for the treatment of Hepatitis C infections.

WO 2012/012465 A1



SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, Published:
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE PROFÁRMACOS DE FOSFORAMIDATO DIASTEREOMÉRICAMENTE PUROS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es una causa principal de la enfermedad hepática crónica en todo el mundo (Boyer, N. et ál. *J Hepatol.* 32:98-112, 2000) y puede llevar a fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular (Cale, P., *Gastroenterolgy Clin. Biol.* 2009, 33, 958). Un importante foco de la investigación antiviral actual está dirigido hacia el desarrollo de métodos mejorados para el tratamiento de las infecciones por VHC crónicas en humanos (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et ál., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1-20; Maradpour, D.; et ál., *Nat. Rev. Micro.* **2007**, 5(6), 453-463). Una cantidad de tratamientos contra el VHC son reseñados por Bymock et ál. en *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

Actualmente, existen principalmente dos compuestos antivirales, ribavirina, un análogo nucleósido, e interferón-alfa (α) (IFN), que se usan para el tratamiento de las infecciones por HCV crónicas en humanos. La ribavirina sola no es eficaz para reducir los niveles de ARN viral, tiene una toxicidad significativa y se sabe que induce anemia. Se ha informado que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz en el manejo de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., et ál. *Drugs* **2002**, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes a los que se les proporciona este tratamiento muestran un beneficio continuo. Otras solicitudes de patente que describen el uso de análogos de 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 los tratamientos adicionales para las infecciones por HCV todavía no se encuentran disponibles para pacientes. Por lo tanto, se necesitan

urgentemente fármacos con propiedades antivirales y farmacocinéticas mejoradas, con actividad potenciada contra el desarrollo de resistencia al VHC; biodisponibilidad oral mejorada, mayor eficacia, menos efectos secundarios indeseables y semivida eficaz prolongada *in vivo* (De Francesco, R. et ál. (2003) Antiviral Research 58:1-16).

La ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) es una de las dianas mejor estudiadas para el desarrollo de agentes terapéuticos novedosos contra el VHC. La polimerasa NS5B es una diana de inhibidores en ensayos clínicos humanos tempranos (Sommadossi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Estas enzimas han sido caracterizadas extensivamente a nivel bioquímico y estructural, con ensayos de análisis 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). Las dianas bioquímicas tales como NS5B son importantes para desarrollar terapias contra el VHC ya que el VHC no se replica en laboratorio y existen dificultades para llevar a cabo ensayos basados en células y sistemas animales preclínicos.

La inhibición de la replicación viral por nucleósidos se ha estudiado ampliamente (De Clercq, E. (2001) J. Clin. Virol. 22:73-89) incluyendo nucleósidos que inhiben la RdRp. Generalmente, la actividad antiviral de estos nucleósidos se atribuye a la conversión de los nucleósidos en sus trifosfatos de nucleósido (NTP) que actúan como inhibidores de ADN y ARN polimerasas o como terminadores de cadena luego de la incorporación en la hebra de ADN o ARN viral que se extiende. Sin embargo, muchos NTP carecen de especificidad adecuada para polimerasas virales en comparación con polimerasas huésped y, como resultado, causan toxicidad considerable. Esto ha llevado a esfuerzos para modificar las estructuras centrales de nucleósidos para lograr una mayor selectividad pero muchas de las modificaciones estructurales han comprometido simultáneamente la producción de NTP en las células (Yamanaka, Antimicrob. Agents Chemother. 1999: 190-193).

La baja conversión del nucleósido en NTP se puede atribuir frecuentemente a la incapacidad de las nucleósido cinasas de convertir el nucleósido en el nucleósido 5'-monofosfato (NMP). Se han utilizado profármacos de NMP para evitar la actividad de cinasa nucleósido baja (Schultz, Bioorg. Med.

Chem. 2003, 11, 885). Entre estos profármacos, se ha informado que los NMP fosforamidatos aumentan las concentraciones intracelulares de NTP en comparación con el nucleósido solo (McGuigan, *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1048-1052). Sin embargo, estos profármacos de NMP son sustratos de enterasas y fosfodiesterasas en la sangre y otros tejidos corporales que pueden escindir el profármaco en una molécula cargada o en el nucleósido, respectivamente. La molécula cargada es entonces impermeable al órgano o célula diana y el nucleósido se fosforila muy poco intracelularmente.

El desarrollo de un profármaco de NMP altamente eficaz y no tóxico es en gran medida un ejercicio de ensayo y error impredecible que requiere el equilibrio de la estabilidad del profármaco de NMP en la sangre con la capacidad del profármaco de alcanzar un órgano o célula diana, ser absorbido o activamente recogido por la célula diana, ser eficazmente escindido en el NMP intracelularmente y posteriormente convertirse en un NTP que es selectivo para inhibir la polimerasa viral (Perrone, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 1840-49; Gardelli, *J. Med. Chem.* 2009, 52, 5394-5407). En el caso de un inhibidor de RdRp oralmente eficaz para tratar la infección por VHC, el profármaco de NMP necesitaría ser químicamente estable a las condiciones del tracto intestinal superior, ser absorbido eficazmente del tracto intestinal, sobrevivir las diversas esterasas de las células intestinales y la sangre, ser extraído eficazmente por los hepatocitos y escindirse al NMP y posteriormente convertirse en un NTP en hepatocitos que es específico para inhibir la polimerasa NS5B del VHC. Cabe destacar que la actividad anti-VHC de los profármacos de fosfato puede depender marcadamente de la quiralidad del fósforo en el profármaco (Gardelli, *J. Med. Chem.* 2009, 52, 5394-5407; Meppen, Abstracts of Papers, 236th ACS National Meeting, Philadelphia, PA, Estados Unidos, 17-21 de agosto de 2008 (2008), MEDI-404.).

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

Butler, et ál., WO2009132135, describe ribosidas 1'-sustituidas y profármacos que comprenden nucleobases de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina que tienen actividad anti-VHC y anti-RdRp pero no describe especies de los derivados

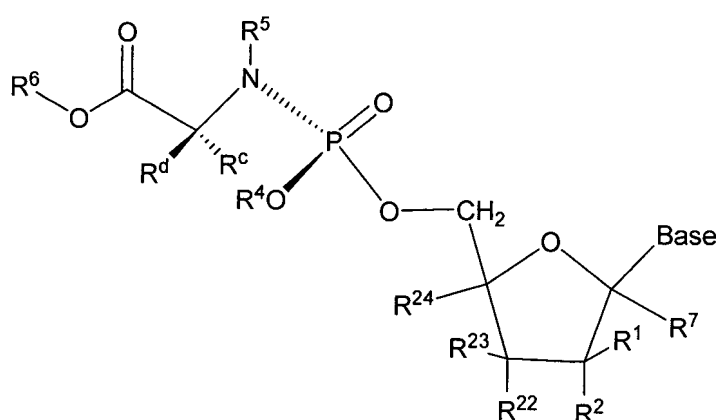
3'-O-acilados de esas ribosidas o las propiedades esperadas de tales derivados. Cho, et ál., US 61353351, describe profármacos de fosfato de ribosidas 3'-O-aciladas 1' sustituidas que comprenden nucleobases de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina que tienen actividad anti-VHC que se administran eficazmente al hígado luego de la administración oral. La administración eficaz de los profármacos al hígado depende de la quiralidad del profármaco fosforoso.

En vista de la importancia de productos terapéuticos anti-VHC que son profármacos de NMP con átomos fosforosos quirales tales como los descritos por Cho, et ál., Gardelli, et ál., Perrone et ál. y Meppen, et ál., se necesitan nuevos métodos eficaces para producir fosfatos quirales de estos profármacos.

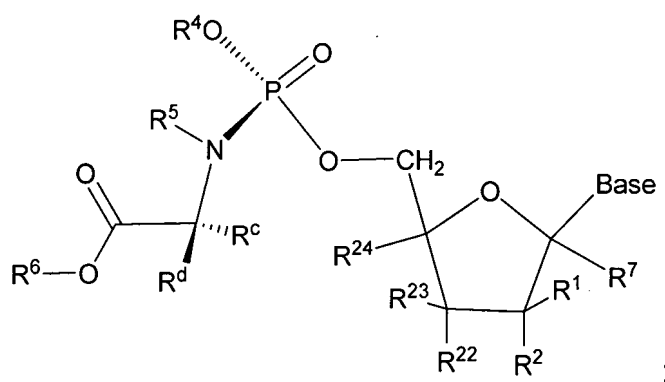
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se proporcionan métodos para preparar compuestos que inhiben el virus de la hepatitis C. Los compuestos son profármacos de monofosfatos de nucleósido que, cuando se administran a animales, se convierten intracelularmente en trifosfatos de nucleósido. La quiralidad del átomo fosforoso determina la eficacia de la conversión en el trifosfato de nucleósido en el animal. El método descrito proporciona una síntesis convergente de estos profármacos diastereoméricos únicos que es una mejora en comparación con los métodos cromatográficos descritos anteriormente para separar un único diastereómero de una mezcla de diastereómeros.

En una modalidad, se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula Ia o Fórmula Ib:



Fórmula Ia



Fórmula Ib

o una sal o ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

cada R^1 , R^2 , R^7 , R^{22} , R^{23} o R^{24} es independientemente H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)OR^{11}$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8);

o cualesquiera dos R^1 , R^2 , R^7 , R^{22} , R^{23} o R^{24} en átomos de carbono adyacentes, cuando se los toma juntos son $-O(CO)O-$ u $-O(CR^{11}R^{12})O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un enlace doble;

cada Base es independientemente una base de pirimidina o purina de origen natural o modificada ligada al anillo de furanosa mediante un átomo de carbono o nitrógeno;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

cada R^a , R^4 o R^6 es independientemente alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

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

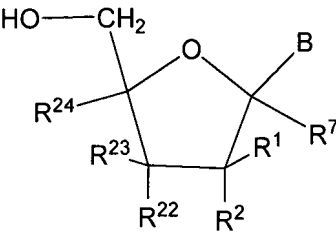
cada R^5 es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}), heteroarilo, -C(=O)alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que los dos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente remplazado por -O-, $-S(O)_n$ - o $-NR^a$ -; y

donde cada alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^1 , R^2 , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{11} , o R^{12} , está, independientemente, opcionalmente sustituido por uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $NH(R^a)$, NH_2 , NO_2 , $C(O)N(R^a)_2$, $C(O)NH(R^a)$, $C(O)NH_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $OC(O)NH(R^a)$, $OC(O)NH_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, $S(O)_2NH(R^a)$, $S(O)_2NH_2$, OR^a o R^a ;

dicho método comprende:

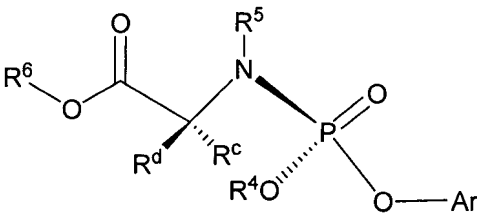
(a) proporcionar un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

y

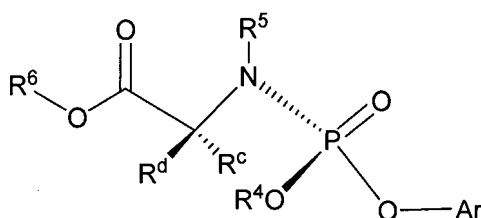
(b) tratar el compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula IIIa y una base



Fórmula IIIa

formando así un compuesto de Fórmula Ia o

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



Fórmula IIIb

formando así un compuesto de Fórmula Ib;

donde:

cada Ar es un heteroarilo o arilo(C₆–C₂₀) donde dicho heteroarilo o arilo(C₆–C₂₀) está sustituido por uno o más halógeno, NO₂ o haloalquilo(C₁–C₈) y opcionalmente sustituido por uno o más CN, N₃, N(R^a)₂, C(O)N(R^a)₂, OC(O)N(R^a)₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, C(O)R^a, OC(O)R^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R⁴. En otro aspecto, la Base no es uracilo. En otro aspecto, la Base no es citosina.

En otro aspecto, la invención también proporciona intermedios novedosos descritos en la presente que son útiles para preparar la Fórmula Ia o Fórmula Ib.

En otros aspectos, se proporcionan métodos para la síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación y caracterización de los intermedios novedosos de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES DE EJEMPLO

A continuación se hará referencia en detalle a determinadas modalidades de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción, estructuras y fórmulas que siguen. Si bien la invención se describirá junto con las modalidades enumeradas, se entenderá que no se pretende que limiten la invención a dichas modalidades. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención.

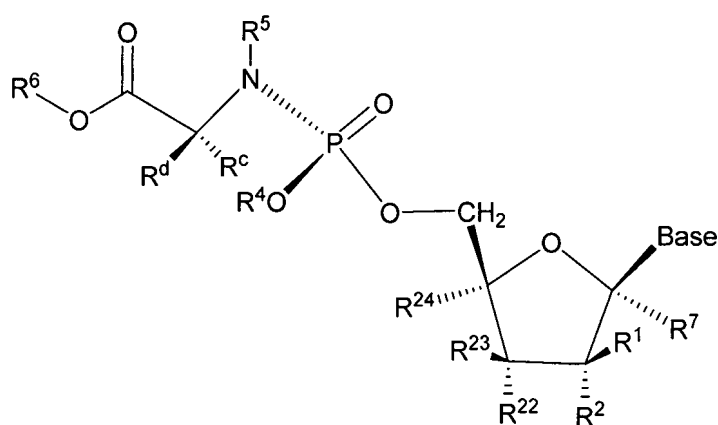
Típicamente, el método para preparar un compuesto de Fórmula Ia a partir de Fórmula II y Fórmula IIIa o Fórmula Ib a partir de Fórmula II y Fórmula IIIb se realiza en un solvente adecuado. El solvente adecuado es preferentemente un solvente anhidro, no ácido, no hidroxílico. Los ejemplos no taxativos de solventes

adecuados son éteres, por ejemplo, dietiléter, diisopropiléter, di-*t*-butiléter, tetrahidrofurano, dioxano y diversos solventes de glima; dimetilformamida o dimetilacetamida. Un solvente preferido es tetrahidrofurano. La concentración de Fórmula II en el solvente es típicamente alrededor de 0.01 a alrededor de 1 mol por litro de solvente. El método se realiza a una temperatura de alrededor de 0 °C a alrededor de 80 °C, más preferentemente alrededor de 20 °C a alrededor de 60 °C.

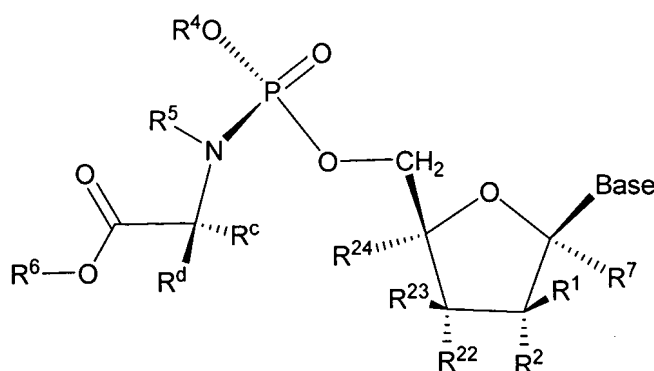
La solución de Fórmula II se trata típicamente con una base con impedimento o una base no nucleofílica. Típicamente, pero de modo no taxativo, los ejemplos de bases con impedimentos son *t*-butillitio, *sec*-isobutillitio, diisopropilamida de litio o sodio y haluros de *t*-butilmagnesio. Una base con impedimento preferida es cloruro de *t*-butilmagnesio. Los ejemplos típicos, pero no taxativos, de bases no nucleofílicas son hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio e hidruro de calcio. Las bases con impedimento o bases no nucleofílicas se pueden usar como soluciones en o como bases no diluidas. Preferentemente, las bases se usan como soluciones en solventes anhidros, no hidroxílicos donde la concentración de la base en el solvente es de alrededor de 0.5 a alrededor de 3 moles por litro. La relación molar de la base al compuesto de Fórmula II es de alrededor de 1:1 a alrededor de 3:1, preferentemente alrededor de 1.1:1 a alrededor de 1.5:1. La solución del compuesto de Fórmula II se trata típicamente con la base durante alrededor de 5 minutos a alrededor de dos horas, preferentemente menos de 30 minutos.

La mezcla de la solución del compuesto de Fórmula II y la base se trata con un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb durante alrededor de 30 minutos a alrededor de 24 horas, preferentemente alrededor de una a alrededor de cuatro horas. La relación molar del compuesto de Fórmula II al compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb es típicamente alrededor de 1:1 a alrededor de 1:4. Preferentemente, la relación molar es de alrededor de 1:1.1 a alrededor de 1:2.

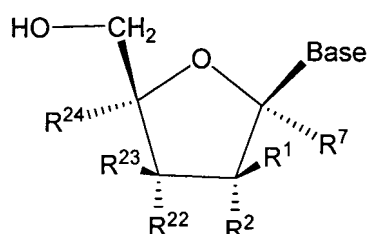
En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula Ia o Ib o una sal o éster farmacéuticamente del mismo, Fórmula Ia es Fórmula IVa, Fórmula Ib es Fórmula IVb y Fórmula II es Fórmula V:



Fórmula IVa



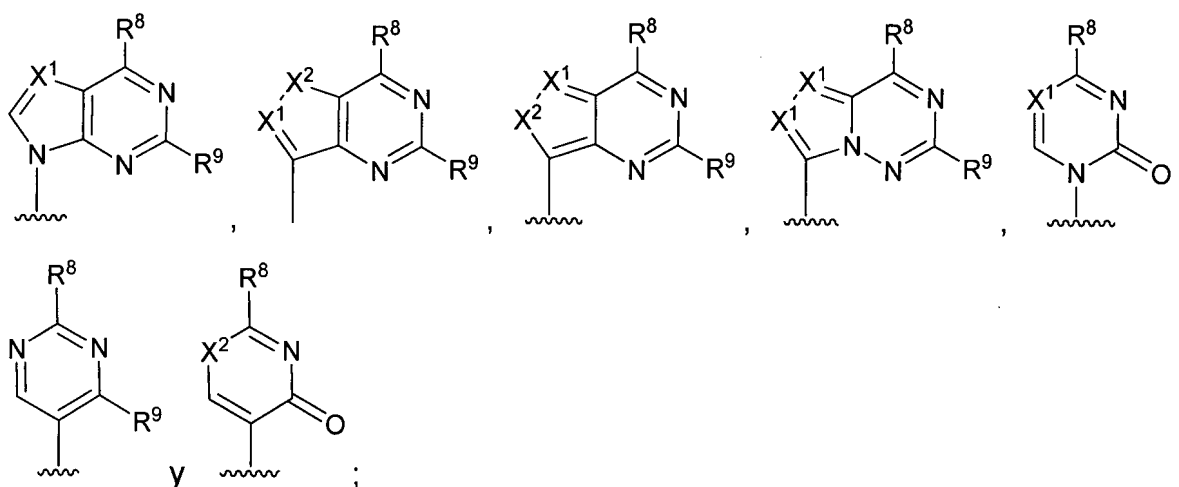
Fórmula IVb



Fórmula V

En una modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula IVa o IVb a partir de un compuesto de Fórmula V, R^1 es H, halógeno, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueno(C_2-C_8) opcionalmente sustituido o alquino(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alqueno(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquino(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OR^{11} . En otro aspecto de esta

modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquino(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^5 es H. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo(C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^{23} es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{24} es N_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^{24} es H. En otro aspecto de esta modalidad, la Base se selecciona del grupo que consiste en:



donde:

cada X^1 es independientemente N o CR^{10} ;

cada X^2 es independientemente NR^{11} , O, o $S(O)_n$;

cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterocíclico(C_2-C_{20}), heteroarilo, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;

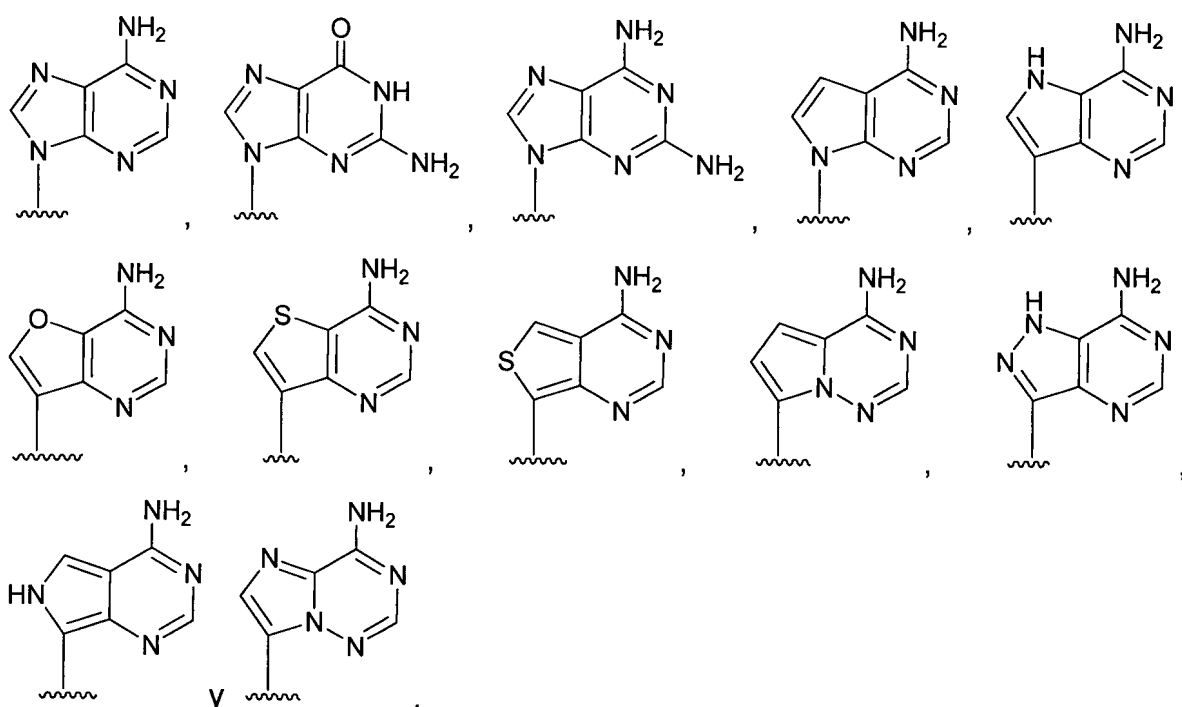
cada n es independientemente 0, 1 o 2;

cada 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} ;

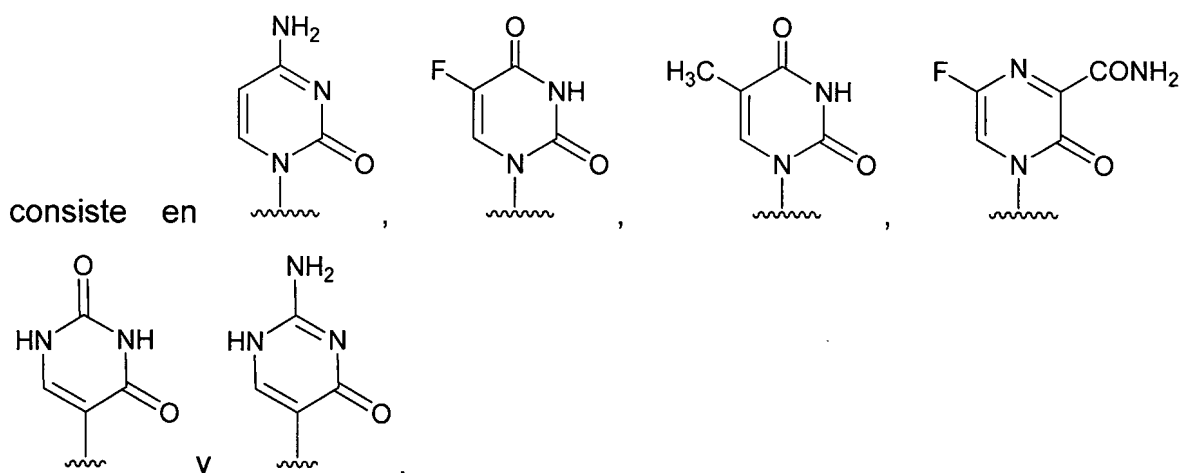
cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}), heteroarilo, $-C(=O)alquilo(C_1-C_8)$, $-S(O)_n alquilo(C_1-C_8)$ o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que los dos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente remplazado por $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; y

donde cada alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^1 , R^2 , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido por uno o más halo, hidroxilo, CN , N_3 , $N(R^a)_2$, $NH(R^a)$, NH_2 , NO_2 , $C(O)N(R^a)_2$, $C(O)NH(R^a)$, $C(O)NH_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $OC(O)NH(R^a)$, $OC(O)NH_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_n R^a$, $S(O)_2 N(R^a)_2$, $S(O)_2 NH(R^a)$, $S(O)_2 NH_2$, OR^a o R^a . En otro aspecto, la Base no es uracilo. En otro aspecto, la Base no es citosina.

