(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 516 466**

(51) Int. Cl.:

C07H 19/10	(2006.01)	***A61K 31/664***	(2006.01)
A61K 31/7076	(2006.01)	***C07H 19/24***	(2006.01)
A61P 31/14	(2006.01)	***C07H 19/04***	(2006.01)
C07F 7/18	(2006.01)	***C07H 19/044***	(2006.01)
C07F 9/655	(2006.01)	***C07H 19/052***	(2006.01)
C07F 9/6558	(2006.01)	***C07H 19/207***	(2006.01)
C07F 9/6561	(2006.01)		
C07F 9/24	(2006.01)		
C07H 19/06	(2006.01)		
A61K 31/7072	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2011** **E 11714466 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014** **EP 2552931**

(54) Título: **Síntesis estereoselectiva de agentes activos que contienen fósforo**

(30) Prioridad:

31.03.2010 US 319548 P
31.03.2010 US 319513 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2014

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

ROSS, BRUCE S.;
SOFIA, MICHAEL JOSEPH;
PAMULAPATI, GANAPATI REDDY;
RACHAKONDA, SUGUNA y
ZHANG, HAI-REN

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 516 466 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Síntesis estereoselectiva de agentes activos que contienen fósforo.

Prioridad

Esta solicitud reclama prioridad para el documento US 61/319.513, registrado el 31 de marzo de 2010, y para el documento US 61/319.548, registrado el 31 de marzo de 2010.

Campo de la invención

En el presente documento se divulgan agentes activos que contienen fósforo, su uso como agentes activos para tratar enfermedades, y un proceso esetereoselectivo para preparar los mismos. También se divulgan en el presente documento intermedios sintéticos útiles y procesos para preparar los mismos.

Antecedentes de la invención

El hígado es un órgano vital cuyas funciones incluyen, entre otras cosas, detoxificación, síntesis de proteínas, mantener un suministro de glucosa y lípidos adecuado a los tejidos circundantes. Capítulo 13 de R. Kahl titulado "The Liver", págs. 273-296 en H. Marquardt's Toxicology (1999): Academic Press, San Diego, Ca. Las enfermedades crónicas de hígado tales como virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C, cáncer de hígado y determinadas enfermedades metabólicas pueden dañar gravemente al hígado. Las lesiones hepáticas graves pueden dar lugar a una pérdida de cualquiera de las funciones hepáticas, que a su vez pueden dar lugar a fallo hepático y muerte del organismo. Determinados fármacos que pueden ser efectivos para tratar enfermedades hepáticas identificadas pueden causar efectos secundarios no deseados e incluso serios que limitan la utilidad del fármaco. Por lo tanto, el direccionamiento específico hacia el hígado es una consideración importante en el desarrollo de una sustancia farmacéutica diseñada para combatir determinadas enfermedades hepáticas.

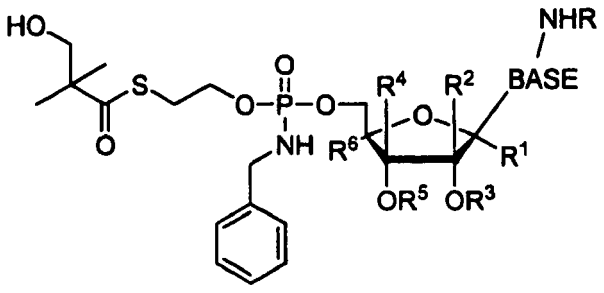
M. D. Erion en "Prodrugs for Liver-targeted Drug Delivery", Biotechnology Pharmaceutical Aspects, 1, Volumen V, Prodrugs, Parte II, Parte 4, Páginas 541-572, explica que la utilización por parte del hígado de determinados nucleósidos y/o análogos de nucleósidos puede impedirse si la sustancia farmacéutica es un sustrato pobre para determinadas enzimas fosforilantes conocidas generalmente como cinasas. La actividad biológica de algunos agentes farmacéuticamente activos puede impedirse mediante características de sustrato pobre para una o más de las cinasas necesarias para convertirlo en la forma activa de trifosfato o como alternativa para la introducción en una célula que necesita tratamiento. La formación del monofosfato mediante una nucleósido cinasa se ve generalmente como el paso limitante de la velocidad de los tres eventos de fosforilación. Para evitar la necesidad de la etapa de fosforilación inicial en el metabolismo de un agente activo al análogo de trifosfato, se ha divulgado la preparación de profármacos estables de fosfato. Se ha mostrado que profármacos de nucleósido fosforamidato son precursores del nucleósido trifosfato activo y que inhiben la replicación viral cuando se administran a células completas infectadas virales (McGuigan, C., et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1748-1753; Valette, G., et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1981-1990; Balzarini, J., et al., Proc. National Acad. Sci. EE.UU., 1996, 93, 7295-7299; Siddiqui A. Q., et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 4122-4128; Eisenberg, E. J., et al., Nucleoisides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2001, 20, 1091-1098; Lee, W.A., et al., Antimicrobial Agents and Chemoterapy, 2005, 49, 1898; Mehellou, Y., et al., ChemMedChem., 2009, 4, 1779-1791); documento US 2006/0241064 y documento WO 2007/095269. Erion propone además estrategias para evitar los problemas asociados a las cinasas. Por ejemplo, Erion identifica una variante de profármaco para adefovir, que se nombra químicamente como 2-óxido de (2*R*,4*S*)-2-(2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)etoxi)-4-(3-clorofenil)-1,3,2-dioxafosfineno, diseñada para dispensar un adefovir que contiene un resto de fósforo al hígado. Erion divulga otras estrategias para dispensar nucleósidos y análogos de nucleósidos al hígado, pero no divulga o sugiere los agentes activos que contiene fósforo.

Limitando también la utilidad de los agentes activos como agentes terapéuticos viables están a veces sus pobres propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. Estas propiedades pobres pueden limitar la absorción intestinal de un agente y limitar la captación en el tejido o célula diana. Para mejorar sus propiedades, se han empleado profármacos de los agentes activos. Se ha demostrado en ciertos casos que la preparación de fosforamidatos nucleósidos mejora la absorción sistémica de un nucleósido y además, el resto de fosforamidato de estos "pronucleótidos" está enmascarado con grupos lipófilos neutros para obtener un coeficiente de partición adecuado para optimizar la captación y transporte a la célula, potenciando dramáticamente la concentración intracelular del análogo de nucleósido monofosfato en relación a la administración del nucleósido parental solo. La hidrólisis mediada por enzimas del resto de éster de fosfato produce un nucleósido monofosfato en donde la fosforilación limitante de velocidad no es necesaria. Este concepto se ha demostrado para ciertos compuestos divulgados en el documento US 2010/0016251. En este, determinados fosforamidatos de 2'-desoxi-2-α-F-2'-β-C-metiluridina son capaces de ser absorbidos a través del tracto intestinal, y a continuación dispensarse hacia el hígado donde el resto de fosforamidato se escinde para producir un monofosfato de 2'-desoxi-2-α-F-2'-β-C-metiluridina. Es concebible que el enfoque de fosforamidato dirigido al hígado pueda aplicarse a agentes activos distintos de los fosforamidatos de 2'-desoxi-2-α-F-2'-β-C-metiluridina anteriormente mencionados. Dicho enfoque podrá aumentar la capacidad del hígado para metabolizar el resto de fosforamidato a monofosfato y en el caso de un no-nucleósido, perder el grupo

fosfato liberando en último lugar al agente activo.

Sin embargo, un factor de complicación potencial es que los fosforamidatos asimétricamente sustituidos pueden existir como mezclas enantioméricas o diastereoméricas. Estas mezclas pueden purificarse para proporcionar composiciones enriquecidas con enantiómeros o diastereómeros, pero la purificación adicional puede aumentar el coste total de la producción del producto activo derivado de fosforamidato. En un esfuerzo para reducir y/o eliminar el factor de complicación potencial, se ha desarrollado una metodología para preparar reactivos de fosforamidato enantiomérica o diastereoméricamente enriquecidos, que después pueden usarse como materiales de partida útiles para la preparación de productos activos que contienen fosforamidato enantiomérica o diastereoméricamente enriquecidos.

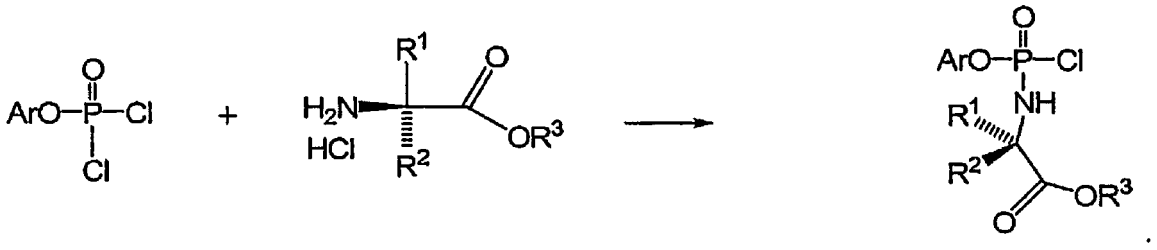
El documento WO 2008/082601 A2 desvela un esquema para la síntesis de derivados de nucleósidos de hidroxitBuSATE N-bencilfosforamidato representados por la fórmula B



B

donde R = H, Tr, MMTr o DMTr en el caso de una amina reactiva; R^1, R^2, R^4, R^6 = H, alquilo o halo y R^3/R^5 son ambos H o isopropilideno.

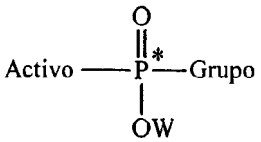
El documento WO 2006/121820 menciona la preparación de fosforocloridatos de acuerdo con el esquema



K. Wittine, K. Benci, Z. Rajic, B. Zorc, M. Kralj, M. Marjanovic, K. Pavelic, E. De Clercq, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, M. Mintas ("The novel phosphoramidate derivatives of NSAID 3-hydroxypropylamides: Synthesis, cytostatic and antiviral activity evaluations"; European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 44, Edición 1, enero de 2009, páginas 143-151) desvelan preparación de fosforamidatos en una etapa a partir de derivados de 3-hidroxipropilo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (fenoprofeno, ketoprofeno, ibuprofeno, indometacina, diclofenaco).

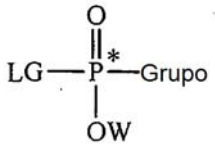
Resumen de la Invención

La invención se define por las reivindicaciones. En el presente documento se desvela un proceso para preparar una composición que comprende un producto activo que contiene fósforo enriquecido enantiomérica o diastereoméricamente, sal, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **I:**



I

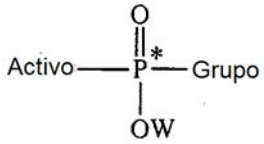
que comprende hacer reaccionar un producto activo protegido o desprotegido con una composición que comprende un compuesto enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido de fórmula II:



II

en presencia de una base; en la que Activo comprende un grupo funcional capaz de formar un enlace a P; Grupo, W y LG son como se definen en el presente documento.

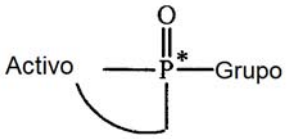
También se desvela en el presente documento una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido, sal, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula I:



I

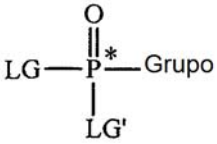
en la que Activo comprende un grupo funcional capaz de formar un enlace a P; Grupo y W son como se definen en el presente documento.

También se desvela en el presente documento un proceso para preparar un producto activo que contiene fósforo enriquecido enantiomérica o diastereoméricamente, sal, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula III:



III

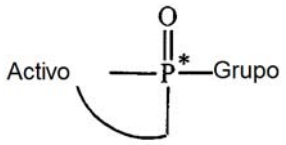
que comprende hacer reaccionar un producto activo protegido o desprotegido con un compuesto de fórmula IV:



IV

en presencia de una base
en la que Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P; Grupo es como se define en el presente documento; y cada uno de LG y LG', independientes entre sí, es un grupo saliente.

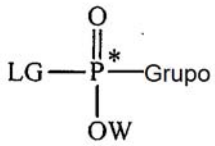
Se desvela en el presente documento un activo que contiene fósforo, sal o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **III:**



III

en la que Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P; y Grupo es como se define en el presente documento.

También se desvela en el presente documento una composición que comprende un compuesto, hidrato, solvato, sal, o combinaciones de los mismos, enantiomérica o diastereoméricamente enriquecidos representados por la fórmula **II:**



II

en la que LG, Grupo y W son como se definen en el presente documento.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

La expresión "un" o "una" entidad, como se usa en el presente documento, se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tal, las expresiones "un" (o "una"), "uno o más", y "al menos uno" pueden usarse de forma intercambiable en el presente documento.

Las expresiones "opcional" u "opcionalmente", como se usan en el presente documento, significan que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede pero no ha de ocurrir necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia se produce, y casos en los que no. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede o no estar presente, y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles o triples.

El término "aproximadamente" (también representado por ~) significa que el valor número indicado es parte de un intervalo que varía dentro de un error experimental estándar.

El término "P*" significa que el átomo de fósforo es quiral y que tiene una designación Cahn-Ingold-Prelog correspondiente de "R" o "S" que tienen sus significados simples aceptados.

Las expresiones "enriquecido enantioméricamente" y "enriquecido diastereoméricamente", como se usan en el presente documento, se refieren a un caso en el que, debido a la quiralidad en el fósforo, la cantidad en moles de un enantiómero o diastereómero *(R_P* o S_P) excede la cantidad en moles del otro enantiómero o diastereómero (S_P o R_P). Al reconocer que el átomo de fósforo en un compuesto de fórmula **I,** un compuesto de fórmula **II**, un compuesto de fórmula **III** es quiral, un experto en la técnica entenderá que una composición, que consiste en un compuesto de fórmula **I**, un compuesto de fórmula **II** o un compuesto de fórmula **III,** comprende una mezcla de enantiómeros (cuando lo sustituyentes Activo/Grupo, ArO, y LG carecen de quiralidad) o una mezcla de diastereómeros (cuando al menos un sustituyente Activo/Grupo, ArO y LG posee quiralidad).

Por lo tanto, "enriquecido enantioméricamente" o "enriquecido diastereoméricamente", como se usan en el presente documento, incluyen una composición que tiene al menos aproximadamente el 51% en mol de un enantiómero o un diastereómero (R_P o S_P) y como mucho aproximadamente el 49% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero *(S_P o R_P).* Con este significado, "enriquecido enantioméricamente" o "enriquecido diastereoméricamente" incluye una composición que comprende de aproximadamente el 51% en mol a aproximadamente el 100% en mol, y todos los números enteros en el intervalo, de un enantiómero o un diastereómero (R_P o S_P) y aproximadamente del 49% en mol a aproximadamente el 0% en mol, y todos los números enteros en el intervalo, del otro enantiómero o el otro diastereómero *(S_P o R_P).* Además, con este significado,

"enriquecido enantioméricamente" o "enriquecido diastereoméricamente" incluye una composición que comprende de aproximadamente al menos aproximadamente el 60% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 40% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente del 70% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 30% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente del 80% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 20% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente del 90% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 10% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente del 95% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 5% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente del 96% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 4% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente del 97% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 3% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente del 98% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 2% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente del 99% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 1% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente del 99,5% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 0,5% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente del 99,8% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 0,2% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, aproximadamente del 99,9% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 0,1% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero, y del aproximadamente el 99,99% en mol de un enantiómero o un diastereómero a aproximadamente el 0,01% en mol del otro enantiómero o el otro diastereómero.

El término "purificado", como se describe en el presente documento, se refiere a la pureza de un compuesto determinado. Por ejemplo, un compuesto está "purificado" cuando el compuesto determinado es un componente principal de la composición, es decir, al menos el 50% p/p puro. Por lo tanto, "purificado" incluye al menos el 50% p/p de pureza, al menos el 60% p/p de pureza, al menos el 70% de pureza, al menos el 80% de pureza, al menos el 85% de pureza, al menos el 90% de pureza, al menos el 92% de pureza, al menos el 94% de pureza, al menos el 96% de pureza, al menos el 97% de pureza, al menos el 98% de pureza, al menos el 99% de pureza, al menos el 99,5% de pureza, y al menos el 99,9% de pureza, en el que "sustancialmente puro" incluye al menos el 97% de pureza, al menos el 98% de pureza, al menos el 99% de pureza, al menos el 99,5% de pureza, y al menos el 99,9% de pureza.

La expresión "sustancialmente anhidro" significa que una sustancia contiene como mucho el 10% en peso de agua, como mucho el 1% en peso de agua, como mucho el 0,5% en peso de agua, o como mucho el 0,1% en peso de agua.

Los términos "halo" o "halógeno", como se usan en el presente documento, incluyen cloro, bromo, yodo y flúor.

La expresión "grupo de bloqueo" o "grupo protector" que se obtiene a partir de un "compuesto protector", se refiere a un grupo protector químico que tiene un significado simple y habitual, es decir, al menos un grupo protector o de bloqueo se une a al menos un grupo funcional (por ejemplo, -OH, $-NH_2$, etc.) que permite la modificación química de una parte desprotegida de un compuesto. El grupo debe reaccionar de forma selectiva con un buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a la reacciones proyectadas (véase Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed. T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1999). Los ejemplos de grupos incluyen, pero sin limitación: benzoílo, acetilo, benzoílo fenil-sustituido, tetrahidropiranilo, tritilo, DMT (4,4'-dimetoxitritilo), MMT (4-monometoxitritilo), trimetoxitritilo, un grupo pixilo (9-fenilxanten-9-ilo), tiopixilo (9-feniltioxanten-9-ilo) o 9-(p-metoxifenil)xantin-9-ilo (MOX), etc.; C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, C(O)O(alquilo C_{1-6}), C(O)O(alquenil C_{1-6})arilo (por ejemplo, $-C(O)OCH_2Ph$), C(O)Oarilo, CH_2O-alquilo, CH_2O-arilo, SO_2-alquilo, SO_2-arilo, un grupo protector que comprende al menos un átomo de silicio, tal como terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, Si(alquil $C_{1-6})_2$OSi(alquil $C_{1-6})_2$OH (tal como, $-Si(^iPr)_2OSi(^iPr)_2OH$). Los acetales, tales como MOM o THP y similares, se consideran posibles grupos. También se contemplan compuestos fluorados en la medida en que pueden unirse al compuesto y pueden eliminarse de forma selectiva pasando a través de un medio de extracción de fase sólida fluorosa (por ejemplo, FluoroFlash®). Un ejemplo específico incluye un análogo de tritilo fluorado, análogo de tritilo 1-[4-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)fenil)-1,1-difenilmetanol. También se contemplan otros análogos fluorados de tritilo, BOC, FMOC, CBz, etc. Los cloruros de sulfonilo como cloruro de p-toluenosulfonilo pueden reaccionar selectivamente en la posición 5'. Pueden formarse selectivamente ésteres, tales como acetatos y benzoatos. Pueden usarse anhídridos dicarboxílicos, tales como anhídrido succínico y sus derivados para generar un enlace de éster con un ácido carboxílico libre, dichos ejemplos incluyen, pero sin limitación, oxalilo, malonilo, succinilo, glutarilo, adipilo, pimelilo, superilo, azelailo, sebacilo, ftalilo, isoftalilo, tereftalilo, etc. El ácido carboxílico libre aumenta la polaridad dramáticamente y también pueden usarse como un asidero para extraer el producto de reacción en fases acuosas levemente básicas, tales como soluciones bicarbonato sódico. El grupo de fosforamidato es relativamente estable en medios ácidos, por lo que también podrían usarse grupos que requieren condiciones de reacción acidas, tal como tetrahidropiranilo.

La expresión "compuesto protector", como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, se refiere a un compuesto que contiene un "grupo protector" y que es capaz de reaccionar con un compuesto que contiene grupos funcionales que son capaces de protegerse.

La expresión "grupo saliente", como se usa en el presente documento, tiene el mismo significado para el experto en la técnica (Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure- Cuarta Edición de Jerry March, John Wiley and Sons Ed.; 1992, páginas 351-357) y representa un grupo que es parte de y está unido a una molécula de sustrato; en una reacción en la que la molécula de sustrato experimenta una reacción de desplazamiento (por ejemplo con un nucleófilo), entonces el grupo saliente se desplaza. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero sin limitación: halógeno (F, Cl, Br y I), Cl, Br o I; tosilato, mesilato, triflato, acetato, trifluorometilacetato, canforsulfonato, 2-tioxobenzo[d]tiazol-3(2H)-ilo, arilóxido y arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones. La expresión "grupo extractor de electrones" es de acuerdo con su significado simple. Los ejemplos de un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones incluyen, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido, etc. Los ejemplos de grupos extractores de electrones incluyen, pero sin limitación, un halógeno (F, Cl, Br o I), $-NO_2$, -CN, -C(O)(alquilo C_{1-6}), -C(O)(arilo), -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)O(arilo), etc.

El término "base" incluye la expresión "reactivo básico" y pretende referirse a un compuesto que es capaz de desprotonar un compuesto que contiene protones, por ejemplo, una base de Br∅nsted. Además de los ejemplos que se han citado anteriormente, los ejemplos adicionales de una base incluyen, pero sin limitación piridina, colidina, 2,6-(alquil C_{1-6})-piridina, dimetil-anilina, imidazol, N-metil-imidazol, pirazol, N-metil-pirazol, trietilamina, di-isopropiletilamina, etc.

La expresión "reactivo básico", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que es capaz de desprotonar un grupo hidroxilo o un grupo amino. Los ejemplos de reactivos básicos incluyen, pero sin limitación, un (alquil C_{1-6})óxido ((alquil C_{1-6})OM) junto con un disolvente alcohólico, donde los (alquil C_{1-6})óxidos incluyen, pero sin limitación, MeO^-, EtO^-, $^nPrO^-$, $^nPrO^-$, $^tBuO^-$, ^iAmO- (iso-amilóxido), etc., y donde M es un catión de metal alcalino, tal como Li^+, Na^+, K^+, etc. Los disolventes alcohólicos incluyen (alquil C_{1-6})OH, tales como, por ejemplo, MeOH, EtOH, ^nPrOH, ^iPrOH, ^tBuOH, ^iAmOH, etc. También pueden usarse bases no alcoxi tales como hidruro sódico, hexametildisilazano sódico, hexametildisilazano de litio, diisopropilamida de litio, hidruro cálcico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, DBU, DBN, reactivos de Grignard, tales como (alquil C_{1-6})Mg(halógeno), que incluyen pero sin limitación MeMgCl, MeMgBr, ^tBuMgCl, ^tBuMgBr, etc.

La expresión "base no nucleófila" significa un compuesto que es capaz de actuar como una base de Br∅nsted, pero tiene baja nucleofilicidad. Los ejemplos de bases no nucleófilas incluyen, pero sin limitación, carbonato potásico, carbonato de cesio, diisopropilamina, diisopropiletilamina, trietilamina, quinuclidina, naftaleno-1,8-diamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,8-diazabicicloundec-7-eno, 4-dimetilamino-piridina, piridina, una 2,6-di-alquil C_{1-6}-piridina, una 2,4,6-tri-alquil C_{1-6}-piridina, 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno y 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano.

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

Las expresiones "alcarilo" o "alquilarilo" se refieren a un grupo alquilo con un sustituyente arilo, tal como bencilo. Los términos "alcarilo C_{1-6}" o " alquilarilo C_{1-6}" se refieren a un grupo alquilo C_{1-6} con un sustituyente arilo, tal como bencilo. Las expresiones "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a un grupo arilo con un sustituyente alquilo, tal como tolilo, xililo, mesitilo, etc.

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo sin sustituir o sustituido, en el que el carbociclo contiene de 3 a 10 átomos de carbono; de 3 a 8 átomos de carbono (cicloalquilo C_{3-8}); de 3 a 7 átomos de carbono (cicloalquilo C_{3-7}); de 3 a 6 átomos de carbono (cicloalquilo C_{3-6}). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Los ejemplos de un cicloalquilo C_{3-7} y un cicloalquilo C_{3-6} incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo (^cPr), 2-metil-ciclopropilo, etc., ciclobutilo (^cBu), 2-metil-ciclobutilo, 3-metil-ciclobutilo, etc., ciclopentilo (^cPn), 2-metil-ciclopentilo, 3-metil-ciclopentilo, 4-metil-ciclopentilo, etc., ciclohexilo (^cHx), cicloheptilo (^cHp), etc.

El término "alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo sin sustituir que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que tienen uno o dos dobles enlaces olefínicos, preferiblemente un doble enlace olefínico. El término "alquenilo C_{2-N}" se refiere a un alquenilo que comprende de 2 a N átomos de carbono, donde N es un número entero que tiene los siguientes valores: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10. El término "alquenilo C_{2-10}" se refiere a un alquenilo que

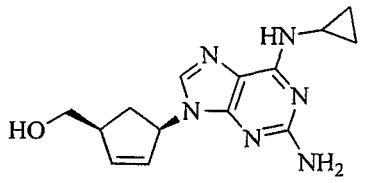
comprende de 2 a 10 átomos de carbono. El término "alquenilo C_{2-4}" se refiere a un alquenilo que comprende de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo) o 2-butenilo (crotilo).

El término "arilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, se refiere a fenilo (Ph), bifenilo o naftilo sustituidos o sin sustituir, preferiblemente el término arilo se refiere a fenilo sustituido o sin sustituir. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados entre hidroxilo, F, Cl, Br, I, amino, alquilo, cicloalquilo, alquilamino, arilamino, alcoxi, alquenilo, arilo, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato, desprotegidos, o protegidos según sea necesario, como se conoce por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se muestra en T.W. Greene y P.G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, 1999.

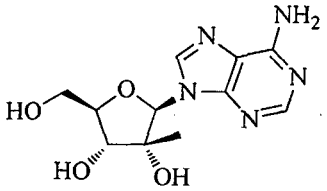
El término "arilóxido" ("-OAr"), como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, se refiere a fenóxido (PhO-), p-fenil-fenóxido (p-Ph-PhO-), o naftóxido sustituidos o sin sustituir, preferiblemente el término arilóxido se refiere a fenóxido sustituido o sin sustituir. El grupo arilóxido puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados entre hidroxilo, F, Cl, Br, I, -C(O)(alquilo C_{1-6}), -C(O)O(alquilo C_{1-6}), amino, alquilo, cicloalquilo, alquilamino, arilamino, alcoxi, alquenilo, arilo, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, y fosfonato, desprotegidos, o protegidos según sea necesario, como se conoce por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se muestra en T.W. Greene y P.G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, 1999.

El término "Activo", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto capaz de provocar una respuesta biológica, que comprende al menos un grupo funcional capaz de formar un enlace a P. Los ejemplos de Activos incluyen, pero sin limitación, compuestos nucleósidos, análogos de nucleósidos y no nucleósidos.