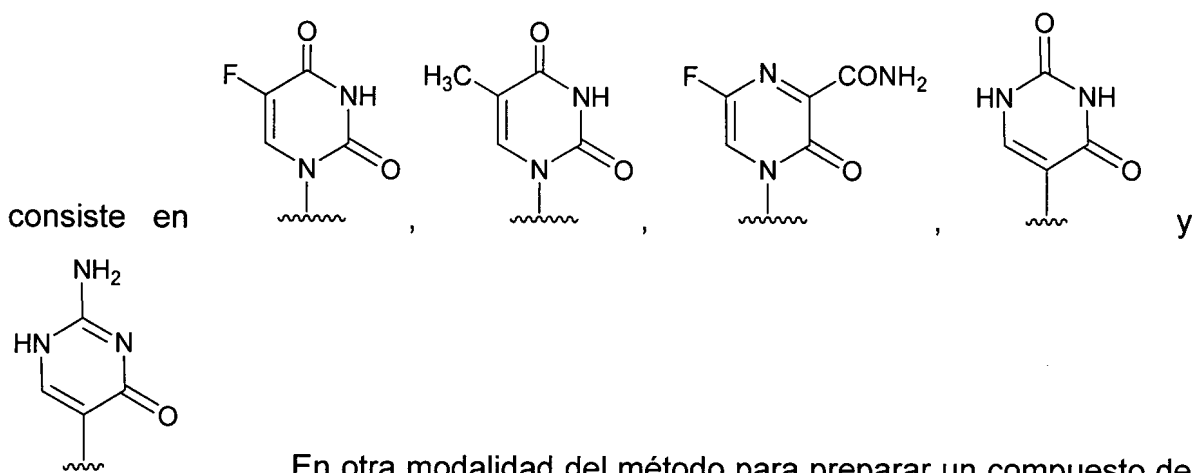
En otro aspecto de esta modalidad, la Base se selecciona del grupo que consiste en:



En otro aspecto de esta modalidad, Base se selecciona del grupo que

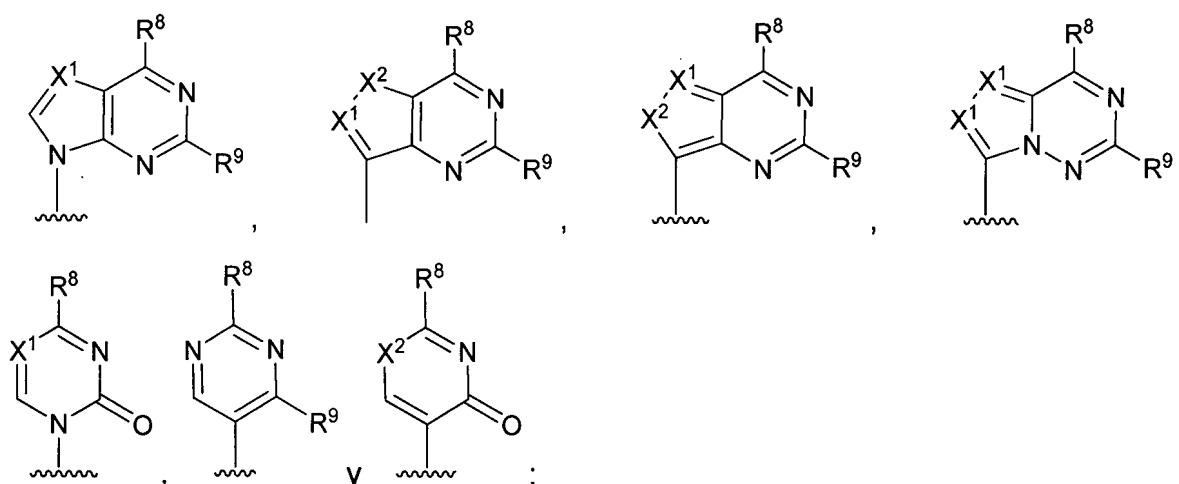


En otro aspecto de esta modalidad, la Base se selecciona del grupo que



En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula IVa o IVb a partir de un compuesto de Fórmula V, R^1 es H, halógeno, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido o alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido; R^2 es OR^{11} o halógeno; R^{22} es OR^{11} y cada R^5 , R^{23} y R^{24} es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquenilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquinilo(C_2-

C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R⁷ es CN. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es arilo(C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Base se selecciona del grupo que consiste en:



donde:

cada X¹ es independientemente N o CR¹⁰;

cada X² es independientemente NR¹¹, O o S(O)_n;

cada R⁸ es independientemente halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo(C₆-C₂₀), heterocíclico(C₂-C₂₀), heteroarilo, -C(=O)alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo(C₁-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

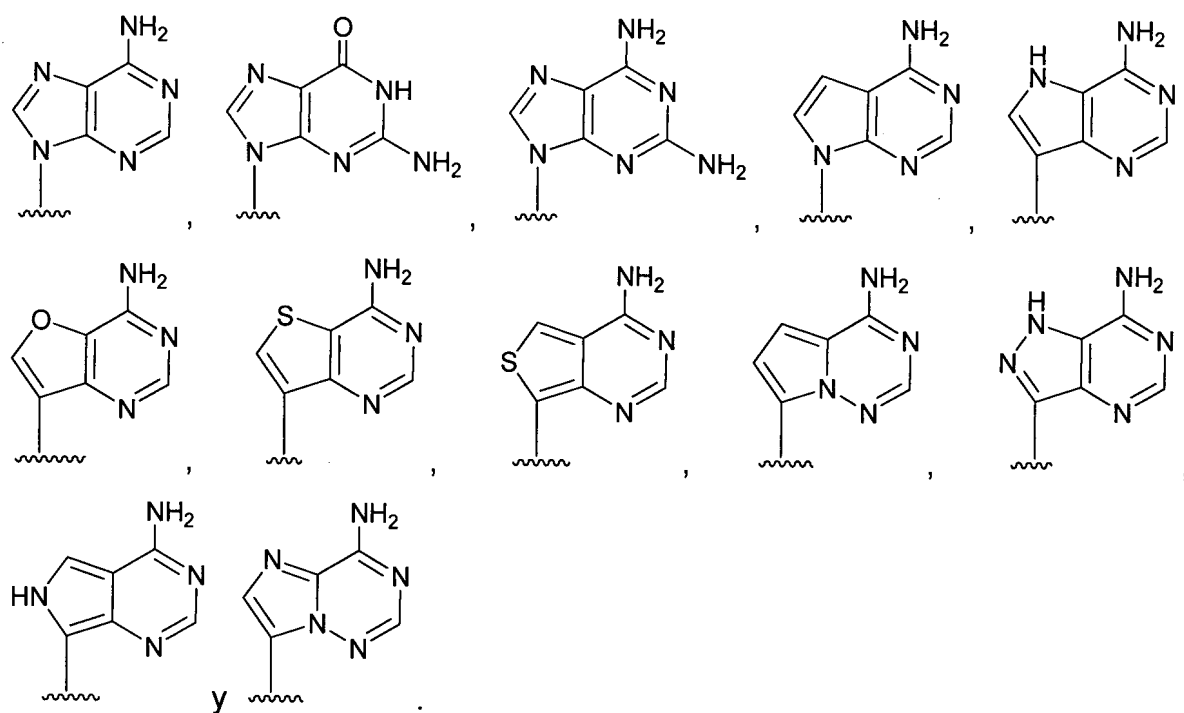
cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), carbociclilo(C₃-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), heterociclilalquilo(C₁-C₈), arilo(C₆-C₂₀), heterociclilo(C₂-C₂₀), heteroarilo, -C(=O)alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo(C₁-C₈) o R¹¹ y R¹² tomados juntos con un nitrógeno al que los dos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7

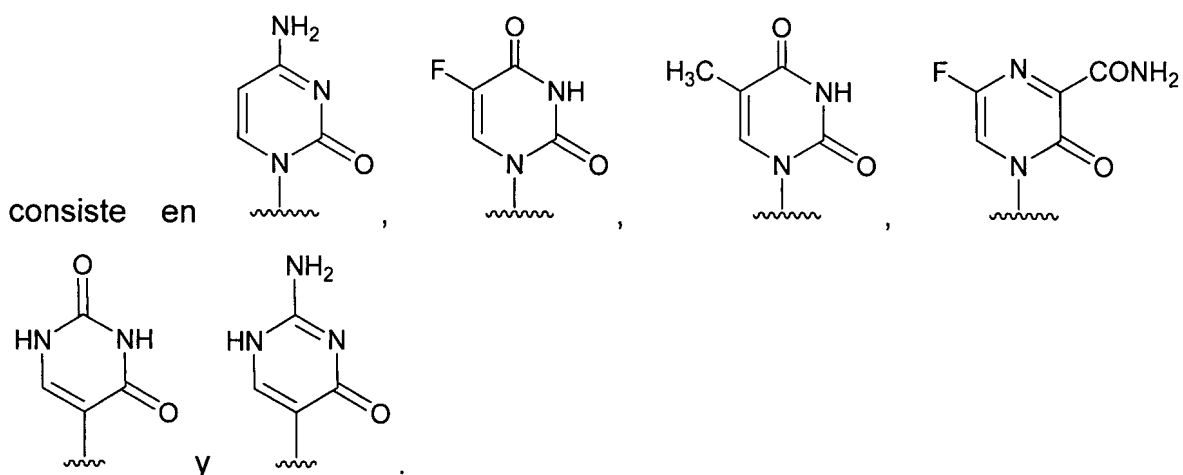
miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente remplazado por $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; y

donde cada alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^1 , R^2 , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido por uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $NH(R^a)$, NH_2 , NO_2 , $C(O)N(R^a)_2$, $C(O)NH(R^a)$, $C(O)NH_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $OC(O)NH(R^a)$, $OC(O)NH_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, $S(O)_2NH(R^a)$, $S(O)_2NH_2$, OR^a o R^a . En otro aspecto, la Base no es uracilo. En otro aspecto, la Base no es citosina.

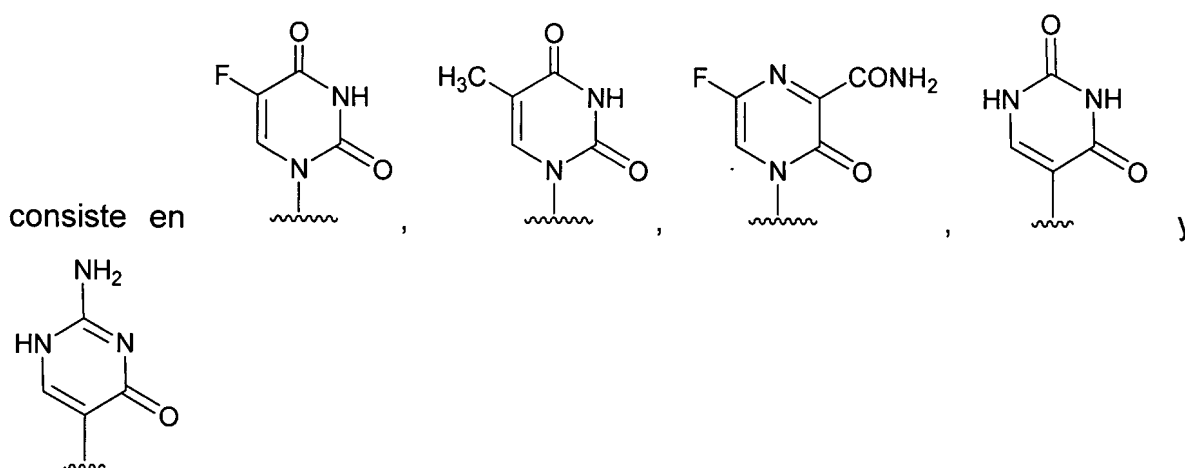
En otro aspecto de esta modalidad, la Base se selecciona del grupo que consiste en:



En otro aspecto de esta modalidad, Base se selecciona del grupo que

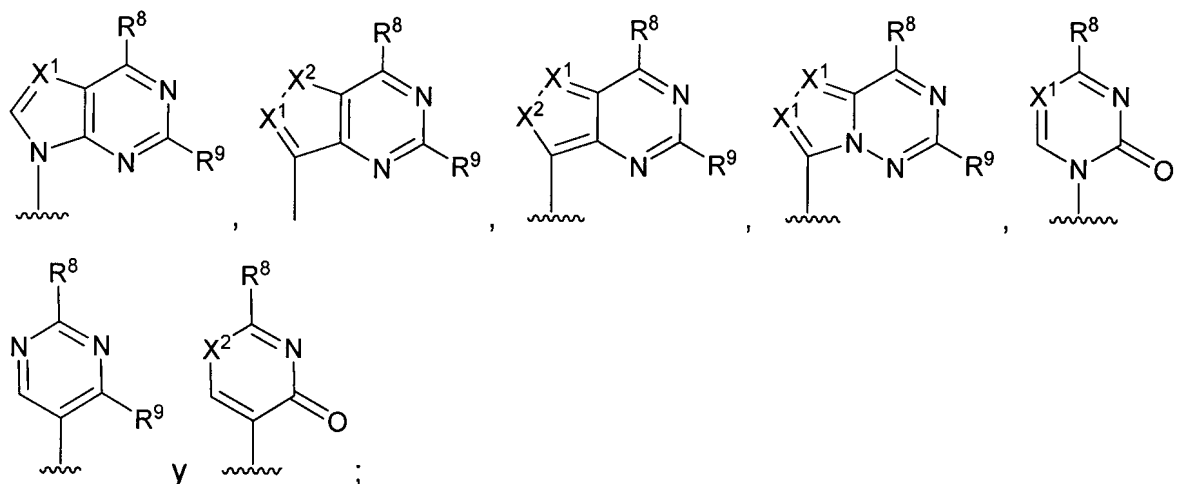


En otro aspecto de esta modalidad, la Base se selecciona del grupo que



En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula IVa o IVb a partir de un compuesto de Fórmula V, R^1 es H o CH_3 ; R^2 es OR^{11} o halógeno; R^6 es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_8$) opcionalmente sustituido; uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_8$) opcionalmente sustituido; R^{22} es OR^{11} y cada R^5 , R^{23} y R^{24} es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo($\text{C}_6\text{--C}_{20}$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es naftilo opcionalmente

sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Base se selecciona del grupo que consiste en:



donde:

cada X¹ es independientemente N o CR¹⁰;

cada X² es independientemente NR¹¹, O o S(O)_n;

cada R⁸ es independientemente halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo(C₆-C₂₀), heterocíclico(C₂-C₂₀), heteroarilo, -C(=O)alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo(C₁-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

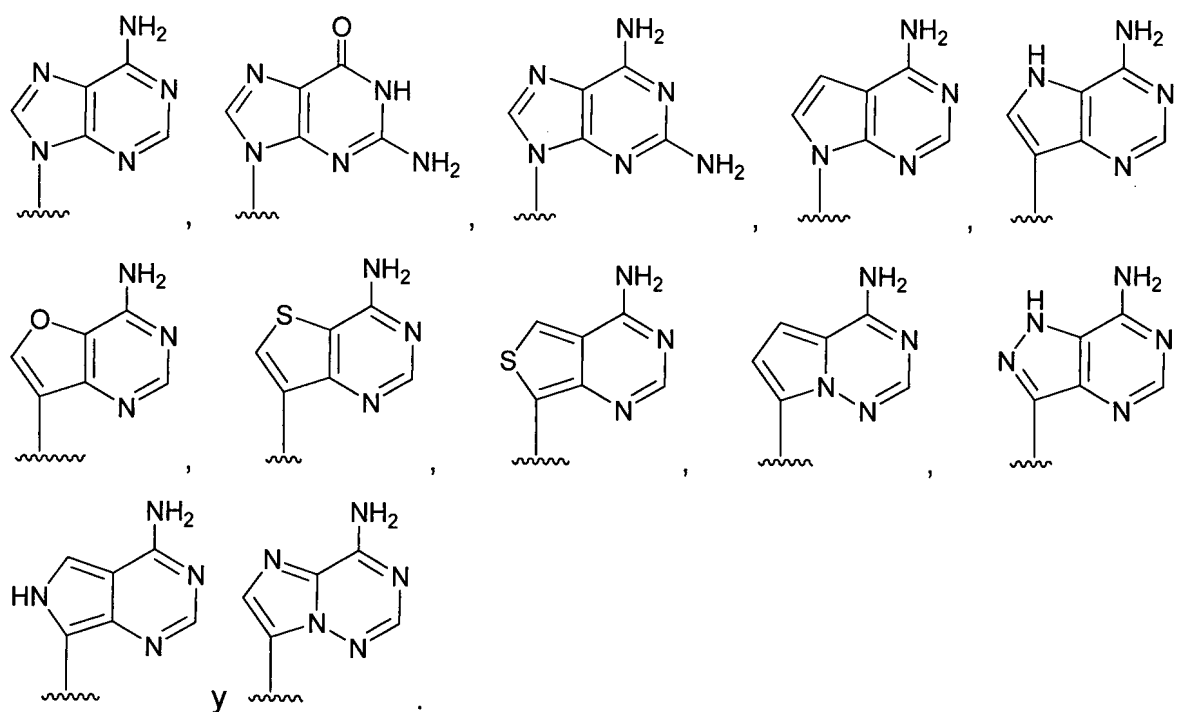
cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NNHR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), carbociclilo(C₃-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), heterociclilalquilo(C₁-C₈), arilo(C₆-C₂₀), heterociclilo(C₂-C₂₀), heteroarilo, -C(=O)alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo(C₁-C₈) o R¹¹ y R¹² tomados juntos con un nitrógeno al que los dos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente remplazado por -O-, -S(O)_n- o -NR^a-; y

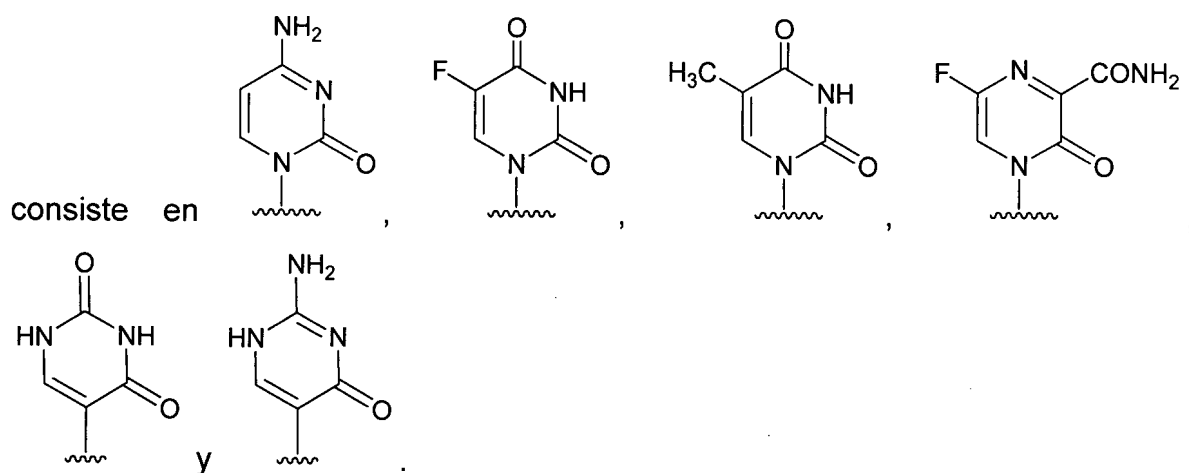
donde cada alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), carbociclilo(C₃-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), heterociclilalquilo(C₁-C₈), arilo(C₆-C₂₀), heterociclilo(C₂-C₂₀) o heteroarilo de cada

R^c , R^d , R^1 , R^2 , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido por uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $NH(R^a)$, NH_2 , NO_2 , $C(O)N(R^a)_2$, $C(O)NH(R^a)$, $C(O)NH_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $OC(O)NH(R^a)$, $OC(O)NH_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, $S(O)_2NH(R^a)$, $S(O)_2NH_2$, OR^a o R^a . En otro aspecto, la Base no es uracilo. En otro aspecto, la Base no es citosina.

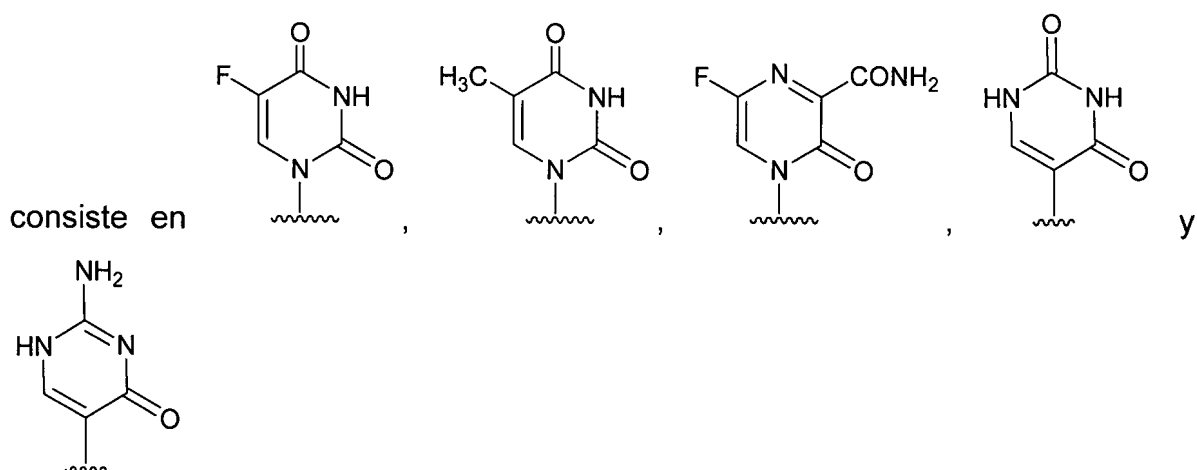
En otro aspecto de esta modalidad, la Base se selecciona del grupo que consiste en:



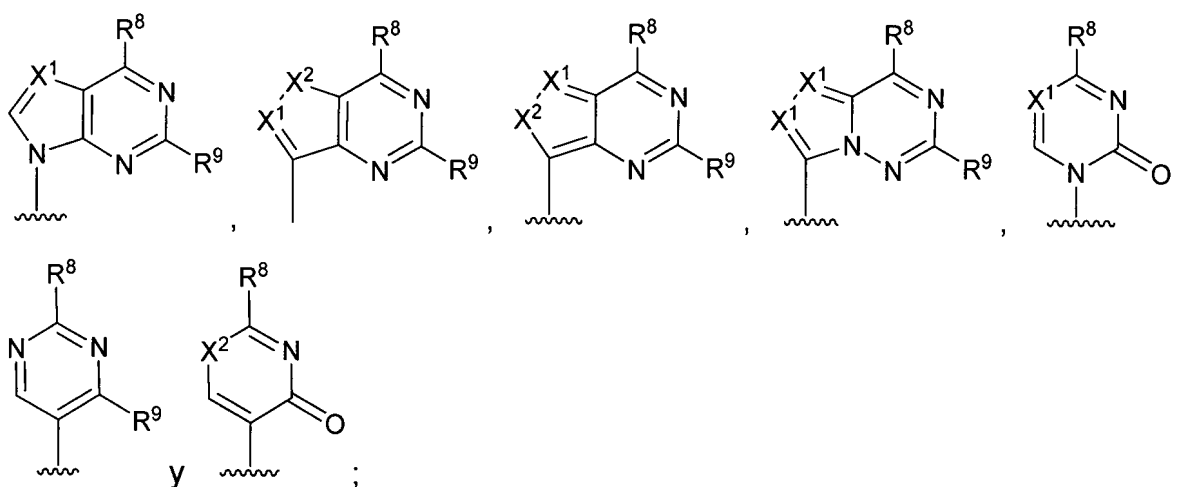
En otro aspecto de esta modalidad, Base se selecciona del grupo que



En otro aspecto de esta modalidad, la Base se selecciona del grupo que



En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula IVa o IVb a partir de un compuesto de Fórmula V, R^1 es H o CH_3 ; R^2 es OR^{11} o halógeno; R^6 es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_8$) opcionalmente sustituido; uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_8$) opcionalmente sustituido; R^{22} es OR^{11} , cada R^5 , R^{23} y R^{24} es H y Base se selecciona del grupo que consiste en:



donde:

cada X^1 es independientemente N o CR^{10} ;

cada X^2 es independientemente NR^{11} , O o S(O)_n ;

cada R^8 es independientemente halógeno, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{N(R}^{11})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-\text{CH(=NR}^{11})$, $-\text{CH=NNHR}^{11}$, $-\text{CH=N(OR}^{11})$, $-\text{CH(OR}^{11})_2$, $-\text{C(=O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C(=S)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C(=O)OR}^{11}$, alquilo($\text{C}_1\text{--C}_8$), alqueno($\text{C}_2\text{--C}_8$), alquino($\text{C}_2\text{--C}_8$), carbociclilalquilo($\text{C}_4\text{--C}_8$), arilo($\text{C}_6\text{--C}_{20}$), heterocíclico($\text{C}_2\text{--C}_{20}$), heteroarilo, $-\text{C(=O)alquilo(C}_1\text{--C}_8)$, $-\text{S(O)}_n\text{alquilo(C}_1\text{--C}_8)$, arilalquilo($\text{C}_1\text{--C}_8$), OR^{11} o SR^{11} ;

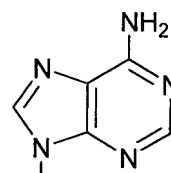
cada n es independientemente 0, 1 o 2;

cada 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} ;

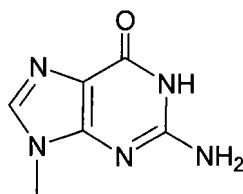
cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}), heteroarilo, $-C(=O)alquilo(C_1-C_8)$, $-S(O)_n alquilo(C_1-C_8)$ o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que los dos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente remplazado por $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; y

donde cada alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^1 , R^2 , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido por uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $NH(R^a)$, NH_2 , NO_2 , $C(O)N(R^a)_2$, $C(O)NH(R^a)$, $C(O)NH_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $OC(O)NH(R^a)$, $OC(O)NH_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_n R^a$, $S(O)_2 N(R^a)_2$, $S(O)_2 NH(R^a)$, $S(O)_2 NH_2$, OR^a o R^a . En otro aspecto, la Base no es uracilo. En otro aspecto, la Base no es citosina.

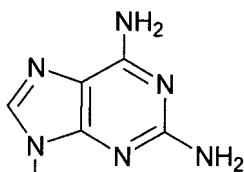
En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo(C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es naftilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente



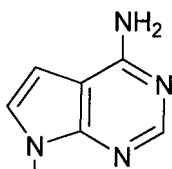
sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, la Base es . En otro



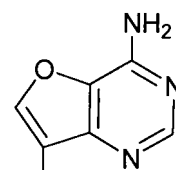
aspecto de esta modalidad, la Base es . En otro aspecto de esta



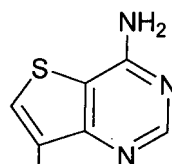
modalidad, la Base es . En otro aspecto de esta modalidad, la



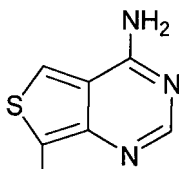
Base es .



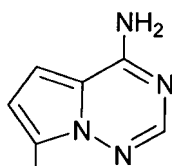
. En otro aspecto de esta modalidad, la Base es .



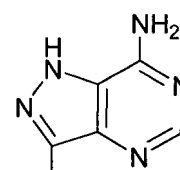
En otro aspecto de esta modalidad, la Base es . En otro aspecto de



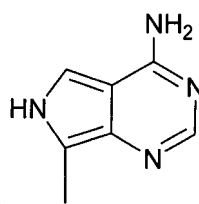
esta modalidad, la Base es . En otro aspecto de esta modalidad, la



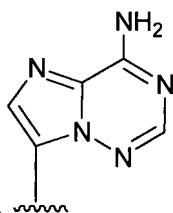
Base es .



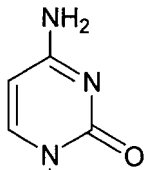
. En otro aspecto de esta modalidad, la Base es .



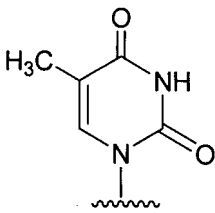
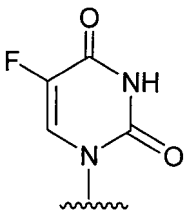
En otro aspecto de esta modalidad, la Base es . En otro aspecto de



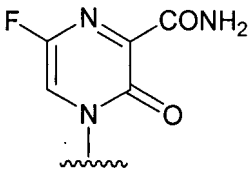
esta modalidad, la Base es . En otro aspecto de esta modalidad, la



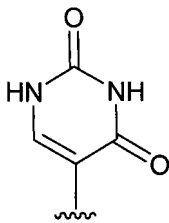
Base es . En otro aspecto de esta modalidad, la Base es



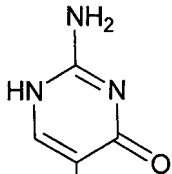
En otro aspecto de esta modalidad, la Base es . En otro aspecto de



esta modalidad, la Base es . En otro aspecto de esta modalidad,

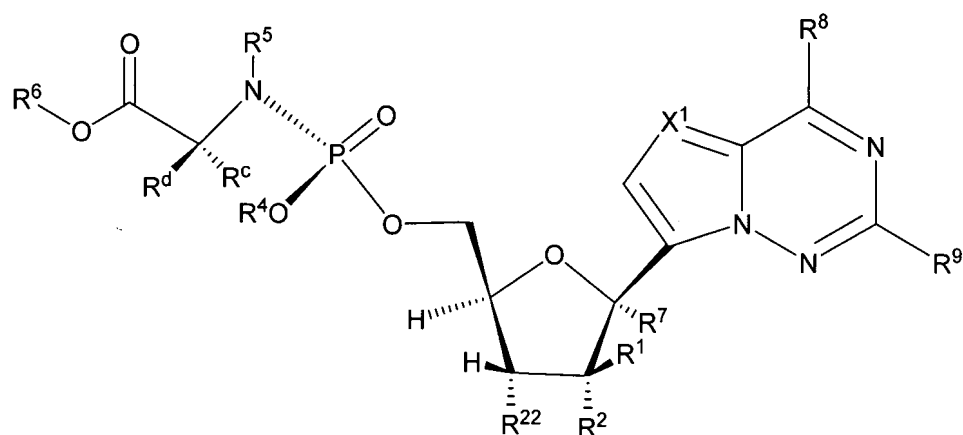


la Base es . En otro aspecto de esta modalidad, la Base

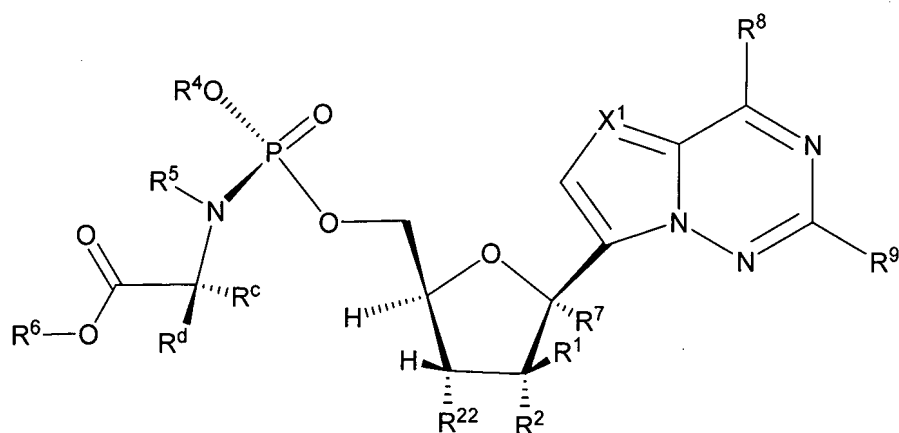


es .

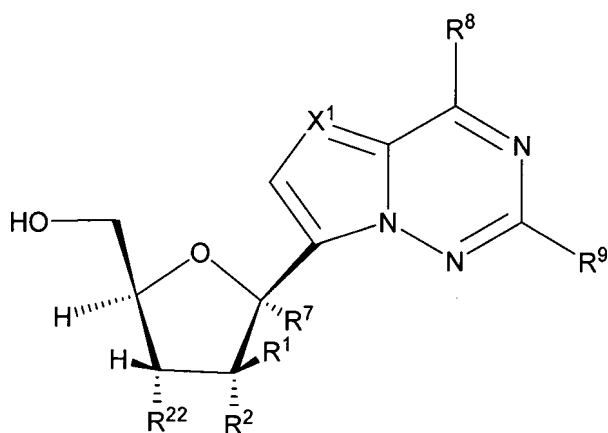
En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula Ia o Ib o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, Fórmula Ia es Fórmula VIa, Fórmula Ib es Fórmula VIb y Fórmula II es Fórmula VII:



Fórmula VIa



Fórmula VIb



Fórmula VII

donde:

cada R^1 es independientemente H, halógeno, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueniilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido o alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno u OR^{11} ;

cada R^5 es H;

cada R^{22} es OR^{11} y

las otras variables se definen como para las Fórmulas Ia o Ib o II o IIIa o IIIb.

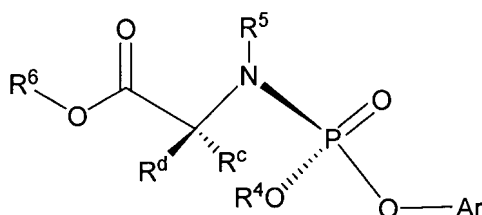
En una modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula VIa o Fórmula VIb a partir de un compuesto de Fórmula VII, X^1 es CR^{10} . En otro aspecto de esta modalidad, R^{10} es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alqueno(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es etenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquino(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es etinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alqueno(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquino(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo(C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula VIa o Fórmula IVb a partir de un compuesto de Fórmula VII, X^1 es CH, R^1 es H o CH_3 y uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alqueno(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En

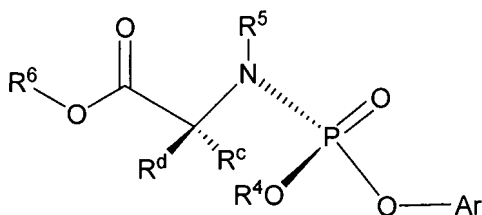
otro aspecto de esta modalidad, R^7 es etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo(C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $NR^{11}R^{12}$ y R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $NR^{11}R^{12}$ y R^9 es $NR^{11}R^{12}$.

En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula VIa o Fórmula IVb a partir de un compuesto de Fórmula VII, X^1 es CH, R^1 es H o CH_3 , uno de R^c o R^d es H y R^7 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo(C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $NR^{11}R^{12}$ y R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $NR^{11}R^{12}$ y R^9 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH y R^9 es NH_2 .

En otra modalidad, se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb

donde:

cada R^a , R^4 o R^6 es independientemente alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

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

cada R^5 es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

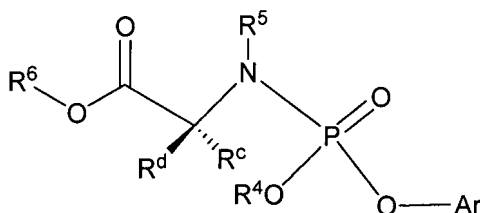
donde cada alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^4 , R^5 o R^6 está, independientemente, opcionalmente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

cada Ar es un heteroarilo o arilo(C_6-C_{20}) donde dicho heteroarilo o arilo(C_6-C_{20}) está sustituido por uno o más halógeno, NO_2 o haloalquilo(C_1-C_8) y opcionalmente sustituido por uno o más CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $OC(O)N(R^a)_2$,

$C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R^4 ;

dicho método comprende:

(d) proporcionar un compuesto diastereomérico de Fórmula VIII



Fórmula VIII

y

(e) cristalizar el compuesto de Fórmula VIII a partir de un solvente adecuado;

formando así un diastereómero puro de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb.

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

En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R^5 es H, uno de R^c o R^d es H, R^6 es alquilo(C_1 - C_8) opcionalmente sustituido y R^4 es arilo(C_6 - C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1 - C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1 -

C₈) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta modalidad, la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta modalidad, la quiralidad en el carbón directamente unido a R^c y R^d es R.

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

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

La mezcla diastereomérica del compuesto de Fórmula VIII se resuelve mediante cristalización del compuesto de Fórmula VIII a partir de un solvente adecuado. Los ejemplos no taxativos de solventes adecuados son dietiléter, dipropiléter, di *t*-butiléter, metil *t*-butiléter, alcanos halogenados C₁-C₆, hidrocarburo C₅-C₈, tetrahidrofurano, tolueno, xileno, dioxano y similares. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula IV se disuelve en un solvente adecuado y la cristalización se induce mediante la adición de un hidrocarburo C₅-C₈ o hidrocarburo C₅-C₈ cíclico. En una modalidad preferida, el compuesto de Fórmula VIII se disuelve en un solvente de éter y la cristalización se induce mediante la adición de un hidrocarburo C₅-C₈. En una modalidad particularmente preferida, el compuesto de Fórmula VIII se disuelve en dietiléter y la cristalización se induce mediante la adición de hexano.

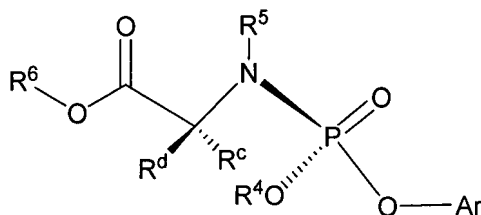
La mezcla diastereomérica del compuesto de Fórmula VIII se resuelve mediante cristalización del compuesto de Fórmula VIII a partir de un solvente adecuado a una temperatura de alrededor de 80 °C a alrededor de -20 °C. Preferentemente, la temperatura es de alrededor de 30 °C a alrededor de -20 °C, más preferentemente alrededor de ambiente a -10 °C.

La mezcla diastereomérica del compuesto de Fórmula VIII se resuelve mediante cristalización del compuesto de Fórmula VIII a partir de un solvente adecuado donde la concentración del compuesto de Fórmula VIII en solución es de alrededor de 25 g a alrededor de 1000 g por litro de solvente. Más típicamente, la concentración del compuesto de Fórmula VIII es de alrededor de 50 a 500 g por litro de solvente.

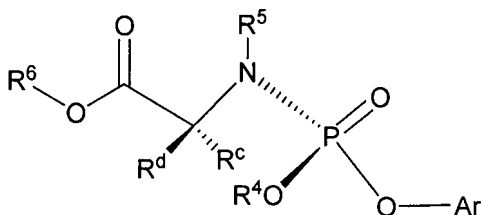
La resolución de la mezcla diastereomérica del compuesto de Fórmula VIII mediante cristalización se puede promover por la adición de cristales de semilla del diastereómero puro. Los cristales de semilla de diastereómeros puros se pueden obtener mediante purificación de la mezcla diastereomérica del compuesto de Fórmula VIII mediante cromatografía líquida, cromatografía líquida quiral, cromatografía líquida de alta presión o cromatografía líquida de alta presión quiral tal como mediante los métodos no taxativos que se describen en la presente.

Típicamente, la cristalización de la mezcla diastereomérica del compuesto de Fórmula VIII produce una mezcla de diastereómeros que contienen al menos 60% de un único diastereómero. Más típicamente, la mezcla producida contiene al menos 70% de un único diastereómero, más típicamente, al menos 80% de un único diastereómero, preferentemente al menos 90% de un único diastereómero y más preferentemente al menos 95% de un único diastereómero. Se puede obtener una alta pureza diastereomérica, por ejemplo, al menos 99% de pureza diastereomérica mediante una o más cristalizaciones posteriores. El rendimiento del material cristalino a partir de una única cristalización es típicamente alrededor de 10 a 45%, más típicamente alrededor de 20-35%.

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



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb

o una sal o éster del mismo;

donde:

cada R^a , R^4 o R^6 es independientemente alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

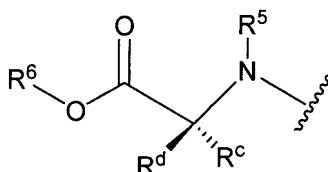
cada R^c o R^d es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo siempre que R^c y R^d no sean iguales;

cada R^5 es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

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

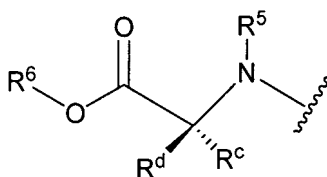
cada Ar es un heteroarilo o arilo(C_6-C_{20}) donde dicho heteroarilo o arilo(C_6-C_{20}) está sustituido por uno o más halógeno, NO_2 o haloalquilo(C_1-C_8) y opcionalmente sustituido por uno o más CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$,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

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



de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb comprende éster ligado por nitrógeno de un aminoácido α de origen natural.

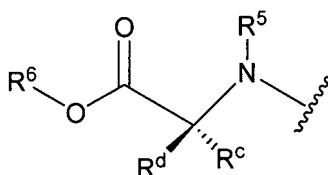
En otra modalidad del compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R^5 es H, uno de R^c o R^d es H, R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido y R^4 es arilo(C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente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



de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb comprende éster ligado por nitrógeno de un aminoácido α de origen natural.

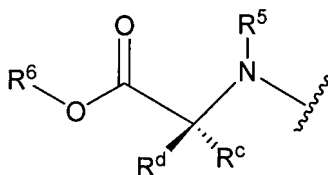
En otra modalidad del compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R^5 es H, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1-C_8) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es fenilo. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta modalidad, la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta modalidad, la

quiralidad en el carbón directamente unido a R^c y R^d es R . En otro aspecto de esta modalidad, el resto



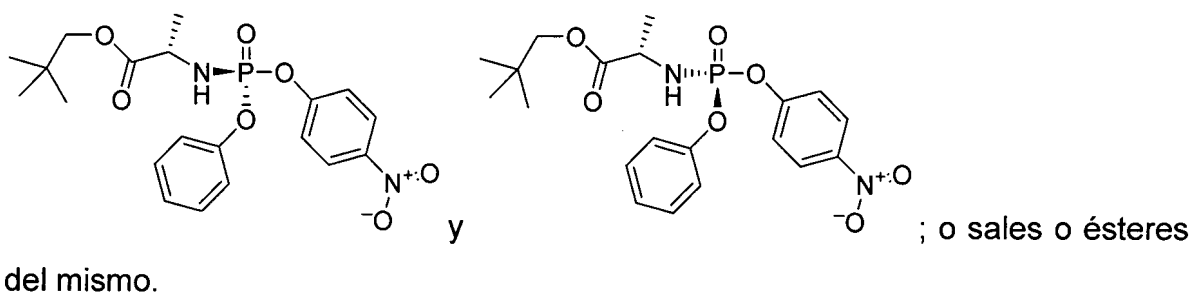
de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb comprende éster ligado por nitrógeno de un aminoácido α de origen natural.

En otra modalidad del compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb, R^5 es H, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 , R^6 es alquilo(C_1 - C_8) opcionalmente sustituido y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1 - C_8) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es 2-propilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es fenilo. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta modalidad, la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es S . En otro aspecto de esta modalidad, la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es R . En otro aspecto de esta modalidad, el resto

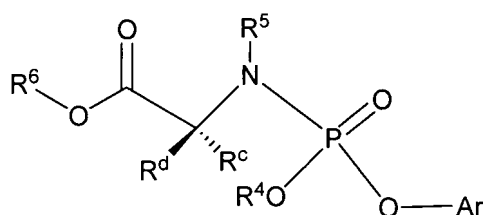


de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb comprende éster ligado por nitrógeno de un aminoácido α de origen natural.

En otra modalidad, se proporcionan compuestos de Fórmula IIIa y Fórmula IIIb que se seleccionan del grupo que consiste en:



En otra modalidad, se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula VIII



Fórmula VIII

donde

cada R^a , R^4 o R^6 es independientemente alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

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

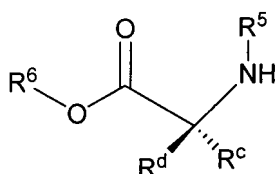
cada R^5 es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

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

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

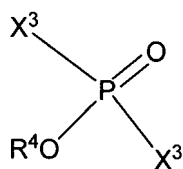
dicho método comprende:

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



Fórmula IX

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



Fórmula X

donde cada X³ es halógeno y

(h) tratar la mezcla resultante con ArOH;

formando así un compuesto de Fórmula VIII.

Típicamente, el aminoácido quiralmente puro de Fórmula IX o una sal del mismo se disuelve o suspende en un solvente no nucleofílico adecuado. Los solventes no nucleofílicos no taxativos incluyen haloalcanos, por ej., cloruro de metileno, dicloroetano y éteres, por ej., dioxano, tetrahidrofurano y glimas. Típicamente, la suspensión o solución contiene alrededor de 0.1 a alrededor de 5 moles del compuesto de Fórmula IX por litro de solvente.