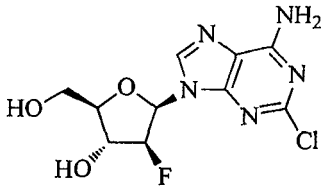
Los ejemplos de activos nucleósidos y análogos nucleósidos incluyen, pero sin limitación:



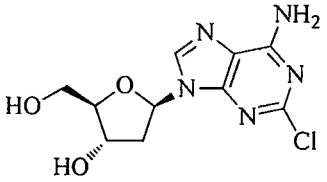
1



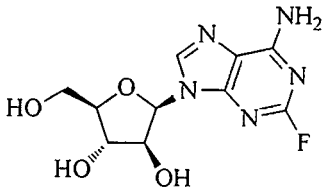
2



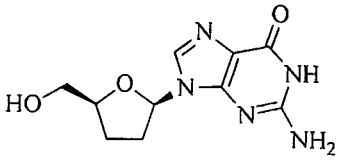
3



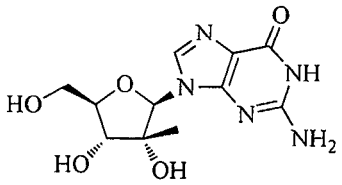
4



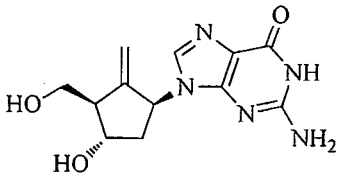
5



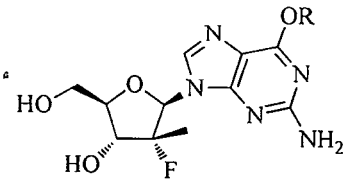
6



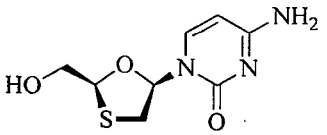
7



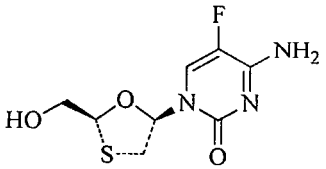
8



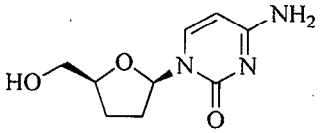
9a, R = Me
9b, R = Et
9c, R = ^{i}Pr



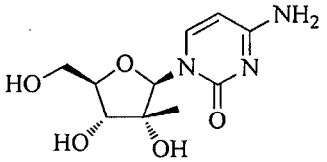
10



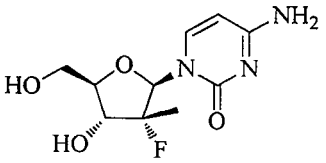
11



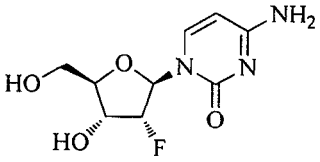
12



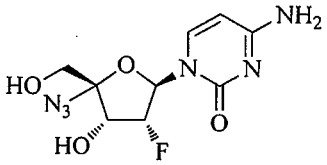
13



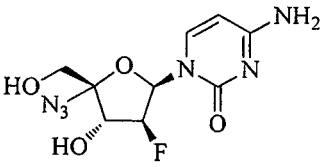
14



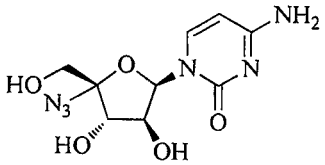
15



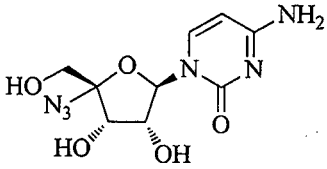
16



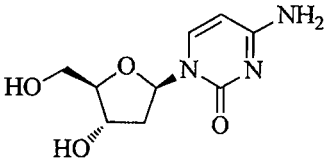
17



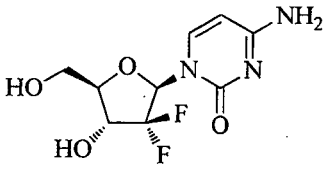
18



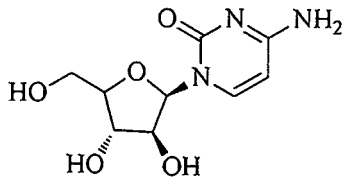
19



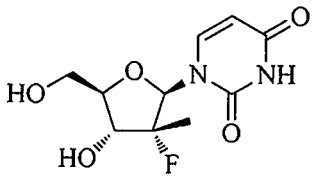
20



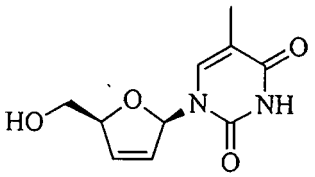
21



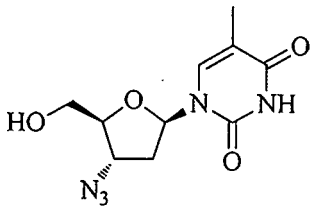
22



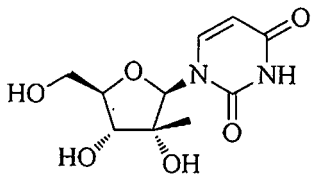
23



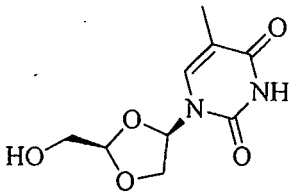
24



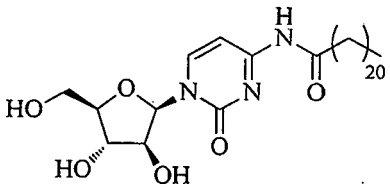
25



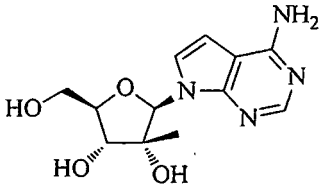
26



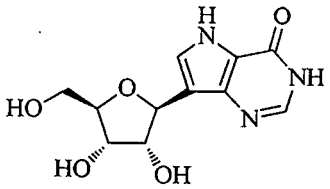
27



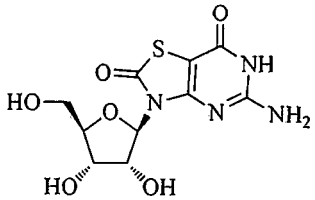
28



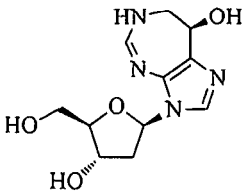
29



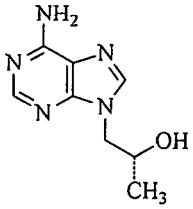
30



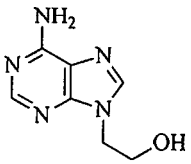
31



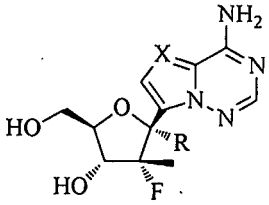
32



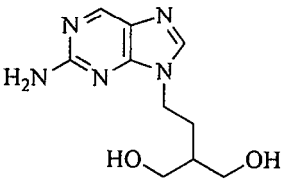
33a



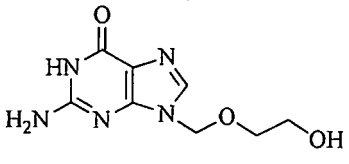
33b



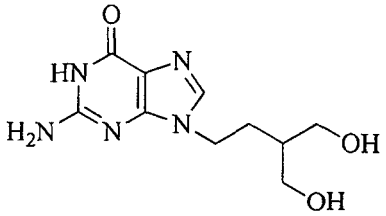
34a: R = H; X = CH
34b: R = CN; X = CH
34c: R = H; X = N
34d: R = CN; X = N



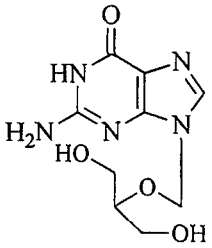
35



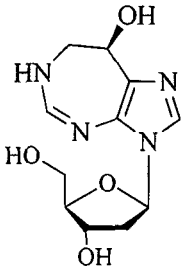
36



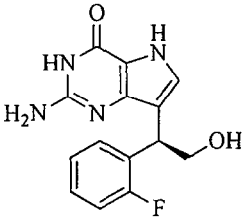
37



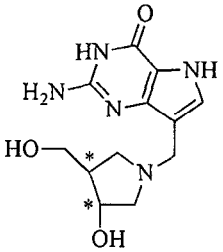
38



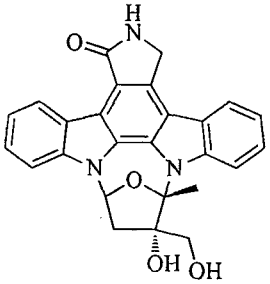
39



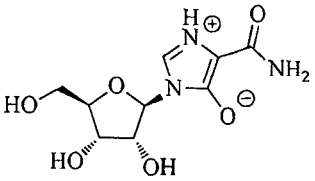
40



(*S*,*S*)-41
(*R*,*R*)-41

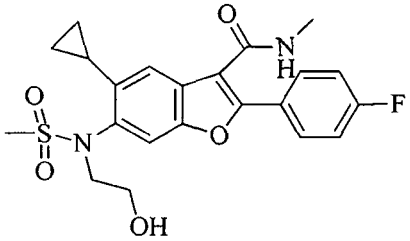


42

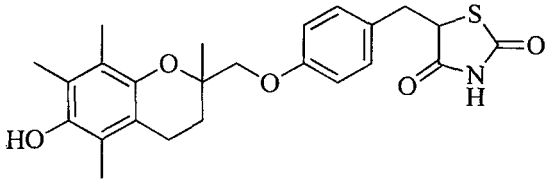


43

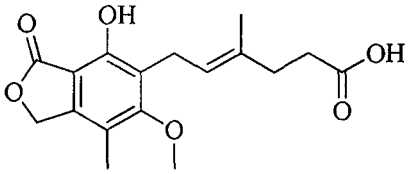
Los ejemplos de activos no nucleósidos incluyen, pero sin limitación:



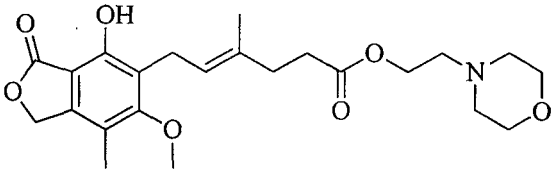
44



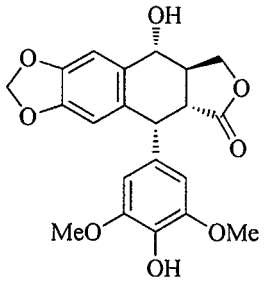
45



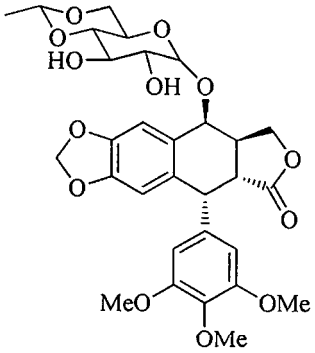
46



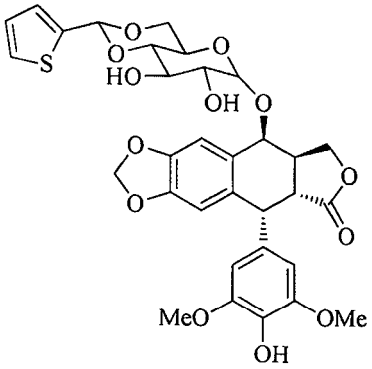
47



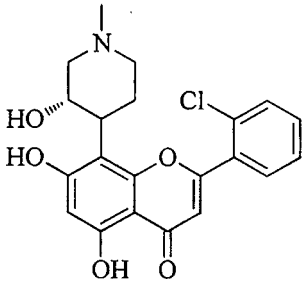
48



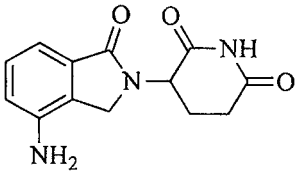
49



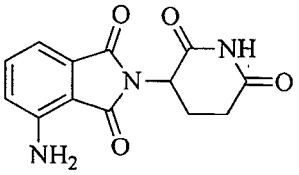
50



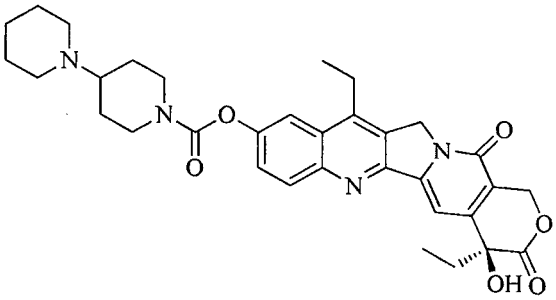
51



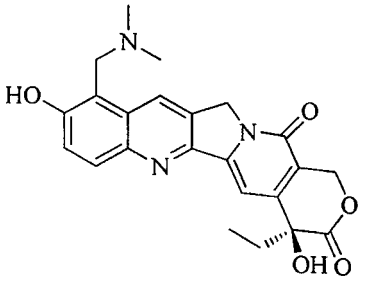
52



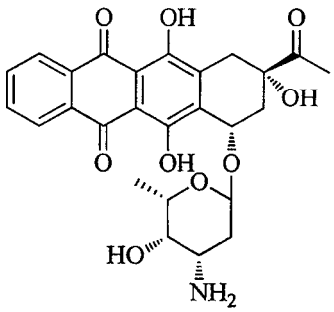
53



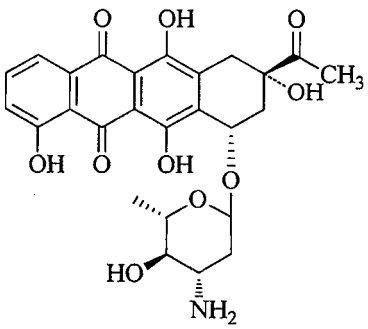
54



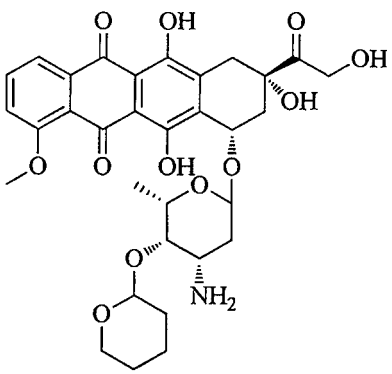
55



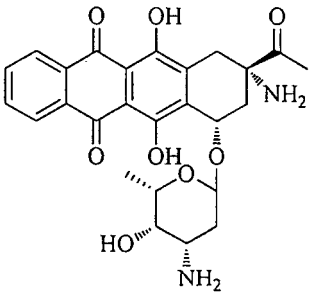
56



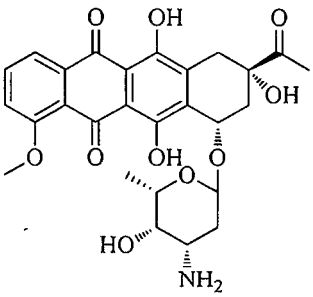
57



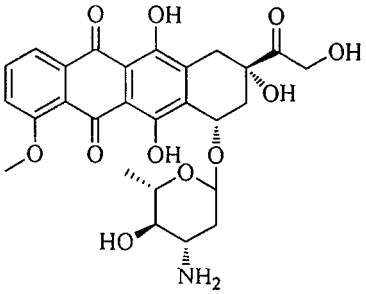
58



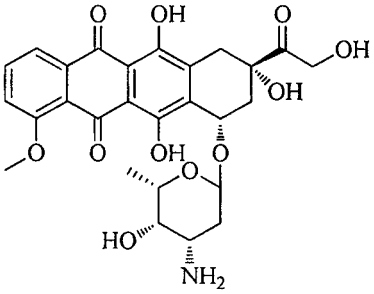
59



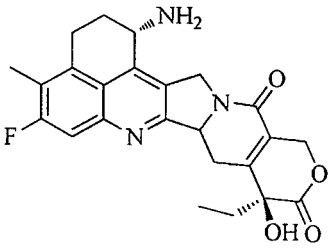
60



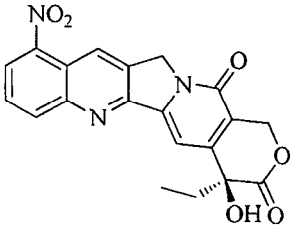
61



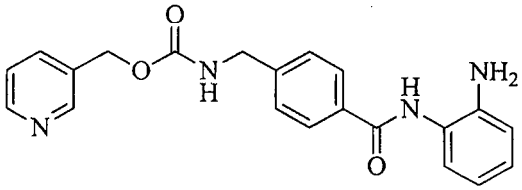
62



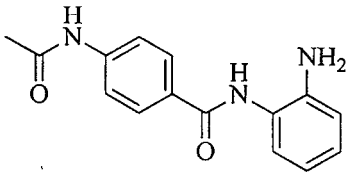
63



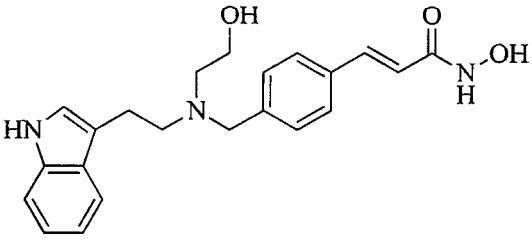
64



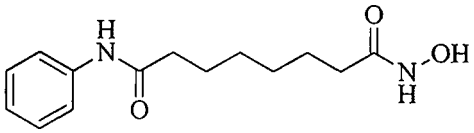
65



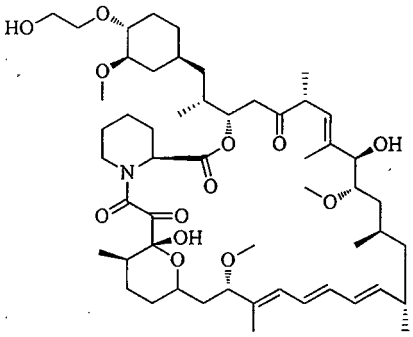
66



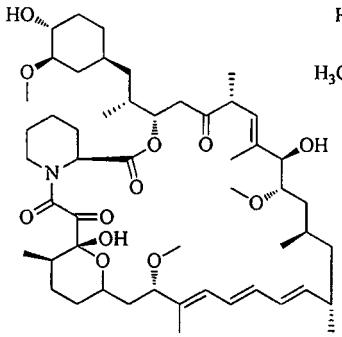
67



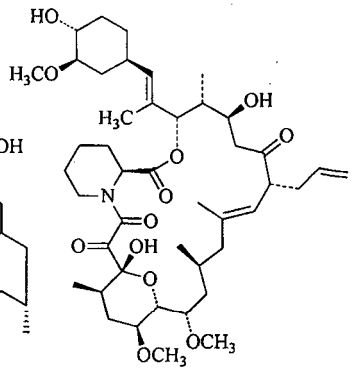
68



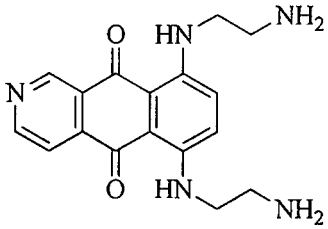
69



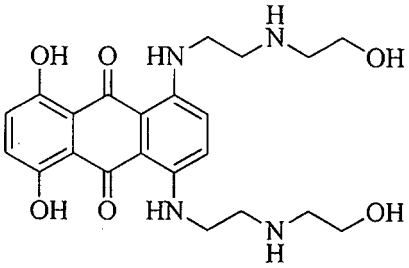
70



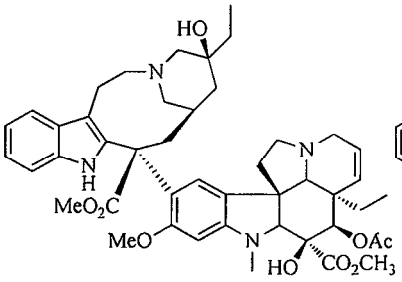
71



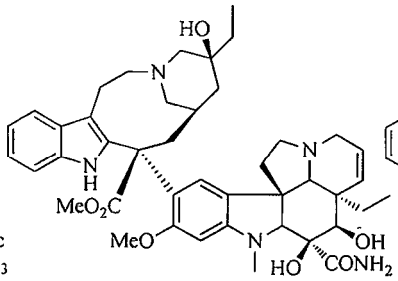
72



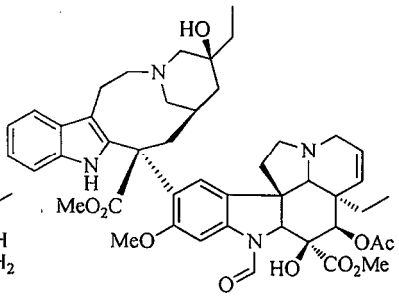
73



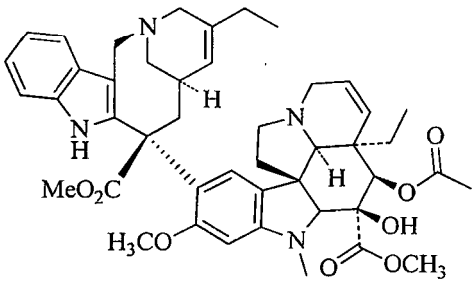
74



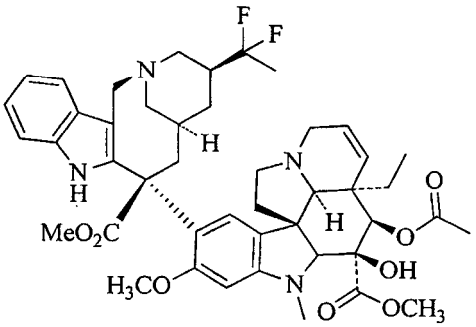
75



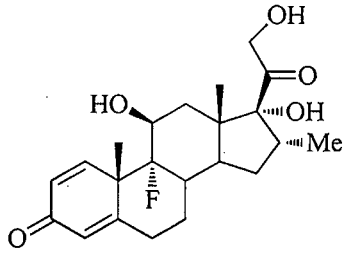
76



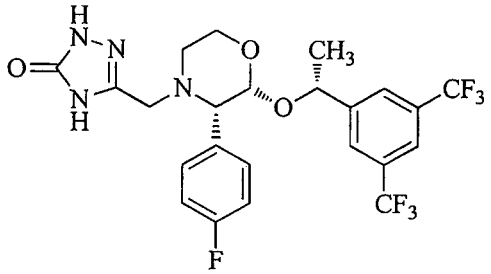
77



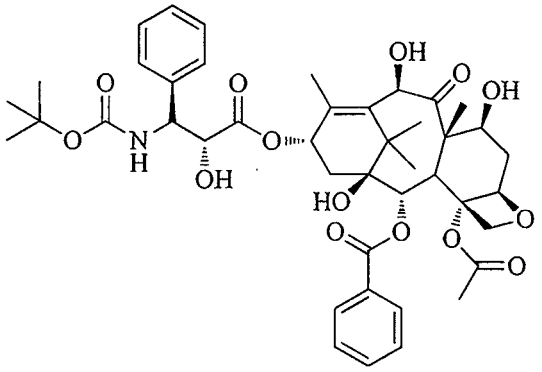
78



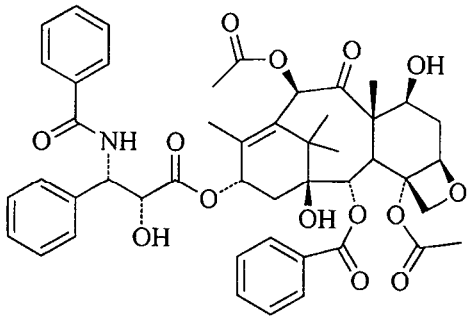
79



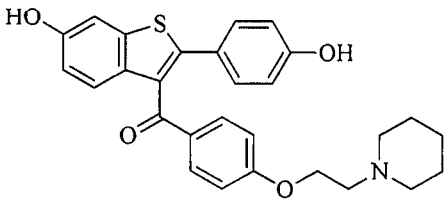
80



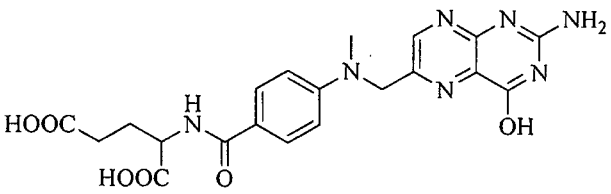
81



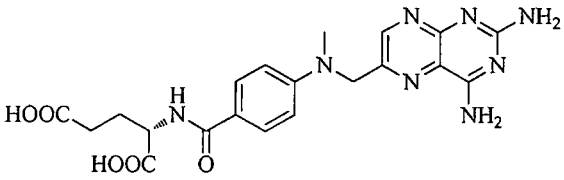
82



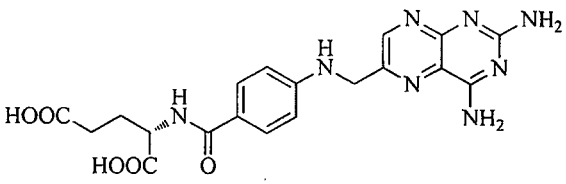
83



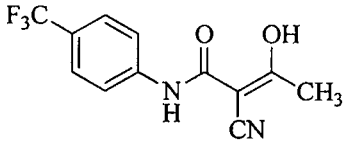
84



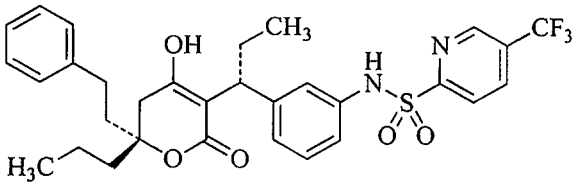
85



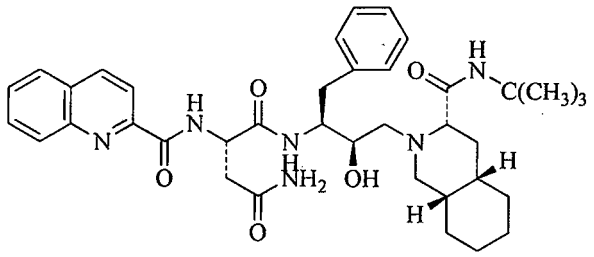
86



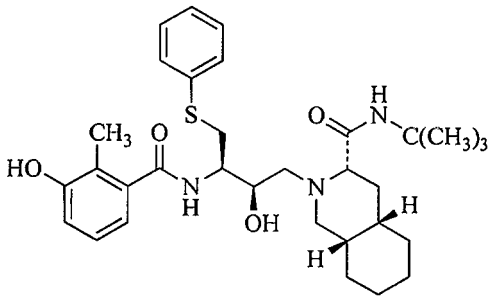
87



88

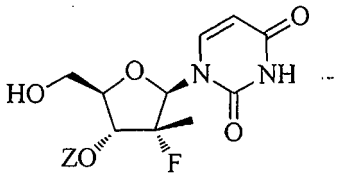


89

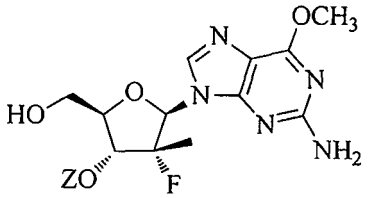


90

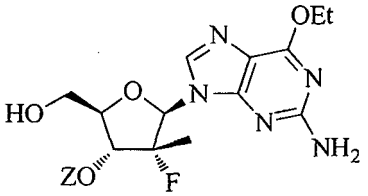
La expresión "activo protegido", como se usa en el presente documento, se refiere a un activo que comprende un grupo de bloqueo (o protector). Puesto que el "activo protegido" es útil para preparar el compuesto I o el compuesto II, se contempla que dicho activo protegido es una realización de la invención desvelada y que dicha realización incluye al menos los siguientes compuestos.



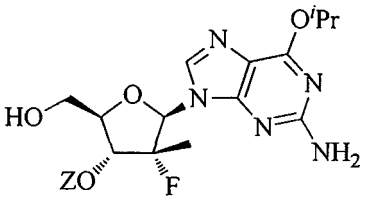
91: Z = -C(O)CH_2CH_2C(O)CH_3
92: Z = -C(O)OCH_2Ph
93: Z = -Si(Me)$_2$^{t}Bu
94: Z = -Si(^{i}Pr)$_2$OSi(^{i}Pr)$_2$OH



95: Z = -C(O)CH_2CH_2C(O)CH_3
96: Z = -C(O)OCH_2Ph
97: Z = -Si(Me)$_2$^{t}Bu
98: Z = -Si(^{i}Pr)$_2$OSi(^{i}Pr)$_2$OH



99: Z = -C(O)CH_2CH_2C(O)CH_3
100: Z = -C(O)OCH_2Ph
101: Z = -Si(Me)$_2$^{t}Bu
102: Z = -Si(^{i}Pr)$_2$OSi(^{i}Pr)$_2$OH



103: Z = -C(O)CH_2CH_2C(O)CH_3
104: Z = -C(O)OCH_2Ph
105: Z = -Si(Me)$_2$^{t}Bu
106: Z = -Si(^{i}Pr)$_2$OSi(^{i}Pr)$_2$OH

El término "Grupo", como se define en el presente documento, es un grupo hidrolizable que significa que cuando el compuesto I o el compuesto II se ingiere, el grupo se hidroliza, enzimática o no enzimáticamente. La expresión "precursor de grupo", como se usa en el presente documento, es un compuesto precursor, existente como su sal, hidrato, o sal/hidrato del mismo, del Grupo. Los ejemplos de un Grupo incluyen, pero sin limitación, un radical que comprende una amina (por ejemplo, bencilamina) o una amina que comprende adicionalmente un centro quiral, que incluye, pero sin limitación, un aminoácido o una R- o S-α-metilbencilamina.

El término "aminoácido" incluye α, β, γ o δ aminoácidos de origen natural y sintéticos, e incluye pero sin limitación, aminoácidos que se encuentran en proteínas, es decir, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina. En una determinada realización, el aminoácido está en la configuración L. Como alternativa, el aminoácido puede ser un derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoílo, glutaroílo, lisinilo, argininilo, histidinilo, β-alanilo, β-valinilo, β-leucinilo, β-isoleucinilo, β-prolinilo, β-fenilalaninilo, β-triptofanilo, β-metioninilo, β-glicinilo, β-serinilo, β-treoninilo, β-cisteinilo, β-tirosinilo, β-asparaginilo, β-glutaminilo, β-aspartoílo, β-glutaroílo, β-lisinilo, β-argininilo o β-histidinilo. Cuando se usa el término aminoácido, se considera que es una descripción específica e independiente de cada uno de los ésteres de alquilo, cicloalquilo o alcarilo de α, β, γ o δ glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína,

tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina en las configuraciones D y L, así como sales de adición de ácidos. Por ejemplo, la referencia a L-alanina es una divulgación específica e independiente no sólo del ácido libre, sino de ésteres de alquilo, cicloalquilo o alcarilo de L-alanina o sus sales de adición de ácidos, así como ésteres de alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-7} y alcarilo C_{1-6} de L-alanina o sus sales de adición de ácidos.

Un disolvente o anti-disolvente (como se usa en las reacciones, cristalización, etc., o disolventes de red cristalina y/o adsorbidos) incluye al menos uno de un alcohol C_1 a C_8, un éter C_2 a C_8, una cetona C_3 a C_7, un éster C_3 a C_7, un clorocarbono C_1 a C_2, un nitrilo C_2 a C_7, un disolvente misceláneo, un hidrocarburo saturado C_5 a C_{12}, y un hidrocarburo aromático C_6 a C_{12}.

El alcohol C_1 a C_8 se refiere a un alcohol lineal/ramificado y/o cíclico/acíclico que tiene dicho número de carbonos. El alcohol C_1 a C_8 incluye, pero sin limitación, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, isobutanol, hexanol y ciclohexanol.