La suspensión o solución del aminoácido quiralmente puro de Fórmula IX se trata con un compuesto de Fórmula X. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a alrededor de -20 a alrededor de 60 °C. La relación molar del compuesto de Fórmula IX al compuesto de Fórmula X es de alrededor de 1:2 a alrededor de 2:1, preferentemente alrededor de 1:1. La reacción se lleva a cabo en presencia de

una base no nucleofílica. Los ejemplos no taxativos de bases no nucleofílicas son aminas terciarias, por ej., trietilamina, diisopropiletilamina y trietilamina; hidruros de metal, por ej., LiH, NaH y CaH_2 y heterociclos que contienen nitrógeno, por ej., piridina y dimetilaminopiridina. En una modalidad preferida, la base es una amina terciaria tal como trietilamina. Cuando el compuesto de Fórmula IX es una sal de un ácido monoprótico, la relación molar de base al compuesto de Fórmula IX es típicamente alrededor de 2:1. Si el compuesto de Fórmula IX es una base libre, la relación molar de base al compuesto de Fórmula IX es de alrededor de 1:1.

La reacción del compuesto de Fórmula IX con el compuesto de Fórmula X puede seguirse por muchos medios convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Tales medios incluyen cromatografía en capa fina y hplc. Cuando la reacción entre el compuesto de Fórmula IX y el compuesto de Fórmula X se completa, la reacción se trata con un compuesto fenólico ArOH donde Ar es como se define en la presente. La relación molar del compuesto de Fórmula X a ArOH es de alrededor de 1.1:1 a alrededor de 1:1.1, preferentemente alrededor de 1:1. Luego de la adición de ArOH , se requiere una base adicional, típicamente suficiente base como para neutralizar el ácido generado en la reacción. Típicamente, la base adicional es una base no nucleofílica tal como se describe anteriormente.

El compuesto de la Fórmula VIII se aísla por medios convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la sal formada en la reacción se puede precipitar a partir de la mezcla de reacción y el compuesto de Fórmula VIII se puede aislar mediante evaporación del solvente seguido de cristalización o cromatografía.

En una modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula VIII, R^5 es H y uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es fenilo

opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es S. En otro aspecto de esta modalidad, la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es R. En otro aspecto de esta modalidad, el compuesto de Fórmula IX o la sal del mismo es un éster de un aminoácido α de origen natural.

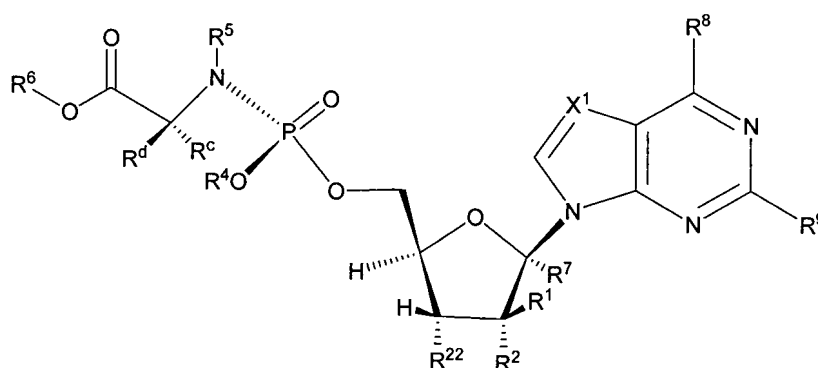
En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula VIII, R⁵ es H, uno de R^c o R^d es H, R⁶ es alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido y R⁴ es arilo(C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C₁-C₈) opcionalmente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

En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula VIII, R⁵ es H, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido, R⁶ es alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido y R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH₃. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es alquilo(C₁-C₈) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R⁶ es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R⁴ es fenilo. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es

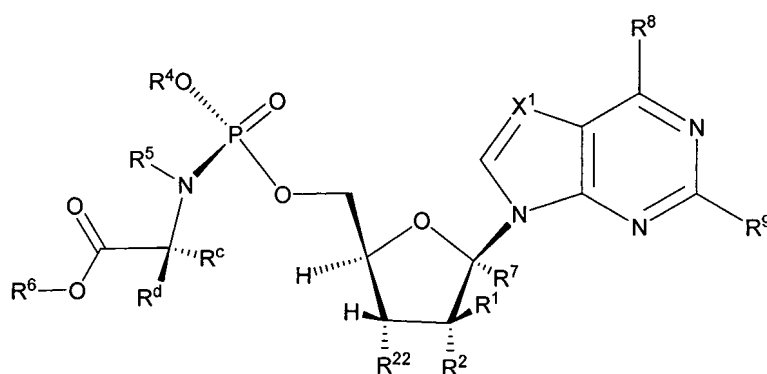
para-nitrofenilo. En otro aspecto de esta modalidad, la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es *S*. En otro aspecto de esta modalidad, la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es *R*. En otro aspecto de esta modalidad, el compuesto de Fórmula IX o la sal del mismo es un éster de un aminoácido α de origen natural.

En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula VIII, R^5 es H, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 , R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1-C_8) secundario o terciario opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es 2-propilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es 2-propilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es fenilo. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es *para*-nitrofenilo. En otro aspecto de esta modalidad, la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es *S*. En otro aspecto de esta modalidad, la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es *R*. En otro aspecto de esta modalidad, el compuesto de Fórmula IX o la sal del mismo es un éster de un aminoácido α de origen natural.

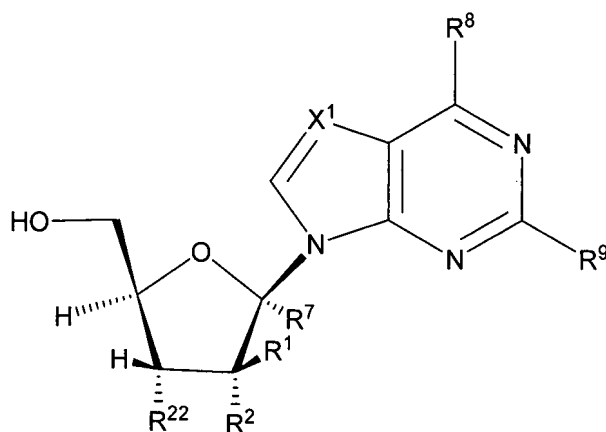
En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula Ia o Ib o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, Fórmula Ia es Fórmula XIa, Fórmula Ib es Fórmula XIb y Fórmula II es Fórmula XII:



Fórmula XIa



Fórmula XIb



Fórmula XII

donde:

cada R^1 es independientemente H, halógeno, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueno(C_2-C_8) opcionalmente sustituido o alquino(C_2-C_8) opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno o OR^{11} ;

cada R^5 es H;

cada R^{22} es OR^{11} y

las otras variables se definen como para las Fórmulas Ia o Ib o II o IIIa o IIIb.

En una modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula XIa o Fórmula XIb a partir de un compuesto de Fórmula XII, X^1 es CR^{10} . En otro aspecto de esta modalidad, R^{10} es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alqueno(C_2-C_8)

opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es etenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es etinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 es F y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo(C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula Xla o Fórmula Xlb a partir de un compuesto de Fórmula XII, X^1 es CH, R^1 es H o CH_3 y uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 es F y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es etenilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo(C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es

$\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y R^9 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula Xla o Fórmula Xlb a partir de un compuesto de Fórmula XII, X^1 es CH, R^1 es H o CH_3 y uno de R^c o R^d es H y R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 es F y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo($\text{C}_6\text{--C}_{20}$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y R^9 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OR^{11} y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH y R^9 es NH_2 .

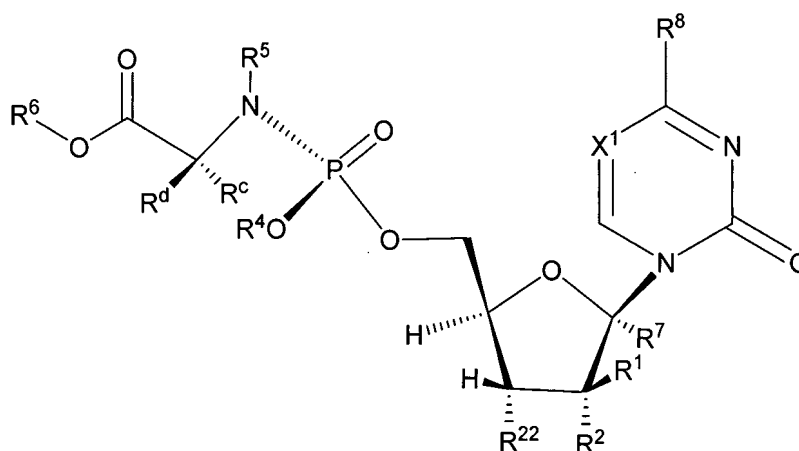
En una modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula Xla o Fórmula Xlb a partir de un compuesto de Fórmula XII, X^1 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquilo($\text{C}_1\text{--C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquenilo($\text{C}_2\text{--C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es etenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquinilo($\text{C}_2\text{--C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de

esta modalidad, R^1 es etinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 es F y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo(C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido.

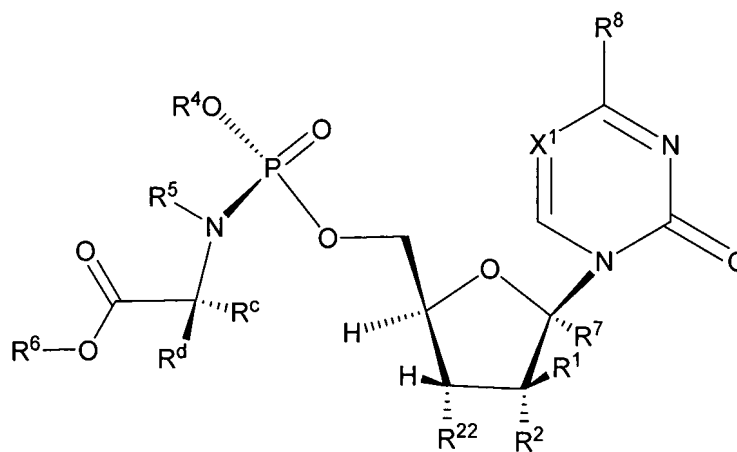
En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula Xla o Fórmula Xlb a partir de un compuesto de Fórmula XII, X^1 es N, R^1 es H o CH_3 y uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad,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

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

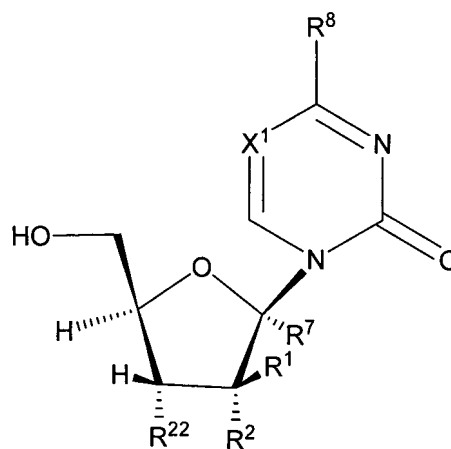
En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula Ia o Ib o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, Fórmula Ia es Fórmula XIIIa, Fórmula Ib es Fórmula XIIIb y Fórmula II es Fórmula XIV:



Fórmula XIIIa



Fórmula XIIIb



Fórmula XIV

donde:

cada R^1 es independientemente H, halógeno, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido o alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno o OR^{11} ;

cada R^5 es H;

cada R^{22} es OR^{11} y

las otras variables se definen como para las Fórmulas Ia o Ib o II o IIIa o IIIb.

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

En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula XIIIa o Fórmula XIIIb a partir de un compuesto de Fórmula XIV, X^1 es CH, R^1 es H o CH_3 y uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 es F y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente

sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CN . En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH .

En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula XIIIa o Fórmula XIIIb a partir de un compuesto de Fórmula XIV, X^1 es CH , R^1 es H o CH_3 , uno de R^c o R^d es H y R^7 es H . En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F . En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH . En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH . En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH . En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 es F y R^{22} es OH . En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH .

En una modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula XIIIa o Fórmula XIIIb a partir de un compuesto de Fórmula XIV, X^1 es CF . En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es H . En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es F . En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es etenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_8$) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de

esta modalidad, R^1 es etinilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 es F y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo(C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido.

En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula Xla o Fórmula Xlb a partir de un compuesto de Fórmula XII, X^1 es CF, R^1 es H o CH_3 y uno de R^c o R^d es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 es F y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo(C_6-C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH.

En otra modalidad del método para preparar un compuesto de Fórmula XIIIa o Fórmula XIIIb a partir de un compuesto de Fórmula XIV, X^1 es CF, R^1 es H o CH_3 , uno de R^c o R^d es H y R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F.

En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, cada R^2 es F y R^{22} es OH. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1 - C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es alquilo(C_1 - C_8) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es arilo(C_6 - C_{20}) opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, Ar es nitrofenilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH.

DEFINICIONES

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

Cuando se utilizan marcas comerciales en la presente, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto de esa marca comercial y el o los ingredientes farmacéuticos activos del producto de la marca comercial.

Como se utiliza en la presente, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de la Fórmula I" significan un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este. De manera similar, con respecto a intermedios aislables, la frase "un compuesto de la Fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables de este.

"Alquilo" es hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1 - C_{20}), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1 - C_8), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1 - C_6). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, de forma no taxativa, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo ($\underline{n}$ -Pr, $\underline{n}$ -propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo ($\underline{i}$ -Pr, $\underline{i}$ -propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo ($\underline{n}$ -Bu, $\underline{n}$ -butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-

propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), y octilo ($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$).

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

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se definió anteriormente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo son reemplazados con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CFH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ y similares.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble sp^2 , carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_8$) o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados comprenden, de modo no

taxativo, etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), ciclopentenilo ($-\text{C}_5\text{H}_7$), y 5-hexenilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple sp, carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino $\text{C}_2\text{-C}_8$) o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, acetilénico ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), y similares.

"Alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes, de un alcano principal. Por ejemplo, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales de alquilenilo típicos comprenden, de modo no taxativo, metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-propilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y similares.

"Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes de un alqueno principal. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales típicos de alquenileno comprenden, de modo no taxativo, 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes de un alquino principal. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales típicos de alquinileno comprenden, de modo no taxativo, acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), y 4-pentinilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

"Amino" generalmente se refiere a un radical de nitrógeno el cual puede considerarse un derivado de amoníaco, que tiene la fórmula $-N(X)_2$, donde cada "X" es independientemente H, alquilo sustituido o insustituido, carbociclilo sustituido o insustituido, heterociclilo sustituido o insustituido, etc. La hibridación del nitrógeno es aproximadamente sp^3 . Los tipos no taxativos de amino incluyen $-NH_2$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{carbociclilo})_2$, $-NH(\text{carbociclilo})$, $-N(\text{heterociclilo})_2$, $-NH(\text{heterociclilo})$, $-N(\text{arilo})_2$, $-NH(\text{arilo})$, $-N(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-N(\text{alquil})(\text{heterociclilo})$, $-N(\text{carbocicilil})(\text{heterociclilo})$, $-N(\text{aril})(\text{heteroarilo})$, $-N(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, etc. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo. Los ejemplos no taxativos de grupos amino incluyen $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH(\text{fenilo})$, $-N(\text{fenilo})_2$, $-NH(\text{bencilo})$, $-N(\text{bencilo})_2$, etc. Alquilamino sustituido generalmente se refiere a grupos alquilamino, como se definieron anteriormente, en los cuales al menos un alquilo sustituido, como se define en la presente, está unido al átomo de nitrógeno del amino. Ejemplos no taxativos de alquilaminos sustituidos incluyen $-NH(\text{alquilenno-C(O)-OH})$, $-NH(\text{alquilenno-C(O)-O-alquilo})$, $-N(\text{alquilenno-C(O)-OH})_2$, $-N(\text{alquilenno-C(O)-O-alquilo})_2$, etc.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromático principal. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, de modo no taxativo, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.

"Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo o sp^3 , es reemplazado con un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, de modo no taxativo, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

"Aralalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , es reemplazado con un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo descritos en la presente y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo descritos en la presente. El grupo arilalquenilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

"Aralalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , es reemplazado con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo descritos en la presente y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo descritos en la presente. El grupo arilalquinilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "sustituido" en cuanto se refiere a alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquilenos sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido", y "carbociclilo sustituido" significa, a menos que se especifique lo contrario, alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, heterociclilo y carbociclilo respectivamente, en los cuales uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados cada uno independientemente con un sustituyente que no sea hidrógeno. Los sustituyentes típicos comprenden, de modo no taxativo, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, 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 resto de profármaco. Los grupos alquilenos, alquenilenos y alquinilenos pueden sustituirse de manera similar. A menos que se indique lo contrario, cuando el término "sustituido" se utiliza junto con grupos tales como arilalquilo, los cuales tienen dos o más restos capaces de sustitución, los sustituyentes pueden unirse al resto arilo, al resto alquilo, o a ambos.

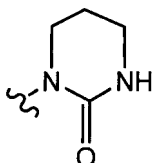
El término "profármaco" tal como se usa en la presente se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera el fármaco, es decir, el ingrediente activo, como resultado de una o más reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis y/o reacciones químicas metabólicas. Por lo tanto, un profármaco es un análogo modificado covalentemente o una forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

El experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de las Fórmulas I-XIV deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil el cual puede formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de las Fórmulas I-XIV que tienen dicha estabilidad están contemplados y comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo 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 que está unido a la molécula principal es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, $-OCH_3$, etc.), una amina (por ejemplo, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, etc.) o un grupo tioalquilo (por ejemplo, $-SCH_3$). Si un átomo de carbono que no está en el extremo del grupo alquilo que no está unido a la molécula principal es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un éter alquílico (por ejemplo, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, etc.), una alquilamina (por ejemplo, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, etc.), o un tioalquiléter (por ejemplo, $-CH_2-S-CH_3$). Si un átomo de carbono del extremo del grupo alquilo es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente,

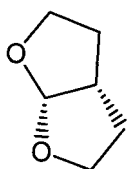
un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) o un grupo alquiltiol (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-SH}$). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en la presente incluye a modo de ejemplo y no de modo taxativo aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 a la fecha), en particular los tomos 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una modalidad específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en la presente, donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (por ejemplo O, N o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclicos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente entre ellos grupos carbonilo. Un ejemplo no taxativo de un heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Los ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y de modo no taxativo, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, 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 modo de ejemplo y de forma no taxativa, los heterociclos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos por 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 modo de ejemplo y no taxativamente, los heterociclos unidos por nitrógeno están unidos 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, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo o sp^3 , es reemplazado con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilo-alquileo). Los grupos heterociclilalquilo típicos incluyen, de modo no taxativo, heterociclilo- CH_2 -, 2-(heterocicilil)etan-1-ilo y similares, donde la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterocicilos descritos anteriormente, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquilo del heterociclilalquilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 2 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no taxativamente, heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno tales como tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo, pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , es reemplazado con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilo-alquenileo). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo descritos en la presente. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquenilo del heterociclilalquenilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquenilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , es reemplazado con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilo-alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo descritos en la presente. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquinilo del heterociclilalquinilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene 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 taxativos de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos no taxativos de anillos heteroarilos incluyen todos aquellos anillos aromáticos enumerados 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.

El término base de "purina" o de "pirimidina" comprende, de modo no taxativo, adenina, N^6 -alquilpurinas, N^6 -acilpurinas (donde acil es $C(O)$ (alquilo, arilo, alquilarilo, o arilalquilo), N^6 -bencilpurina, N^6 -halopurina, N^6 -vinilpurina, N^6 -purina acetilénica, N^6 -purina acílica, N^6 -purina hidroxialquilénica, N^6 -alilaminopurina, N^6 -tioalilpurina, N^2 -alquilpurinas, N^2 -alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracil, 5-halouracil, comprendiendo 5-fluorouracil, C^5 -alquilpirimidinas, C^5 -bencilpirimidinas, C^5 -halopirimidinas, C^5 -vinilpirimidina, C^5 -pirimidina acetilénica, C^5 -acilpirimidina, C^5 -

hidroxialquilpurina, C⁵-amidopirimidina C⁵-cianopirimidina, C⁵-5-yodopirimidina, C⁶-yodo-pirimidina, C⁵-Br-vinil pirimidina, C⁶-Br-vinil pirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-amino-pirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracilil, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y pirazolopirimidinilo. Las bases purinas incluyen, de modo no taxativo, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Las bases de purina no clásicas adicionales incluyen pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinas, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinas, imidazo[1,2-f][1,2,4] triazinas, y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinas, todas las cuales se encuentran opcionalmente sustituidas. Las bases purinas y pirimidinas de la Fórmula II están unidas al azúcar ribosa o análogo de esta, a través de un átomo de nitrógeno o de carbono de la base. Los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno en la base pueden protegerse si es necesario o si se desea. Los grupos protectores adecuados son de conocimiento del experto en la técnica, e incluyen, de modo no taxativo, trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, y t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, y grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

"Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, 7 a 12 átomos de carbonos como un biciclo y hasta alrededor de 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos del anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos del anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos del anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o 9 o 10 átomos del anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6] o anillos espirofusionados. Ejemplos no taxativos 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 taxativos de carbociclos biciclo incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno y decalina.

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un radical carbociclilo como se describe en la presente. Los ejemplos típicos, pero no

taxativos de grupos carbociclilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

"Arlheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en la presente, en el cual un átomo de hidrógeno (el cual puede estar unido a un átomo de carbono o a un heteroátomo) ha sido reemplazado con un grupo arilo como se define en la presente. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre que el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener las fórmulas generales alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquilen-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquilen-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquilen-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos alquilen en las fórmulas generales que preceden puede ser sustituidos adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados en la presente.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo heteroarilo como se define en la presente. Los ejemplos no taxativos de heteroarilalquilo comprenden -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo, -CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo, -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo, -CH₂-carbazolilo, -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo, -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo, -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo, -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo, -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo, -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo, -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo, -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo, -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo, -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolilo, -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo, -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

El término "opcionalmente sustituido" con relación a un resto particular del compuesto de las Fórmulas I-XIV (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a un resto donde todos los sustituyentes son hidrógeno o

donde uno o más de los hidrógenos del resto puede ser reemplazado por sustituyentes tales como los enumerados en la definición de "sustituido".

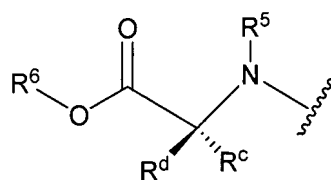
El término "opcionalmente reemplazado" con relación a un resto particular del compuesto de las Fórmulas I-XIV (por ejemplo, los átomos de carbono de dicho alquilo(C₁-C₈) puede reemplazarse opcionalmente por -O-, -S- o -NR^a-) significa que uno o más de los grupos metileno del alquilo(C₁-C₈) puede reemplazarse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

El término "átomo o átomos de carbono que no son del extremo" con relación a un resto alquilo, alqueno, alquino, alquileo, alquenoileno o alquinoileno se refiere a los átomos de carbono en el resto que intervienen entre el primer átomo de carbono del resto y el último átomo de carbono en el resto. Por tanto, a modo de ejemplo y de modo no taxativo, en el resto alquilo -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₃ o en el resto alquileo -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂- los átomos C* serían considerados como los átomos de carbono que no son del extremo.