El éter C_2 a C_8 se refiere a un éter lineal/ramificado y/o cíclico/acíclico que tiene dicho número de carbonos. El éter C_2 a C_8 incluye, pero sin limitación, éter dimetílico, éter dietílico, éter diisopropílico, di-n-butil éter, metil-t-butil éter (MTBE), tetrahidrofurano y dioxano.

La cetona C_3 a C_7 se refiere a una cetona lineal/ramificada y/o cíclica/acíclica que tiene dicho número de carbonos. La cetona C_3 a C_7 incluye, pero sin limitación, acetona, metil etil cetona, propanona, butanona, metil isobutil cetona, metil butil cetona y ciclohexanona.

El éster C_3 a C_7 se refiere a un éster lineal/ramificado y/o cíclico/acíclico que tiene dicho número de carbonos. El éster C_3 a C_7 éster incluye, pero sin limitación, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de n-butilo, etc.

El clorocarbono C_1 a C_2 se refiere a un clorocarbono que tiene dicho número de carbonos. El clorocarbono C_1 a C_2 incluye, pero sin limitación, cloroformo, cloruro de metileno (DCM), tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y tetracloroetano.

Un nitrilo C_2 a C_7 se refiere a un nitrilo que tiene dicho número de carbonos. El nitrolo C_2 a C_7 incluye, pero sin limitación, acetonitrilo, propionitrilo, etc.

Un disolvente misceláneo se refiere a un disolvente empleado comúnmente en química orgánica, que incluye, pero sin limitación, dietilenglicol, diglima (dietilenglicol dimetil éter), 1,2-dimetoxi-etano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etilenglicol, glicerina, hexametilfosforamida, hexametilfosforo triama, N-metil-2-pirrolidinona, nitrometano, piridina, trietil amina y ácido acético.

La expresión hidrocarburo saturado C_5 a C_{12} se refiere a un hidrocarburo lineal/ramificado y/o cíclico/acíclico. El hidrocarburo saturado C_5 a C_{12} incluye, pero sin limitación, n-pentano, éter de petróleo (ligroína), n-hexano, n-heptano, ciclohexano y cicloheptano.

La expresión aromático C_6 a C_{12} se refiere a hidrocarburos sustituidos y sin sustituir que tienen un grupo fenilo como su estructura principal. La expresión aromático C_6 a C_{12} incluye, pero sin limitación, benceno, xileno, tolueno, clorobenceno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, xilenos, mesitileno, etc.

El término "sales", como se describe en el presente documento, se refiere a un compuesto que comprende un catión y un anión, que puede producirse por la protonación de un resto extractor de protones y/o la desprotonación de un resto donador de protones. Debe apreciarse que la protonación del resto extractor de protones da como resultado la formación de una especia catiónica en la que la carba se equilibra por la presencia de un anión fisiológico, mientras que la desprotonación del resto donador de protones da como resultado la formación de una especie aniónica en la que la carga se equilibra por la presencia de un anión fisiológico.

El término "HX", como se usa en el presente documento, se refiere a un ácido de Br∅nsted en forma de una sal de adición de ácidos para un reactivo sintético. Los ejemplos de HX incluyen, pero sin limitación, HCl, HBr, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido tríflico, ácido trifluoroacético, etc.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenesulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido salicílico, ácido mucónico, y similares, o (2) sales de adición de bases formadas con las bases

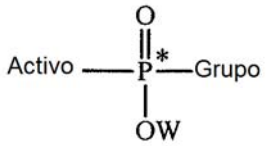
conjugadas de cualquiera de los ácidos inorgánicos que se han enumerado anteriormente, en las que las bases conjugadas comprenden un componente catiónico seleccionado entre Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, $NHgR'''_{4-g}{}^+$, en la que R''' es un alquilo C_{1-3} y g es un número seleccionado entre 0, 1, 2, 3 ó 4- Debe apreciarse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define en el presente documento, de la misma sal de adición de ácidos.

El término "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en la técnica apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo de la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que se usa para preparar una composición farmacéutica, y es generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente o de otro modo no deseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.

Divulgaciones

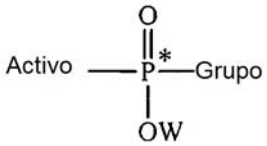
Una primera divulgación se refiere a una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido, una sal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula I:



I

en la que Activo comprende un grupo funcional capaz de formar un enlace a P; Grupo es como se define en el presente documento; y W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3.

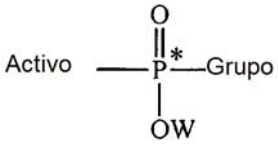
Un primer aspecto de la primera divulgación se refiere a una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido, una sal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula I:



I

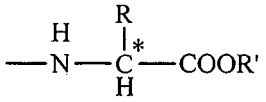
en la que Activo comprende un compuesto nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido; Grupo es como se define en el presente documento; y W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3.

Un segundo aspecto de la primera divulgación se refiere a una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido, una sal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **I:**



I

en la que Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido, y Grupo es un N-amino-acilo que tiene la siguiente estructura



y W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3.

Un tercer aspecto de la primera divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula R_P-**I**-1 o S_P-**I**-1:

R_P-**I-1** S_P-**I-1**

en la que Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R es un sustituyente para un aminoácido como se define en el presente documento; y R' es un alquilo o un cicloalquilo. Aquí, con fines de ilustración, se asume que el orden de prioridad de mayor a menor es Activo > ArO > P=O > NHCH(R)C(O)OR'.

Un cuarto aspecto de la primera divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula R_P-**I**-1 o S_P-**I-1,** en la que Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R es un alquilo; y R' es un alquilo o un cicloalquilo.

Un quinto aspecto de la primera divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula R_P-**I**-1 o S_P-**I-1,** en la que Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R es un alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}.

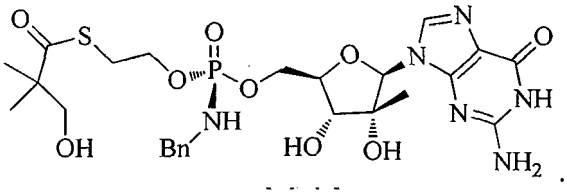
Un sexto aspecto de la primera divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula R_P-**I**-1 o S_P-**I-1,** en la que Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R es un alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural.

Un séptimo aspecto de la primera divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula R_P-**I**-1 o S_P-**I-1,** en la que Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R se selecciona entre metilo, etilo e isopropilo; y R' selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural.

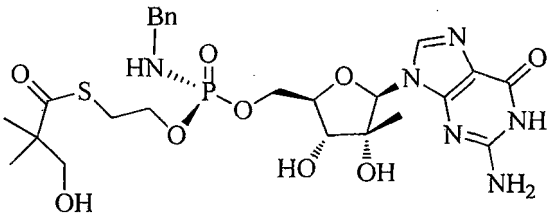
Un octavo aspecto de la primera divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula R_P-**I**-1 o S_P-**I-1,** en la que Activo comprende un nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido; W es un fenil naftalen-1-ilo, o $-(CH_2)_2SC(O)C(CH_3)_2(CH_2OH)$; R se selecciona entre metilo, etilo e isopropilo; y R' selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural.

Un noveno aspecto de la primera divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula R_P-**I**-1 o S_P-**I-1,** en la que Activo consiste en un nucleósido seleccionado entre los compuestos 1-8, 10-13, 15-20, 22, 24-26, 28-32, 39 y 41-43, un análogo de nucleósido seleccionado entre los compuestos 33-38 y 40, o un compuesto no nucleósido seleccionado entre los compuestos 44-90; W es un fenil naftalen-1-ilo, o $-(CH_2)_2SC(O)C(CH_3)_2(CH_2OH)$; R se selecciona entre metilo, etilo e isopropilo; y R' es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural.

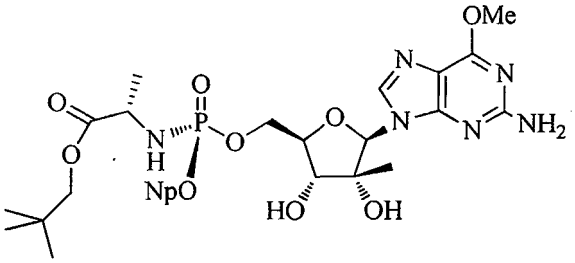
Un décimo aspecto de la primera divulgación se refiere a un compuesto que tiene la estructura:



Un decimoprimer aspecto de la primera divulgación se refiere a un compuesto que tiene la estructura:

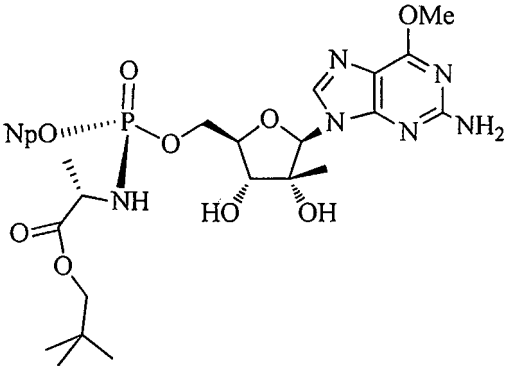


Un decimosegundo aspecto de la primera divulgación se refiere a un compuesto que tiene la estructura:



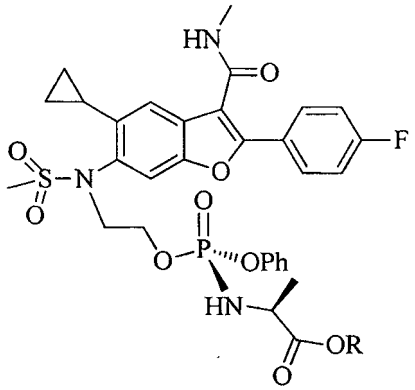
en la que Np representa naftalen-1-ilo.

Un decimotercer aspecto de la primera divulgación se refiere a un compuesto que tiene la estructura:



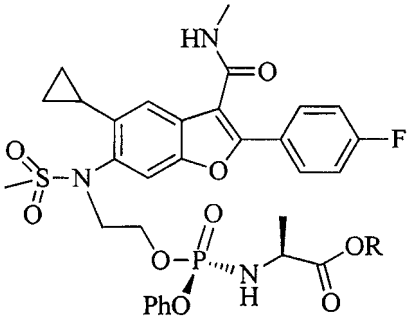
en la que Np representa naftalen-1-ilo.

Un decimocuarto aspecto de la primera divulgación se refiere a un compuesto que tiene la estructura:



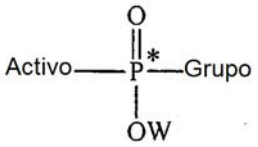
en la que R es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}.

Un decimoquinto aspecto de la primera divulgación se refiere a un compuesto que tiene la estructura:



en la que R es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}.

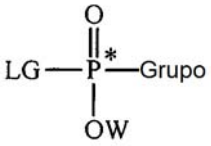
Una segunda divulgación se refiere a un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido, sal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **I:**



I

que comprende

a) hacer reaccionar un Activo protegido o desprotegido con una base para formar una sal de dicho activo y después hacer reaccionar dicha sal con un compuesto enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido de fórmula **II**



II

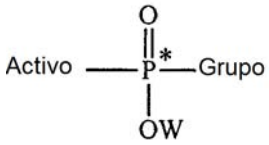
en la que Grupo es como se define en el presente documento, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3, y LG es un grupo saliente;

b) desproteger opcionalmente el compuesto obtenido en la etapa a) y

c) someter opcionalmente el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a

cromatografía, extracción o cristalización para obtener el compuesto deseado.

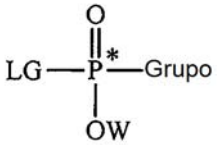
Un primer aspecto de la segunda divulgación se refiere a un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido, sal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **I:**



I

que comprende

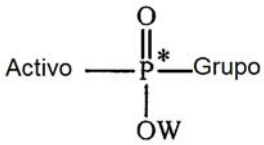
a) hacer reaccionar un Activo protegido o desprotegido con un reactivo básico para formar una sal de dicho activo y después hacer reaccionar dicha sal con un compuesto de fórmula **II**



II

en la que el Activo es un nucleósido, un análogo de nucleósido o un no nucleósido; Grupo es como se define en el presente documento; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; y LG es un grupo saliente;
b) desproteger opcionalmente el compuesto obtenido en la etapa a) y
c) someter opcionalmente el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a cromatografía, extracción o cristalización para obtener el compuesto deseado.

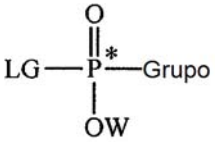
Un segundo aspecto de la segunda divulgación se refiere a un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido, sal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **I:**



I

que comprende

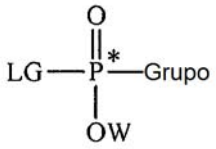
a) hacer reaccionar un Activo protegido o desprotegido con un reactivo básico para formar una sal de dicho activo y después hacer reaccionar dicha sal con un compuesto de fórmula II



II

en la que el Activo es un nucleósido, un análogo de nucleósido o un no nucleósido; Grupo es como se define en el presente documento; W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; y LG es un grupo saliente;
b) desproteger opcionalmente el compuesto obtenido en la etapa a) y
c) someter opcionalmente el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a cromatografía, extracción o cristalización para obtener el compuesto deseado;

d) obtener el compuesto de fórmula **II**



II

mediante un proceso que comprende:

1) hacer reaccionar $(LG)P(O)(LG')_2$, en la que LG', independiente de LG, es un grupo saliente, con

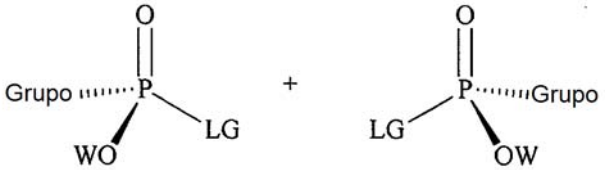
(i) un Grupo-precursor, como se ha definido en el presente documento, y una primera base para obtener (LG)P(O)(LG')(Grupo) seguido de hacer reaccionar (LG)P(O)(LG')(Grupo) con HOW y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), en la que la primera base y la segunda base son iguales o diferentes,
(ii) HOW y una primera base para obtener (LG)P(O)(LG')(OW) seguido de hacer reaccionar (LG)P(O)(LG')(OW) con un Grupo-precursor y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), en la que la primera base y la segunda base son iguales o diferentes,
(iii) combinar un Grupo, HOW y al menos una base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo); o

2) hacer reaccionar $(WO)P(O)(LG')_2$, en la que LG' es un grupo saliente, con

(i) un Grupo-precursor y una primera base para obtener (WO)P(O)(LG')(Grupo) seguido de hacer reaccionar (WO)P(O)(LG')(Grupo) con un grupo saliente precursor y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), en la que la primera base y la segunda base son iguales o diferentes,

e) someter la mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo) a cromatografía, extracción o cristalización para obtener el compuesto **II.**

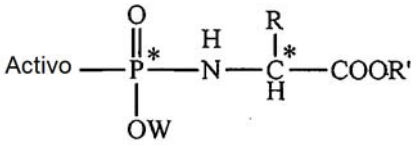
Al reconocer que el átomo de fósforo en (LG)P(O)(OW)(Grupo) es quiral, un experto en la técnica entenderá que la mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), que se representa por las siguientes estructuras, comprende una mezcla de enantiómeros (cuando los sustituyentes Grupo, WO y LG carecen de quiralidad) o una mezcla de diastereómeros (cuando al menos un sustituyente Grupo, WO y LG tiene quiralidad).



R_P-**II** S_P-**II**

Aquí, con fines de asignar la designación Cahn-Ingold-Prelog ("CIP") de R_P o S_P, se asume que el orden de prioridad de mayor a menor es LG > WO > P=O > Grupo. Se espera que un experto en la técnica pueda deducir la quiralidad y, por lo tanto, la designación CIP de R_P o S_P, del átomo de fósforo de acuerdo con las normas CIP basándose en la identidad particular de los grupos funcionales unidos al átomo de fósforo. Una utilidad del proceso desvelado es que un compuesto representado por la fórmula **II** es lo suficientemente estable para permitir obtener la mezcla enantiomérica o diastereomérica de **II,** y después aislar el estereoisómero deseado de II dependiendo de qué estereoisómero de **I** se busca, por ejemplo.

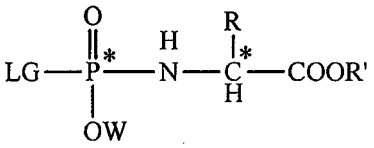
Un tercer aspecto de la segunda divulgación es un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **I-1:**



I-1

que comprende

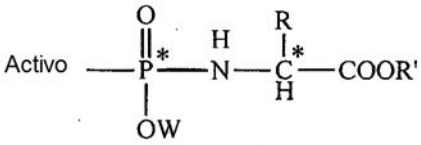
a) hacer reaccionar un Activo protegido o desprotegido con un reactivo básico para formar una sal de dicho activo y después hacer reaccionar dicha sal con un compuesto de fórmula



II-1

en la que
el Activo es un nucleósido, un análogo de nucleósido o un compuesto no nucleósido; W es un arilo o -$(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; LG es un grupo saliente; R es un radical observado en uno cualquiera de los aminoácidos de origen natural, que incluye prolina o hidroxi-prolina donde el fragmento N-C-R forma un sistema anular, o R es un alquilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un alcarilo sustituido o sin sustituir, un alquenilo sustituido o sin sustituir, un alcóxido sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir; y R' es un alquilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un alcarilo sustituido o sin sustituir, o un arilo sustituido o sin sustituir;
b) desproteger opcionalmente el compuesto obtenido en la etapa a) y
c) someter opcionalmente el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a cromatografía, extracción o cristalización para obtener el compuesto **II-1.**

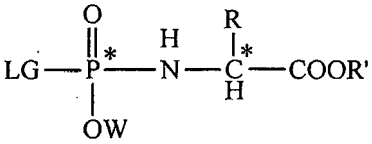
Un cuarto aspecto de la segunda divulgación es un proceso para preparar una composición que comprende un activo que contiene fósforo enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **I-1:**



I-1

que comprende

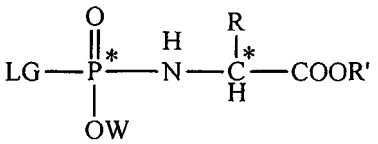
a) hacer reaccionar un Activo protegido o desprotegido con un reactivo básico para formar una sal de dicho activo y después hacer reaccionar dicha sal con un compuesto de fórmula



II-1

en la que
el Activo es un nucleósido, un análogo de nucleósido o un compuesto no nucleósido; W es un arilo o -$(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3;

LG es un grupo saliente; R es un radical observado en uno cualquiera de los aminoácidos de origen natural, o R es un alquilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un alcarilo sustituido o sin sustituir, un alquenilo sustituido o sin sustituir, un alcóxido sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir; y R' es un alquilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un alcarilo sustituido o sin sustituir, o un arilo sustituido o sin sustituir;
b) desproteger opcionalmente el compuesto obtenido en la etapa a) y
c) someter opcionalmente el compuesto obtenido en la etapa a) o el compuesto obtenido en la etapa b) a cromatografía, extracción o cristalización para obtener el compuesto deseado, comprendiendo adicionalmente dicho aspecto
d) obtener el compuesto de fórmula



II-1

mediante un proceso que comprende:

1) hacer reaccionar $(LG)P(O)(LG')_2$, en la que LG', independiente de LG, es un grupo saliente, con

(i) $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ y una primera base para obtener $(LG)P(O)LG'(NHCHRCO_2R')$ seguido de hacer reaccionar $(LG)P(O)(LG')(NHCHRCO_2R')$ con HOW y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$, en la que la primera base y la segunda base son iguales o diferentes,
(ii) HOW y una primera base para obtener (LG)P(O)(LG')(OW) seguido de hacer reaccionar (LG)P(O)(LG')(OW) con $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$, en la que la primera base y la segunda base son iguales o diferentes, o
(iii) combinar $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$, HOW y al menos una base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$; o

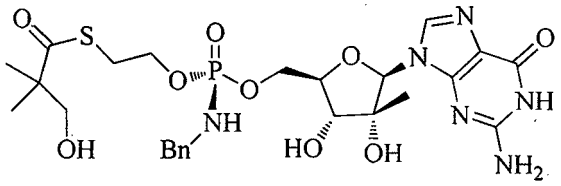
2) hacer reaccionar $(WO)P(O)(LG')_2$, en la que LG' es un grupo saliente, con

(i) $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ y una primera base para obtener $(WO)P(O)(LG')(NHCHRCO_2R')$ seguido de hacer reaccionar $(WO)P(O)(LG')(NHCHRCO_2R')$ con un grupo saliente precursor y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$, en la que la primera base y la segunda base son iguales o diferentes,

e) someter la mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$ a cromatografía o cristalización de la mezcla para obtener el compuesto **II-1.**

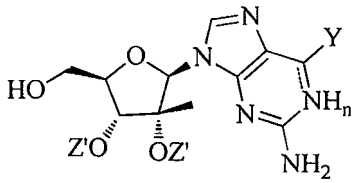
Para el primer aspecto de la segunda divulgación, los grupos salientes (LG o LG') son como se han definido anteriormente. En un primer sub-aspecto, LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones. En un segundo sub-aspecto, LG se selecciona entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido. En un tercer sub-aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R es alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}. En un cuarto sub-aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R es un alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}; y donde la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural. En un quinto sub-aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R se selecciona entre metilo, etilo e isopropilo; y R' selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural. En un sexto sub-aspecto, W es un fenil naftalen-1-ilo, o $-(CH_2)_2SC(O)C(CH_3)_2(CH_2OH)$; R se selecciona entre metilo, etilo e isopropilo; y R' selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural. En un séptimo sub-aspecto, $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ es sustancialmente anhidro. En un octavo sub-aspecto, R es metilo y R' es isopropilo. En un noveno sub-aspecto, R es metilo, R' es isopropilo, HX es HCl.

Un quinto aspecto de la segunda divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura:

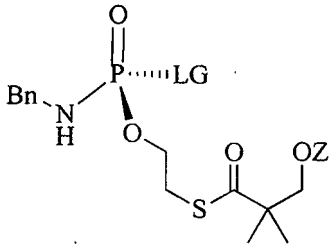


que comprende:

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura



con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto, donde Z' es hidrógeno o un grupo protector e Y es =O o -Oalquilo C_{1-6}, con la condición de que ---- sea un enlace sencillo y n sea 1 cuando Y sea =O, y ---- sea un doble enlace y n = 0 cuando Y sea -Oalquilo C_{1-6};
b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura,



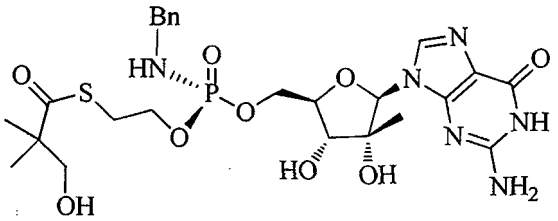
donde LG es un grupo saliente, Z es hidrógeno o un grupo protector, y Bn es $-CH_2Ph$; y
c) desproteger opcionalmente. En un primer sub-aspecto, Z es hidrógeno y Z' es hidrógeno. En un segundo sub-aspecto, LG es un arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones. En un tercer sub-aspecto, LG es un arilóxido seleccionado entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido. En un cuarto sub-aspecto, el reactivo básico es un reactivo de Grignard. En un quinto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio. En un sexto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto.

Como en el análisis para la fórmula **II** anterior, al reconocer que el átomo de fósforo en (LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R') es quiral, un experto en la técnica entenderá que la mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R'), que se representa por las siguientes estructuras, comprende una mezcla de enantiómeros (cuando lo sustituyentes NHCHRCO_2R', WO y LG carecen de asimetría, impartiendo así quiralidad a dicho sustituyente) o una mezcla de diastereómeros (cuando al menos un sustituyente NHCHRCO_2R', WO y LG posee asimetría, impartiendo así quiralidad a dicho sustituyente).

R_P-II-1 S_P-II-1

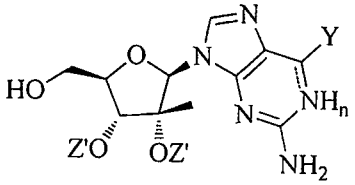
Aquí, con fines de ilustración, se asume que el orden de prioridad de mayor a menor es LG > WO > P=O > $NHCHRCO_2R'$.

Un sexto aspecto de la segunda divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura



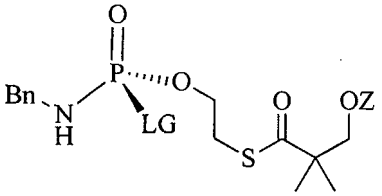
que comprende:

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura



con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto, donde Z' es hidrógeno o un grupo protector e Y es =O o -Oalquilo C_{1-6}, con la condición de que ---- sea un enlace sencillo y n sea 1 cuando Y sea =O, y ---- sea un doble enlace y n = 0 cuando Y sea -Oalquilo C_{1-6};

b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura

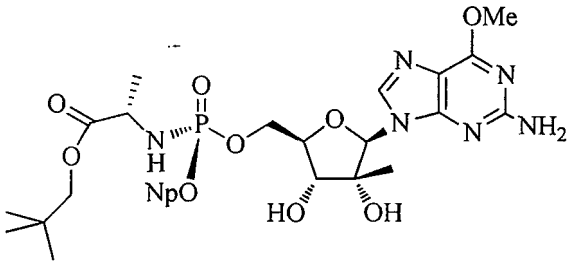


donde LG es un grupo saliente, Z es hidrógeno o un grupo protector, y Bn es $-CH_2Ph$; y

c) desproteger opcionalmente. En un primer sub-aspecto, Z es hidrógeno y Z' es hidrógeno. En un segundo sub-aspecto, LG es un arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones. En un tercer sub-aspecto, LG es un arilóxido seleccionado entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido. En un cuarto sub-aspecto, el reactivo básico es un reactivo de Grignard. En un quinto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio. En un sexto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un octavo sub-aspecto, el reactivo básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad

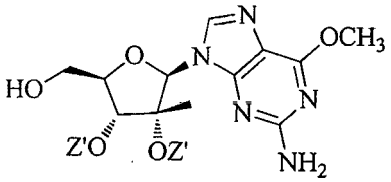
equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto.

Un séptimo aspecto de la segunda divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura

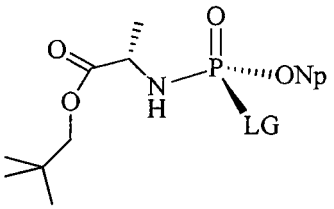


que comprende:

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura



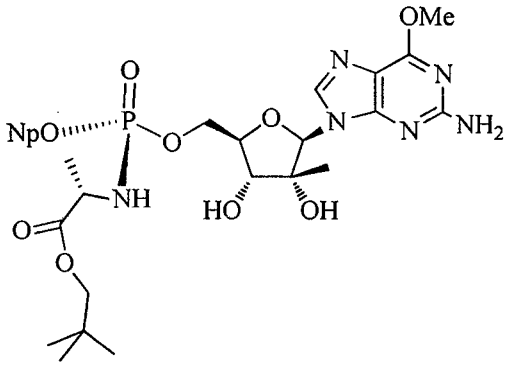
con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto, donde Z' es hidrógeno o un grupo protector; b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura



donde LG es un grupo saliente y Np es naftalen-1-ilo; y

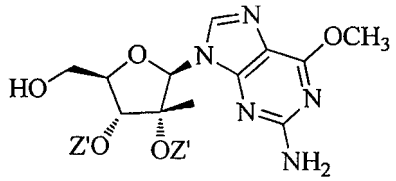
c) desproteger opcionalmente. En un primer sub-aspecto, Z' es hidrógeno. En un segundo sub-aspecto, LG es un arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones. En un tercer sub-aspecto, LG es un arilóxido seleccionado entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido. En un cuarto sub-aspecto, el reactivo básico es un reactivo de Grignard. En un quinto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio. En un sexto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un octavo sub-aspecto, el reactivo básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto.

Un octavo aspecto de la segunda divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura

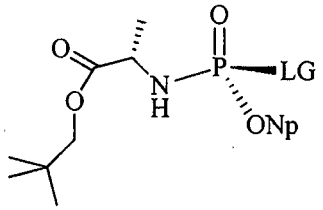


que comprende:

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura

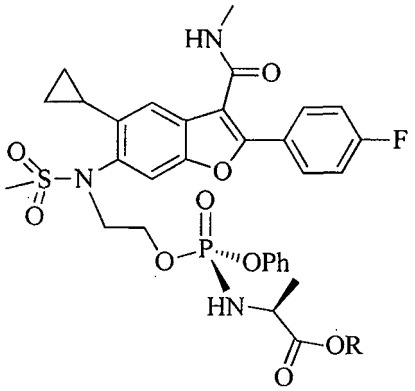


con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto, donde Z' es hidrógeno o un grupo protector;
b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura



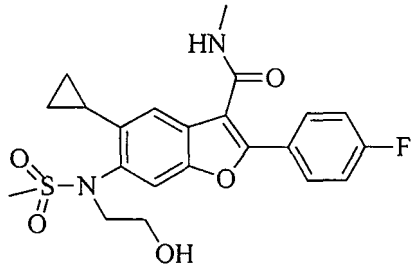
donde LG es un grupo saliente y Np es naftalen-1-ilo; y
c) desproteger opcionalmente. En un primer sub-aspecto, Z' es hidrógeno. En un segundo sub-aspecto, LG es un arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones. En un tercer sub-aspecto, LG es un arilóxido seleccionado entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido. En un cuarto sub-aspecto, el reactivo básico es un reactivo de Grignard. En un quinto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio. En un sexto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un octavo sub-aspecto, el reactivo básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto.