"Enlace" o "unión" significa un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los enlaces incluyen unidades repetitivas de alquilo (por ejemplo, polietileno, PEG, polimetileno) y alquilamino (por ejemplo, polietilamino, JeffamineTM); y éster diácido y amidas, incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

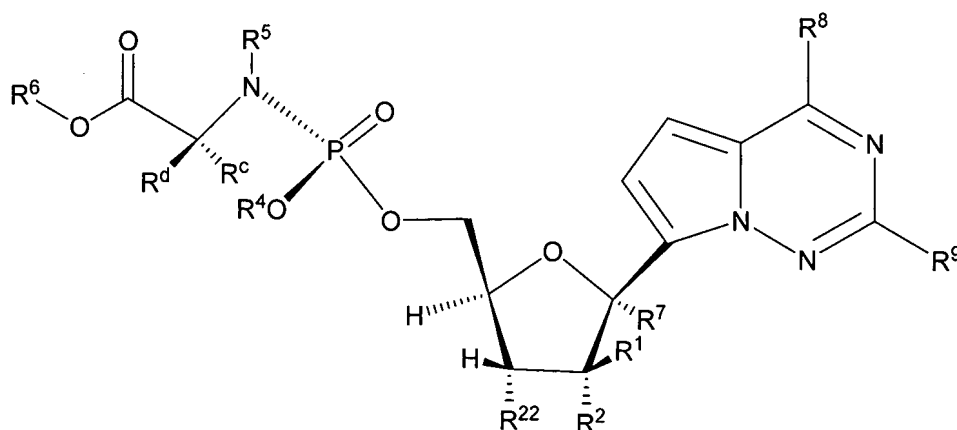
Los términos tales como "ligado por oxígeno", "ligado por nitrógeno", "ligado por carbono", "ligado por azufre" o "ligado por fósforo" significa que si un enlace entre dos restos puede formarse usando más de un tipo de átomo en un resto, entonces el enlace formado entre los restos se forma través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido ligado por nitrógeno estaría enlazado a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en vez de a través de un átomo de oxígeno o carbono del aminoácido.

Algunas modalidades de los compuestos de las Fórmulas I-XIV comprenden el resto

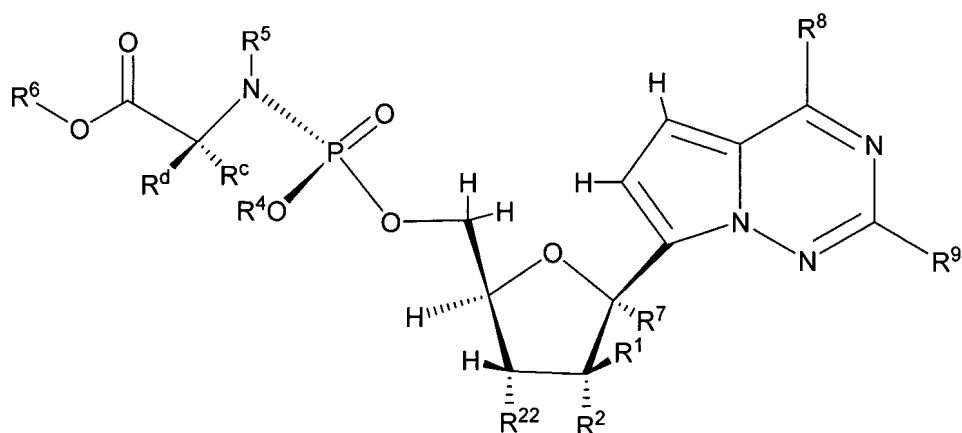


que puede comprender un radical de un éster ligado por nitrógeno de un aminoácido α de origen natural. Los ejemplos de aminoácidos de origen natural incluyen isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico,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

A menos que se especifique lo contrario, se pretende que los átomos de carbono de los compuestos de las Fórmulas I-XIV tengan una valencia de cuatro. En algunas representaciones de estructuras químicas donde los átomos de carbono no tienen una cantidad suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, debería asumirse que los sustituyentes de carbono restantes que se necesitan para proporcionar una valencia de cuatro son hidrógeno. Por ejemplo,



tiene el mismo significado que



"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una de las funciones de un grupo protector es servir como intermediario en la síntesis del fármaco principal. Los grupos protectores químicos y las estrategias de protección/desprotección son conocidos en la técnica. Véase: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Los grupos protectores son a menudo utilizados para enmascarar la reactividad de determinados grupos funcionales, para asistir en la eficacia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, fabricar y romper enlaces químicos de forma ordenada y planificada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ser en sí mismos biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos pueden exhibir también propiedades alteradas, y en algunos casos, propiedades optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tal como el pasaje a través de membranas celulares y la resistencia a la degradación o al secuestro enzimático. En este carácter, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos deseados pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco principal en un profármaco, mediante lo cual el fármaco principal se libera luego de la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse de manera más efectiva

que el fármaco principal, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco principal. Los grupos protectores se quitan *in vitro*, en el caso de los intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de los profármacos. Con los intermedios químicos no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son inocuos desde el punto de vista farmacológico.

“Resto profármaco” significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistemáticamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, escisión enzimática o mediante algún otro proceso (Bundgaard, Hans, “Design and Application of Prodrugs” en Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, págs. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, de modo no taxativo, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos profármaco pueden servir para potenciar la solubilidad, absorción y lipofilicidad para optimizar la administración, biodisponibilidad y eficacia del fármaco.

Un resto profármaco puede incluir un metabolito activo o un fármaco en sí mismo.

El grupo fosfato puede ser un resto profármaco de fosfato. El resto profármaco puede ser sensible a la hidrólisis. De manera alternativa, el resto profármaco puede ser sensible a la escisión enzimática, tal como un grupo éster de lactato o éster de fosfonamidato.

Debe destacarse que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos y pseudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de las Fórmulas I-IV y sales farmacéuticamente aceptable de estas se ven comprendidos por la presente invención. Todas las mezclas de dichos enantiómeros y diastereómeros se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de las Fórmulas I-XIV y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como polimorfos o pseudopolimorfos diferentes. Como se utiliza en la presente, polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede resultar de diferencias en el embalaje del cristal (polimorfismo del embalaje) o diferencias en el embalaje entre diferentes confórmeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se utiliza en la presente, pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto de existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el embalaje del cristal (pseudopolimorfismo del embalaje) o debido a diferencias en el embalaje entre diferentes confórmeros de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de las Fórmulas I-IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de las Fórmulas I-XIV y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir como un sólido amorfo. Tal como se usa en la presente, un sólido amorfo es un sólido en el cual no existe un orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición también es aplicable cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Pueden usarse aditivos, incluyendo solventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de las Fórmulas I-IV y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de las Fórmulas I-XIV se encuentran presentes hasta una medida recursiva. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede repetir otra instancia de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, en teoría, una gran cantidad de compuestos pueden encontrarse presentes en cualquier modalidad dada. Un experto en la técnica de la química medicinal entiende que la cantidad total de tales sustituyentes se encuentra razonablemente limitada por las propiedades deseadas del compuesto deseado. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y de modo no taxativo, propiedades

físicas tales como el peso molecular, la solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como la actividad contra la diana deseada y propiedades prácticas tales como la facilidad de síntesis. Los sustituyentes recursivos son un aspecto deseado de la invención. Un experto en la técnica de la química medicinal entiende la versatilidad de dichos sustituyentes. Al grado en que los sustituyentes recursivos se encuentran presentes en una modalidad de la invención, pueden repetirse a sí mismos 0, 1, 2, 3 o 4 veces.

El modificador "alrededor de" usado con relación a una cantidad incluye el valor expresado y tiene el significado establecido por el contexto (por ejemplo, incluye el rango de error asociado con la medida de la cantidad particular).

Cualquier referencia a los compuestos de la invención descritos en la presente también incluye una referencia a una sal fisiológicamente aceptable de estos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención comprenden sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2}), amonio y $\text{NR}^{\text{a}}_4^+$ (donde R^{a} se encuentra definido en la presente). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina y similares; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales por ejemplo, cloro, bromo e yodo. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto combinado con un catión adecuado tal como Na^+ y $\text{NR}^{\text{a}}_4^+$.

Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o una base fisiológicamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden usarse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, ya sean derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, se encuentran dentro de alcance de la presente invención.

Finalmente, debe entenderse que las composiciones en la presente comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como también zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

Los compuestos de la invención, ejemplificados por las Fórmulas I-XIV tienen centros quirales, por ejemplo, átomos de carbono o fósforo quirales. Por ejemplo, los átomos de fósforo de las Fórmulas I-XIV pueden ser quirales ya que tienen cuatro sustituyentes distintos. Por lo tanto, los compuestos de la invención incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, comprendiendo enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales aparentes a partir de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, se encuentran todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales, sustancialmente puros desde el punto de vista óptico, a través de técnicas conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases, seguido de la reconversión en sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza mediante reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

El término “quiral” se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero de imagen especular, mientras que el término “aquiral” hace referencia a moléculas que son superponibles a su compañero de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren en cuanto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

“Diastereómero” se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, reactividades y propiedades biológicas. Por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas I-XIV pueden tener un átomo de fósforo quiral cuando el fósforo tiene cuatro sustituyentes distintos, por ejemplo, en la Fórmula XIV, donde la quiralidad es *R* o *S*. Cuando R^c y R^d del aminoácido de fosforamidato de la Fórmula IV son diferentes, hay dos centros de quiralidad en la molécula lo cual conduce a mezclas diastereoméricas potenciales de compuestos, por ejemplo, isómeros *R,S*; *S,R*; *S,S* y *R,R*. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar mediante procedimientos analíticos de alta resolución como la electroforesis, cristalización y/o cromatografía. Los diastereómeros pueden tener diferentes atributos físicos tales como, de modo no taxativo, solubilidad, estabilidades y cristalinidad químicas y también pueden tener diferentes propiedades biológicas tales como, de modo no taxativo, estabilidad enzimática, absorción y estabilidad metabólica.

“Enantiómeros” hace referencia a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares uno del otro no superponibles.

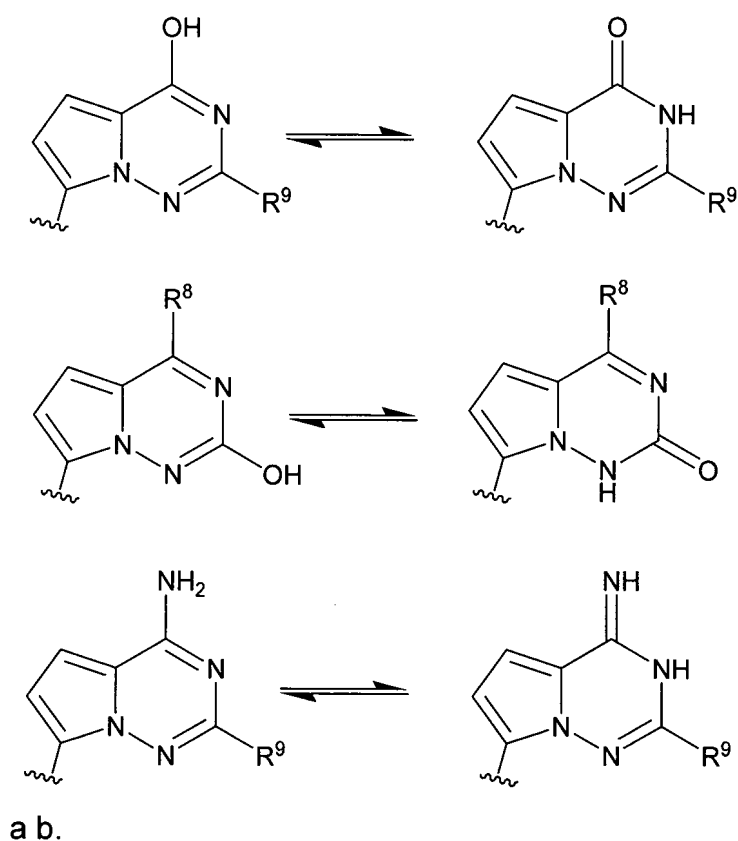
Las convenciones y definiciones estereoquímicas utilizadas en la presente siguen en general a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos *D* y *L* o *R* y *S* se

utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro quiral o sus centros quirales. Los prefijos d y l, D y L o (+) y (-) se utilizan para indicar el signo de rotación, por medio del compuesto, de la luz polarizada plana, donde S, (-) o l significan que el compuesto es levógiro, mientras un compuesto con el prefijo R, (+), o d es dexógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, con la excepción de que son imágenes especulares el uno del otro. También se puede hacer referencia a un estereoisómero específico como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" hacen referencia a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

Cuando un compuesto descrito en la presente se sustituye por más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R^a" o "R¹", entonces se entenderá que los grupos pueden ser los mismos o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas, ~~~~~, indican el sitio donde se unen los enlaces covalentes con las subestructuras, grupos, restos o átomos contiguos.

En ciertas ocasiones, los compuestos de la invención pueden existir también como isómeros tautoméricos. Aunque puede que solo se describa una sola estructura de resonancia deslocalizada, tales formas se contemplan todas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros eneaminos para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas se encuentran dentro del alcance de la invención.

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



Todas las formas tautoméricas posibles de los heterociclos y las nucleobases en todas las modalidades descritas en la presente se encuentran dentro del alcance la invención.

Los compuestos de las Fórmulas I-XIV también incluyen moléculas que incorporan isótopos de los átomos especificados en las moléculas particulares. Los ejemplos no taxativos de estos isótopos comprenden D, T, ^{14}C , ^{13}C y ^{15}N . La presente invención provee todas dichas variaciones isotópicas de estas moléculas.

Ejemplos

Se utilizan determinadas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos serán comprendidos por los expertos en la técnica, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

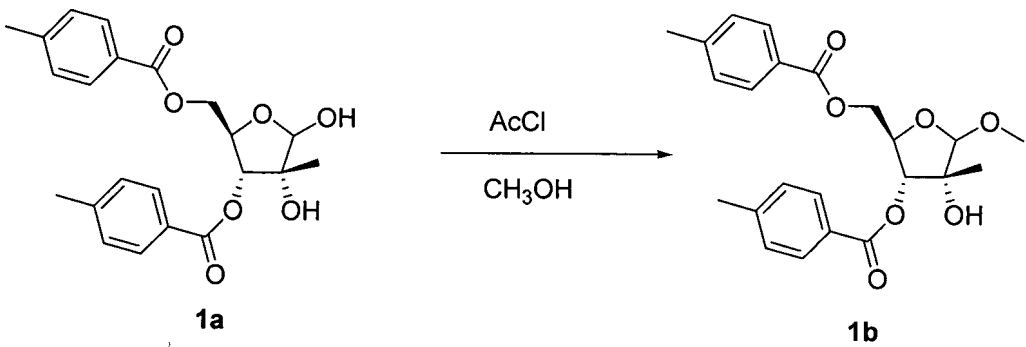
Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos

Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bencilbromuro
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	Cloruro de benzoilo
CDI	carbonildiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-5
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	Cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
ESI	Ionización por electroaspersión
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LDA	Diisopropilamida de litio
LRMS	Espectro de masas de baja resolución
MCPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	Cloruro de monometoxitritilo
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	Fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCl	clorotrimetilsilano
TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	Pirofosfato de tributilamonio
TBSCl	Cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	Bicarbonato de trietilamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
TLC o tlc	Cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoilo
δ	Partes por millón corriente abajo de tetrametilsilano

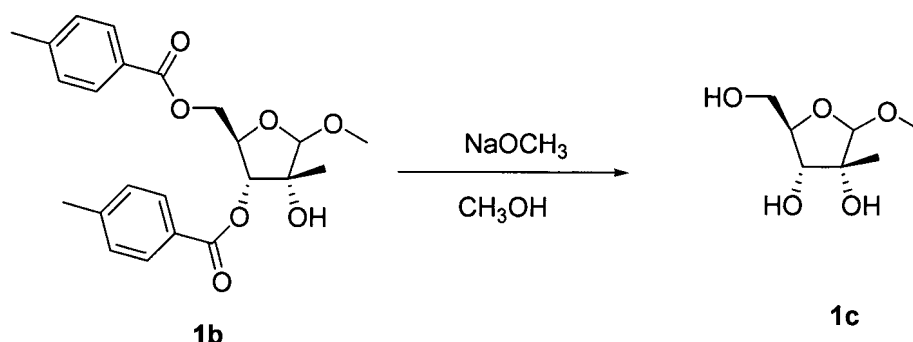
Preparación de los Compuestos

Compuestos 1a-1f

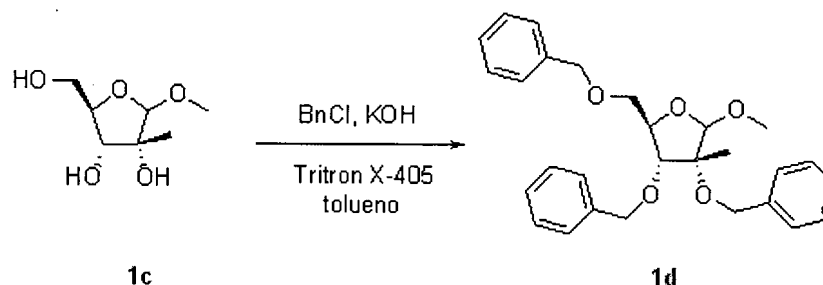


A una solución de **1a** (22.0 g, 54.9 mmol, preparada según los procedimientos descritos en *J.O.C.*, **2004**, 6257) en metanol (300 mL) se añade cloruro de acetil por goteo (22 mL) a 0 °C utilizando un embudo de adición durante

un período de 30 min. y luego se agita a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla se concentra y se redissuelve en acetato de etilo (400 mL), se lava con NaOH 2 N helado, y se concentra a sequedad, para producir el metiléter bruto **1b** como un aceite. MS = 437.2 (M + Na⁺).

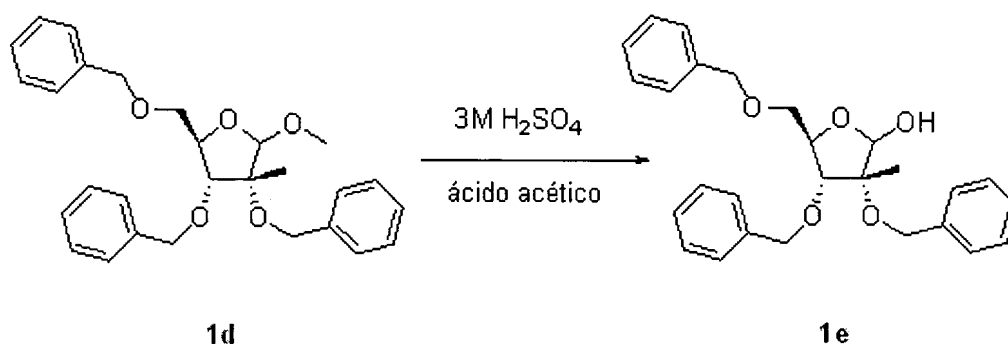


A una solución de **1b** (obtenida en el paso anterior) en metanol (300 mL) se añade una solución de 0.5 M de metóxido de sodio en metanol (20 mL, 10 mmol), y se agita por 16 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución de HCl 4.0 N en dioxano (2.5 mL, 10 mmol). Luego se concentró la mezcla, para producir el **1c** bruto. MS = 201.0 (M + Na⁺).

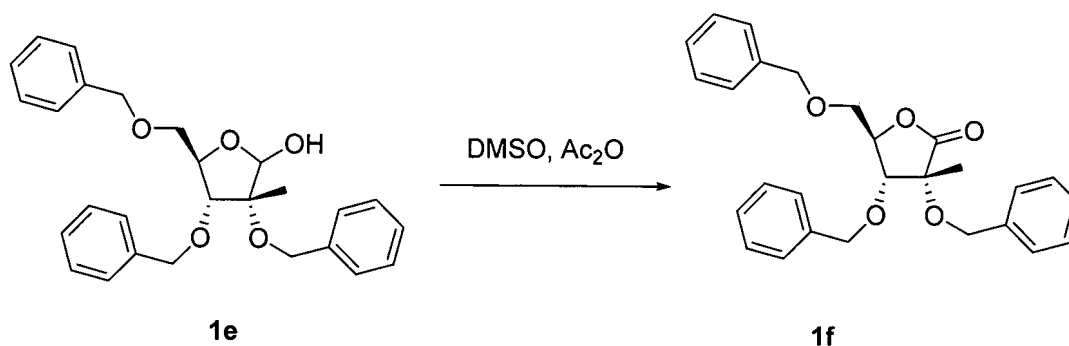


Se calienta a reflujo una mezcla de **1c** (obtenida en el paso anterior), Triton X-405 (70% en agua, 6.0 g), 50% de KOH (en agua, 85 g) en tolueno (500 mL) con una trampa Dean-Stark unida. Luego de 1h en la que se recolecta ~25 mL de agua, se agrega cloruro de bencilo (33 g, 260 mmol) y se continúa la agitación a reflujo durante 16 h. Luego se enfría la mezcla y se divide entre acetato de etilo (400 mL) y agua (300 mL). La capa orgánica se lava con agua (300 mL) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (~20% de EtOAc / hexanos), para proporcionar el metiléter **1d** como un aceite (22.0 g, 89% en tres pasos). ¹H RMN (300 MHz,

CDCl_3): δ 7.3 (m, 15H), 4.5 - 4.9 (m, 7H), 4.37 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).



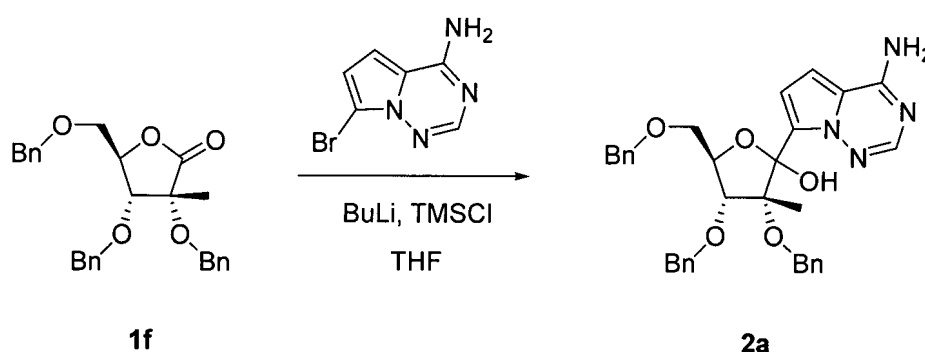
A una solución de **1d** (22.0 g, 49.0 mmol) en ácido acético (110 mL) se añade ~ 3 M de ácido sulfúrico (preparado mediante la mezcla de 4.8 g de ácido sulfúrico concentrado y 24 mL de agua) y se agita a 70 °C durante 8 h. La mezcla se concentra a un volumen de ~20 mL, y se divide entre acetato de etilo y NaOH 2N helado. Se concentra la capa de acetato de etilo y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (~35% EtOAc / hexanos), para proporcionar **1e** como un aceite (17.0 g, 80%). MS = 457.2 (M + Na⁺).