Un noveno aspecto de la segunda divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura

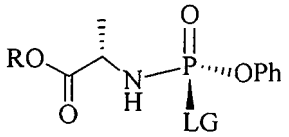


que comprende:

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura

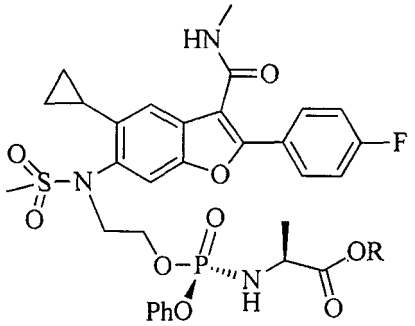


con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto,
b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura



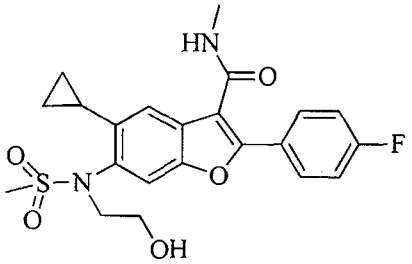
donde LG es un grupo saliente y R es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}. En un primer sub-aspecto, LG es un arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones. En un segundo sub-aspecto, LG es un arilóxido seleccionado entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido. En un tercer sub-aspecto, el reactivo básico es un reactivo de Grignard. En un cuarto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio. En un quinto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un sexto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto.

Un décimo aspecto de la segunda divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura

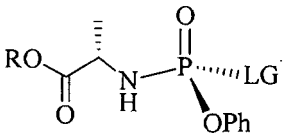


que comprende:

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura

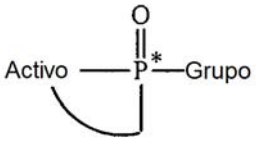


con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto,
b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura



donde LG es un grupo saliente y R es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}. En un primer sub-aspecto, LG es un arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones. En un segundo sub-aspecto, LG es un arilóxido seleccionado entre 2-nitro-fenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido; 2,4-diclorofenóxido; y 2,4,6-triclorofenóxido. En un tercer sub-aspecto, el reactivo básico es un reactivo de Grignard. En un cuarto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio. En un quinto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un sexto sub-aspecto, el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto. En un séptimo sub-aspecto, el reactivo básico es un bromuro de t-butilmagnesio que está presente en una cantidad equivalente en moles de aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4 o aproximadamente 2,5 con respecto al primer compuesto.

Una tercera divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula III:



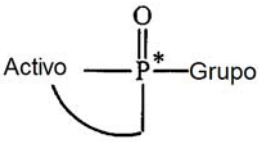
III

en la que
Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P; y Grupo es como se define en el presente documento.

Un primer aspecto de la tercera divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **III,** en la que Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P, y Grupo es un aminoácido.

Un segundo aspecto de la tercera divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **III,** en la que Activo es un compuesto nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido que comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P, y Grupo es un aminoácido. Los ejemplos de un compuesto nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido que comprenden al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P incluyen, pero sin limitación, los compuestos **2, 3, 4, 5, 7, 8, 9a, 9b, 9c, 13, 14, 15-23, 26, 28-32, 34a, 34b, 34c, 34d, 35, 37-39, 41-43, 49-51, 56-57, 59-62 y 79.**

Una cuarta divulgación se refiere a un proceso para preparar un activo que contiene fósforo, una sal, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **III:**



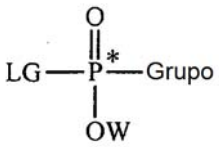
III

que comprende hacer reaccionar un producto activo protegido o desprotegido con un reactivo básico para formar una sal de dicho activo y después hacer reaccionar dicha sal con un compuesto de fórmula **IV:** en la que
Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P;
Grupo es como se define en el presente documento;
y
cada uno de LG y LG', independientes entre sí, es un grupo saliente.

Un primer aspecto de la cuarta divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **III,** en la que Activo comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P, y Grupo es un aminoácido.

Un segundo aspecto de la cuarta divulgación se refiere a un activo que contiene fósforo, una sal o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de fórmula **III,** en la que Activo es un compuesto nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido que comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P, y Grupo es un aminoácido. Los ejemplos de un compuesto nucleósido, análogo de nucleósido o no nucleósido que comprende al menos dos grupos funcionales capaces de formar un enlace a P incluyen, pero sin limitación, los compuestos **2, 3, 4, 5, 7, 8, 9a, 9b, 9c, 13, 14, 15-23, 26, 28-32, 34a, 34b, 34c, 34d, 35, 37-39, 41-43, 49-51, 56-57, 59-62 y 79.**

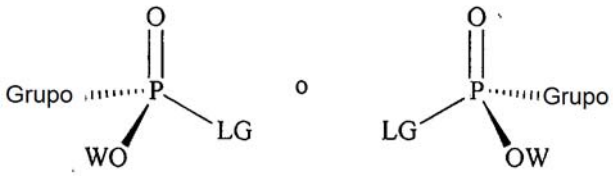
Una quinta divulgación se refiere a una composición que comprende un compuesto enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido, hidrato, solvato, sal, o combinaciones de los mismos, representado por la fórmula **II:**



II

donde LG es un grupo saliente, Grupos es como se define en el presente documento, y -W es un arilo o -$(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3, y m es 0, 1, 2 ó 3.

Un primer aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o combinaciones de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II** o S_P-**II.**



R_P-**II** S_P-**II**

Aquí, con fines de asignar la designación Cahn-Ingold-Prelog ("CIP") de R_P o S_P, se asume que el orden de prioridad de mayor a menor es LG > WO > P=O > Grupo. Se espera que un experto en la técnica pueda deducir la quiralidad y, por lo tanto, la designación CIP de R_P o S_P, del átomo de fósforo de acuerdo con las normas CIP basándose en la identidad particular de los grupos funcionales unidos al átomo de fósforo. Una utilidad del compuesto representado por la fórmula R_P-**II** o S_P-**II** es que es lo suficientemente estable, aunque reactivo de forma adecuada, para permitir obtener el compuesto **I** o **III** enantiomérico o diastereomérico de forma sustancialmente pura por reacción de R_P-**II** o S_P-**II** con un activo protegido o desprotegido, como se analiza en el presente documento.

Un segundo aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**

R_P-**II-1** S_P-**II-1**

en la que W es un arilo o -$(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; LG es un grupo saliente; R es un radical observado en uno cualquiera de los aminoácidos de origen natural, que incluye prolina o hidroxi-prolina donde el fragmento N-C-R forma un sistema anular o R es un alquilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un alcarilo sustituido o sin sustituir, un alquenilo sustituido o sin sustituir, un alcóxido sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir; y R' es un alquilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un alcarilo sustituido o sin sustituir, o un arilo sustituido o sin sustituir.

Un tercer aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido.

Un tercer aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1,** en la que LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido.

Un cuarto aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o *S*p-**II-1**, en la que LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo; y R' es un alquilo o un cicloalquilo.

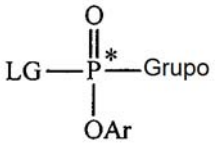
Un quinto aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-10} o un cicloalquilo C_{3-8}.

Un sexto aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}.

Un séptimo aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es un arilóxido o un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido; R es alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural.

Un octavo aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido; R se selecciona entre metilo, etilo e isopropilo; y R' selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural.

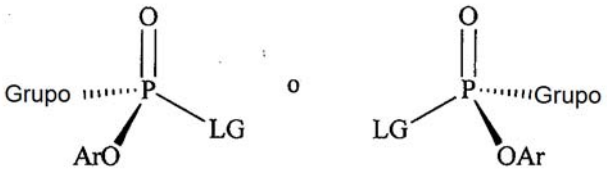
Una novena divulgación se refiere a un compuesto, hidrato, solvato, sal, o combinaciones de los mismos, representado por la fórmula **II:**



II

donde LG es un grupo saliente, Grupo es como se define en el presente documento y Ar es un arilo.

Un décimo aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o combinaciones de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II** o S_P-**II.**

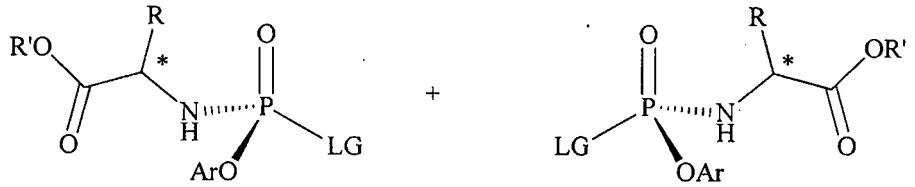


R_P-**II** S_P-**II**

Aquí, con fines de asignar la designación Cahn-Ingold-Prelog ("CIP") de R_P o S_P, se asume que el orden de prioridad de mayor a menor es LG > ArO > P=O > Grupo. Se espera que un experto en la técnica pueda deducir la quiralidad

y, por lo tanto, la designación CIP de R_P o S_P, del átomo de fósforo de acuerdo con las normas CIP basándose en la identidad particular de los grupos funcionales unidos al átomo de fósforo. Una utilidad del compuesto representado por la fórmula R_P-**II** o S_P-**II** es que es lo suficientemente estable, aún reactivo de forma adecuada, para permitir obtener el compuesto **I** o **III** enantiomérico o diastereomérico en forma sustancialmente pura por reacción de R_P-**II** o S_P-**II** con un activo protegido o desprotegido, como se desvela en el presente documento.

Un decimoprimer aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**



R_P-**II-1** S_P-**II-1**

en la que Ar es un arilo; LG es un grupo saliente; R es un radical observado en uno cualquiera de los aminoácidos de origen natural, que incluye prolina o hidroxi-prolina donde el fragmento N-C-R forma un sistema anular, o R es un alquilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un alcarilo sustituido o sin sustituir, un alquenilo sustituido o sin sustituir, un alcóxido sustituido o sin sustituir, un arilo sustituido o sin sustituir; y R' es un alquilo sustituido o sin sustituir, un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un alcarilo sustituido o sin sustituir, o un arilo sustituido o sin sustituir.

Un decimosegundo aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido.

Un decimotercer aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido.

Un decimocuarto aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo; y R' es un alquilo o un cicloalquilo.

Un decimoquinto aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es un arilóxido o un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido; R es alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-10} o un cicloalquilo C_{3-7}.

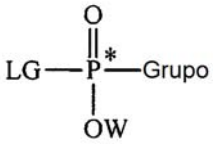
Un decimosexto aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido; R es alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-6} o a cicloalquilo C_{3-7}.

Un decimoséptimo aspecto de la quinta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido; R es un alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural.

Un octavo aspecto de la sexta divulgación se refiere a un compuesto, su hidrato, solvato, sal, o una combinación de los mismos, representado por la fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1**, en la que LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones, que incluye, pero sin limitación, 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido,

pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido; R se selecciona entre metilo, etilo e isopropilo; y R' selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural.

Una sexta divulgación se refiere a un proceso para preparar compuesto de fórmula II



II

en la que Grupo es como se define en el presente documento, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3, y LG es un grupo saliente; mediante un proceso que comprende:

a) hacer reaccionar $(LG)P(O)(LG')_2$, en la que LG', independiente de LG, es un grupo saliente, con

1) un Grupo-precursor y una primera base para obtener (LG)P(O)(LG')(Grupo) seguido de hacer reaccionar (LG)P(O)(LG')(Grupo) con HOW y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), donde la primera base y la segunda base son iguales o diferentes,
2) HOW y una primera base para obtener (LG)P(O)(LG')(OW) seguido de hacer reaccionar (LG)P(O)(LG')(OW) con un Grupo y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), donde la primera base y la segunda base son iguales o diferentes,
3) combinar un Grupo, HOW y al menos una base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo); o

b) hacer reaccionar $(WO)P(O)(LG')_2$, en la que LG', independiente de LG, es un grupo saliente, con

1) un Grupo-precursor y una primera base para obtener (WO)P(O)(LG')(Grupo) seguido de hacer reaccionar (WO)P(O)(LG')(Grupo) con un grupo saliente precursor y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), donde la primera base y la segunda base son iguales o diferentes, y

c) someter la mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo) a cromatografía, extracción, cristalización para obtener el compuesto II.

En un primer aspecto de la sexta divulgación, LG' es cloruro o bromuro.

En un segundo aspecto de la sexta divulgación, LG' es cloruro.

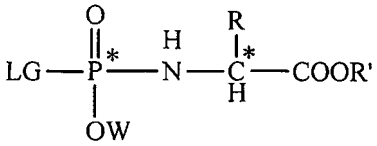
En un tercer aspecto de la sexta divulgación, LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones.

En un cuarto aspecto de la sexta divulgación, LG se selecciona entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido.

Un quinto aspecto de la sexta divulgación se refiere a un proceso para preparar compuesto de fórmula **II** mediante un proceso que comprende:

b) hacer reaccionar $(WO)P(O)(LG')_2$, en la que LG', independiente de LG, es un grupo saliente, con un Grupo-precursor y una primera base para obtener (WO)P(O)(LG')(Grupo) seguido de hacer reaccionar (WO)P(O)(LG')(Grupo) con un grupo saliente precursor y una segunda base para obtener una mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo), donde la primera base y la segunda base son iguales o diferentes, y
c) someter la mezcla que comprende (LG)P(O)(OW)(Grupo) a cromatografía, extracción, cristalización para obtener el compuesto II. En un primer sub-aspecto, LG' es cloruro o bromuro. En un segundo sub-aspecto, LG' es cloruro. En un tercer sub-aspecto, LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones. En un cuarto sub-aspecto, LG se selecciona entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido. En un quinto sub-aspecto, W es arilo o $-(CH_2)_2SC(O)C(CH_3)_2(CH_2OH)$. En un sexto sub-aspecto, W es fenilo.

Una séptima divulgación se refiere a un proceso para preparar compuesto de fórmula



II-1

mediante un proceso que comprende:

a) hacer reaccionar $(LG)P(O)(LG')_2$, en la que LG', independiente de LG, es un grupo saliente, con

1) $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ y una primera base para obtener $(LG)P(O)LG'(NHCHRCO_2R')$ seguido de hacer reaccionar $(LG)P(O)(LG')(NHCHRCO_2R')$ con HOW y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$, donde la primera base y la segunda base son iguales o diferentes
2) HOW y una primera base para obtener $(LG)P(O)(LG')(OW)$ seguido de hacer reaccionar $(LG)P(O)(LG')(OW)$ con $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$, donde la primera base y la segunda base son iguales o diferentes, o
3) combinar $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$, HOW, y al menos una base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$; o

b) hacer reaccionar $(WO)P(O)(LG')_2$, en la que LG', independiente de LG, es un grupo saliente, con

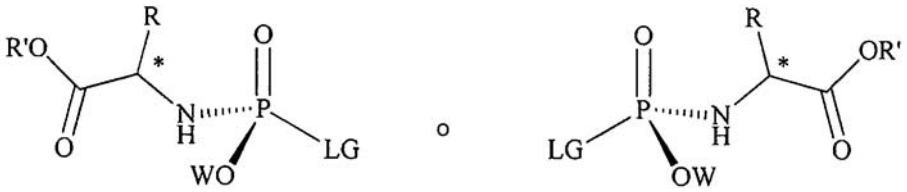
1) $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ y una primera base para obtener $(WO)P(O)(LG')(NHCHRCO_2R')$ seguido de hacer reaccionar $(WO)P(O)(LG')(NHCHRCO_2R')$ con un grupo saliente precursor y una segunda base para obtener una mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$,

e) someter la mezcla que comprende $(LG)P(O)(OW)(NHCHRCO_2R')$ a cromatografía o cristalización de la mezcla para obtener el compuesto **II-1.**

Para el primer aspecto de la séptima divulgación, los grupos salientes (LG o LG') son como se han definido anteriormente. En un primer sub-aspecto, LG es un arilóxido sustituido con al menos un grupo extractor de electrones. En un segundo sub-aspecto, LG se selecciona entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido. En un tercer sub-aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R es alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}. En un cuarto sub-aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R es un alquilo C_{1-6}; y R' es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural. En un quinto sub-aspecto, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R se selecciona entre metilo, etilo e isopropilo; y R' selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural. En un sexto sub-aspecto, W es un fenil naftalen-1-ilo, o $-(CH_2)_2SC(O)C(CH_3)_2(CH_2OH)$; R se selecciona entre metilo, etilo e isopropilo; y R' selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, neopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; y en la que la estereoquímica de C-R es igual que en un aminoácido de origen natural. En un séptimo sub-aspecto, $R'O_2CCHRNH_2 \cdot HX$ es sustancialmente anhidro. En un octavo sub-aspecto, R es metilo y R' es isopropilo. En un noveno sub-aspecto, R es metilo, R' es isopropilo, HX es HCl.

Un experto en la técnica apreciará que los compuestos desvelados en el presente documento, tales como I, **II** o **III,** pueden separarse mediante técnicas de extracción tradicional, cristalización tradicional o cromatografía tradicional. Las técnicas de cromatografía tradicional incluyen, pero sin limitación, cromatografía sobre gel de sílice (usando, por ejemplo, metanol al 3-5% en DCM o isopropanol al 4-6% en DCM) para producir mejores niveles de un isómero (50-100%) y después cristalizarlo, si es posible. Como alternativa, se puede usarse cromatografía de fase inversa (usando, por ejemplo, acetonitrilo al 1-30%-fase móvil acuosa). Además, los compuestos pueden aislarse por cromatografía de fluidos supercríticos SFC con dióxido de carbono como el disolvente principal y alcoholes, tales como metanol como modificador, preferiblemente usando los medios quirales apropiados, tal como Daicel Chiralpack IA. Como alternativa, puede emplearse cromatografía SMB usando los medios quirales apropiados, tales como Daicel ChiralPack IA, usando una mezcla de disolventes, tal como hexanos/isopropanol o disolventes individuales, tal como acetato de etilo. Además, el compuesto representado por la fórmula **II** puede purificarse por resolución dinámica inducida por cristalización, que se contempla por la siguiente realización.

Una octava divulgación se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1** representado por las estructuras



R_P-**II-1** S_P-**II-1**

comprendiendo dicho proceso:

cristalizar el compuesto de fórmula R_P-**II-1** o S_P-**II-1** en una composición, que comprende

a) una primera composición;
b) un precursor del grupo saliente;
c) una base no nucleófila; y
d) una composición líquida;

en la que la primera composición comprende tanto R_P-**II-1** como S_P-**II-1**; y
en la que LG es un grupo saliente, W es un arilo o $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, en la que n es 2 ó 3 y m es 0, 1, 2 ó 3; R es un alquilo C_{1-6}, y R' es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}.

En un primer aspecto de la octava divulgación, la cantidad en moles de R_P-**II-1** y la cantidad en moles de S_P-**II-1** es igual o diferente.

En un segundo aspecto de la octava divulgación, la cantidad en moles de R_P-**II-1** es mayor de la cantidad en moles de S_P-**II-1** o viceversa.

En un tercer aspecto de la octava divulgación, el precursor del grupo saliente es 2,4-dinitrofenol, 4-nitrofenol, 2-nitrofenol, 2-cloro-4-nitrofenol, 2,4-diclorofenol o pentafluorofenol.

En un cuarto aspecto de la octava divulgación, LG es 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido o 2,4,6-triclorofenóxido.

En un quinto aspecto de la octava divulgación, LG es pentafluorofenóxido. En un primer sub-aspecto, el segundo precursor del grupo saliente es pentafluorofenol. En un segundo sub-aspecto, la cantidad de pentafluorofenol varía de aproximadamente 0,01 equivalentes en mol a aproximadamente 10 equivalentes en mol con respecto a la cantidad en moles de R_P-**II-1** y S_P-**II-1** y todos los equivalentes molares en el intervalo. En un tercer sub-aspecto, la cantidad de pentafluorofenol varía de aproximadamente 0,1 equivalentes en mol a aproximadamente 1 equivalentes en mol con respecto a la cantidad en moles de R_P-**II-1** y S_P-**II-1** y todos los equivalentes en moles en el intervalo.

En un quinto aspecto de la octava divulgación, la cristalización se produce a una temperatura que varía de aproximadamente -10 ºC a aproximadamente +40 ºC y todos los valores de temperatura en el intervalo. En un primer sub-aspecto, la cristalización se produce a aproximadamente la temperatura ambiente.

En un sexto aspecto de la octava divulgación, la base no nucleófila se selecciona entre carbonato potásico, carbonato de cesio, diisopropilamina, diisopropiletilamina, trietilamina, quinuclidina, naftalen-1,8-diamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,8-diazabicicloundec-7-eno, 4-dimetilamino-piridina, piridina, una 2,6-di-alquil C_{1-6}-piridina, una 2,4,6-tri-alquil C_{1-6}-piridina, y mezclas de los mismos. En un primer sub-aspecto, la base no nucleófila es trietilamina o 1,8-diazabicicloundec-7-eno. En un segundo sub-aspecto, la base no nucleófila es trietilamina.

En un séptimo aspecto de la octava divulgación, la base no nucleófila está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 equivalentes en mol a aproximadamente 10 equivalentes en mol, y todos los equivalentes en moles en el intervalo, con respecto a la cantidad en moles total de R_P-**II-1** y S_P-**II-1**. En un primer sub-aspecto, la base no nucleófila está presente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 equivalentes en mol a aproximadamente 1 equivalentes en mol, y todos los equivalentes en moles en el intervalo, con respecto a la cantidad en moles total de R_P-**II-1** y S_P-**II-1**.

En un octavo aspecto de la octava divulgación, la solubilidad de R_P-**II-1** es menor que la solubilidad de S_P-**II-1** en la composición líquida o viceversa.

En un noveno aspecto de la octava divulgación, la composición líquida comprende al menos uno de un disolvente y un anti-disolvente. En un primer sub-aspecto, la composición líquida comprende al menos uno de un alcohol C_1 a C_8, un éter C_2 a C_8, una cetona C_3 a C_7, un éster C_3 a C_7, un clorocarbono C_1 a C_2, un nitrilo C_2 a C_7, un hidrocarburo saturado C_5 a C_{12} y un hidrocarburo aromático C_6 a C_{12}. En un segundo sub-aspecto, la composición líquida comprende al menos uno de un éter C_2 a C_8, un éster C_3 a C_7, un hidrocarburo saturado C_5 a C_{12} y un hidrocarburo aromático C_6 a C_{12}. En un tercer sub-aspecto, la composición líquida comprende al menos uno de un éter C_2 a C_8, un éster C_3 a C_7 y un hidrocarburo saturado C_5 a C_{12}. En un cuarto sub-aspecto, la composición líquida comprende al menos uno de acetato de etilo, t-butil-metil éter y hexano. En un quinto sub-aspecto, la composición líquida comprende acetato de etilo y hexano. En un sexto sub-aspecto, la composición líquida comprende t-butil-metil éter y hexano.

En un décimo aspecto de la octava divulgación, la cantidad de composición líquida varía de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 10 ml por cada gramo de la primera composición y todos los valores de ml/g en el intervalo.

Un decimoprimer aspecto de la octava divulgación comprende adicionalmente añadir R_P-**II-1** o S_P-**II-1** cristalino a la composición. Un primer sub-aspecto comprende adicionalmente añadir de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1% en peso, y todos los valores de % en peso en el intervalo, de R_P-**II-1** o S_P-**II-1** cristalino a la primera composición.

Dosificación, Administración y Uso

En una novena divulgación, se divulga el tratamiento y/o profilaxis de un estado de enfermedad administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto I o compuesto III en una célula hospedadora en necesidad del mismo.

Los estados de enfermedad seleccionados incluyen, pero sin limitación, cáncer o un estado de enfermedad que pueda surgir a partir de la introducción de un agente viral en un hospedador. Por ejemplo, un experto en la técnica reconocerá que el nucleósido, análogo de nucleósido y agentes activos no nucleósidos ilustrados anteriormente se han aprobado por la FDA para el tratamiento de al menos un estado de enfermedad. Se contempla que el compuesto I o el compuesto III puede de igual modo ser útil para el tratamiento de al menos un estado de enfermedad, cuyo tratamiento se ha aprobado por la FDA. Se contempla que el proceso divulgado en el presente documento permitirá enantiómeros o diastereómeros del compuesto I o compuesto III que tendrán parámetros farmacocinéticos mejorados en relación al agente activo por sí mismo.

Se contempla que un estado de enfermedad puede surgir a partir de la introducción de un agente viral en una célula hospedadora. Por lo tanto, se contempla que el compuesto I o el compuesto III puedan usarse para el tratamiento y/o profilaxis de un agente viral. Los agentes virales posibles incluyen, pero sin limitación: VIH-1, VIH-2, herpes tipo 1, herpes tipo 2, VHS, gripe, VPH, ébola, XMRV, CMV, VSR, rinovirus, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis C, virus del Nilo occidental, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, rinovirus, virus de la polio, virus de la diarrea viral bovina, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis del valle Murray, virus de la encefalitis de San Luis, o aquellos virus que pertenecen a los grupos Pestivirus, hepacivirus o flavavirus.

Un aspecto de esta divulgación se refiere a una composición para el tratamiento de cualquiera de los agentes virales divulgados en el presente documento, comprendiendo dicha composición un medio farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un excipiente, vehículo, diluyente, y medio equivalente y compuesto I o compuesto III.

El compuesto I o compuesto III puede formularse en varias formas de dosificación de administración oral y vehículos. La administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. El compuesto I o compuesto III es eficaz cuando se administra mediante administración por supositorio, entre otras rutas de administración. La forma de administración más conveniente es generalmente oral, usando una pauta de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad y de la respuesta del paciente a la medicación antiviral.

El compuesto I o compuesto III, así como sus sales, junto con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes convencionales pueden colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad efectiva del ingrediente activo conmensurada con el intervalo de dosificación pretendido a emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación prolongada, o líquidos tales como suspensiones, emulsiones, o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 99 % del compuesto o compuestos activos (p/p).

El compuesto I o compuesto III puede administrarse solo, pero se podrá administrar generalmente en mezcla con uno o más excipiente, diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados seleccionados en referencia a la ruta de administración pretendida y la práctica farmacéutica convencional.

Una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un ingrediente activo también puede conferir inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al ingrediente activo que estuviese ausente en la forma no de sal, y puede incluso afectar positivamente a la farmacodinámica del ingrediente activo respecto de su actividad terapéutica en el cuerpo.

Las preparaciones en forma sólida incluyen, por ejemplo, polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos, o un material encapsulante. En los polvos, el vehículo es generalmente un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla generalmente con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseado. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de fusión a baja temperatura, manteca de cacao, y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares. Los ejemplos de formulaciones sólidas se ejemplifican en los documentos EP 0254579, US 2002/0142050, US 2004/0224917, 2005/0048116, US 2005/0058710, US 2006/0034937, US 2006/0057196, US 2006/0188570, US 2007/0026073, US 2007/0059360, US 2007/0077295, US 2007/0099902, US 2008/0014228, US 6.267.985, US 6.294.192, US 6.383.471, US 6.395.300, US 6.569.463, US 6.635.278, US 6.645.528, US 6.923.988, US 6.932.983, US 7.060.294 y US 7.462.608.

Las formulaciones líquidas que también son adecuadas para administración oral incluyen formulaciones líquidas incluyendo emulsiones, jarabes, elixires y suspensiones acuosas. Estas incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan a preparaciones en forma líquida justo antes de su uso. Los ejemplos de formulación líquida se ejemplifican en las Patentes de los Estados Unidos Nº 3.994.974, 5.695.784 y 6.977.257. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

El compuesto I o compuesto III pueden formularse independientemente para administración como supositorios. Se funde primeramente una cera de fusión a baja temperatura, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao y se dispersa el componente activo homogéneamente, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea derretida se vierte a continuación en moldes de tamaño adecuado, se deja que enfríen y que solidifiquen.

El compuesto I o compuesto III pueden formularse independientemente para administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pomadas, espumas o espráis contienen además del ingrediente activo tales excipientes conocidos en la técnica como apropiados. Determinadas de estas formulaciones también pueden usarse junto con un condón con o sin un agente espermicida.

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

Adicionalmente, el compuesto I puede formularse independientemente en conjunción con liposomas o micelas. En referencia a los liposomas, se contempla que los compuestos purificados puedan formularse de un modo como se divulga en las Patentes de los Estados Unidos Nº 4.797.285, 5.013.556, 5.077.056, 5.077.057, 5.154.930, 5.192.549, 5.213.804, 5.225.212, 5.277.914, 5.316.771, 5.376.380, 5.549.910, 5.567.434, 5.736.155, 5.827.533, 5.882.679, 5.891.468, 6.060.080, 6.132.763, 6.143.321, 6.180.134, 6.200.598, 6.214.375, 6.224.903, 6.296.870, 6.653.455, 6.680.068, 6.726.925, 7.060.689, y 7.070.801. En referencia las micelas, se contempla que los compuestos purificados puedan formularse de un modo como se divulga en las Patentes de los Estados Unidos Nº 5.091.188 y 5.145.

Una décima divulgación se refiere al uso de compuesto I o compuesto III en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de uno cualquiera de los estados de enfermedad divulgados en el presente documento.

El término "medicamento" significa una sustancia usada en un método de tratamiento y/o profilaxis de un sujeto que lo necesite, en donde la sustancia incluye, pero sin limitación, una composición, una formulación, una forma de dosificación y similares, que comprenden compuesto I o compuesto III. Se contempla el uso de compuesto I o compuesto III en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento de cualquiera de los estados de enfermedad contemplados en el presente documento. Un medicamento incluye, pero sin limitación, cualquiera de las composiciones contempladas por la novena realización de la presente invención.

Una undécima divulgación se refiere a un método de tratamiento y/o profilaxis en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto I o compuesto III al sujeto para el tratamiento de uno cualquiera de los estados de enfermedad contemplados en el presente documento.

Se pretende que un sujeto en necesidad del mismo es uno que tiene cualquiera de los estados de enfermedad divulgados en el presente documento, que pueden ser el resultado de una infección por cualquiera de los agentes virales divulgados en el presente documento que incluyen, sin limitación, VIH-1, VIH-2, herpes tipo 1, herpes tipo 2, VHS, gripe, VPH, ébola, XMRV, CMV, VSR, rinovirus, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, virus del Nilo occidental, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, rinovirus, virus de la polio, virus de la diarrea viral bovina, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis del valle Murray, virus de la encefalitis de San Luis, o aquellos virus que pertenecen a los grupos de pestivirus, hepacivirus o flavavirus o un agente viral que cause síntomas equivalentes o comparables a cualquiera de los virus anteriormente listados.

El término "sujeto" significa un mamífero que incluye, pero sin limitación, ganado, cerdos, ovejas, pollos, pavos, búfalos, llamas, avestruces, perros, gatos y humanos, el sujeto es preferentemente humano. Se contempla que en el método para tratar a un sujeto, el mismo de la quinta realización puede ser compuesto I o compuesto III, ya sea solo o en combinación con otro compuesto que se encuentre dentro del alcance del compuesto I o compuesto III.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en el presente documento significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a las necesidades individuales en cada caso concreto. Esa dosificación puede variar dentro de límites amplios dependiendo de numerosos factores tales como la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y estado de salud general del paciente, otros medicamentos con los que se esté tratando el paciente, la ruta y forma de administración y las preferencias y experiencia del médico practicante involucrado. Para administración oral, una dosis diaria de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10 g, incluyendo todos los valores entre medias, tales como 0,001, 0,0025, 0,005, 0,0075, 0,01, 0,025, 0,050, 0,075, 0,1, 0,125, 0,150, 0,175, 0,2, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 5, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9 y 9,5 por día deben ser adecuadas en monoterapia y/o terapia de combinación. Una dosis diaria particular está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 g por día, incluyendo todos los valores incrementales de 0,01 g (es decir, 10 mg) entre medias, una dosis diaria es preferentemente de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,8 g por día, más preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,6 g por día, y lo más preferentemente de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25 g por día, cada una de las cuales incluyendo todos los valores incrementales de 0,01 g entre medias. Generalmente, el tratamiento se inicia con una dosis grande inicial "de carga" para reducir o eliminar al virus rápidamente, seguido de una disminución de la dosis a un nivel suficiente para prevenir la resurgencia de la infección. Un experto en el tratamiento de enfermedades descritas en el presente documento será capaz, sin experimentación innecesaria, y basándose en su conocimiento personal, experiencia y las divulgaciones de esta solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente determinado.

La eficacia terapéutica puede determinarse a partir de ensayos de función hepática incluyendo, pero sin limitación, niveles de proteínas tales como proteínas séricas (por ejemplo albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nicleosidasa, γ-glutamiltranspeptidasa, etc), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica del hígado, incluyendo, pero sin limitación metabolismo de hidratos de carbono, metabolismo de aminoácidos y amoniaco. Como alternativa, la efectividad terapéutica puede monitorizarse midiendo el ARN de VHC. Los resultados de estos ensayos permitirán optimizar la dosis.

Un primer aspecto de la undécima divulgación se refiere a un método para el tratamiento de cualquiera de los estados de enfermedad contemplados en el presente documento administrando a un sujeto (u hospedador) que lo necesite dicho método, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto I o compuesto III y una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente antiviral; en donde la administración es concurrente o alternante. Se entiende que el tiempo entre administración alternante puede variar entre 1-24 horas, lo que incluye cualquier subintervalo entre medias incluyendo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23 horas.

Los ejemplos de "otro agente antiviral" incluyen, pero sin limitación: inhibidores de la proteasa NS3 de VHC (véanse los documentos EP 1881001, US 2003187018, US 2005267018, WO 2003006490, WO 200364456, WO 2004094452, WO 2005028502, WO 2005037214, WO 2005095403, WO 2007014920, WO 2007014921, WO 2007014922, WO 2007014925, WO 2007014926, WO 2007015824, WO 2008010921, y WO 2008010921);

inhibidores de NS5B de VHC (véanse los documentos US 2004229840, US 2005/0098125, US 2005154056, US 20060194749, US 20060241064, US 20060293306, US 2006040890, US 2006040927, US 2006166964, US 2007275947, US 6784166, US 20072759300, WO 2002057287, WO 2002057425, WO 2003010141, WO 2003037895, WO 2003105770, WO 2004000858, WO 2004002940, WO 2004002944, WO 2004002977, WO 2004003138, WO 2004041201, WO 2004065367, WO 2004096210, WO 2005021568, WO 2005103045, WO 2005123087, WO 2006012078, WO 2006020082, WO 2006065335, WO 2006065590, WO 2006093801, WO 200702602, WO 2007039142, WO 2007039145, WO 2007076034, WO 2007088148, WO 2007092000, y WO 2007095269); inhibidores de NS4 de VHC (véanse los documentos WO 2005067900 y WO 2007070556); inhibidores de NS5a de VHC (véanse los documentos US 2006276511, WO 2006035061, WO 2006100310, WO 2006120251, WO 2006120252); Agonistas del receptor Toll-like (véase el documento WO 2007093901); y otros inhibidores (véanse los documentos WO 2000006529, WO 2003101993, WO 2004009020, WO 2004014313, WO 2004014852 y WO 2004035571); y compuestos divulgados la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nº 12/053.015, registrada el 21 de marzo de 2008 (Documento US 2010-0016251), interferón-α, interferón-β, interferón-α pegilado, ribavirina, levovirina, viramidina, otro nucleósido inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de la proteasa de VHC no nucleósido, un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la helicasa de VHC o un inhibidor de fusión de VHC.

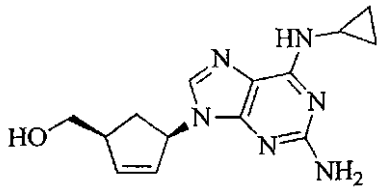
En aplicaciones contempladas donde VIH es el agente viral a tratar, los ejemplos no limitativos de agentes antivirales que pueden usarse en combinación con compuesto I o compuesto III incluyen, pero sin limitación a los siguientes: Invirase® (Saquinavir), Fortovase® (Saquinavir), Norvir® (Ritonavir), Crixivan® (Indinavir), Viracept® (Nelfinavir), Agenerase® (Amprenavir), Kaletra® (Lopinavir), Retrovir® (Zidovudina), Epivir® (Lamivudina), Combivir® (lamivudina y zidovudina), Triazivir® (sulfato de abacavir, lamivudina, y zidovudina), Ziagen® (Abacavir), Hivid® (Zalcitabina), Videx® (Didanosina), Videx® EC, Zerit® (estavudina), Viread® (Tenofovir), Covinciltm, Viramune® (Nevirapina), Rescriptor® (Delavirdina), Sustiva® (Efavirenz), Droxia® (hidroxiurea), Fuzeon® (Enfuvirtida), Atazanavir® (Atazanavir), Proleukin® (interleucina 2), Remune® (inmunógeno de VIH-1), Procrit® (eritropoyetina), Darunavir® (Darunavir), y Serostim® (hormona de crecimiento sintética).

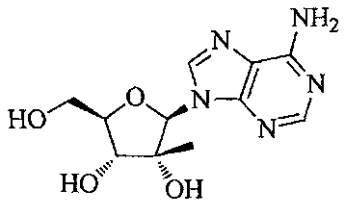
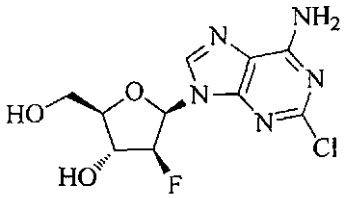
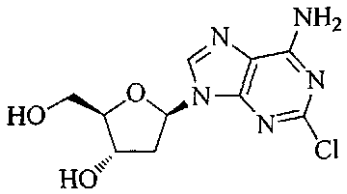
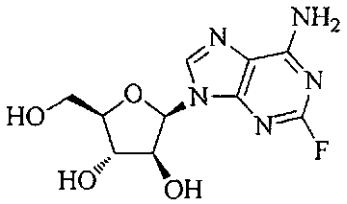
Cuando se administra compuesto I o compuesto III en combinación con otro agente antiviral, la actividad puede aumentarse por encima del compuesto parental. Cuando el tratamiento es terapia de combinación, dicha administración puede ser concurrente o secuencial respecto de aquella de derivados de nucleósidos. "Administración concurrente" como se usa en el presente documento incluye por lo tanto la administración de agentes al mismo tiempo o a tiempos distintos. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede lograrse mediante una única formulación que contiene dos o más ingredientes activos o mediante administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un agente activo simple.

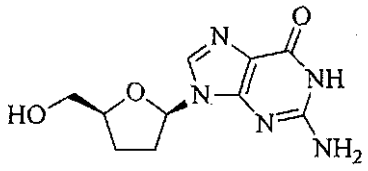
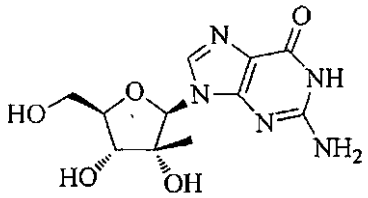
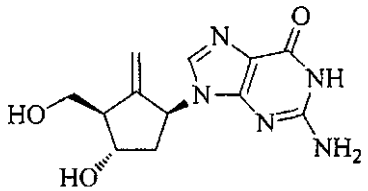
Se entenderá que las referencias en el presente documento a tratamiento se extienden también a profilaxis así como al tratamiento de afecciones existentes. Además, el término "tratamiento" de una infección por VHC, como se usa en el presente documento, también incluye el tratamiento o profilaxis de una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

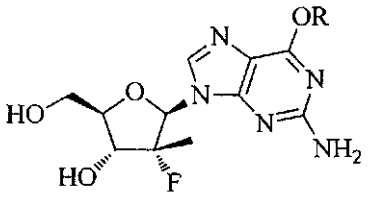
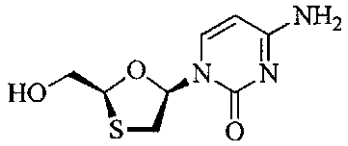
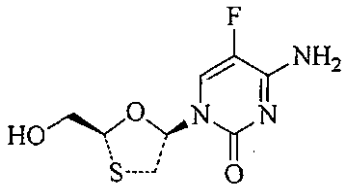
Ejemplos

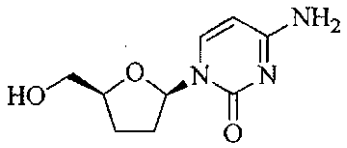
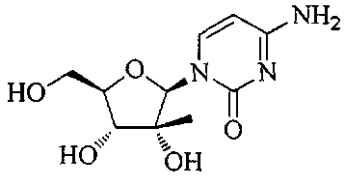
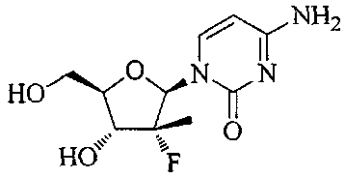
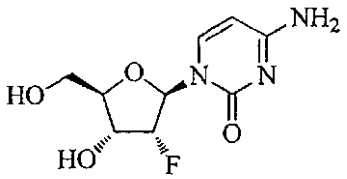
Los agentes activos específicamente identificados pueden estar disponibles comercialmente. Como alternativa, los agentes activos específicamente identificados pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, como se ilustra en la siguiente información.

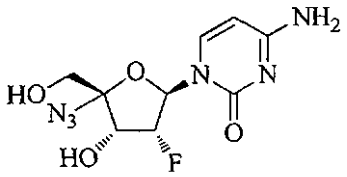
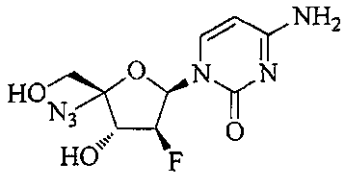
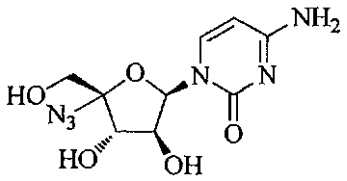
Agente activo (CAS RN)	Actividad biológica y/o métodos sintéticos
 1 (136470-78-5)	El compuesto 1, abacavir, es un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (NRTI). La preparación de abacivir se describe en los documentos EP 349242 y US 5.034.394 La síntesis asimétrica se describe en Crimmins et al. J. Org. Chem. (1996) 61, 4192,

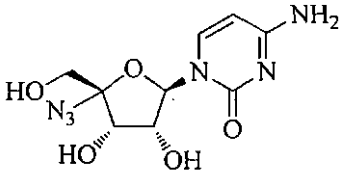
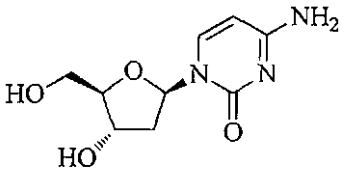
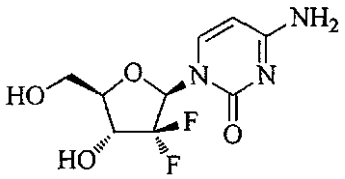
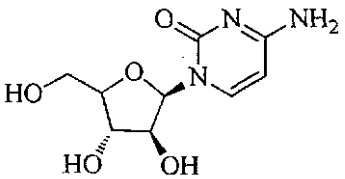
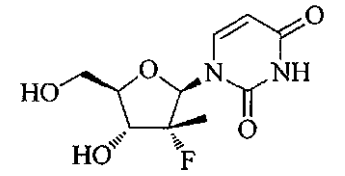
 2 (15397-12-3)  3 (123318-82-1)	Se ha descubierto que el compuesto 2, 2'-C-metiladenosina, y el compuesto 7, 2'-C- metilguanosina, son potentes inhibidores nucleósidos de la replicación de ARN de VHC *in vitro*, véase, por ejemplo, Eldrup et al., J. Med. Chem. (2004) 47, 5284-5297, Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Nº. 3.480.613, desvela la síntesis de 2'-C-metilpurinas y pirimidinas. Por ejemplo, el compuesto 2, 2'-C-metiladenosina, se prepara en el Ejemplo 34 mediante reflujo de una suspensión de cloromercuri-6-benzamidopurina en xileno con cloruro de 2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil-D-ribofuranosil. El resultante 9-(2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil-β-D-ribofuranosil)-6- benzoamidopurina se trata con metóxido sódico en metanol para retornar un 59 % de 2-C-metiladenosina. El compuesto 7, 2'-C-metilguanosina, puede prepararse mediante una ruta sintética similar. La preparación del intermedio de inicio cloruro de 2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil-D-ribofuranosil también se describe en Jenkens et al., J. Org. Chem. (1968), 33(6), 2490-2494, 2- C-metil-D-ribono-1,4-lactona está completamente benzoilado y el derivado benzoilo se reduce con bis-(3-metil-2-butil)borano que produce una mezcla de 2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil-α(y β)-D-ribofuranosa y 3,5-di-O-benzoil-2-C-metil-α(y β)-D-ribofuranosa. Esta mezcla se benzoila para dar una mezcla de α y β tetrabenzoatos que se convierte en cloruro de 2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil-β-D-ribofuranosil. Véanse también el documento US 3.480.613 y Walton et al. J. Am. Chem. Soc. (1966), 88(19), 4524-4525. El compuesto 3, clofarabina, es un antimetabolito que inhibe la síntesis de ADN y resiste la desaminación por adenosina desaminasa. La preparación de compuesto 3 se describe en: Watanabe et al., en los documentos EP 219829 y US 4.918.179; Montgomery et al., J. Med. Chem. (1992) 35, 397; y una síntesis mejorada se describe en Bauta et al. Org. Process Res. Dev. (2004) 8, 889.
 4 (4291-63-8)	El compuesto 4, cladribina, es un nucleósido de purina sustituido con actividad antileucémica. El compuesto 4 se prepara como un intermedio en la síntesis de 2-desoxinucleósidos, véase, por ejemplo, Venner, Ber. (1960) 93, 140; Ikehara et al. J. Am. Chem. Soc. (1963) 85, 2344; Ikehara et al. J. Am. Chem. Soc. (1965) 87, 606, Christensen et al., J. Med. Chem. (1972) 15, 735 desvelan la síntesis y actividad biológica, mientras que los siguientes divulgan una síntesis estereoespecífica: Kazimierczuk et al., J. Am. Chem. Soc. (1984) 106, 6379; R. K. Robins, G. R. Revankar, el documento EP 173059; y el documento US 4.760.137.
 5 (21679-14-1)	El compuesto 5, fludarabina, es un antimetabolito de nucleósido de purina resistente a adenosina desaminasa. La preparación de compuesto 5 se describe en Montgomery et al. J Med. Chem. (1969) 12, 498, mientras que las síntesis mejoradas se describen en Montgomery et al., J. Heterocicl. Chem. (1979) 16, 157 y el documento US 4.210.745.

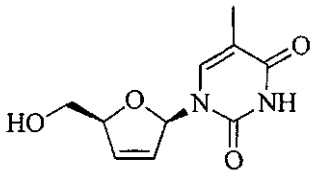
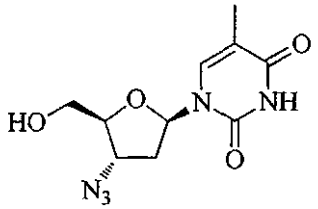
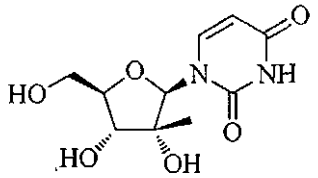
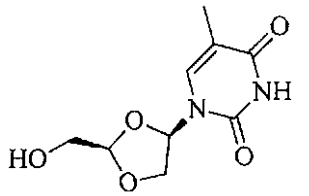
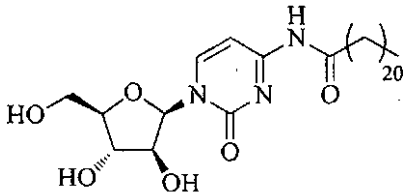
 **6** (69655-05-6)	El compuesto 6, didanosina, es un nucleótido de hipoxantina con actividad antiviral y es un producto metabólico de didesoxiadenosina. La síntesis de compuesto 6 se desvela en el documento EP 206497 y en Webb et al., Nucleosides Nucleotides (1988) 7, 147.
 **7** (374750-30-8)	El compuesto 7 (también conocido como, INX-08032), 2'-C-metilguanosina, un inhibidor nucleósido de la replicación de ARN de VHC *in vitro*, también puede obtenerse mediante la ruta de Eldrup et al., J. Med. Chem. (2004) 47, 2283-2295, Por ejemplo, como se muestra en el esquema 1, p. 2284, el tratamiento de 2-C-metil-1,2,3,5-tetra- O-benzoil-D-ribosa con 2-amino-6-cloropurina, DBU y trimetilsilil triflato en acetonitrilo retorna al derivado de 2-amino-6-cloropurine protegido con benzoilo. El estereocontrol se logra mediante la formación transitoria de ión 1,2- aciloxonio. La desprotección de este derivado con amoniaco metanólico proporciona 2-amino-6-cloro-9-(2-C-metil-b-D-ribofuranosil)purina(15). La 6-cloropurina puede convertirse a 2'-C-metilguanosina por tratamiento con 2-mercaptoetanol y metóxido sódico en metanol que da como resultado la sustitución del sustituyente 6-cloro con hidróxido. Véanse también los documentos WO 2001/090121, WO 2004/058792 y Eldrup et al. J. Med. Chem. (2004), 47(9), 2283-2295.
 **8** (142217-69-4)	El compuesto 8, [1*S*-(1α,3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi- 3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-6*H*-purin-6-ona, Entecavir, es un análogo de nucleósido de desoxiguanosina que inhibe la ADN polimerasa del virus de la hepatitis B (VHB). Entecavir puede prepararse como se divulga en la Patente de los Estados Unidos Nº 5.206.244 de Zahler et al. Por ejemplo, de acuerdo con Zahler, Ejemplo 1, (1*S*-trans)-2-(Fenilmetoxi)metil-3-ciclopenten-1-ol se trata con t-butil hidroperóxido y acetato de vanadilo en diclorometano seco para dar el epóxido [1*S*-(1α,2α,3β,5α)]-2-[(Fenilmetoxi)-metil]-6- oxa biciclo[3,1,0]hexan-3-ol. El grupo hidroxilo libre del intermedio de epóxido se protege mediante la introducción de un grupo bencilo con hidruro sódico en THF seguido de bromuro de bencilo y yoduro de tetrabutilamonio para dar el epóxido totalmente protegido, [1*S*-(1α,2α,3β,5α)- 3-(Fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil]-6- oxabiciclo-[3,1,0]hexano. Se puede hacer reaccionar al epóxido protegido con O-bencilguanina para dar el ciclopentanol sustituido con guanina 1*S*-(1α,2β,3α,5β)-5-[2-Amino-6-(fenil-metoxi)-9*H*-purin-9-il]- 3-(fenilmetoxi)-2-[(fenilmetoxi)metil]ciclopentanol. El grupo amino de la guanina puede protegerse entonces con tritilo o tritil sustituido para dar la guanina protegida. El intermedio de ciclopentanol de la guanina protegida se oxida a continuación al intermedio de ciclopentanona de guanina protegida. Las mejoras a la ruta sintética de Zahler et al. se describen en el documento WO 98/09964 de Bisacchi y Sundeen. El intermedio de ciclopentanol sustituido de guanina protegida, por ejemplo, 1*S*-(1α,2α,3β,5α)-5-[2-Amino-6-(fenil-metoxi)-9H-purin-9-il]-3- (fenilmetoxi)- 2-[(fenilmetoxi)metil]ciclopentanol, puede convertirse a la ciclopentanona mediante oxidación de peryodinano de Dess-Martin. La siguiente metilenación de la ciclopentanona mediante el uso de reactivo de Nysted (por ejemplo, Ejemplo 2), reactivo de Tebbe (por ejemplo, Ejemplo 3), o a reactivo preparado a partir de polvo de cinc, diyodometano, polvo de plomo cloruro de plomo, y cloruro de titanio, da como resultado el compuesto 8, [1*S*-(1α,3α, 4β)]-2-amino-1,9-dihidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metilenociclopentil]-6H- Purin-6-ona, en una producción mejorada.

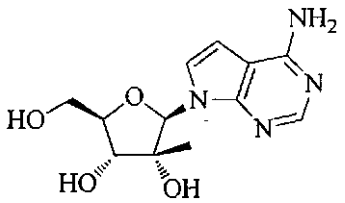
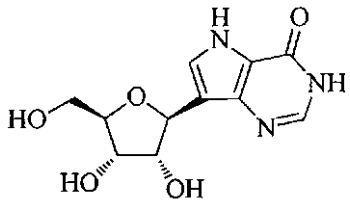
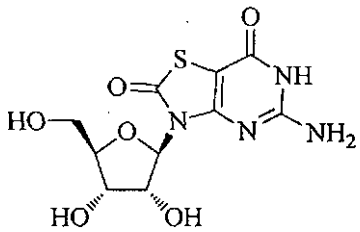
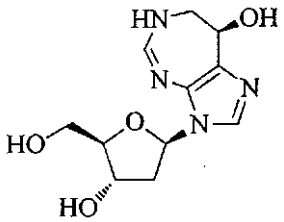
 **9a, R = Me** **9b, R = Et** **9c, R = ^{i}Pr**	Los compuestos 9a, 9b y 9c pueden prepararse, por ejemplo, mediante la ruta sintética de Du et al., documento WO 2009/152095. Los compuestos tienen utilidad, por ejemplo, en la preparación de de fosfatos cíclicos de nucleósidos y pueden ser útiles en la inhibición de la replicación de ARN viral dependiente de ARN y son útiles como inhibidores de la polimerasa NS5B de VHC, como inhibidores de la replicación de VHC para el tratamiento de infección por VHC en mamíferos. Por ejemplo, el compuesto 9a, (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-4- fluoro-2- (hidroximetil)-4-metiltetrahidrofurano-3-ol, puede prepararse del siguiente modo. La lactona, benzoato de ((2*R*,3*R*,4*R*)-3-(benzoíloxi)-4-fluoro-4-metil-5-oxotetrahidrofurano-2-il)metil, puede obtenerse mediante la ruta desvelada en la página 5 de la Solicitud Publicada de los Estados Unidos Nº 2008/0139802, La lactona puede reducirse al lactol correspondiente, ((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(benzoíloxi)-4-fluoro-5-hidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metil benzoato, por tratamiento con tri-terc-butoxialuminohidruro de litio en THF. El lactol puede convertirse al alfa-bromoazúcar, ((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(benzoíloxi)-5-bromo-4-fluoro-4- metiltetrahidrofurano-2-il)metil benzoato, por tratamiento con trifenilfosfina en diclorometano, después tetrabromuro de carbono. Siguiendo el método general de acoplamiento de purinas de Bauta et al., documento WO 2003/011877, el alfa-bromoazúcar puede acoplarse con la sal de potasio de 6-cloro-2-amino-purina en t-butanol en acetonitrilo para retornar (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-cloro-9*H*-purin-9-il)- 2-(benzoíloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-3-il benzoato. La conversión a 2-amino-6-purina sustituida no protegida, compuesto 9a, (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-metoxi-9*H*-purin-9-il)-4-fluoro-2- (hidroxi metil)-4-metiltetrahidrofurano-3-ol, puede realizarse mediante suspensión en metanol seco y tratamiento con metóxido sódico.
 **10** (134678-17-4)	El compuesto 10, lamivudina, es un inhibidor de la transcriptasa inversa. La síntesis del compuesto 10 se desvela en el documento WO 9117159 C.A. 117, 111989 (1991), mientras que la síntesis del enantiómero se desvela en Beach et al., J. Org. Chem. (1992) 57, 2217 y Humber et al., Tetrahedron Lett. (1992) 33, 4625 (enantiómero -(-)).
 **11** (143491-57-0)	El compuesto 11, emtricitabina, es un inhibidor de la transcriptasa inversa. La preparación del compuesto 11 se desvela en los documentos WO 92/14743; US 5.538.975 y en Jeong et al., J. Med. Chem. (1993) 36, 181.

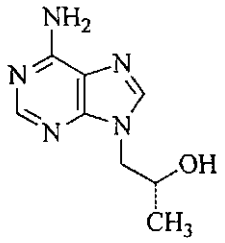
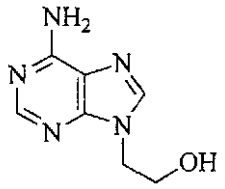
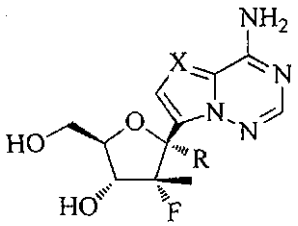
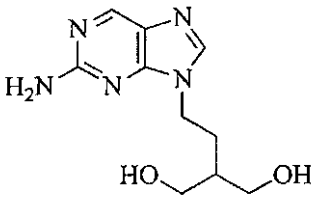
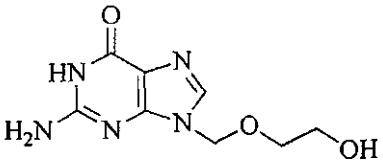
 **12** (7481-89-2)	El compuesto 12, zalcitabina, es un análogo de nucleósido de pirimidina con actividad antiviral. La síntesis del compuesto 12 se desvela en Horwitz et al., J. Org. Chem. (1967) 32, 817 (1967); Marumoto et al. Chem. Pharm. Bull.(1974) 22, 128 (1974); y Lin et al., J Med. Chem. (1987) 30, 440.
 **13** (20724-73-6)	El compuesto 13, 2'-C-metilcitidina, es conocido por poseer actividad antiviral. Por ejemplo, tiene actividad antiviral contra el virus de la fiebre aftosa (VFA), un miembro de los Picomaviridae. Goris et al., Antiviral Res. 2007, 73(3): 161-168. El compuesto 13 puede prepararse, por ejemplo, mediante el método de Walton, documento GB 1209654, Walton, Ejemplo 2, página 4, desvela que el cloruro de 2,3,5-tri-O-benzoil-2-C-metil-β-D-ribofuranosil en tolueno seco puede tratarse con 2,4 -dimetoxi-5-fluoropirimidina para dar la pirimidinona protegida, 1-(2',3',5'-tri-O-benzoil-2'-C-metil-β-D- ribofuranosil)-4 metoxi-2(1*H*)-pirimidinona. La pirimidinona protegida puede tratarse en metanol saturado con amoníaco en un tubo cerrado herméticamente para retornar 2'-C-Metilcitidina, compuesto 13.
 **14**	El compuesto 14, PSI-6130, puede convertirse a su nucleótido de fosfato donde es capaz de inhibir a la polimerasa NS5B de VHC. La síntesis del compuesto 14 se divulga en el documento US 7.429.572.
 **15** (10212-20-1)	El compuesto 15, 2'-desoxi-2'-fluorocitidina, inhibe el crecimiento en varias líneas celulares linfoblásticas en cultivo. Brox et al. Cancer Res. (1974) 34, 1838-1842. El compuesto 15 puede prepararse, por ejemplo, mediante la técnica de Kanai et al., documento JP 47016483, o Shannahoff y Sanchez, J. Org. Chem., 1973, 38(3), 593-8. Por ejemplo, Shannahoff y Sanchez.en la página 595, 6b, tratan 2,2'-anhidrocitidina con DMF anhidra para retornar 2'-desoxi-2'-fluorocitidina.