A una solución de **1e** (45 g, 104 mmol) en DMSO (135 mL) se añade anhídrido acético por goteo (90 mL, 815 mmol) en argón a temperatura ambiente. Se agita la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente, y luego se vierte en agua helada (1 L) mientras se agita. Luego de que el hielo se derrita completamente (~30 min), se añade acetato de etilo (~500 mL). Se separó la capa orgánica. Este proceso de extracción se repite tres veces (3x500 mL). Los extractos orgánicos se

combinaron y concentraron. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (~20% de EtOAc / hexanos), para proporcionar **1f** como un aceite (39 g, 88%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.3 (m, 15H), 4.4 - 4.8 (m, 7H), 4.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 2.4, 11.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 5.4, 11.4 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H).

Compuesto 2

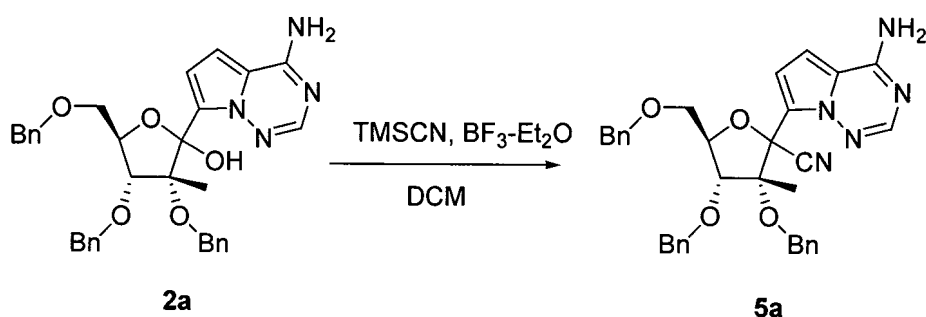


A un matraz de fondo redondo, seco, purgado con argón (100 mL) se añade 7-bromo-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (234 mg, 1.10 mmol) (preparado según WO2007056170) y THF anhidro (1.5 mL). Luego se añade TMSCl (276 μL , 2.2 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 2 h. Se coloca el matraz en un baño de hielo seco/acetona (~ -78 °C) y se añade BuLi por goteo (2.5 mL, 4.0 mmol, 1.6M en hexanos). Luego de 1h, se enfría una solución de **1f** (432.5 mg, 1.0 mmol) en THF a 0 °C y luego se agrega al matraz de reacción por goteo. Luego de 1 h de agitación a -78 °C, se calienta el matraz a 0 °C y se satura. Se agrega NH_4Cl (5 mL) para inactivar la reacción. Se extraen los orgánicos utilizando EtOAc (3 x 10 mL) y se secan las capas orgánicas combinadas utilizando MgSO_4 . El solvente se quitó a presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía flash (hexanos / EtOAc). Se aisló 560 mg (90 %) de **2a** como mezcla de dos anómeros. LC/MS = 567.2 ($\text{M} + \text{H}^+$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (m, 1H), 7.27 (m, 15H), 7.01 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.66 (m, 8H), 4.40 (m, 2H), 3.79 (m, 3H), 1.62 (s, 2'- CH_3 de un anómero), 1.18 (s, 2'- CH_3 de otro anómero).

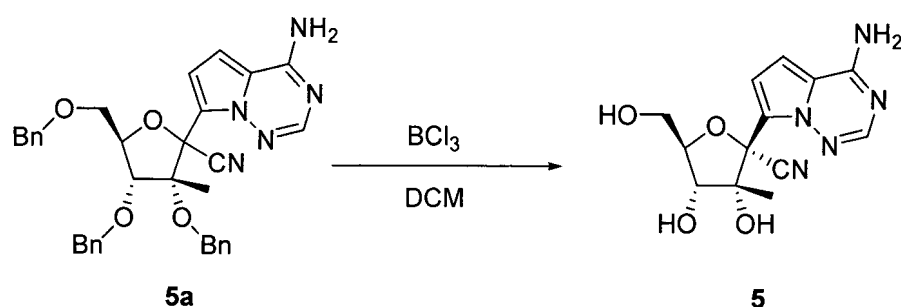
Procedimientos alternativos para 2a

A un matraz de fondo redondo, seco, purgado con argón se añade 7-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (9.6 g, 45 mmol) y THF anhidro (60 mL). Luego se añade TMSCl (12.4 mL, 99 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 2 h. Se coloca el matraz en un baño de hielo seco/acetona ($\sim -78\text{ }^{\circ}\text{C}$) y se añade BuLi por goteo (98 mL, 158 mmol, 1.6M en hexanos). Luego de 1 h, se añade esta mezcla de reacción a una solución de **1f** (13.0 g, 30 mmol) en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante una cánula. Luego de 2 h de agitación a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se calienta el matraz a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agrega NH_4Cl saturado (150 mL) para inactivar la reacción. Se extraen los orgánicos utilizando EtOAc (3 x 100 mL) y se secan las capas orgánicas combinadas utilizando MgSO_4 . El solvente se quitó a presión reducida y el material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (hexanos / EtOAc). Se aisló 7.5 g (44 %) del material deseado **2a**. LC/MS = 567.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

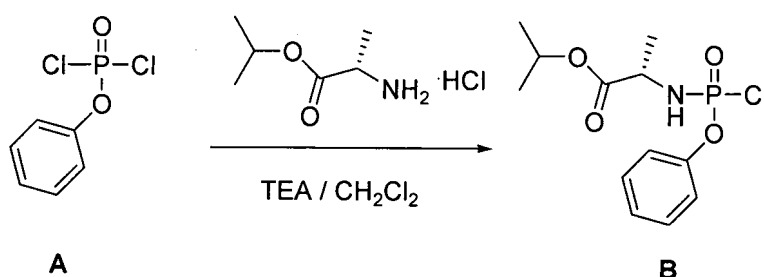
Compuesto 5



A una solución del compuesto **2a** (1 g, 1.77 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añade TMSCN (1.4 mL, 10.5 mmol) y $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1 mL, 8.1 mmol). Se agita la mezcla de reacción a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 0.5 h, luego a temperatura ambiente por 0.5 h adicional. Se inactiva la reacción con NaHCO_3 a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se diluye con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluye con $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$ -hexanos (1:1 a 2:1), para proporcionar el compuesto **5a** deseado (620 mg, 61%) como una mezcla isomérica. MS = 576.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

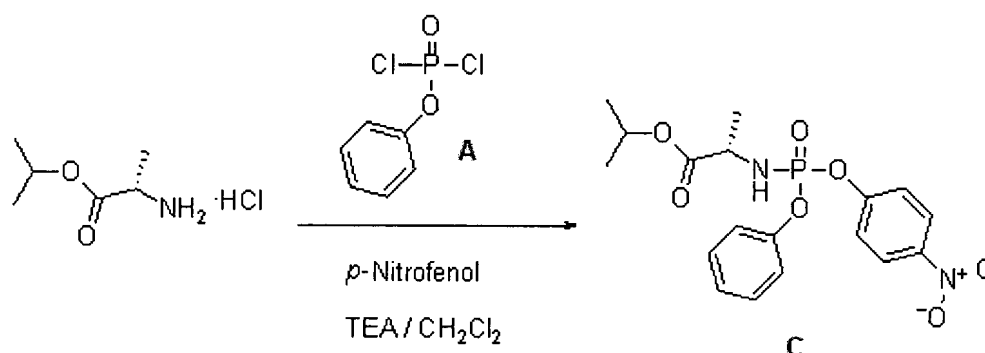


A una solución del compuesto **5a** (150 mg, 0.26 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a -78°C se añade BCl_3 (2 mL, 1M in CH_2Cl_2). Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h. Se inactiva la mezcla de reacción a -78°C mediante adición por goteo de TEA (2 mL) y MeOH (5 mL). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se evaporó y se coevaporó con MeOH varias veces. Se trató el residuo con NaHCO_3 (1 g en 10 mL de H_2O), se concentró y purificó con HPLC para proporcionar el producto **Compuesto 5** deseado (48 mg, 60%). ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.74 (s 1H), 6.76 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 0.84 (s, 3H). MS = 305.9 ($\text{M} + \text{H}^+$). Se obtiene también el otro anómero alfa (9 mg, 11%): ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.70 (s 1H), 6.8 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 6.7 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 1.6 (s, 3H). MS = 306.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).



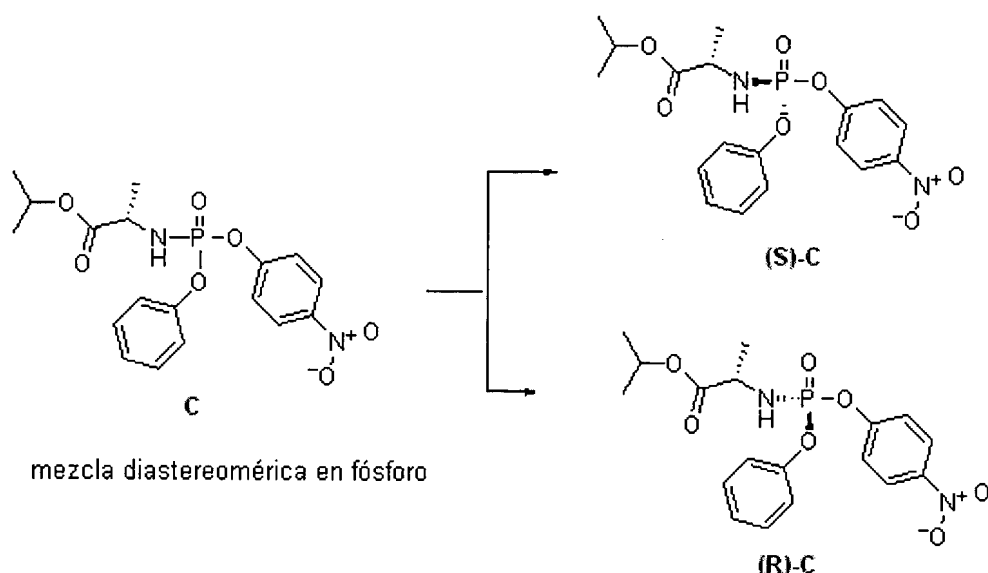
Se disuelve el Compuesto **A** (disponible en el mercado, 4.99 g, 23.8 mmol) en diclorometano (100 mL) y se añade clorhidrato del éster de isopropilalanina (3.98 g, 23.8 mmol). Se enfría la solución clara resultante a -78°C durante 30 min. Se añade trietilamina (6.63 mL, 47.5 mmol) por goteo durante 15 min. Luego se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente. Luego de 16 h, se quita el solvente mediante corriente de argón. El residuo se redisolvió en MTBE (25 mL) y los elementos insolubles fueron removidos por filtración con argón. Luego se condensa el filtrado con una corriente de argón y se utiliza el producto bruto **B**

para la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7.1-7.4 (m, 5H), 5.1 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 1.5 (d, 3H), 1.2 (m, 6H). ^{31}P NMR (121,4 MHz, CDCl_3): δ 7.8 y 8.4 (2s).



Se suspende clorhidrato del éster de isopropilalanina (7.95 g, 47.4 mmol) en diclorometano (100 mL). Se agregó el Compuesto A (10 g, 47.4 mmol). Luego se añade trietilamina (13.2 mL, 95 mmol) por goteo durante un período de 15 min. (temperatura interna de la reacción; $-10\text{ }^\circ\text{C} \sim -3\text{ }^\circ\text{C}$). Cuando la reacción está casi completa (mediante fósforo NMR), se añade *p*-nitrofenol (6.29 g, 45.0 mmol) como un sólido en una porción. A la suspensión resultante se le agrega trietilamina (6.28 mL, 45 mmol) durante un período de 15 min. Luego se calienta la mezcla hasta temperatura ambiente. Cuando la reacción se completa, se añade MTBE (100 mL). El precipitado blanco se separó por filtración. La torta de filtrado se lavó con MTBE (3 x 50 mL). Se combinó y concentró el filtrado y los lavados. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% acetato de etilo/hexanos), para producir el compuesto C en una relación 1:1 de mezcla diastereomérica (14.1 g, 77%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (2d, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H), 5.0 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 1.39 (2d, 3H), 1.22 (m, 6H). MS = 409.0 ($\text{M} + \text{H}^+$), 407.2 ($\text{M} - \text{H}^+$).

Separación de dos diastereómeros del compuesto C



Se separaron los dos diastereómeros mediante cromatografía en columna quiral según las siguientes condiciones:

Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm

Sistema de solventes: 70% de heptano y 30% de isopropanol (IPA)

Velocidad de flujo: 6 mL/minuto

Volumen de carga por ejecución: 1.0 mL

Concentración de la muestra de carga: 150 mg / mL en 70% de hepano y 30% de IPA

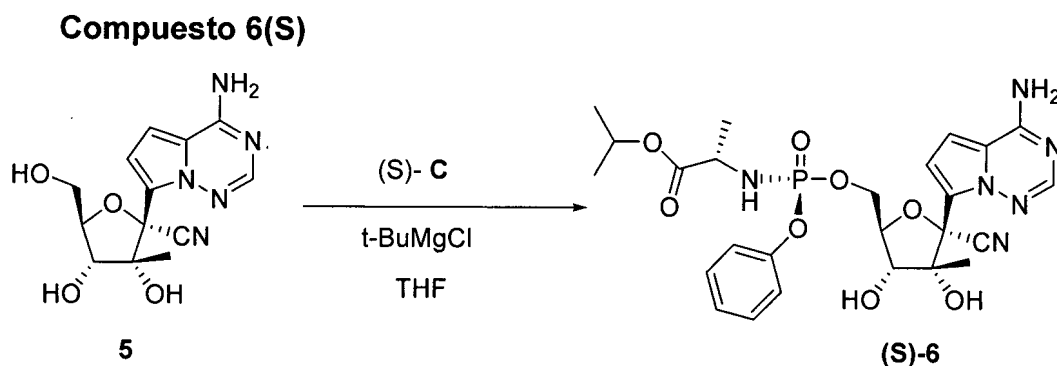
Compuesto **C** (S): tiempo de retención 43 min. ^{31}P NMR (161.9 MHz, CDCl_3): δ -2.99 (s).

Compuesto **C** (R): tiempo de retención 62 min. ^{31}P NMR (161.9 MHz, CDCl_3): δ -3.02 (s).

De manera alternativa, se separaron dos diastereómeros mediante cristalización según los siguientes procedimientos:

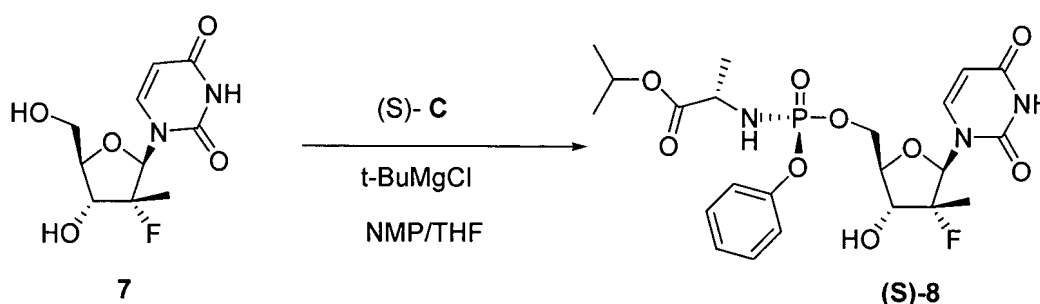
Se disuelve el Compuesto **C** en dietiléter (~10 mL/ gram). Mientras se agita, se agrega hexanos hasta que la solución se vuelve turbia. Se agregan cristales de semilla (~10 mg / gramo del compuesto **C**) para promover la cristalización. Se agita la suspensión resultante suavemente durante 16 h, se enfría a ~ 0 °C, se agita durante 2 h adicionales, y se filtra para recolectar el material cristalino (rendimiento de recuperación del material cristalino 35%-35% El

material cristalino contiene ~95% de compuesto **C** (S) y ~5% del compuesto **C** (R). La recrystalización produjo un isómero (S) 99% diastereoméricamente puro.



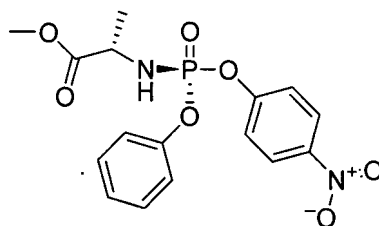
A un matraz de fondo redondo, seco, purgado con argón, se agrega el compuesto **5** (1.0 g, 3.28 mmol) y THF anhidro (15 mL). Se agita la suspensión durante 10 min. y se coloca el matraz en un baño de agua a temperatura ambiente. Se agrega cloruro de *t*-butilmagnesio en THF (1.0 M, 4.91 mL) por goteo y se agita la mezcla por 10 min adicionales. Luego se agrega una solución de **C** (S) (2.68 g, 6.55 mmol) en THF (10 mL). Se coloca el matraz en un baño de aceite caliente preestablecido a 50°C y se agita la mezcla hasta que el compuesto **1** se consuma casi por completo. Luego de ~2.5 h, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añade metanol (5 mL). Se quitan los solventes a presión reducida y se purifica el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (70% de acetato de etilo/ hexanos para quitar las impurezas menos polares, 10% de metanol / diclorometano para eluir el producto), produciendo **6 (S)** como un sólido blancuzco (1.45 g, 77%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.89 (s, 1H), 7.84 (brs, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.41 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H), 4.22 (q, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.11 (dd, 6H), 0.89 (s, 3H). ³¹P NMR (161.9 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.99 (s). MS = 575.0 (*M* + *H*⁺), 572.7 (*M* - *H*⁺).

Compuesto 8 (S)

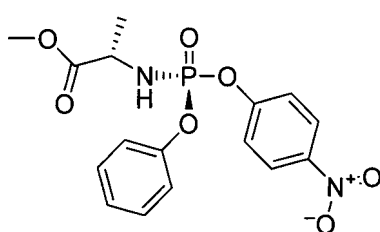
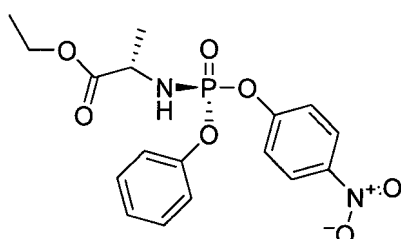
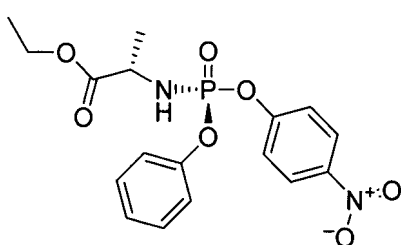
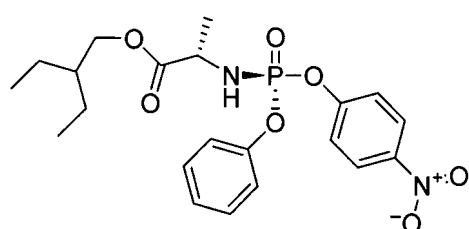
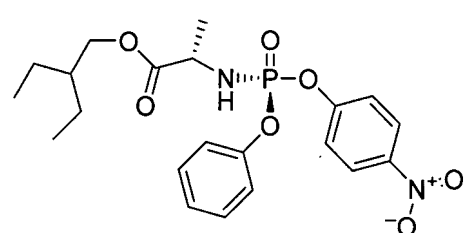
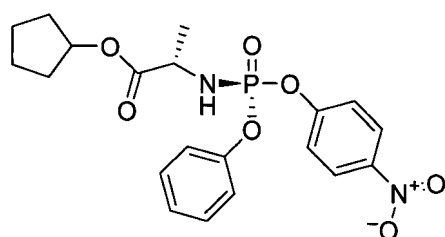


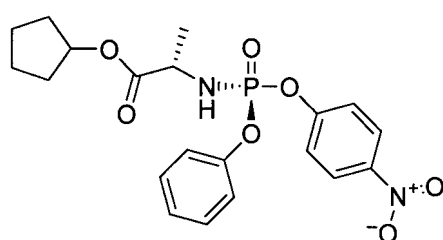
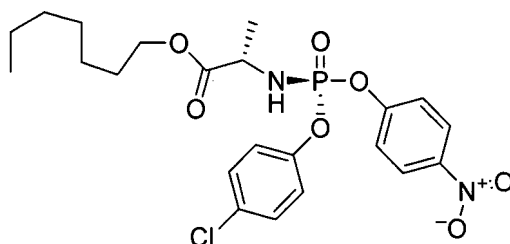
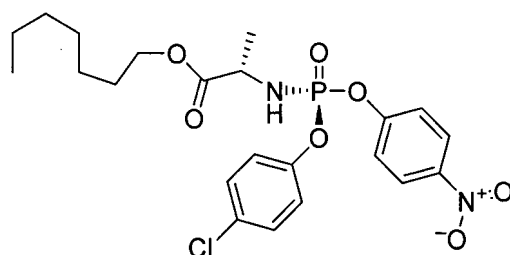
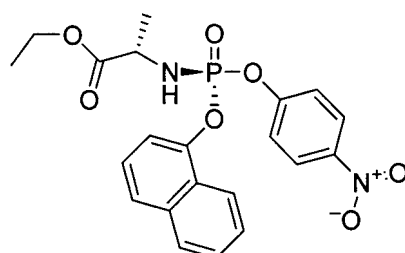
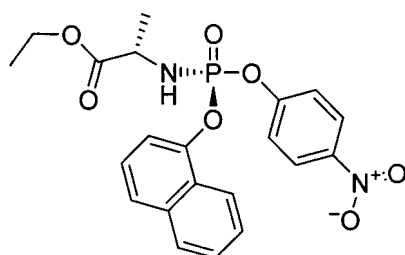
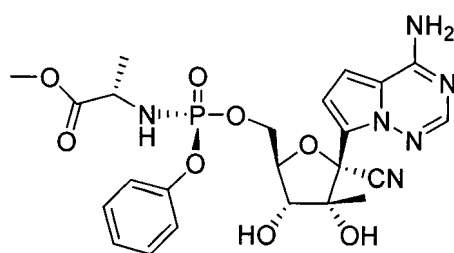
A un matraz de fondo redondo, seco, purgado con argón, se agrega el compuesto **7** (preparado según *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5504-5508, 100 mg, 0.38 mmol), THF anhidro (3 mL) y NMP anhidro (1 mL). Se agita la suspensión durante 10 min. y se coloca el matraz en un baño de agua a temperatura ambiente. Se agrega cloruro de *t*-butilmagnesio en THF (1.0 M, 0.76 mL) por goteo y se agita la mezcla por 10 min adicionales. Luego se agrega una solución de **C (S)** (313 mg, 0.76 mmol) en THF (2 mL). Se coloca el matraz en un baño de aceite caliente preestablecido a 55 °C y se agita la mezcla hasta que el compuesto **7** se consuma casi por completo. Luego de ~2.5 h, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añade metanol (1 mL). Se quitan los solventes a presión reducida y se purifica el residuo mediante RP-HPLC seguido por una cromatografía en columna de gel de sílice, produciendo **8 (S)** (130 mg, 65%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (brs, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 6.28 (d, 1H), 5.70 (dd, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.8-4.1 (m, 4H), 1.41 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.24 (d, 6H). ³¹P NMR (162,1 MHz, CDCl₃): δ 3.70 (s). MS = 530.0 (M + H⁺), 528.0 (M - H⁺). Tiempo de retención de HPLC quiral (Chiralpak AS-H, 250 x 4.6 mm 5 micrones, 100% de CH₃CN, 1 mL/min de velocidad de flujo); 6.5 min vs. 5.2 min para el isómero R).