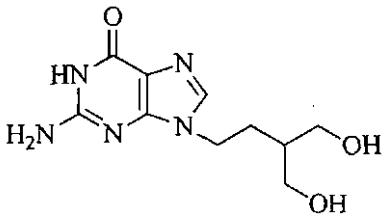
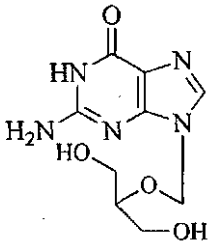
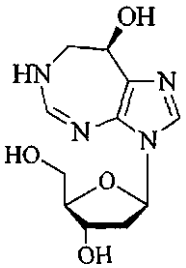
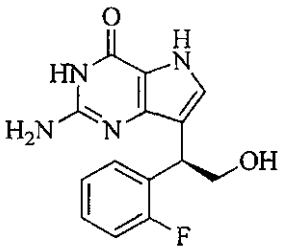
 **16** (1145869-35-7)	El compuesto 16, 4'-C-azido-2'-desoxi-2'-fluorocitidina, y el compuesto 17, 4-amino-1-(4-C-azido-2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)- 2(1*H*)-pirimidinona, pueden prepararse mediante la ruta del documento WO 2009/067409, Sofia y Du. Estos compuestos poseen actividad antiviral, por ejemplo, con actividad contra la polimerasa NS5B de VHC. Por ejemplo, el compuesto 16 puede prepararse as el compuesto 30, página 65, de una manera análoga a la mostrada en el Esquema 4, página 57, y para los compuestos 26-28, páginas 62-64, El intermedio de 2'-C-desoxi-2'-C-fluoro-4'-C-azido-5'-C-desoxi-5'-C- yodouridina puede prepararse a partir del nucleósido de inicio, 2'-C-fluoro-2'- desoxiuridina, por tratamiento con I_2/Ph_3P y eliminación catalizada por NaOMe seguida de azido-iodinación con NCl/NaN_3, El 3'-C- hidroxi libre de 2'-C-desoxi-2'-C-fluoro-4'-C-azido-5'-C-desoxi-5'-C- yodouridina se protege por tratamiento con cloruro de benzoílo para formar el yoduro completamente protegido. El yoduro completamente protegido se trata con ácido m-cloroperbenzoico/m-clorobenzoico para reemplazar el grupo yodo con un resto de clorobenzoato. La uridina de clorobenzoato se trata con una mezcla de $POCl_3$ y triazol con trietilamina; a continuación con metóxido sódico/metanol, seguido de amoniaco en dioxano para retornar compuesto 16, 4'-C-azido-2'-desoxi-2'-fluorocitidina.
 **17** (1011529-10-4)	El compuesto 17 muestra propiedades anti VHC. La preparación del compuesto 17 se desvela en los documentos WO 2009/067409, WO 2009/009951; y en Smith et al. J. Med. Chem. (2009) 52(9), 2971-2978.
 **18** (876708-03-1)	El compuesto 18, 4-amino-1-(4-C-azido-β-D-arabinofuranosil -2(1*H*)-pirimidinona, puede prepararse mediante las técnicas desveladas en el documento US 7.378.402, Martin et al. Este compuesto posee actividad antiviral, por ejemplo, actividad contra la polimerasa NS5B de VHC. Por ejemplo, el compuesto 18 puede prepararse como en Martin, Ejemplo 2. En resumen, 4'-azidouridina, difenilcarbonato con bicarbonato sódico se calienta para retornar 2'- anhidrouridina que se trata con etanol e hidróxido sódico acuoso para retornar 4'-azidoarabinouridina que se convierte en compuesto 18 mediante métodos convencionales. Por ejemplo, la conversión de uridinas a citidinas mediante la adición de triazoles se cita en Martin, col. 18. Específicamente, como en el Ejemplo 2, la 4'-azidoarabinouridina puede tratarse con anhídrido acético, piridina, DMAP; después triazol, TEA y $POCl_3$ para retornar 4-Amino-1-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-azido-3,4-dihidroxi-5- hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-1*H*-pirimidin-2-ona, compuesto 18. Véase también Smith et al., Med. Chem. (2009), 52(1), 219-223.

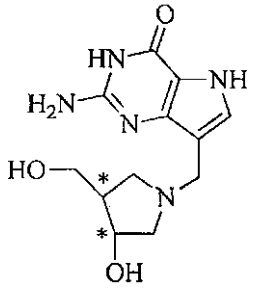
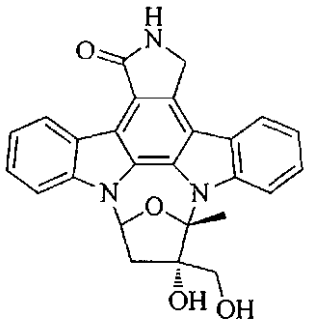
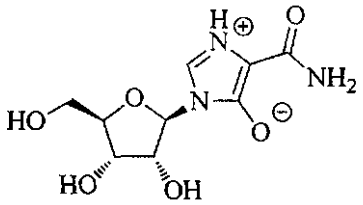
 **19** (478182-28-4)	El compuesto 19, 4'-azidocitidina, es un inhibidor de la replicación de ARN del virus de la hepatitis C (VHC), y puede prepararse mediante la ruta desvelada en el documento WO 2005/000864, Connolly et al. Connolly, Ejemplos 1-7, proporciona varias rutas a 4'-azidocitidina partiendo de uridina. Por ejemplo, se trata uridina con trifenilfosfina, imidazol, y yodo para retornar 5'-desoxi- 5'-yodouridina, como en el Ejemplo 1. El tratamiento con metóxido sódico/metanol, seguido de anhídrido acético para producir el nucleósido de 5- metileno, 1-((2*R*,3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxi-5-metileno- tetrahidrofurano-2-il)-1*H*-pirimidina-2, 4-diona, que se trata con bencilo trietilamonio azida y yodo; a continuación N-metilmorfolina, DMAP y cloruro de benzoílo para retornar 4'-azido-5'-desoxi-4'-yodouridina 2', protegida con 3'-dibenzoilo que se trata con un perácido, un ácido y un catalizador de transferencia de fase para interconvertir la uruidina a una citosina y retornar compuesto 19. Véanse también, Smith et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2007), 17(9), 2570-2576; el documento WO 2005/000864; y el documento WO 2002/100415.
 **20** (2353-33-5)	El compuesto 20, decitabina, es un análogo de pirimidina que inhibe la metilación de ADN e induce la diferenciación de células leucémicas. La preparación del compuesto 20 se desvela en: Pliml et al. Collect. Czech. Chem. Commun. (1964) 29, 2576; Piskala et al. Nucleic Acid Chemistry Parte 1 (Wiley, New York, 1978) páginas 443-449; y Ben-Hattar et al. Nucleosides Nucleotides (1987) 6, 393.
 **21** (95058-81-4)	El compuesto 21, 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina, Gemcitabina, es un antineoplásico y puede prepararse mediante la ruta desvelada en el documento US 4.808.614, Hertel et al. Hertel prepara 2-desoxi 2,2-difluorocarbohidratos protegidos para la preparación de nucleósidos antivirales. El Ejemplo 8 proporciona 1-(2-oxo-4-amino-1*H*-pirimidin-1-il)-2-desoxi-2,2- difluororibosa por reacción de bis(trimetilsilil)-N-acetilcitosina con 3,5- bis(t-butildimetilsililoxi)-1-metanosulfoniloxi-2-desoxi-2,2- difluororibosa, del Ejemplo 2. Véanse también los documentos GB 2136425; US 4.808.614; Hertel et al., J. Org. Chem. (1988) 53(11), 2406-9; y Chou et al., Synthesis (1992), (6), 565-570.
 **22** (147-94-4)	El compuesto 22, 1-(β-D-Arabinofuranosil)citosina, aracitidina, es un antineoplásico y puede prepararse mediante la ruta desvelada en el documento US 3.116.282, Hunter. Por ejemplo, Hunter, en el Ejemplo 25 utiliza 1-(2,3,5-tri- O-acetil-p-arabinofuranosil)uracilo con pentasulfuro de fósforo y piridina para preparar 1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-4- tiouracilo, que se trata con metanol y amoniaco anhidro en una bomba para preparar 1-β-D-arabinofuranosilcitosina.
 **23** (863329-66-2)	El compuesto 23, PSI-6206, divulgado y reivindicado en el documento US 7.429.572, donde la forma de nucleótido de fosfato se sabe que tiene actividad antiviral. Un proceso mejorado para la preparación del compuesto 23 se desvela en el documento US 2010/016252, Sofia et al. Sofia prepara el derivado de uridina a partir del correspondiente derivado de citidina. El Ejemplo 4 protege 2'-desoxi-2'-fluoro- 2'-C-metilcitidina con piridina y cloruro de benzoílo. La citidina tribenzoílo resultante se calienta a reflujo en ácido acético para retornar 3',5'-dibenzoil-2'- Desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina que se trata en amoniaco metanólico para dar compuesto 22, 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina. Véase también Clark et al. J. Med. Chem. (2005), 48(17), 5504-5508.

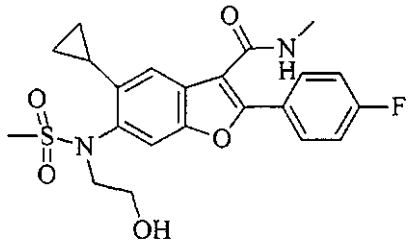
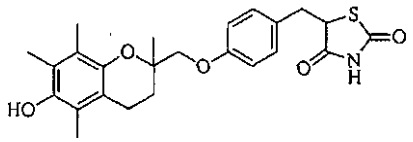
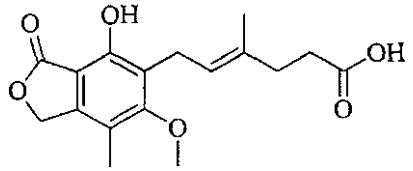
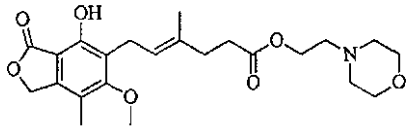
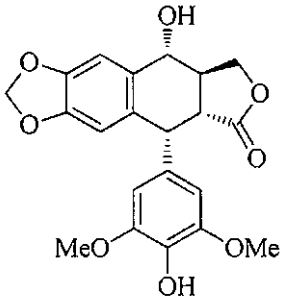
 **24** (3056-17-5)	El compuesto 24, stavudina, posee actividad antirretroviral y puede producirse mediante la ruta divulgada en el documento US 5.130.421, Starrett et al. Por ejemplo como se muestra en el Esquema 1, Ruta A, y col. 15-17, se trata timidina con piridina y cloruro de metanosulfonilo para producir 3', 5'-di- O-(metanosulfonil)timidina que se trata con hidróxido sódico para retornar 1-(3,5-Anhidro-2-desoxi-beta-D-treo-pentofuranosil)timina. Véase también Horwitz et al. J. Org. Chem. (1966), 31, 205.
 **25** (30516-87-1)	El compuesto 25, zidovudina, es un análogo de nucleósido de pirimidina; inhibidor de la transcriptasa inversa. La preparación del compuesto 25 se desvela en: Horwitz et al., J. Org. Chem. (1964) 29, 2076 (1964); Glinski et al., J. Org. Chem. (1973) 38, 4299; documento US 4.724.232; y Chu et al., Tetrahedron Lett. (1988) 29, 5349.
 **26** (31448-54-1)	El compuesto 26, 2'-C-Metiluridina, es un potente inhibidor de la replicación de ARN del virus de la hepatitis C (VHC). Murakami et al., Antimicrob. Agents Chemother. (2008) 52(2): 458-64. 2'-C-Metiluridina puede prepararse mediante el método del documento GB 1209654, Walton, particularmente Ejemplo 1, página 4.
 **27** (136982-89-3)	El compuesto 27, 1-[(2*R*,4*R*)-2-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-4-il]-5-metil- 2,4(1*H*,3*H*)-Pirimidindiona, posee actividad antiviral contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y puede prepararse mediante el método desvelado en el documento US 5.925.643, Chu et al. Una ruta sintética para el compuesto 27 se muestra en Chu, Figura 2, Ejemplos 1 y 2, col. 7-10. Véase también, Evans et al. Tetrahedron: Asymmetry (1993), 4(11), 2319-2322 y el documento WO 92/10497.
 **28** (55726-47-1)	El compuesto 28, enocitabina, es un derivado de citarabina que tiene actividad antitumoral. La preparación del compuesto 28 se desvela en los documentos DE 2426304 y US 3.991.045.

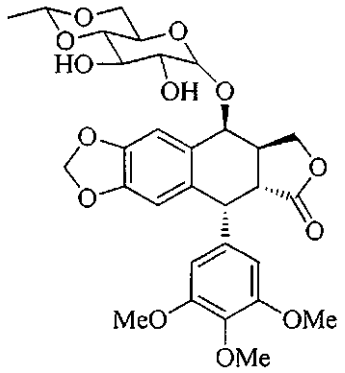
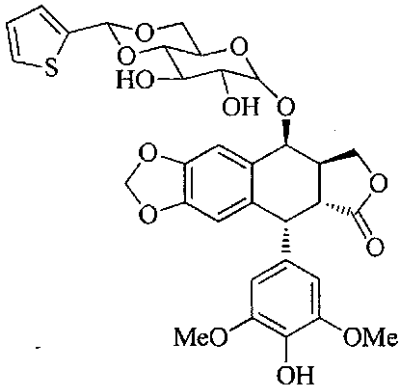
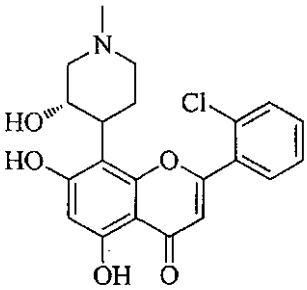
 **29** (443642-29-3)	El compuesto 29, 7-Deaza-2'-C-metiladenosina, se conoce por ser un inhibidor de la replicación de ARN de VHC *in vitro*, y puede prepararse como se describe en, por ejemplo, Eldrup et al. J. Med. Chem. (2004) 47, 5284-5297. Eldrup, Esquema 1, muestra una ruta sintética para el compuesto 9 en las páginas 5293-5294. Comenzando con 3,5-bis-O-(2,4-diclorofenilmetil)- 1-O-metil-β-D-ribofuranosa, el grupo 2-hidroxilo puede oxidarse a 2-oxoribofuranosa usando peryodinano de Dess-Martin en diclorometano. La adición estereoespecífica posterior de un grupo metilo la cara β de la ribofuranosa para dar 3,5-bis-O-(2,4-diclorofenilmetil)-2-C-metil-1-O-metil-α-D-ribofuranosa puede realizarse por reacción con bromuro de metilmagnesio en éter dietílico. La ribofuranosa puede a continuación convertirse en el compuesto 1-bromo correspondiente (con bromuro de hidrógeno/ácido acético en diclorometano) y después hacerse reaccionar con la sal de sodio de 4-cloro-1*H*- pirrolo[2,3-d]pirimidina para producir el anómero β. La retirada de los grupos de protección diclorofenilmetil puede efectuarse usando tricloruro de boro en diclorometano para dar el 4-cloro ribonucleósido. Este compuesto puede convertirse en el derivado 4-amino deseado, compuesto 29, mediante amoniolísis a temperatura elevada. Véanse también los documentos WO 2003/068244, WO 2002/057425 y WO 2002/057287.
 **30** (89458-19-5)	El compuesto 30, 9-Deazainosina, 1,5-dihidro-7-β-D-ribofuranosil-4*H*- Pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona, encuentra utilidad en, por ejemplo, tratamiento potencial de la leishmaniasis visceral. Berman et al. Antimicrob. Agents Chemother. (1987) 31(1), 111-113, El compuesto 31 puede prepararse mediante la ruta divulgada en el documento WO 2007/002191, Chand et al. Chand El compuesto 3-4 se divulga en la página 7, y Esquema 3, página 21.
 **31** (122970-40-5)	El compuesto 31, 7-Tia-8-oxoguanosina, 5-amino-3-β-D-ribofuranosil- tiazolo[4,5-d]pirimidina-2,7(3*H*,4*H*)-diona, posee propiedades antitumorales, antivirales y potenciadoras del sistema inmune. El compuesto 32 puede producirse mediante el método divulgado en el documento US 5.041.426, Robins y Cottam. La síntesis de Robins del compuesto 7 se divulga en los Ejemplos 1 y 2, col. 8-9. Véase también el documento US 4.880.784.
 **32** (53910-25-1)	El compuesto 32, 2'-Desoxicoformicina, (8*R*)-3-(2-desoxi-β-D-eritropentofuranosil)-3,4,7,8-tetrahidro-, Imidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol, pentostatina, es un inhibidor de adenosina desaminasa con utilidad antineoplásica aislado originalmente a partir de *Steptomyces antibioticus*. Woo et al., J Heterociclic Chem., (1974) 11, 641; Showalter et al. J. Med. Chem. (1982) 47, 3457-3464 divulgan una ruta sintética multigramo para pentostatina. Véase también Baker et al. J. Heterociclic Chem. (1983) 20(3), 629-634; Showalter, et al. J. Med. Chem. (1983), 26(10), 1478-1482; y Chan et al. J. Org. Chem. (1982), 47(18), 3457-3464.

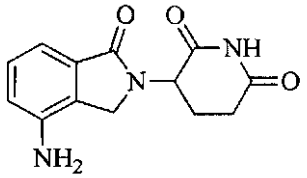
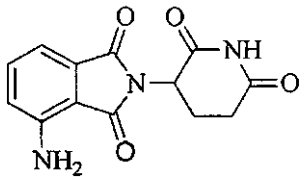
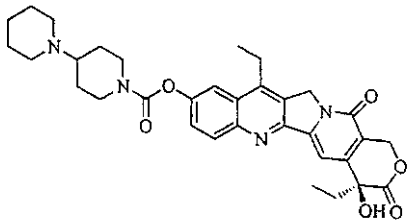
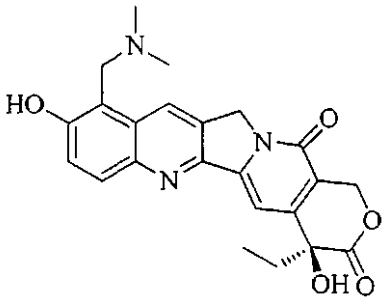
 **33a**	El compuesto 33a, (*R*)-9-(2-hidroxipropil)adenina, es un precursor para tenofovir, que es un inhibidor de la transcriptasa inversa. Los procedimientos generales para preparar el compuesto 33 se divulgan en Rosenberg et al. Collect. Czech. Chem. Commun. (1988) 53,2753; Holy et al., Collect. Czech. Chem. Commun. (1995) 60, 1390; y Schultze et al., Tetrahedron Lett. (1998) 39, 1853.
 **33b**	El compuesto 33b, 9-(2-hidroxietil)adenina, es un precursor for adefovir, que es útil para el tratamiento de hepatitis B crónica en pacientes de > 12 años de edad. Los procedimientos para preparar el compuesto 34 se divulgan en los documentos EP 206459, US 4.808.716, y en Holy et al. Collect. Czech. Chem. Commun. (1987) 52, 2801.
 **34a: R = H; X = CH** **34b: R = CN; X = CH** **34c: R = H; X = N** **34d: R = CN; X = N**	Los compuestos 34a-d pueden ser útiles para el tratamiento de VHC. Los procedimientos para preparar los compuestos 34a-d se divulgan en el documento US 2011/0070194.
 **35**	El compuesto 35, que es el precursor de "famciclovir," se llama químicamente 2-(2-Amino-9*H*-purin-9-il)etil]-1,3-propanodiol. Los procedimientos sintéticos para preparar el compuesto 35 pueden encontrarse en el documento US 5.246.937.
 **36** (59277-89-3)	El compuesto 36, aciclovir, es un nucleósido acíclico oralmente activo con actividad inhibidora hacia varios herpes virus. La preparación del compuesto 36 puede encontrarse en los documentos: DE 2539963, US 4.199.574 y en Matsumoto et al., Chem. Pharm. Bull. (1988) 36, 1153.

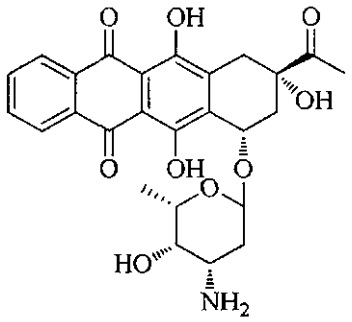
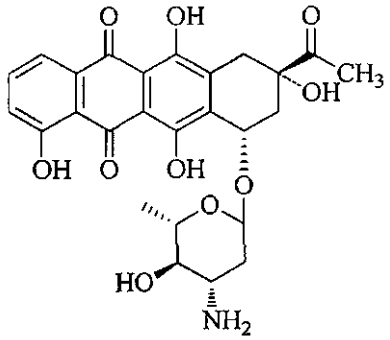
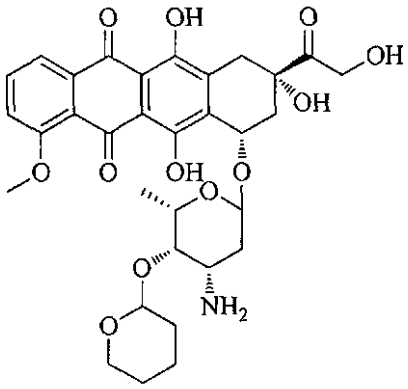
 **37** (39809-25-1)	El compuesto 37, es el análogo carba de ganciclovir, que muestra actividad contra varios herpes virus. La preparación del compuesto 37 se divulga en Pandit et al., Synth. Commun. (1972) 2, 345; documento US 5.075.445; Harnden et al., J. Med. Chem. (1987) 30, 1636; y Hannah et al., J. Heterocicl. Chem. (1989) 26, 1261.
 **38** (82410-32-0)	El compuesto 38, ganciclovir, es un análogo de nucleósido relacionado estructuralmente con aciclovir. La preparación del compuesto 38 se describe en: documento US 4.355.032; Ogilvie et al., Can. J. Chem. (1982) 60, 3005; Ashton et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. (1982) 108, 1716; y Martin et al., J. Med. Chem. (1983) 26, 759.
 **39** (53910-25-1)	El compuesto 39, pentostatina, es un inhibidor de adenosina desaminasa. El compuesto 39 puede aislarse a partir de *Streptomyces antibioticus* (véanse también los documentos DE 2517596 y US 3.923.785) o puede sintetizarse como se divulga en Chan et al. J. Org. Chem. (1982) 47, 3457.
 **40** (216754-03-9)	El compuesto 40, 2-amino-7-[(1*R*)-1-(2-fluorofenil)-2-hidroxietil]-3,5-dihidro-4*H*-Pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona, PNP45, un inhibidor de fosforilasa, puede prepararse por la ruta de Prashad et al. J. Org. Chem. (2002) 67, 6612-6617. Por ejemplo, Prashad Esquema 1, página 6613, y ejemplos 1-10, páginas 6614-6617, divulga una ruta de ocho pasos hacia el compuesto 41. Véase también el documento WO 98/54185.

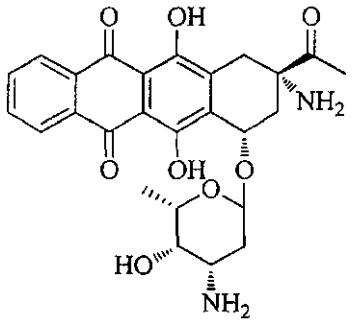
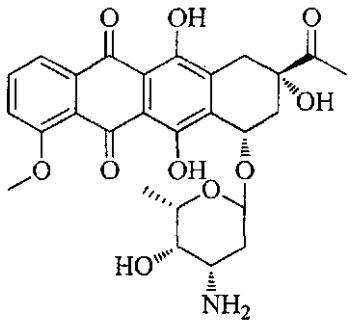
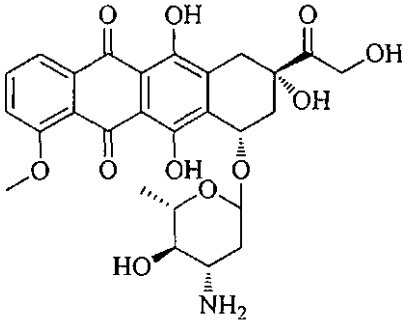
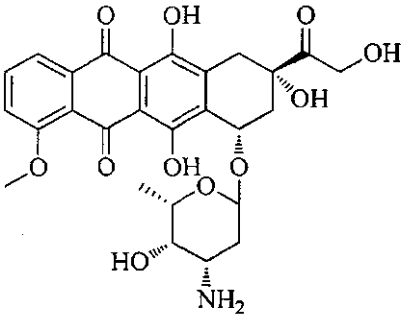
 **(*S*,*S*)-41** **(*R*,*R*)-41** (*S*,*S*)-41 (942201-43-6) (*R*,*R*)-41 (548486-61-9)	(*S*,*S*)-41, 2-amino-3,5-dihidro-7-[[(3*S*,4*S*)-3-hidroxi- 4-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]metil]-4*H*-Pirrolo[3,2-d]pirimidin-4- ona, posee utilidad como inhibidor de fosforilasa (PNP), metiltioadenosina fosforilasa (MTAP), 5'-metiltioadenosina nucleosidasa (MTAN) y/o nucleósido hidrolasa. El compuesto (*S*,*S*)-41 también puede prepararse mediante la ruta divulgada en el documento WO 2007/069923, Furneaux et al. Furneaux Esquema 1 y Ejemplos 1-8, páginas 18-22 divulga la síntesis del (3*S*,4*S*)-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol; Esquema 2 y Ejemplo 10 divulga la condensación con una base deazapurina. (*R*,*R*)-41, 2-amino-3,5-dihidro-7-[[(3*R*,4*R*)-3-hidroxi- 4-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]metil]-Pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona, posee utilidad como un inhibidor de fosforilasa (PNP) y puede prepararse mediante la ruta divulgada en el documento WO 2004/0698856, Evans et al. Evans compuesto 23, y la ruta sintética de este se divulga en las páginas 11-13, y en la página 19.
 **42** (111358-88-4)	El compuesto 42, (9*S*,10*S*,12*R*)2,3,9,10,11, 12-hexahidro-10-hidroxi-10-(hidroximetil)-9-metil-12-Epoxi-1*H*-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, se conoce por inhibir la proteína cinasa C y mostrar actividad antitumoral, y puede producirse mediante los métodos divulgados en el documento US 4.923.986, Murakata et al. Murakata desvela la síntesis del compuesto I-18 en las columnas 7-24, La etapa 32 y las etapas precedentes divulgan la síntesis del compuesto 43, en las columnas 45-49. Véase también el documento WO 88/07045.
 **43** (50924-49-7)	El compuesto 43, mizoribina, es un antibiótico nucleósido producido por *Eupenicillium brefedianum* con actividad citotóxica e inmunosupresora. El compuesto 43 puede aislarse (documentos BE 799805, US 3.888.843, Mizuno et al. J. Antibiot. (1974) 27, 775) o sintetizarse (Hayashi et al. Chem. Pharm. Bull. (1975) 23, 245; y Fukukuwa et al. Chem. Pharm. Bull. (1984) 32, 1644.

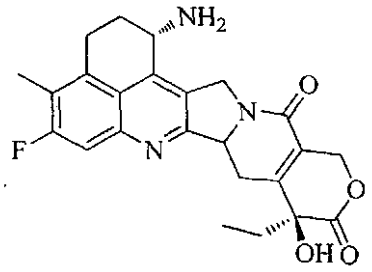
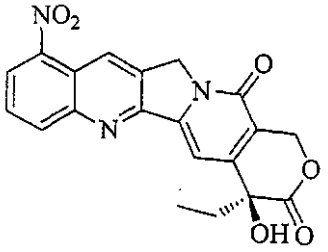
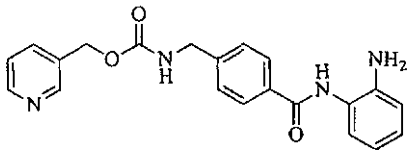
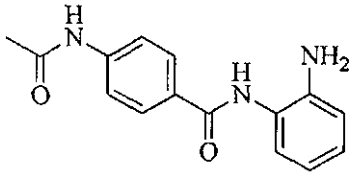
 **44** (691852-58-1)	El compuesto 44, VHC 796/Nesbuvir (5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-6-[(2-hidroxietil)(metilsulfonil)amino]-*N*-metil-3-Benzofurancarboxamida), es un inhibidor conocido de VHC, y se divulga una ruta sintética en el documento WO 2008/024843, en el Ejemplo 1, páginas 15 a 19, (cf. compuesto 44). Véanse también los documentos US 7.265.152 y WO 2004/041201.
 **45** (97322-87-7)	El compuesto 45, Depotox/ Rezulina (5-[[4-[(3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8- tetrametil-2*H*-1-benzopiran-2-il)metoxi]fenil]metil]-2,4-Tiazolidinediona), es un agente hipoglucémico oral que mejora la sensibilidad a insulina y disminuye la producción hepática de glucosa. Yoshioka et al., J. Med. Chem. (1989) 32(2), 421-428, desvela la síntesis del compuesto 45, como compuesto 27, diagrama VI, página 422, Tabla II, y Esquema II, página 423, y protocolos en las páginas 426-427. Véanse también los documentos US 5.104.888 y US 4.572.912.
 **46** (24280-93-1)	El compuesto 46, ácido micofenólico ácido ((4*E*)-6-(1,3-dihidro-4-hidroxi-6- metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranil)4-metil-4-Hexenoico), es un antibiótico producido por *Penicillium brevi-compactum*, *P. stoloniferum* y especies relacionadas. Inhibe selectivamente la proliferación de linfocitos bloqueando la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), una enzima involucrada en la novosíntesis de nucleótidos de purina. Una síntesis total del ácido micofenólico se divulga en Birch y Wright, Aust. J. Chem. (1969) 22, 2635-2644. Véase también, Oxford et al. Biochemical Journal (1933), 27, 1473-1478; Clutterbuck et al. Biochemical Journal (1933), 27, 654-667; y Clutterbuck et al. Biochemical Journal (1932), 26, 1441-1458.
 **47** (128794-94-5)	El compuesto 47, ácido micofenolato mofetil ((4*E*)-6-(1,3-dihidro-4-hidroxi- 6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-isobenzofuranil)-4-metil-4-hexenoico 2-(4-morfolinil)etil éster), que posee propiedades inmunosupresoras, puede obtenerse por los métodos del documento US 4.753.935 de Nelson. Nelson describe dos rutas sintéticas preferidas para la conversión de éster de ácido micofenólico, compuesto 47, como se proporciona en los Ejemplos 1-3, Col 9-11. La ruta incluye conversión en haluro ácido, seguido de condensación con morfolinoetanol al producto final. Una segunda ruta incluye conversión directamente en el producto final usando una reacción de carbodiimida.
 **48** (518-28-5)	El compuesto 48, podofilotoxina. Se sintetiza como se describe en: Gensler et al. J. Am. Chem. Soc. (1962) 84, 1748; Kaneko et al. Tetrahedron Lett. (1987) 28, 517; Andrews et al., J. Am. Chem. Soc. (1988) 110, 7854; Bush et al. Chem. Commun. (1993) 1200.

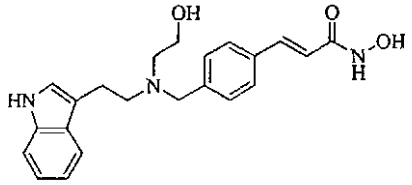
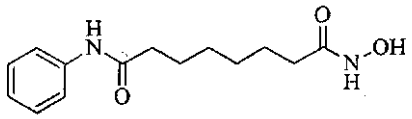
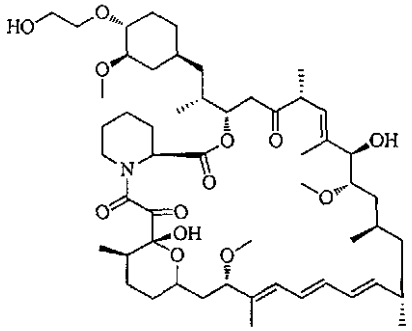
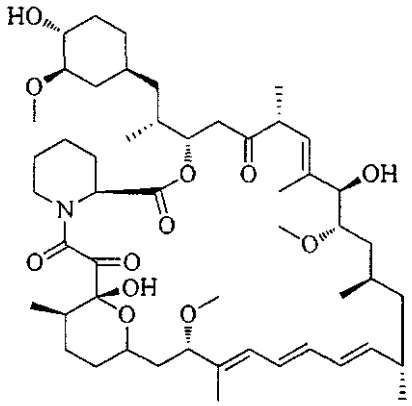
 49 (33419-42-0)	El compuesto 49, (-)-Etopósido ((5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*-9-[(4,6- O-(1*R*)-Etilideno-β-D-glucopiranosil)oxi]-5,8,8a,9-tetrahidro-5-(4- hidroxi-3,5-dimetoxifenil)furo[3',4':6,7]nafto[2,3-d]-1,3-dioxol- 6(5a*H*)-ona; 4'-demetilepipodofillotoxina 9-[4,6-O-etilideno-β-D- glucopiranósido]), es un inhibidor de ADN topoisomerasa II útil como antineoplásico. Se proporciona una ruta sintética en el documento CA 956939, Kuhn et al. La síntesis se describe de manera general en las páginas 1-6, y específicamente en los ejemplos 1 y 2, páginas 8-16. Véanse también, JP 58-219196; Arnold et al. Lancet (1981), 2(8252), 912-914; y US 3.524.844,
 50 (29767-20-2)	El compuesto 50, tenipósido, es un derivado semi-sintético de podofilotoxina. La síntesis del compuesto 50 se divulga en los documentos ZA 6607585 y US 3.524.844.
 51 (146426-40-6)	El compuesto 51, alvocidib, puede prepararse, por ejemplo, mediante la ruta de Kim, documento WO 98/13344. Por ejemplo, mediante la ruta de Kim, por ejemplo Ejemplos 1-2, la resolución de una mezcla de (+)-1-metil-4-(2,4,6-trimetoxifenil)-3- piperidinona puede efectuarse con ácido dibenzoil-D-tartárico en MeOH proporciona la sal de tartarato que can puede disolverse en una mezcla de diclorometano y 0,5 N de NaOH acuoso. La fase orgánica puede separarse y trabajarse para dar (*R*)-piperidona. La *R*-piperidona puede someterse a reducción con hidruro de diisobutilaluminio, el intermedio de 3-piperidinol resultante que puede acetilarse en C y desmetilarse parcialmente con anhídrido acético y eterato de BF_3 en diclorometano para dar (3*S*-cis)-4-(3-acetil-2-hidroxi-4,6- dimetoxifenil)-1-metil-3-piperidinol. El piperidinol puede ciclocondensarse con metil 2-clorobenzoato en presencia de NaH en DMF para retornar (3*S*-cis)-2-(2-clorofenil)-8-(3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil)-5,7-dimethyoxi-4*H*-1-benzopiran-4-ona. La benzopiran- 4-ona puede someterse a escisión por metoxi éter con BBr_3 en 1,2-dicloroetano para dar compuesto 51, 2-(2-clorofenil)-5,7-dihidroxi- 8-[(3*S*,4*R*)-3-hidroxi-1-metil-4-piperidinil]- 4*H*-1-benzopiran-4-ona. Véase también el documento WO 97/42949.

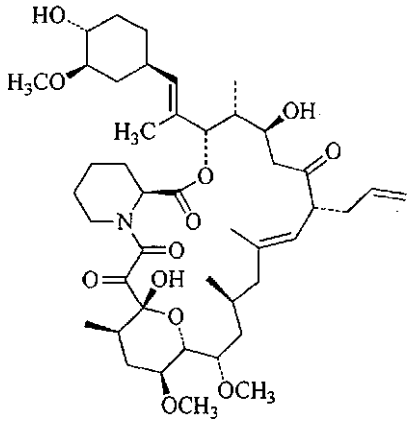
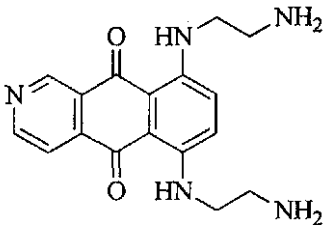
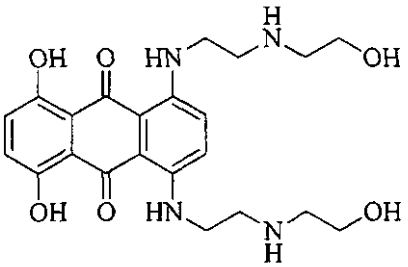
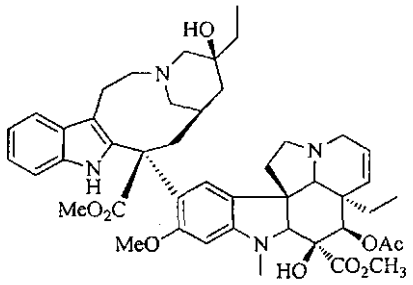
 **52** (191732-72-6)	El compuesto 52, lenalidomidaes una sustancia farmacológica inmunomoduladora, cuya preparación se divulga en el documento US 5.635.517.
 **53** (50-35-1)	El compuesto 53, talidomida, es un inhibidor selectivo del factor de necrosis del tumor α (TNF-α), que anteriormente se usaba como sedante/hipnótico. El documento GB 768821 divulga un procedimiento para preparar talidomida.
 **54** (97682-44-5)	El compuesto 54, irinotecano, es un inhibidor de ADN topoisomerasa I y un derivado semisintético de camptotecina. El compuesto 54 se prepara de acuerdo con uno cualquiera de los siguientes procedimientos: documento JP 85 19790, documento US 4.604.463 y Sawada et al., Chem. Pharm. Bull. (1991) 39, 1446.
 **55** (123948-87-8)	El compuesto 55, topotecano, es un inhibidor de ADN topoisomerasa I y un análogo semisintético de camptotecina. Los procedimientos para preparar topotecano se describen en uno cualquiera de: documento EP 321122, documento US 5.004.758 y Kingsbury et al. J. Med. Chem. (1991) 34, 98.

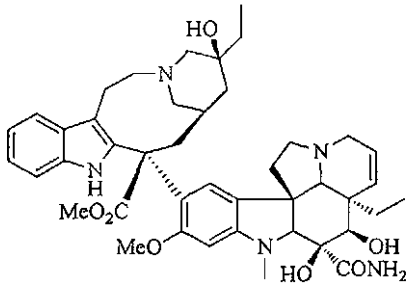
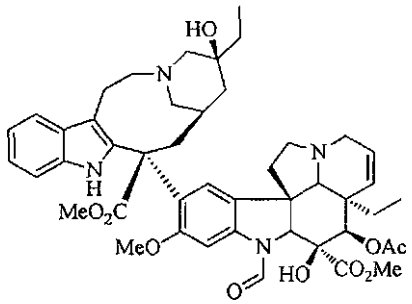
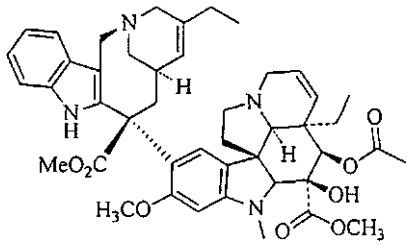
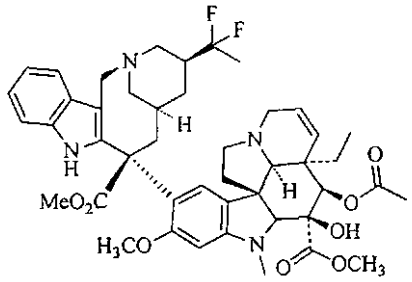
 **56** (58957-92-9)	El compuesto 56, Idarrubicina, 1-Desmetoxidaunorrubicina, 4-Desmetoxidaunomicina, (7*S*,9*S*)-9-Acetil-7-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a- L-*lyxo*-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,9,11-trihidroxi-5,12-naftacenediona; (1*S*,3*S*)-3-acetil-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1-naftacenil-3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-*L*-*lyxo*-hexopiranósido, es una antraciclina oralmente activa y un análogo de daunorrubicina con utilidad como antineoplásico. La preparación del compuesto 56 se divulga en el documento US 4.046.878, Patelli et al., específicamente en las columnas 3 y 4. Véanse también, Arcamone et al. Experientia (1978) 34(10), 1255-1257, documento BE 842930 y documento US 4.046.878.
 **57** (50935-04-1)	El compuesto 57, carrubicina, es un antibiótico antitumoral de antraciclina, relacionado con daunorrubicina y doxorrubicina, que puede aislarse a partir de *Actinomadura carminat* (Gauze et al. Antibiotiki (1973) 18, 675; Brazhnikova et al., J. Antibiot. (1974) 27, 254; y SU 508076 (Véase C.A. 86, 15215 (1977)).
 **58** (72496-41-4)	El compuesto 58, pirarrubicina, es un agente antineoplásico que está relacionado estructuralmente con doxorrubicina. Véanse Umezawa et al. J. Antibiot. (1979) 32, 1082, documento EP 14853 y documento US 4.303.785 (para la preparación de los diastereómeros (2"*R*)- y (2 "*S*)-.

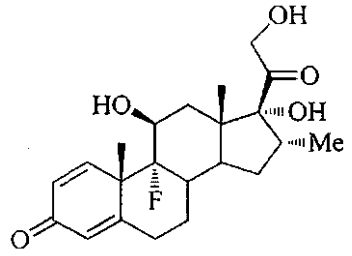
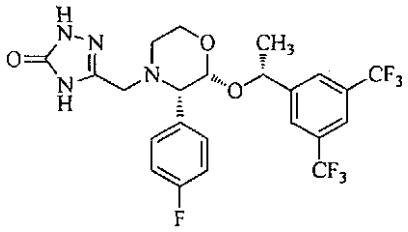
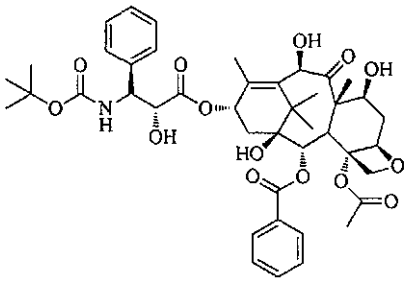
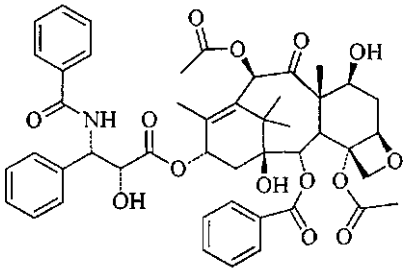
 **59** (110267-81-7)	El compuesto 59, amrrubicina, es un antibiótico de antraciclina sintético; inhibe a ADN topoisomerasa II. Los procedimientos para preparar el compuesto 59 se divulgan en: documento EP 107486, documento US 4.673.668 y en Ishizumi et al. J. Org. Chem. (1987) 52, 4477.
 **60** (20830-81-3)	El compuesto 60, daunorrubicina, (8*S*,10*S*-8-Acetil-10-[(3-amino-2,3,6- tridesoxi-α-L-*lyxo*-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona, es un antibiótico de antraciclina con utilidad como un antineoplásico. La preparación se describe en el documento GB985598 de Rhone-Poulenc, particularmente en las páginas 16 a 20. Véanse también, documento GB 985598; Di Marco et al. Nature (1964) 201(4920), 706-707; Acton et al., J. Med. Chem. (1974)17,659.
 **61** (56420-45-2)	El compuesto 61, epirrubicina, es un análogo del antibiótico de antraciclina doxorrubicina que difiere únicamente en la posición del grupo hidroxilo C-4 del resto del azúcar. Los procedimientos del compuesto 61 se divulgan en uno cualquiera de: documento DE 2510866, documento US 4.058.519; Arcamone et al. J. Med. Chem. (1975) 18, 703; y Penco, Process Biochem. (1980) 15(5), 12 (1980). Los procedimientos de purificación se describen en los documentos BE 898506 y GB 2133005.
 **62** (23214-92-8)	El compuesto 62, doxorrubicina, es un antibiótico de antraciclina que interfiere con la función de topoisomerasa II. El compuesto 62 puede aislarse a partir de *Streptomyces peucetius varcaesius* (Véanse los documentos ZA 6802378, US 3.590.028 y Arcamone et al. Biotechnol. Bioeng. (1969) 11, 1101.

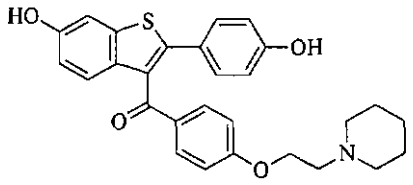
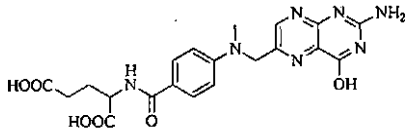
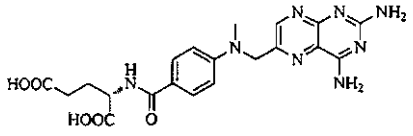
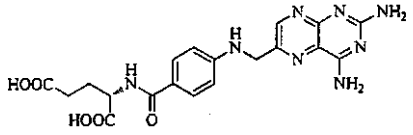
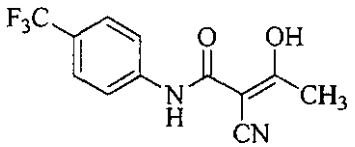
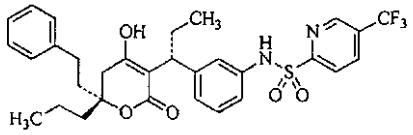
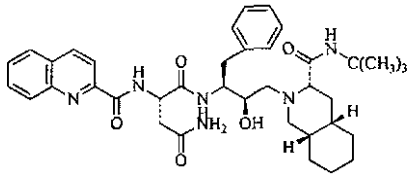
 **63** (171335-80-1)	El compuesto 63, exatecano, (1*S*,9*S*)-1-Amino-9-etil-5-fluoro-1,2,3,9,12,15-hexahidro-9-hidroxi-4-metil- 10*H*,13*H*-benzo[de]pirano[3',4':6,7] indolizino[1,2-b]quinolina-10,13- diona, es un inhibidor de topoisomerasa I con utilidad como fármaco anticancerígeno y es un análogo sintético de camptotecina, la preparación del compuesto y sal de metansulfonato se proporciona en el documento US 6.552.197, Kamihara et al. Ejemplos 1 y 2, y columnas 8-10 divulga protocolos de síntesis. Véanse también los documentos EP 495432, EP 737686 y US 6.552.197.
 **64** (91421-42-0)	El compuesto 64, 9-Nitro-20(*S*)-camptotecina, Oratecina, Rubitecán, (4*S*)- 4-Etil-4-hidroxi-10-nitro-1*H*-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4*H*,12*H*)-diona; 9-nitrocamptotecina; 9- nitro-(20*S*)-camptotecina, es un inhibidor de ADN topoisomerasa que tiene utilidad como un fármaco anticáncer, y es un profármaco de 9-aminocamptotecina. La preparación del compuesto 64 se divulga en Sawada et al., Chem. Pharm. Bull. (1991) 39(12) 3183-3188. Un compuesto de Sawada equivalente, Compuesto 5a, se muestra en el diagrama 1, página 3184 y la síntesis del mismo en la página 3185. Véase también, Wani et al. J. Med. Chem. (1986) 29(11), 2358-2363.
 **65** (209783-80-2)	El compuesto 65, entinostat, ácido *N*-[[4-[[(2-aminofenil)amino]carbonil] fenil]metil]-carbámico 3-piridinilmetil éster, un inhibidor de histona desacetilasa con actividad anticáncer, se divulga en el documento US 6.320.078, Suzuki et al.; particularmente Ejemplos 1, 4 y 5, columnas 13-15 y el documento US 6.174.905.
 **66** (112522-64-2)	El compuesto 66, Acetildinalina, 4-(acetilamino)-*N*-(2-aminofenil)benzamida, con utilidad como un agente anticáncer oral, se divulga en el documento US 5.137.918, Weiershausen et al.; específicamente Ejemplo 1, Col. 6. Véase también el documento EP 0242851 A1.

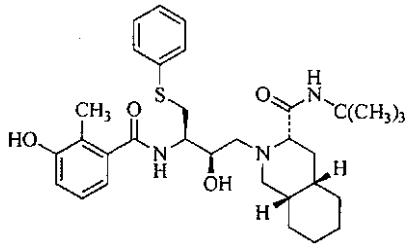
 67 (404951-53-7)	El compuesto 67, dacinostat, (2*E*)-*N*-hidroxi-3-[4-[[(2- hidroxietil)[2-(1*H*-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2- propenamida, es un inhibidor de histona desacetilasa con utilidad como agente anticáncer, y se divulga en Remiszewski et al., J. Med. Chem. (2003) 46, 4609-4624, El compuesto 9 de Remiszewski se divulga en la Tabla 2, página 4614, y la preparación se divulga en las páginas 4617-4618. Véase también el documento WO 2003/066885.
 68 (149647-78-9)	El compuesto 68, Vorinostat, SAHA, ácido hidroxámico de suberoilanilida, *N*1-hidroxi-*N*8-fenil-octanodiamida, un inhibidor de histona desacetilasa con utilidad como antineoplásico, se divulga en el documento WO 95/31977, Breslow et al. La síntesis de Breslow se divulga en el Procedimiento general D, páginas 56-57. Véanse también el documento US 5.369.108 y Stowell et al. J. Med. Chem. (1995) 38(8), 1411-1413.
 69 (159351-69-6)	El compuesto 69, everolimus, 42-*O*-(2-hidroxietil)-Rapamicina, con utilidad como inmunosupresor, se divulga en el documento WO 94/09010, Cottons y Sedrani. Cottons, en el Ejemplo 8 en las páginas 21 y 22 divulga la síntesis del compuesto 69. Véanse también el documento US 6.620.325 y Sorbera et al. Drugs of the Future (1999) 24(1), 22-29.
 70 (53123-88-9)	El compuesto 70, sirolimus/rapamicina, es un antibiótico macrólido de trieno con propiedades inmunomoduladoras aislado a partir de *Streptomyces hygroscopicus*. La preparación y caracterización se describe en el documento US 3.929.992, Sehgal et al, específicamente en las columnas 5 a 11., El fungicida de trieno rapamicina se prepara cultivando *Streptomyces hygroscopicus* en un medio ácido. Por lo tanto, *S. hygroscopicus* NRRL 5491 se inocula en un medio de inicio de harina de soja 4, glucosa 2, $(NH_4)_2SO_4$ 0,3, y $CaCO_3$ 0,15% y después de una segunda etapa en el mismo medio, se transfiere a 1601, que contiene harina de soja 3, glucosa 2, $(NH_4)_2SO_4$ 0,1, KH_2PO_4 0,5%, y antiespumante. La incubación es a 25 °C con aireación y agitación. Después de 2 días, se añade glucosa al 1,5% cada día. La fermentación se detiene a los 4-5 días, cuando el título es aproximadamente 60 mg/l. La rapamicina se purifica mediante extracción en disolvente del micelio, absorción a gel de sílice, y cristalización en éter. Véanse también, Fretz et al. J. Am. Chem. Soc. (1991) 113(4), 1409-1411 y el documento US 3.929.992.

 **71** (104987-11-3)	El compuesto 71, tacrolimus, es un potente inmunosupresor y puede aislarse a partir de *Streptomyces tsukubaensis* Nº 9993 (Véanse el documento EP 184162 y Kino et al., J. Antibiot. (1987) 40, 1249) o puede sintetizarse (Jones et al. J. Am. Chem. Soc. (1989) 111, 1157.).
 **72** (144510-96-3)	El compuesto 72, pixantrona, es un análogo de aza-antracenodiona que intercala ADN e inhibe a topoisomerasa II y es similar estructuralmente a mitoxantrona. El compuesto 72 puede prepararse basándose en el procedimiento divulgado en el documento EP 503537 o en el procedimiento divulgado en Krapcho et al. J. Med. Chem. (1994) 37, 828.
 **73** (65271-80-9)	El compuesto 73, mitoxantrona, es una antracenodiona inmunosupresora y citostática que tiene actividad antitumoral. El compuesto 73 se prepara por cualquiera de los procedimientos divulgados en: Zee-Cheng et al. J. Med. Chem. (1978) 21, 291; Murdock et al. J Med. Chem. (1979) 22, 1024; el documento DE 2835661 y el documento US 4.197.249.
 74 (865-21-4)	El compuesto 74, Vinblastina, Vincaleucoblastina, es un alcaloide antitumoral aislado de la vincapervinca, *Vinca rosea* Linn., Apocynaceae; inhibe el ensamblaje de microtúbulos. Su preparación se divulga en el documento US 3.097.137, Beer et al; véanse los Ejemplos 1-2, columnas 4-5, Identificación: Noble et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. (1958) 76, 882-894, Aislamiento y caracterización: Gorman et al., J. Am. Chem. Soc. (1959) 81, 4745 and 4754; documento US 3.097.137. Estructura: N. Neuss et al., J. Am. Chem. Soc. 86, 1440 (1964).

 75 (53643-48-4)	El compuesto 75, Vindesina, Vincaleucoblastina, 3-(Aminocarbonil)-O^4-deacetil-3-de(metoxicarbonil)vincaleucoblastina; desacetilvinblastina amida, es un derivado sintético de vinblastina y tiene utilidad como antineoplásico. La preparación del compuesto 130 se divulga en el documento US 4.203.898. La preparación se muestra, por ejemplo, en Cullinan, Ejemplos, columnas 16-18. Véase también Barnett et al. J. Med. Chem. (1978) 21(1), 88-96.
 76 (57-22-7)	El compuesto 76, para (+) vincristina, este alcaloide antitumoral se aísla a partir de *Vinca rosea* Linn. (*Catharanthus roseus* G. Don), Apocynaceae: Svoboda, Lloydia (1961) 24, 173 con la estructura divulgada en Neuss et al., J. Am. Chem. Soc. (1964) 86, 1440. Véanse también, Neuss et al., J. Am. Chem. Soc. (1964) 86, 1440 y Moncrief et al. J. Am. Chem. Soc. (1965) 87, 4963.
 77	El compuesto 77, Nor-5'-anhidrovinblastina, Vinorrelbina, éster metílico del ácido (2β,3β,4β,5α,12*R*,19α)-4-(Acetiloxi)-6,7-didehidro-15-[(2*R*,6*R*,8*S*)-4- etil-1,3,6,7,8,9-hexahidro-8-(metoxicarbonil)2,6-metano-2*H*- azecino[4,3-b]indol-8-il]-3-hidroxi-16-metoxi-1-metilaspidospermidina-3-carboxílico; 3',4'-didehidro- 4'-desoxi-*C*'-norvincaleucoblastina, tiene utilidad como antineoplásico. La preparación se describe en el documento US 4.307.100.
 78 (162652-95-1)	El compuesto 78, vinflunina, es un alcaloide de la vinca semisintético con actividad desestabilizadora de microtúbulos y antiangiogénica. El compuesto 78 puede prepararse mediante uno cualquiera de los documentos FR 2707988, US 5.620.985; y por Fahy et al. J. Am. Chem. Soc. (1997) 119, 8576.

 **79** (378-44-9)	El compuesto 79, betametasona, agente antiinflamatorio e inmunosupresor, que puede prepararse de acuerdo con uno cualquiera de los siguientes procedimientos: Taub et al. J. Am. Chem. Soc. (1958) 80, 4435; Oliveto et al. J. Am. Chem. Soc. (1958) 80 6688; Taub et al. J. Am. Chem. Soc. (1960) 82, 4012; documento US 3.053.865; y documento US 3.104.246.
 **80**	El compuesto 80, aprepitant, tiene actividad de antagonista selectivo del receptor de neurocinina-1 (NK-1), y es útil como anti-emético. Se prepara de acuerdo con los procedimientos encontrados en los documentos WO 95/16679, US 5.719.147. Hale et al., J. Med. Chem. (1998) 41, 4607 y Brands et al. J. Am. Chem. Soc. (2003) 125, 2129.
 **81** (114977-28-5)	El compuesto 81, docetaxel, es un derivado semisintético de paclitaxel preparado un precursor natural, 10-deacetilbacatina III, extraídas de las espinas del tejo europeo, *Taxus baccata* L., Taxaceae. El compuesto 81 es un agente antimicótico que promueve el ensamblaje de microtúbulos e inhibe su despolimerización a tubulina libre. El compuesto 81 se prepara de acuerdo con uno cualquiera de los siguientes: documento EP 253738; documento US 4814470; y Tetrahedron (1989) 45, 4177.
 **82** (33069-62-4)	El compuesto 82, paclitaxel, un agente antiproliferativo útil para tratar el cáncer de mama, que se aisló por primera vez como la forma I, a partir de la corteza del tejo del pacífico, *Taxus brevifolia*, Taxaceae; promueve el ensamblaje de microtúbulos e inhibe el proceso de desensamblaje de tubulina. El aislamiento y composición del compuesto 82 se divulga en Wani et al. J. Am. Chem. Soc. (1971) 93, 2325. El compuesto 82 también puede prepararse de acuerdo con Holton et al. J. Am. Chem. Soc. (1994) 116, 1597, 1599 o Nicolaou et al. Nature (1994) 367, 630.