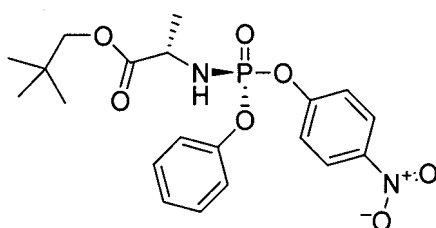
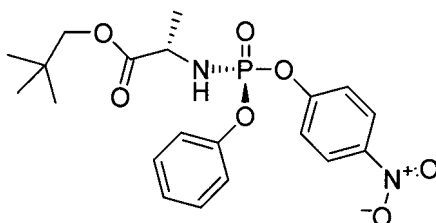
Pueden prepararse los **Compuestos 10-24** utilizando los procedimientos generales que se describen para la preparación del **Compuesto C (S)** o el **Compuesto C (R)**.



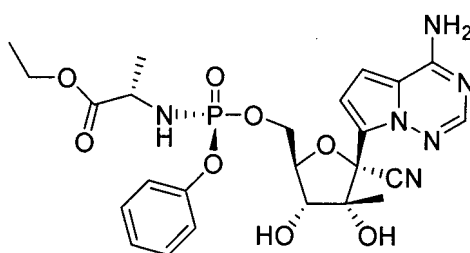
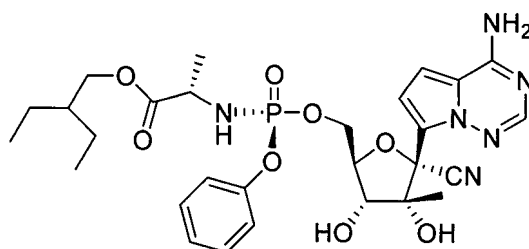
Compuesto 10

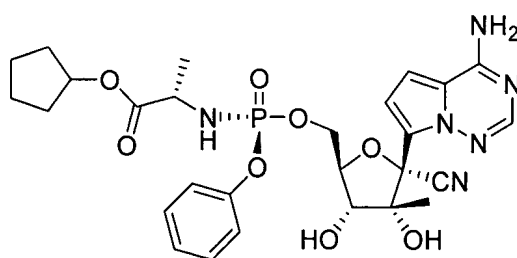
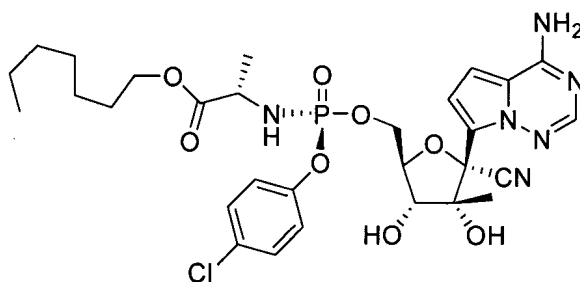
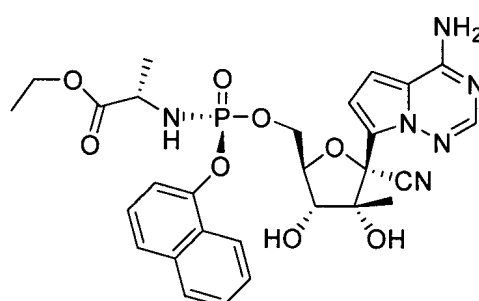
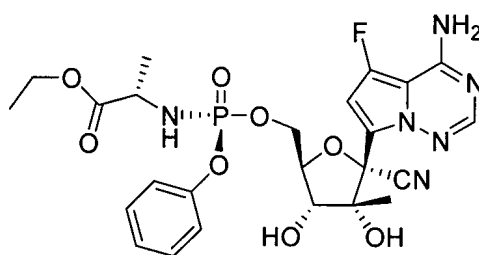
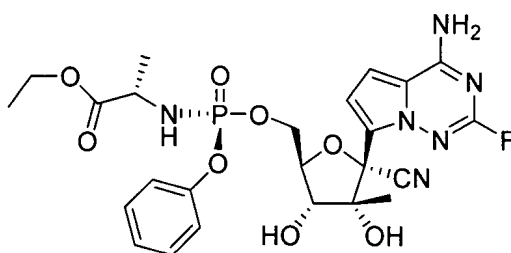
**Compuesto 11****Compuesto 12****Compuesto 13****Compuesto 14****Compuesto 15****Compuesto 16**

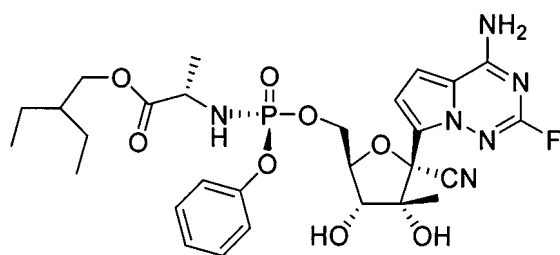
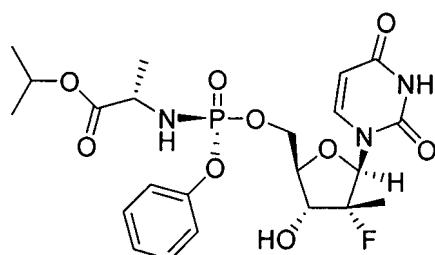
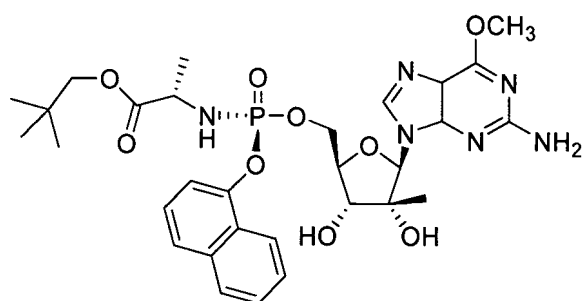
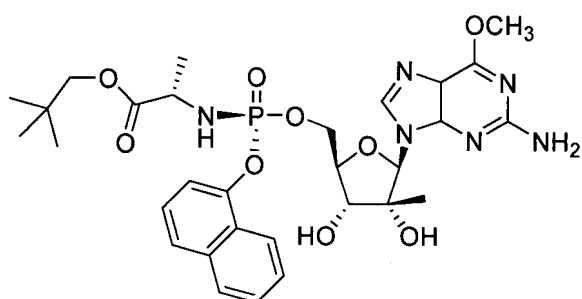
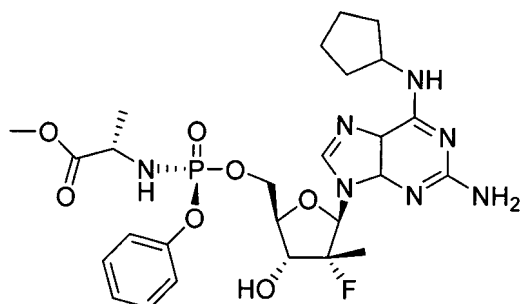
**Compuesto 17****Compuesto 18****Compuesto 19****Compuesto 20****Compuesto 21**

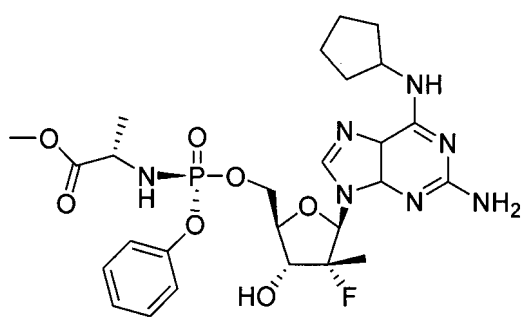
Compuesto 22**Compuesto 23****Compuesto 24**

Utilizando los procedimientos generales descritos para la preparación del **Compuesto 6 (S)**, pueden prepararse los **Compuestos 25-38** utilizando el **Compuesto C (S)** o el **Compuesto C (R)**.

**Compuesto 25****Compuesto 26**

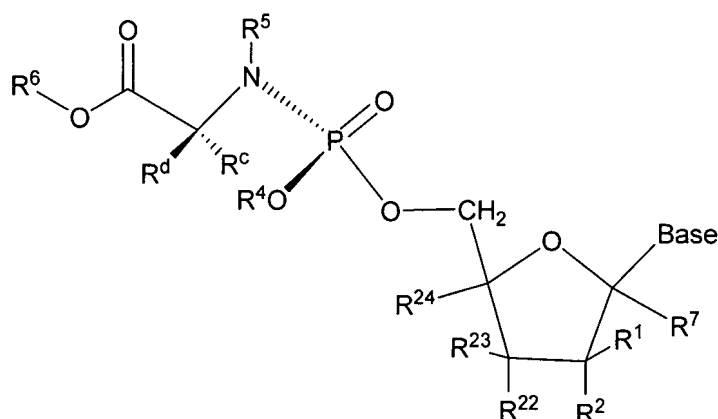
**Compuesto 27****Compuesto 28****Compuesto 29****Compuesto 30****Compuesto 31**

**Compuesto 32****Compuesto 34****Compuesto 35****Compuesto 36****Compuesto 37**

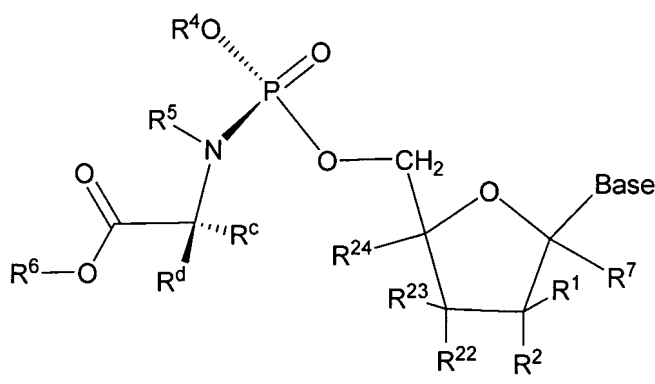
**Compuesto 38**

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula Ia o Fórmula Ib:



Fórmula Ia



Fórmula Ib

o una sal o ácido farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

cada R^1 , R^2 , R^7 , R^{22} , R^{23} o R^{24} es independientemente H, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)OR^{11}$, $OC(O)OR^{11}$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2NR^{11}R^{12}$, N_3 , CN, halógeno, alquilo(C_1-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8);

o cualesquiera dos R^1 , R^2 , R^7 , R^{22} , R^{23} o R^{24} en átomos de carbono adyacentes, cuando se los toma juntos son $-O(CO)O-$ u $-O(CR^{11}R^{12})O-$ o cuando se toman junto con los átomos de carbono del anillo al que están unidos forman un enlace doble;

cada Base es independientemente un base de pirimidina o purina de origen natural o modificada ligada al anillo de furanosa mediante un átomo de carbono o nitrógeno;

siempre que la Base no sea uracilo;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

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

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

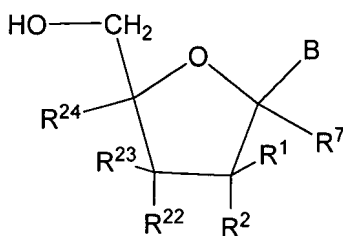
cada R^5 es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}), heteroarilo, $-C(=O)alquilo(C_1-C_8)$, $-S(O)_n alquilo(C_1-C_8)$ o R^{11} y R^{12} tomados juntos con un nitrógeno al que los dos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente remplazado por $-O-$, $-S(O)_n-$ o $-NR^a-$; y

donde cada alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^1 , R^2 , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido por uno o más halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $NH(R^a)$, NH_2 , NO_2 , $C(O)N(R^a)_2$, $C(O)NH(R^a)$, $C(O)NH_2$, $OC(O)N(R^a)_2$, $OC(O)NH(R^a)$, $OC(O)NH_2$, $C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_n R^a$, $S(O)_2 N(R^a)_2$, $S(O)_2 NH(R^a)$, $S(O)_2 NH_2$, OR^a o R^a :

dicho método comprende:

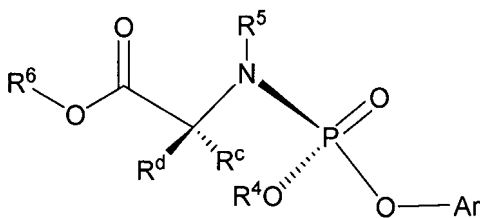
(a) proporcionar un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

y

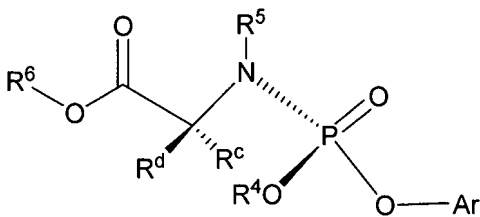
(b) tratar el compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula IIIa y una base



Fórmula IIIa

formando así un compuesto de Fórmula Ia o

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



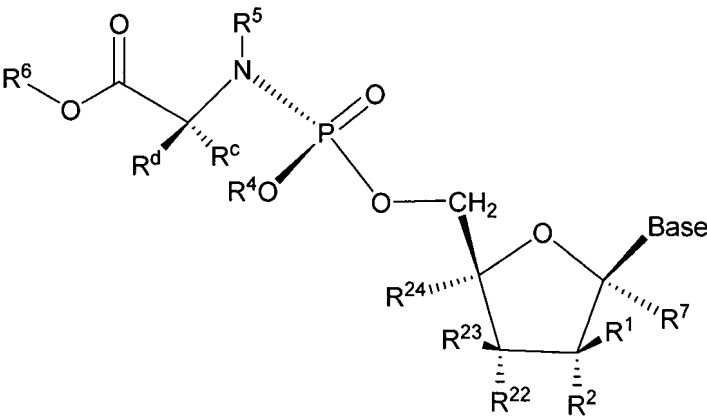
Fórmula IIIb

formando así un compuesto de Fórmula Ib;

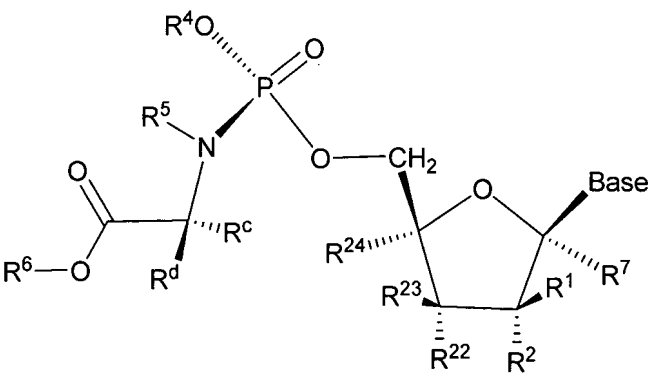
donde:

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

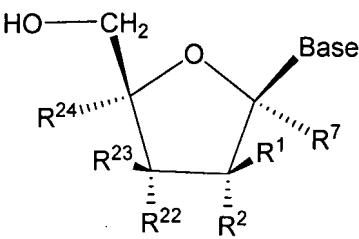
2. El método de la reivindicación 1 donde la Fórmula Ia es Fórmula IVa, Fórmula Ib es Fórmula IVb y Fórmula II es Fórmula V:



Fórmula IVa

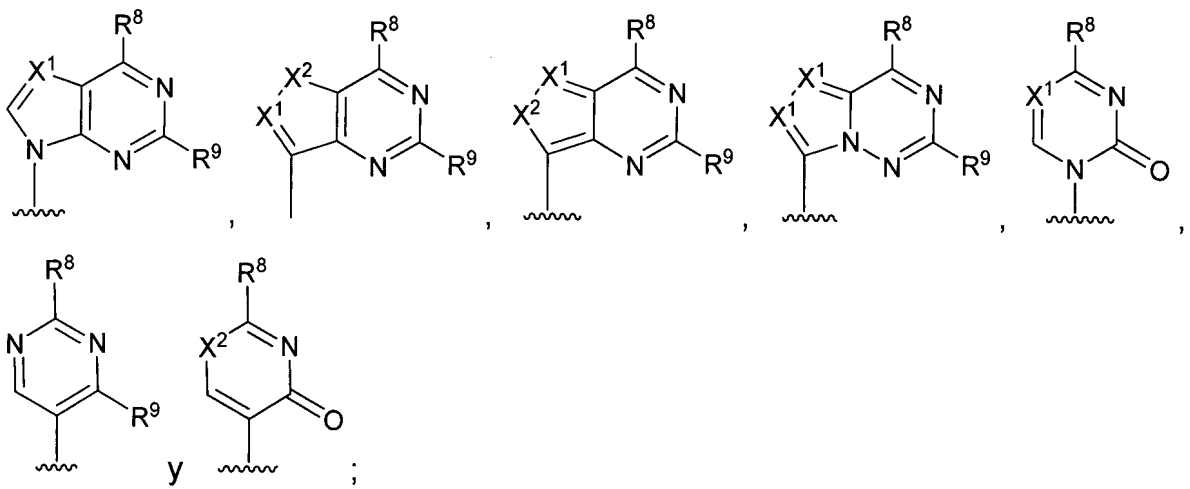


Fórmula IVb



Fórmula V

3. El método de la reivindicación 1 o 2, donde la Base se selecciona de grupo que consiste en:



donde:

- cada X^1 es independientemente N o CR^{10} ;
- cada X^2 es independientemente NR^{11} , O o $S(O)_n$;
- cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquiniilo(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo(C_6-C_{20}),

heterocíclico(C₂-C₂₀), heteroarilo, -C(=O)alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo(C₁-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

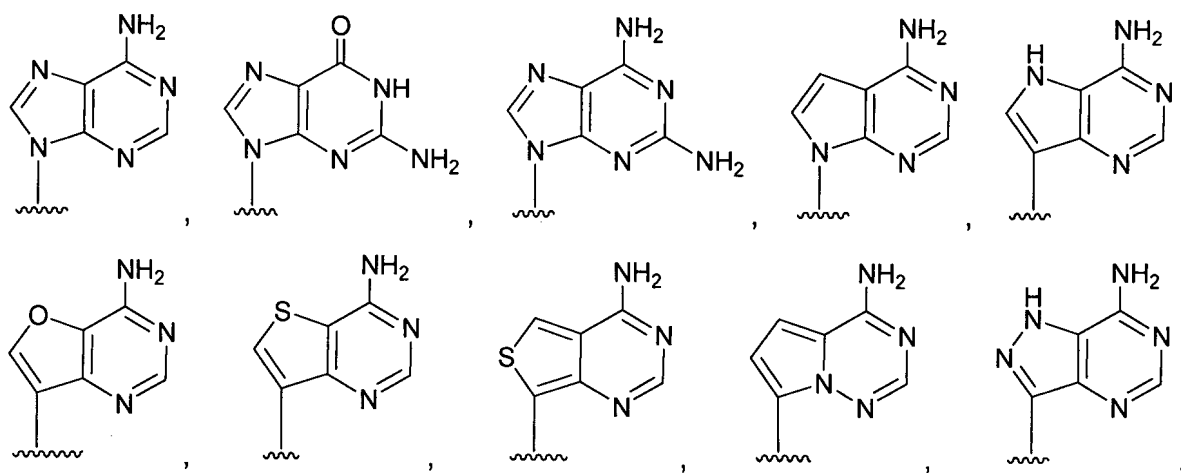
cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

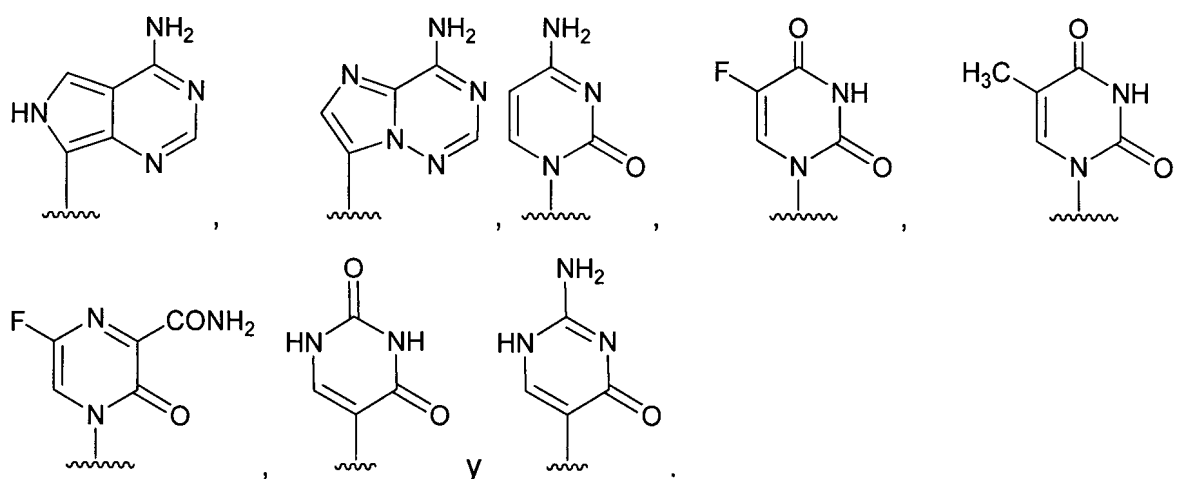
cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbocíclico(C₃-C₈), carbocícliclalquilo(C₄-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), heterocícliclalquilo(C₁-C₈), arilo(C₆-C₂₀), heterocíclico(C₂-C₂₀), heteroarilo, -C(=O)alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo(C₁-C₈) o R¹¹ y R¹² tomados juntos con un nitrógeno al que los dos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente remplazado por -O-, -S(O)_n- o -NR^a-;

donde cada alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbocíclico(C₃-C₈), carbocícliclalquilo(C₄-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), heterocícliclalquilo(C₁-C₈), arilo(C₆-C₂₀), heterocíclico(C₂-C₂₀) o heteroarilo de cada R^c, R^d, R¹, R², R²², R²³, R²⁴, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente sustituido por uno o más halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂, NH(R^a), NH₂, NO₂, C(O)N(R^a)₂, C(O)NH(R^a), C(O)NH₂, OC(O)N(R^a)₂, OC(O)NH(R^a), OC(O)NH₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, C(O)R^a, OC(O)R^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, S(O)₂NH(R^a), S(O)₂NH₂, OR^a o R^a; y

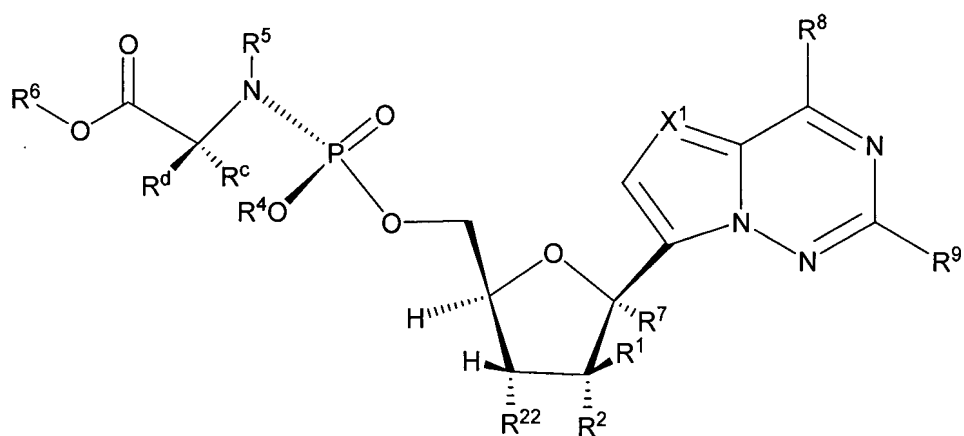
siempre que la Base no sea uracilo.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la Base se selecciona del grupo que consiste en:

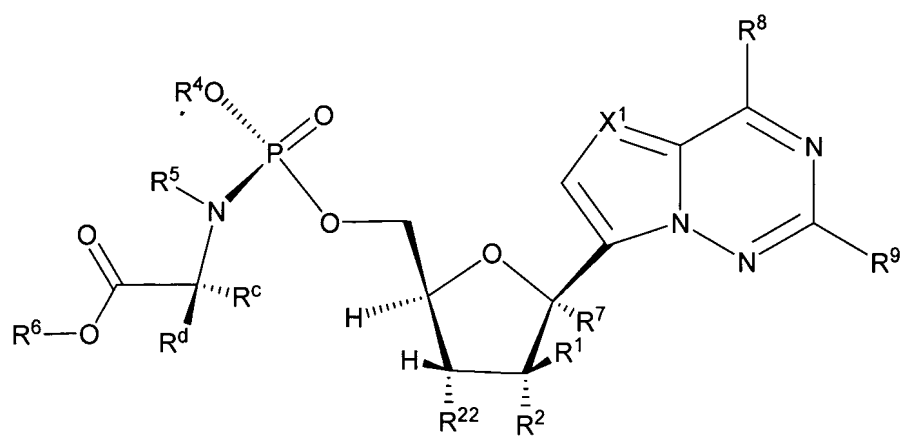




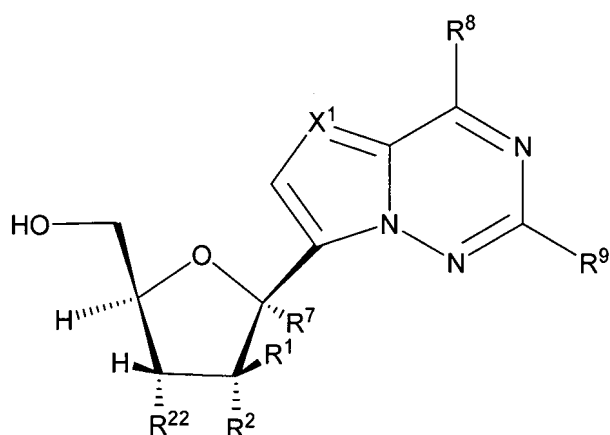
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la Fórmula Ia es Fórmula VIa, Fórmula Ib es Fórmula VIb y Fórmula II es Fórmula VII:



Fórmula VIa

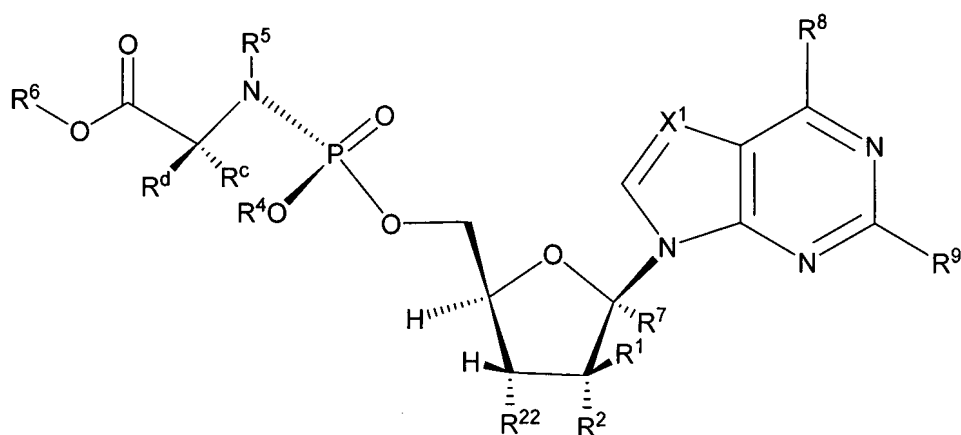


Fórmula VIb

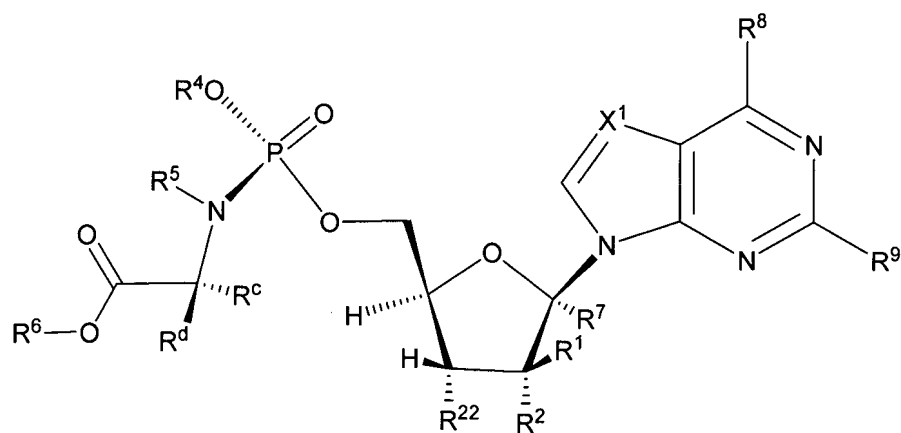


Fórmula VII

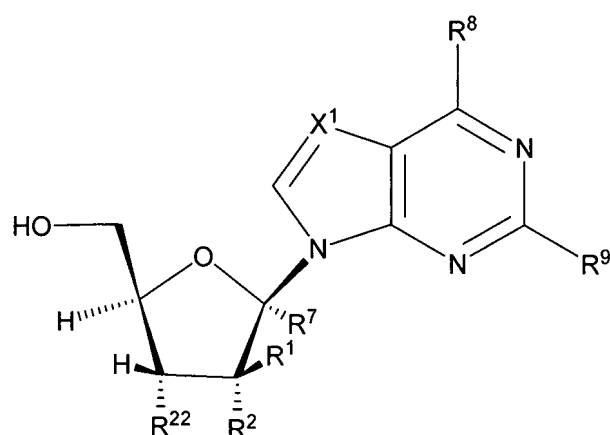
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la Fórmula Ia es Fórmula Xla, Fórmula Ib es Fórmula Xlb y Fórmula II es Fórmula XII:



Fórmula Xla



Fórmula Xlb



Fórmula XII

donde:

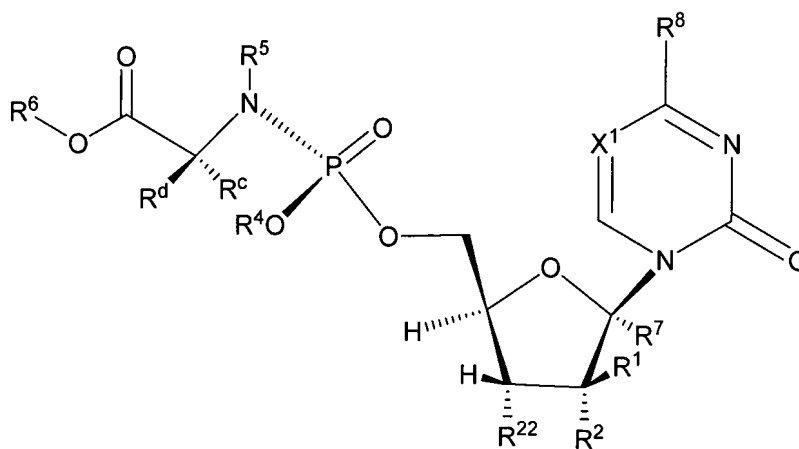
cada R^1 es independientemente H, halógeno, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alqueniilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido o alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno o OR^{11} ;

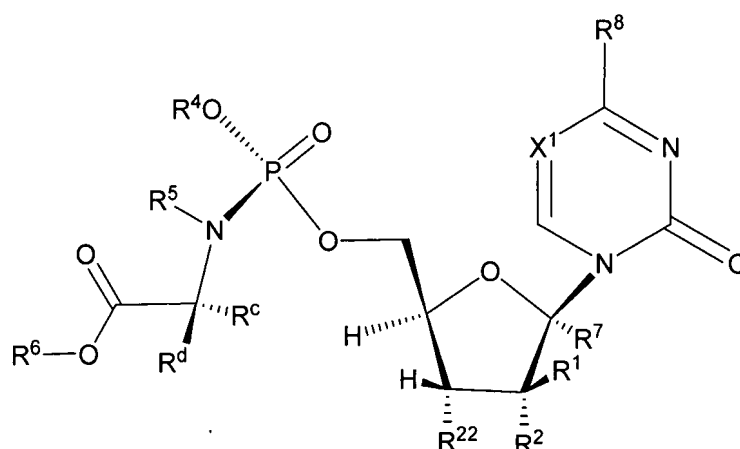
cada R^5 es H y

cada R^{22} es OR^{11} .

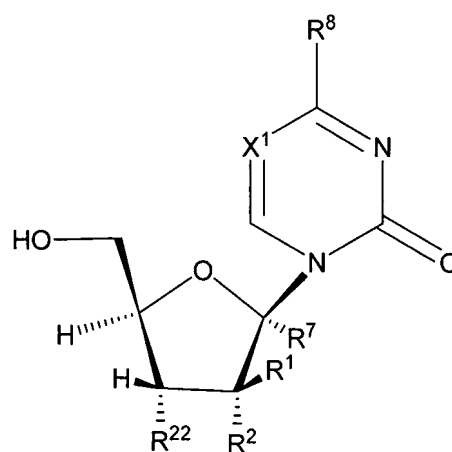
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la Fórmula Ia es Fórmula XIIIa, Fórmula Ib es Fórmula XIIIb y Fórmula II es Fórmula XIV:



Fórmula XIIIa



Fórmula XIIIb



Fórmula XIV

donde:

cada R^1 es independientemente H, halógeno, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido o alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente halógeno o OR^{11} ;

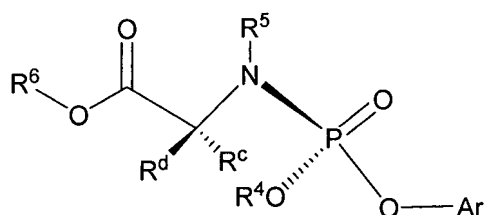
cada R^5 es H y

cada R^{22} es OR^{11} .

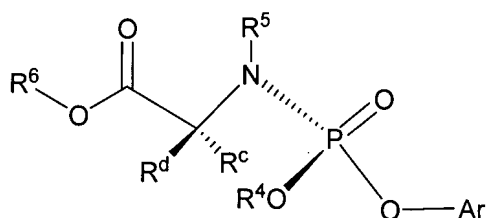
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R^1 es H, halógeno, alquilo(C_1-C_8) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido o alquinilo(C_2-C_8) opcionalmente sustituido.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R^1 es H, CH_3 o F.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde cada R^5 , R^{23} y R^{24} es H.
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es alquilo(C_1 - C_8) opcionalmente sustituido.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde R^6 es alquilo(C_1 - C_8) opcionalmente sustituido.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde R^8 es $NR^{11}R^{12}$ u OR^{11} .
14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde R^9 es H o $NR^{11}R^{12}$.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde cuando R^8 o R^9 es OR^{11} o $NR^{11}R^{12}$ entonces cada R^{11} y R^{12} de dicho OR^{11} o $NR^{11}R^{12}$ es H.
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde R^8 es NH_2 y R^9 es H.
17. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde R^4 es arilo(C_6 - C_{20}) opcionalmente sustituido.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende además un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb

donde:

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

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

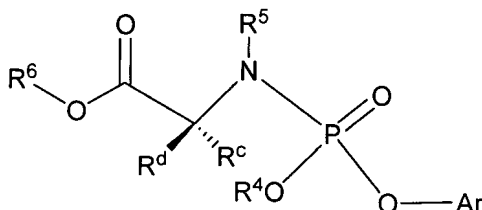
cada R^5 es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbocicliclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterocicliclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

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

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

dicho método comprende:

(d) proporcionar un compuesto diastereomérico de Fórmula VIII

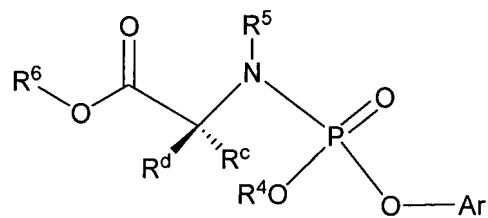


Fórmula VIII

y

(e) disolver el compuesto de Fórmula VIII en un solvente adecuado e inducir la cristalización mediante la adición de un hidrocarburo C₅-C₈ o hidrocarburo C₅-C₈ cíclico, formando así un diastereómero puro de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb.

19. El método de la reivindicación 18, donde el compuesto de la Fórmula VIII se disuelve en un solvente de éter y la cristalización se induce mediante la adición de un hidrocarburo C₅-C₈.
20. El método de la reivindicación 18 o 19, donde el compuesto de Fórmula VIII se disuelve en dietiléter o metil-t-butiléter y la cristalización se induce mediante la adición de hexano.
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-20, donde el compuesto de Fórmula VIII se disuelve en dietiléter y la cristalización se induce mediante la adición de hexano.
22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-21, que comprende además un método para preparar un compuesto de Fórmula VIII



Fórmula VIII

donde:

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

cada R^c o R^d es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), carbociclilo(C₃-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilalquilo(C₁-C₈),

heterociclilalquilo(C₁-C₈), arilo(C₆-C₂₀), heterociclilo(C₂-C₂₀) o heteroarilo siempre que R^c y R^d no sean iguales;

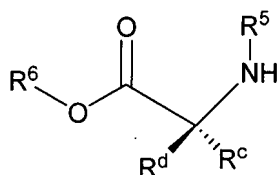
cada R⁵ es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), carbociclilo(C₃-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), heterociclilalquilo(C₁-C₈), arilo(C₆-C₂₀), heterociclilo(C₂-C₂₀) o heteroarilo;

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

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

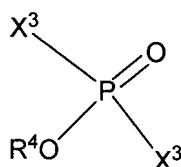
dicho método comprende:

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



Fórmula IX

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



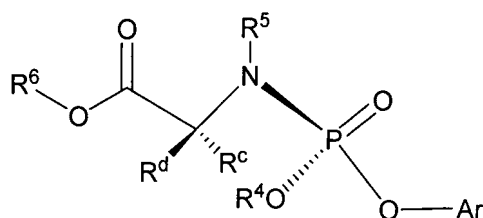
Fórmula X

donde cada X³ es halógeno y

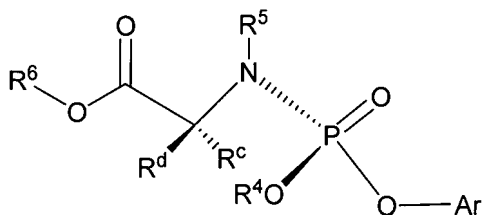
(h) tratar la mezcla resultante con ArOH;

formando así un compuesto de Fórmula VIII.

23. Un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb:



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb

o una sal o éster del mismo,

donde:

cada R^a , R^4 o R^6 es independientemente alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

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

cada R^5 es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

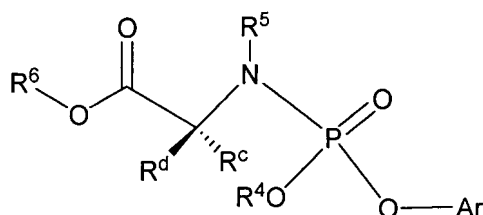
donde cada alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo de cada R^c , R^d , R^4 , R^5 o R^6 está, independientemente, opcionalmente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

cada Ar es un heteroarilo o arilo(C_6-C_{20}) donde dicho heteroarilo o arilo(C_6-C_{20}) está sustituido por uno o más halógeno, NO_2 o haloalquilo(C_1-C_8) y opcionalmente sustituido por uno o más CN, N_3 , $N(R^a)_2$, $C(O)N(R^a)_2$, $OC(O)N(R^a)_2$,

$C(O)OR^a$, $OC(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $OC(O)R^a$, $S(O)_nR^a$, $S(O)_2N(R^a)_2$, OR^a o R^a con la condición de que Ar sea diferente de R^4 ;

dicho método comprende:

(d) proporcionar un compuesto diastereomérico de Fórmula VIII



Fórmula VIII

y

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

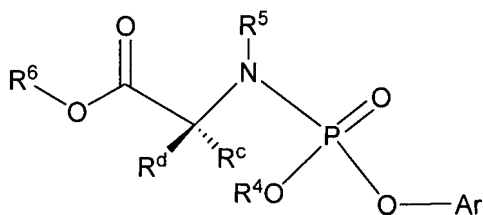
formando así un diastereómero puro de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb.

24. El método de la reivindicación 23, donde el compuesto de la Fórmula VIII se disuelve en un solvente de éter y la cristalización se induce mediante la adición de un hidrocarburo C_5-C_8 .

25. El método de la reivindicación 23 o 24, donde el compuesto de Fórmula VIII se disuelve en dietiléter o metil-t-butiléter y la cristalización se induce mediante la adición de hexano.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23-25, donde el compuesto de Fórmula VIII se disuelve en dietiléter y la cristalización se induce mediante la adición de hexano.

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23-26, que comprende además un método para preparar un compuesto de Fórmula VIII



Fórmula VIII

o una sal o éster del mismo,

donde

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

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

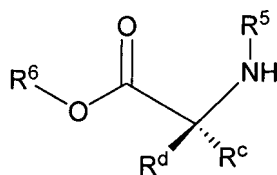
cada R^5 es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbocicliclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterocicliclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

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

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

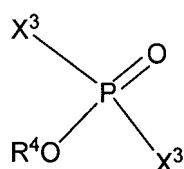
dicho método comprende:

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



Fórmula IX

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



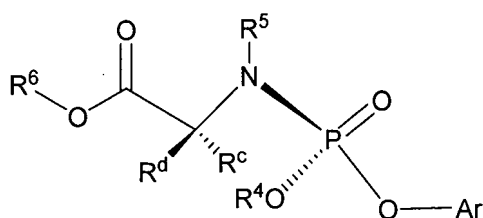
Fórmula X

donde cada X^3 es halógeno y

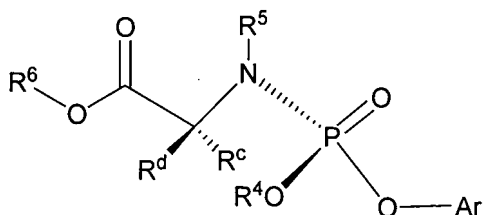
(h) tratar la mezcla resultante con ArOH ;

formando así un compuesto de Fórmula VIII.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-27, donde el compuesto de Fórmula IIIa o Fórmula IIIb es



Fórmula IIIa



Fórmula IIIb

o una sal o éster del mismo;

donde:

cada R^a , R^4 o R^6 es independientemente alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

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

cada R^5 es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), heterociclilalquilo(C_1-C_8), arilo(C_6-C_{20}), heterociclilo(C_2-C_{20}) o heteroarilo;

donde cada alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilo(C_3-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilalquilo(C_1-C_8),

heterociclilalquilo(C₁-C₈), arilo(C₆-C₂₀), heterociclilo(C₂-C₂₀) o heteroarilo de cada R^c, R^d, R⁴, R⁵ o R⁶ está, independientemente, opcionalmente sustituido por uno o más halo, hidroxí, CN, N₃, N(R^a)₂, NH(R^a), NH₂, C(O)N(R^a)₂, C(O)NH(R^a), C(O)NH₂, OC(O)N(R^a)₂, OC(O)NH(R^a), OC(O)NH₂, C(O)OR^a, OC(O)OR^a, S(O)_nR^a, S(O)₂N(R^a)₂, S(O)₂NH(R^a), S(O)₂NH₂, OR^a o R^a y

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

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-28, donde R⁵ es H y uno de R^c o R^d es H.

30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-29, donde R⁶ es alquilo(C₁-C₈) opcionalmente sustituido y R⁴ es arilo(C₆-C₂₀) opcionalmente sustituido.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-30, donde R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido.

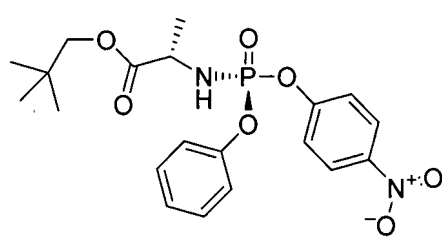
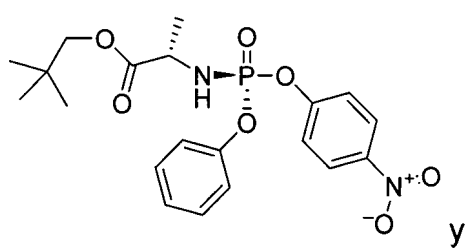
32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-31, donde uno de R^c o R^d es H y el otro de R^c o R^d es CH₃.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-32, donde Ar es *para*-nitrofenilo opcionalmente sustituido.

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-33, donde la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es S.

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-34, donde la quiralidad en el carbono directamente unido a R^c y R^d es R.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-35, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



del mismo.

; o sales o ésteres

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan métodos e intermedios para preparar profármacos de fosforamidato diastereoméricamente puros de nucleósidos de Fórmulas (Ia) y (Ib): Los compuestos de Fórmula Ia y Ib son útiles para el tratamiento de las infecciones por hepatitis C.

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros), **GILEAD SCIENCES, INC.**

domiciliado(s) en 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América.

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, lemas comerciales, nombres comerciales, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la Calle 70A No. 4-41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We), **GILEAD SCIENCES, INC.**

domiciled in 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America.

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses; action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in Calle 70A No. 4-41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in *Foster City, California, USA*

this *26* day of *APRIL 2002* *2012*

Signature

Name
Title

ETC
ETC

SENIOR COUNSEL, IP

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2011/044581

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

VOELK, Eric, K.
Gilead Sciences, Inc.
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 08 February 2012 (08.02.2012)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 825. PF	
International application No. PCT/US2011/044581	International filing date (day/month/year) 19 July 2011 (19.07.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

CLARKE, Michael, O'neil Hanrahan
545 Seastorm Drive
Redwood City, CA 94065
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

CLARKE, Michael, O'Neil Hanrahan
545 Seastorm Drive
Redwood City, CA 94065
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been recorded as applicant for US only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

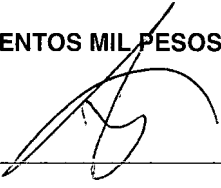
Nevers Althea

Facsimile No. +41 22 338 70 80

e-mail pt03.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 03

114

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 002667	
				Bogotá D.C., Enero 10 de 2013 - 16:07:42	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	56001	04/06/2012		300.000.00
RECIBO DE CA	999999999	68195	05/07/2012		100.000.00
RECIBO DE CA	999999999	68196	05/07/2012		100.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN		500.000.00	500.000.00	
				\$500.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-004205- -00000-0000 Fecha: 2013-01-10 16:49:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 115					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870264 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Enero 10 de 2013 - 16:07:43					

115

As. 123.285

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		RECIBO DE CAJA		No. 12 - 142173	
				Bogotá D.C., Diciembre 26 de 2012 - 11:44:49	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495399424	24/12/2012	15.940.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
26 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	780.000.00	
				\$780.000.00	
SON: **SETECIENTOS OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-004205- -00000-0000 Fecha: 2013-01-10 16:49:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 115					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Diciembre 26 de 2012 - 11:44:52					



No. 13-004205-00000-0000

Fecha: 2013-01-10 16:49:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 115

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UT

☐	Indicación que se 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 el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

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

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	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 DE 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 gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	