 83 (84449-90-1)	El compuesto 83, raloxifeno, es un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) no esteroideo, que se prepara por uno cualquiera de los procedimientos divulgados en: documento EP 62503; documento US 4418068; y Jones et al. J. Med. Chem. (1984) 27, 1057.
 84 (2410-93-7)	El compuesto 84, metopterina, cuya preparación se divulga en Cosulich et al. J. Am. Chem. Soc. (1948) 70, 1922 y en el documento US 2.563.707.
 85 (59-05-2)	El compuesto 85, metotrexato, es un antagonista del ácido fólico, que es útil en el tratamiento del cáncer. Se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en: Seeger et al. J. Am. Chem. Soc. (1949) 71, 1753; y en el documento US 2.512.572.
 86 (54-62-6)  87 (163451-81-8)	El compuesto 86, aminopterina, es un fármaco antineoplásico con propiedades inmunosupresoras usado en quimioterapia. Se prepara a partir de sulfato de 2,4,5,6-tetraminopirimidina, 2,3-dibromopropionaldehído y ácido p-aminobenzoilglutámico: Seeger et al. J. Am. Chem. Soc. 69, 2567 (1947); a partir de 6-(bromometil)-2,4-diaminopteridina HBr: Piper, Montgomery, J. Heterocicl. Chem. (1974) 11, 279. El compuesto 87, teriflumida, es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad que se prepara como se describe en los documentos WO 91/17748 y US 5.494.911.
 88 (174484-41-4)	El compuesto 88, tipranavir, es un inhibidor de la proteasa de VIH no peptídico que se prepara de acuerdo con: documento WO 95/30670; documento US 5.852.195; Turner et al. J. Med. Chem. (1998) 41, 3467; y Fors et al. J. Org. Chem. (1998) 63, 7348.
 89 (127779-20-8)	El compuesto 89, saquinavir, es un inhibidor selectivo de la proteasa de VIH que se prepara de acuerdo con uno cualquiera de los siguientes: documento EP 432695; documento US 5.196.438; y Parkes et al., J. Org. Chem. (1994) 59, 3656.

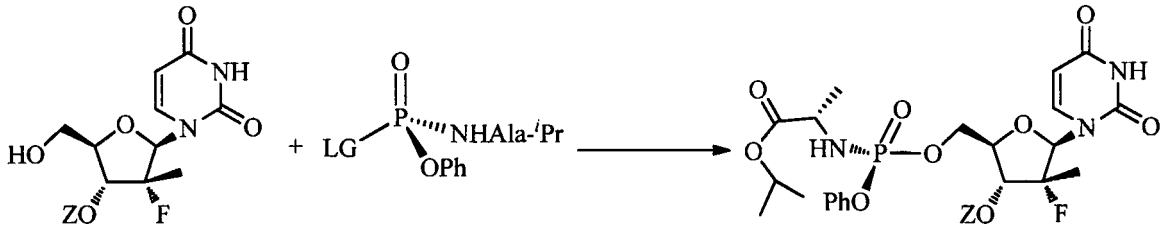
 90 (159989-64-7)	El compuesto 90, nelfinavir, es un inhibidor de la proteasa de VIH que se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 95/09843 and US 5.484.926.

Sin limitarse a modo de ejemplo, los siguientes ejemplos sirven para facilitar un mejor entendimiento de la invención reivindicada.

P. D. Howes y col. Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 2003, Vol. 22, Nº 5-8, págs. 687-689 ("Howes") desvela 2'- y 5'-fosforamidatos obtenidos mediante una reacción con cloruro de t-butilmagnesio. Aquí, Howes desvela que cuando un nucleósido 3'-desoxicitidina se hace reaccionar con éster metílico del ácido (S)-2-[clorofenoxi-fosforilamino]propiónico en presencia de 1,2 equivalentes de cloruro de t-butilmagnesio se produce una fosforilación selectiva en la posición 2', pero que con un equivalente adicional de cloruro de t-butilmagnesio se produce una fosforilación selectiva en la posición. Esta divulgación debe contrastarse con la que se desvela en el Esquema 1 de Howes.

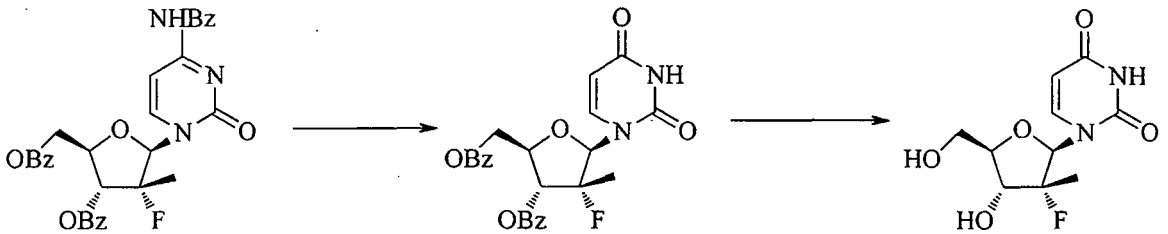
En general, un compuesto de fórmula I, obtenido, por ejemplo, a partir de cualquiera de los activos desvelados en el presente documento, puede obtenerse tras la reacción con un compuesto de fórmula **II.** Los siguientes ejemplos, no pretenden limitar el alcance de la materia objeto desvelada y reivindicada, pero sirven únicamente para ilustrar mejor las realizaciones desveladas en el presente documento.

Preparación de un Nucleótido de Fosforamidato



Con el fin de preparar el nucleósido de uridina que se ha mostrado anteriormente (Z = H, pero para fines ilustrativos, Z también puede ser un grupo de bloqueo (véanse los compuestos 91-94)), se podría aprovechar un intermedio de citidina tribenzoilado avanzado (107) en la síntesis de ciertos análogos 3',5'-diacilados (108) de 23 (véase a continuación) ya producidos de forma eficiente en una escala de planta piloto (véanse el documento WO 2006/031725 o el documento US 2006/0122146, Se descubrió que el siguiente procedimiento es ampliable y rentable.

Se obtiene 3',5'-O-dibenocil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-N^4-benzoilcitidina **(107)** mediante un método desvelado en los documentos WO 2006/031725 (US 2006/0122146) y WO 2008/045419 (US 2008/0139802). **107** se trata con ácido acético acuoso al 70% para formar 3',5'-O-dibenocil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-uridina **(108).** Los ésteres de benzoílo también pueden hidrolizarse mediante varios métodos, por ejemplo, alcóxidos en un disolvente alcohólico, tal como metóxido sódico en metanol, carbonato potásico en metanol o análogos de etanol, alquilaminas, tales como metilamina en metanol, butilamina, etc. Se escogió amoniaco metanólico para el trabajo a mayor escala. El producto de uridina **(23)** puede purificarse por cristalización para proporcionar un rendimiento del 70% a partir de la citidina tribenzoilada **(107).**

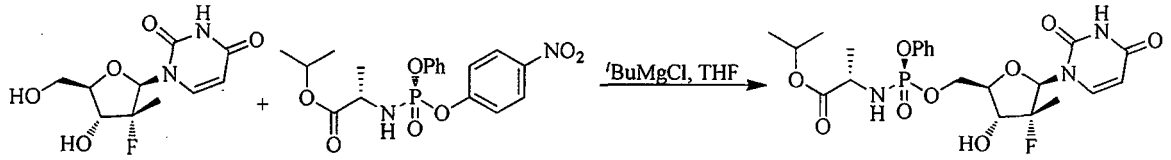


107 **108** **23**

Ejemplo 1. Preparación de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (23)

En un matraz de 10 l se añadió 3', 5'-O-dibenocil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-N^4-benzoilcitidina **107** (500 g, 0,874 mol) y ácido acético acuoso al 70% (7,5 l). La solución se calentó a reflujo (110 ºC) durante 20 h. El análisis por TLC indicó una reacción completa (Fr 0,6 en metanol al 5% en diclorometano (DCM)). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2 l). Después de agitar durante 2 h, el precipitado resultante se recogió por filtración y el sólido se aclaró con agua (5 l) y se secó en la atmósfera a temperatura ambiente durante 12 h para proporcionar 360 g (88%). Este intermedio de dibenzoiluridina, **108**, se usó directamente en la siguiente etapa añadiéndolo todo a amoniaco metanólico recién preparado (5,4 l, aprox. al 25%) a 0 ºC. Esta temperatura se mantuvo durante 3 h y después se dejó calentar a 15 ºC durante 24 h. El análisis por TLC indicó una reacción completa (Fr 0,4 en metanol al 10% en DCM). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto (216 g). El producto en bruto se agitó con acetato de etilo (325 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo (216 ml). El sólido se secó al vacío a temperatura ambiente durante 4 h para proporcionar 160 g (78%) del producto deseado, 23, en una pureza de HPLC del 98,7%. ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 11,44 (s a, 1H, NH), 7,95 (d, 1H, C-6H), 5,97 (d, 1H, C-1'H), 5,64 (d, 1H, C-5H), 3,84-3,77 (m, 3H, C-5'-Ha, C-3'H. C-4'H), 3,63-3,60 (m, 1H, C5'-Hb), 1,23 (d, 3H, C-2'-CH_3). ES-MS M-1 259.

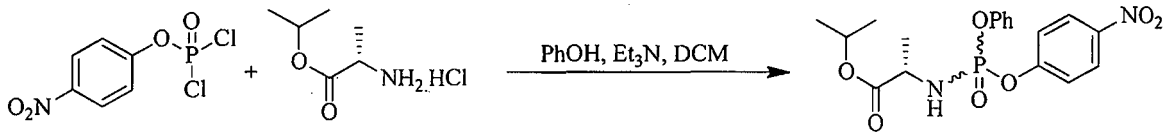
Ejemplo 2. Preparación de 110.



23 **109** **110**

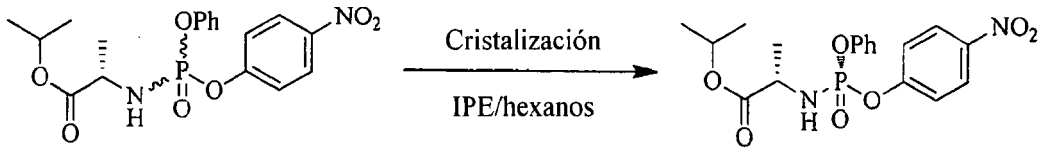
A una solución agitada de 1-((2R,3R,4R,5R)-3-Fluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-furan-2-il) -1H-pirimidina-2,4-diona **23** (32 mg, 0,12 mmol) en THF seco (1 ml) se le añadió una solución 1 M de cloruro de t-butilmagnesio (0,26 ml, 0,26 mmol, 2,1 equiv.)) a temperatura ambiente durante un periodo de 3 min. Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de éster isopropílico del ácido (S)-2-[(R)-(4-nitro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino] propiónico **(109)** en THF (0,5 ml) durante un periodo de 3 min. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 42 h y después se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de metanol al 0-4%/diclorometano para dar **110** en forma de un sólido espumoso (29 mg, rendimiento del 44,5%).
Datos de 110: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8,63 (s a, 1H, NH), 7,47 (d, 1H, C6-H), 7,30 (m, 2H, o-aromático), 7,26-7,18 (m, 3H, m,p-aromático), 6,18 (d a, 1H, C1'-H), 5,70 (d, 1H, C5-H), 5,02 (sept., CH-$(CH_3)_2$), 4,53 (m, 2H, C-5'-H_2), 4,11 (d, 1H, C3'-H), 3,97 (m, 3H, C3'-OH, C4'-H, ala-CH-CH_3), 3,77 (s a, 1H, ala-NH), 1,39 (d, 3H,C2'-CH_3), 1,37 (d, 3H, ala-CH_3), 1,24 (d, 6H, CH-$(CH_3)_2$).

Ejemplo 3. Preparación de éster isopropílico del ácido (S)-2-[(4-nitro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino]propiónico:



A una solución agitada de fosforodicloridato de 4-nitrofenilo 12,8 g, 50 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió una solución de fenol y trietilamina (7,7 ml, 55 mmol) en diclorometano (100 ml) a -78 ºC durante un periodo de 20 min. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se transfirió a otro matraz de fondo redondo que contenía clorhidrato de éster isopropílico de L-alanina (8,38 g, 50 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 ºC. A la mezcla se le añadió un segundo lote de trietilamina (14,6 ml, 105 mmol) durante un periodo de 15 min. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 h y después el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con acetato de etilo (150 ml) y el sólido de color blanco se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido. El compuesto en bruto se sometió a cromatografía usando un gradiente al 0-20% de acetato de etilo/hexanos para dar el producto (17 g, rendimiento del 83%) en forma de una mezcla de diastereómeros en una relación de aproximadamente 1:1. **^{31}P RMN (162 MHz, $CDCl_3$):** δ -2,05, -2,10; **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8,22 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,41-7,33(m, 4H), 7,26-7,18(m, 3H), 5,05-4,96(m, 1H), 4,14-4,05(m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22 (dd, J = 6,2 y 3,0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 407 (M-1)+.

Cristalización de éster isopropílico del ácido (S)-2-[(S)-(4-nitro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino]propiónico (109):



109

Se disolvió éster isopropílico del ácido (S)-2-[(4-Nitro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino]-propiónico (3,4 g) se disolvió en IPE (6 ml). A la solución anterior se le añadieron hexanos (1 ml) mientras se agitó con la mano hasta que la solución quedó turbia. Después, a la mezcla se le añadieron unas pocas gotas de IPE para conseguir una solución transparente. La mezcla se agitó suavemente a temperatura ambiente durante 20 h. Un sólido cristalino de color blanco y fino obtenido se filtró, se lavó con una mezcla 1:1 de IPE/hexanos y se secó para dar un sólido mullido de color blanco (820 mg, rendimiento del 24%) p.f. 52 (encoge) 62-66 (se funde). **^{31}P RMN (162 MHz, $CDCl_3$):** δ -2,05; **^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 8,22 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,41-7,33(m, 4H), 7,26-7,18(m, 3H), 5,05-4,96(m, 1H), 4,14-4,05(m, 1H), 3,93-3,88(m, 1H), 1,38(d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22 (dd, J = 6,2 y 3,0 Hz, 6H); **MS (ESI)** *m/z* 407 $(M-1)^+$. La estereoquímica de **109** se ha configurado por cristalografía de rayos X de cristal único, como se demuestra por la representación de ORTEP presentada a continuación (donde P = O se proyecta lejos del observador).

Cristalografía de Rayos X de 109

109, $C_{18}H_{21}N_2PO_7$, cristaliza en el grupo de espacio monoclínico $P2_1$, (ausencias sistémicas 0k0: k = impar) con a = 5,3312(4) Å, b = 15,3388(8) Å, c = 23,7807(13) Å, β = 92,891(3)º, V = 1942,2(2) Å^3, Z = 4, y d_{calc} = 1,397 g/cm^3. Los datos de intensidad de rayos X se recogieron en un detector de área Bruker APEXII CCD que emplea radiación Mo-Kα monocromado con grafito (λ = 0,71073 Å) a una temperatura de 100(1)K. La indexación preliminar se realizó a partir de una serie de treinta y seis marcos de rotación de 0,5º con exposiciones de 30 segundos. Se recibieron un total de 3608 marcos con un cristal a una distancia de detector de 70,00 mm, anchuras de rotación de 0,5º, y exposiciones de 20 segundos:

Tipo de barrido	2θ	ω	φ	χ	marcos
φ	-35,50	279,40	27,32	48,96	725
φ	24,50	22,31	35,56	69,08	692
φ	-13,00	321,68	247,79	69,08	95
φ	34,50	204,08	28,21	-92,80	293
φ	-30,50	310,60	214,10	54,21	361
φ	32,00	304,67	24,47	50,72	722
φ	-35,50	122,14	316,59	-78,84	720

Los marcos de rotación se integraron usando SAINT (Bruker (2009) SAINT. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, Estados Unidos) produciendo un listado de valores no promediados F^2 y $\sigma(F^2)$ que después se pasaron al paquete de programas SHELXTL (Bruker (2009) SHELXTL. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, Estados Unidos) para su procesamiento adicional y solución estructural en un ordenador Dell Pentium 4. Se midieron un total de 6909 reflexiones sobre los intervalos $1,58 \leq \theta \leq 25,09º$, $-6 \leq h \leq 6$, $-18 \leq k \leq 18$, $-28 \leq 1 \leq 28$ produciendo 6909 reflexiones únicas (Rint = 0,0581). Los datos de intensidad se corrigieron para los efectos Lorentz y de polarización y para la absorción usando SADABS (Sheldrick, G.M. (2007) SADABS. University of Gottingen, Alemania) (transmisión mínima y máxima 0,6093, 0,7452).

La estructura se resolvió mediante métodos directos (SHELXS-97 (Sheldrick, G.M. (2008) Acta Cryst. A64, 112-122)). El refinamiento fue por mínimos cuadrados de matriz completa basándose en F^2 usando SHELXL-97 (Sheldrick, G.M. (2008) Acta Cryst. A64, 112-122). Se usaron todas las reflexiones durante el refinamiento. El esquema de ponderación usado fue $w = 1/[\sigma^2(F_o^2)+ (0,0000P)^2 + 14,0738P]$, donde $P = (F_o^2+ 2F_c^2)/3$. Los átomos no-hidrógeno se refinaron anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno se refinaron usando un modelo de cabalgata. El refinamiento convergió a R1 = 0,0847 y wR2 = 0,1899 para 6173 reflexiones observadas para las que $F > 4\sigma(F)$ y R1 = 0,0963 y wR2 = 0,1963 y GOF = 1,119 para todas las 6909 reflexiones no cero únicas y 512 variables ($R1 = \sum||F_o| - |F_c||/\sum|F_o|$; $wR2 = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2/\sum w(F_o^2)^2]^{1/2}$; $GOF = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2/(n - p)]^{1/2}$; donde n = el número de reflexiones y p = el número de parámetros definidos). El Δ/σ máximo en el ciclo final de mínimos cuadrados fue 0,000 y los dos picos más prominentes en la Fourier de diferencia final fueron +0,402 y -0,559 e/Å^3.

La Tabla 1 enumera la información de celda, los parámetros de recolección de datos y los datos de refinamiento. Parámetros posicionales finales se dan en las Tablas 2 y 3. Las figuras 1A y 1B son representaciones de ORTEP ("ORTEP-II: A Fortran Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations". C.K. Johnson (1976) ORNL-5138) de las dos moléculas en la unidad asimétrica con un 30% de probabilidad de elipsoides térmicos visualizados.

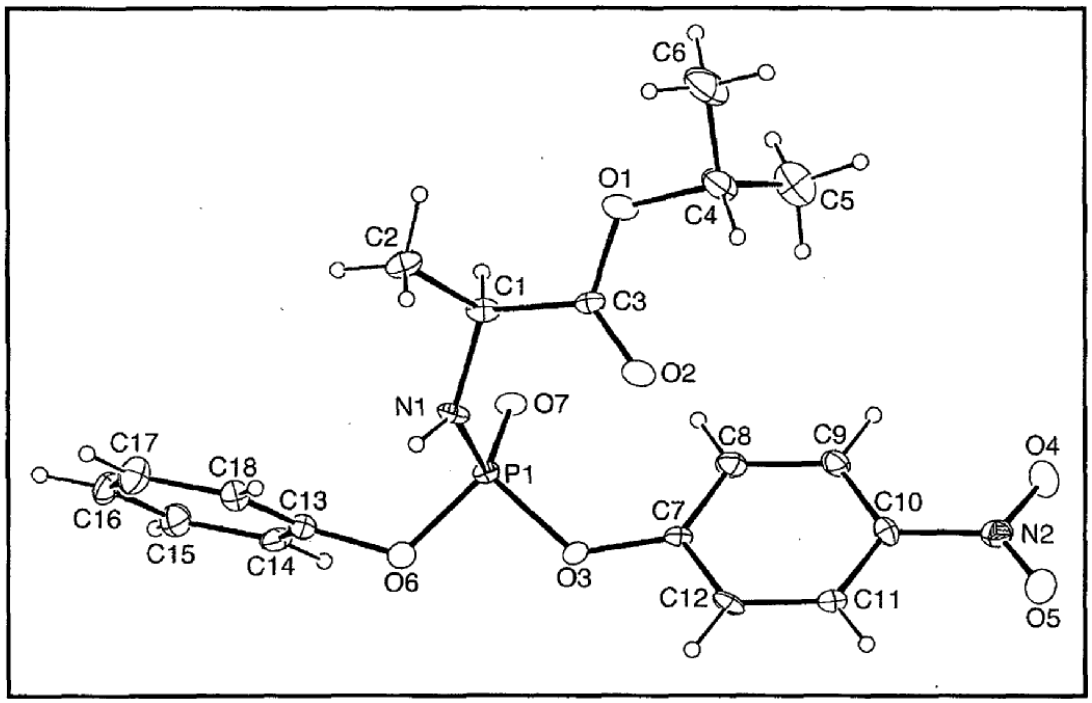


Figura 1A. Representación de ORTEP de la molécula Nº 1 **109** de la unidad asimétrica con un 30% de probabilidad de elipsoides térmicos.

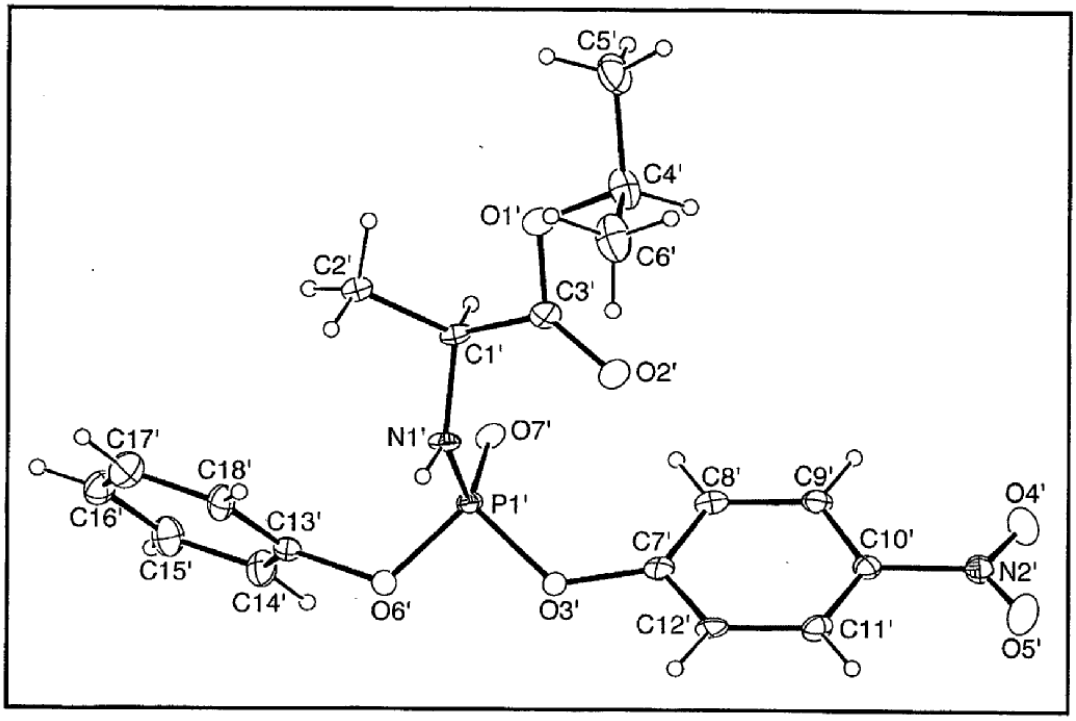
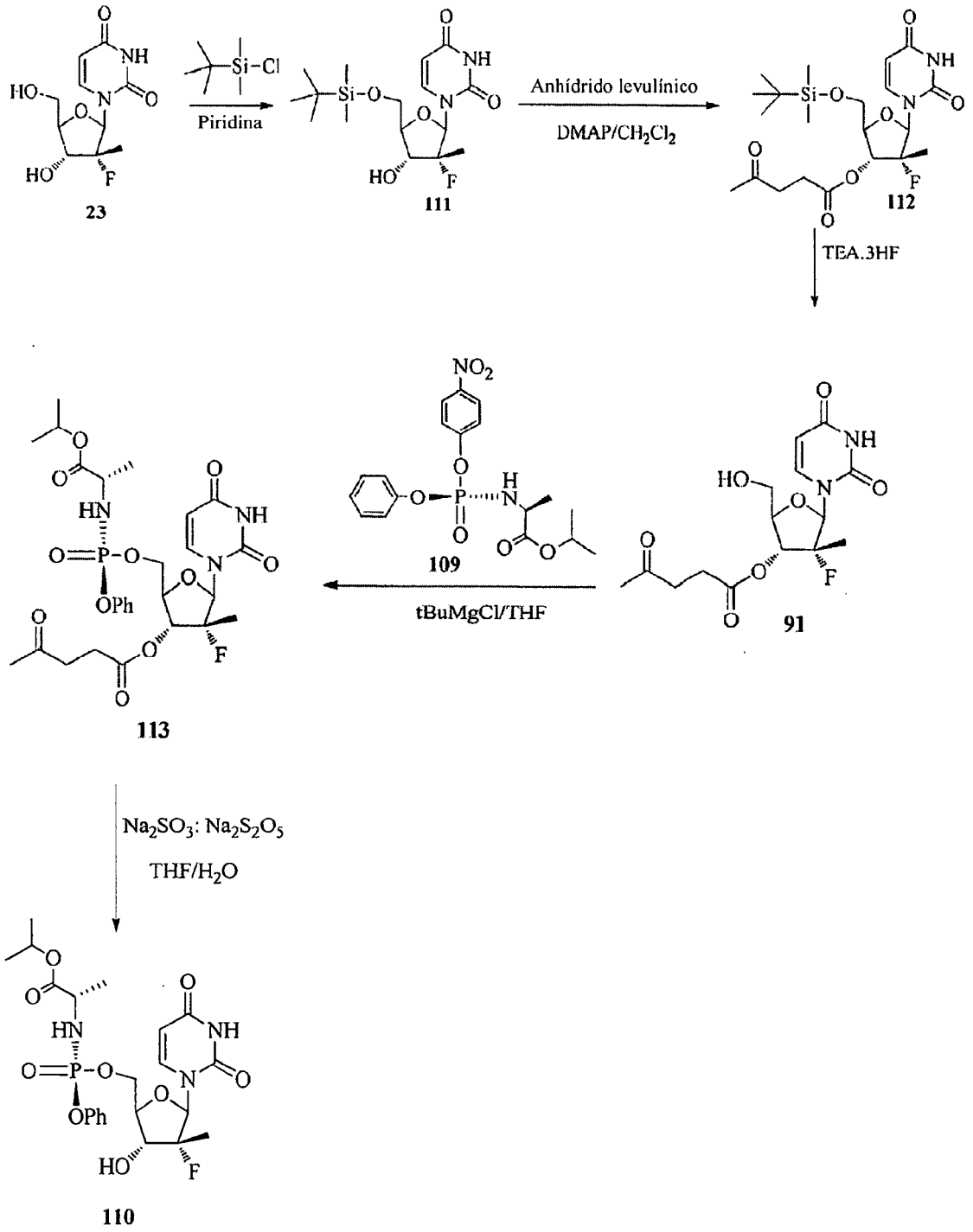


Figura 1B. Representación de ORTEP de la molécula Nº 2 **109** de la unidad asimétrica con un 30% de probabilidad de elipsoides térmicos.

Tabla 1. Resumen de la Determinación Estructural de 109

Fórmula Empírica	$C_{18}H_{21}N_2PO_7$
Peso de la fórmula	408,34
Temperatura	100(1) K
Longitud de Onda	0,71073 Å
Sistema Cristalino	monocíclico
Grupo Espacial	$P2_l$
Constantes celulares:	
a	5,3312(4) Å
b	15,3388(8) Å
c	23,7807(13) Å
β	92,891(3)º
Volumen	1942,2(2) $Å^3$
Z	4
Densidad (calculada)	1,397 Mg/m^3
Coeficiente de absorción	0,185 mm^{-1}
F(000)	856
Tamaño del Cristal	0,40 x 0,10 x 0,08 mm^3
Intervalo theta para la recolección de datos	1,58 a 25,09º
Intervalos de índice	$-6 \leq h \leq 6$, $-18 \leq k \leq 18$, $-28 \leq 1 \leq 28$
Reflexiones recogidas	6909
Reflexiones independientes	6909 [R(int) = 0,0581]
Totalidad a theta = 25,09º	99,6%
Corrección de absorción	Semi-empírica de equivalentes
Transmisión máx. y mín.	0,7452 y 0,6093
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F^2
Datos/restricciones/parámetros	6909/1/512
Bondad de ajuste en F^2	1,119
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0847, wR2 = 0,1899
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0963, wR2 = 0,1963
Parámetro estructural absoluto	0,1(2)
Pico y agujero dif. mayor	0,402 y -0,559 $e.Å^{-3}$

Ejemplo 4. Preparación de 110 con 91 en forma de un Intermedio Sintético.



a) Síntesis de 5'-O-terc-Butildimetilsilil-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C metiluridina (111):

A una solución agitada de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (23, 81,1 g, 312 mmol) en piridina seca (750 ml) se le añadió gota a gota una solución de TBDMSCl (103,19 g, 685,6 mmol) en piridina seca (500 ml) durante un periodo de 45 min a temperatura ambiente. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (85 ml) y se dejó en agitación durante 10 min, y después los disolventes se retiraron por destilación a presión reducida. A la masa de reacción se le añadió agua caliente (45 ºC) (1 l) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml), se lavó con agua (1 x 500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se retiró por destilación acetato de etilo y el residuo obtenido se co-evaporó con tolueno (2 x 500 ml) para dar 111 en bruto en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento = 116,9 g (cuantitativo).
^{1}H RMN: $CDCl_3$ (300 MHz): δ 0,1 (s,6H), 0,91 (s, 9H), 1,22 (d, 3H, J = 21 Hz), 2,50 (s, 2H), 3,75-4,05 (m,4H), 5,54 (d,

1H, J = 9 Hz), 5,73 (s, 1H), 6,0 (d, 1H, J = 18 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 9 Hz), 8,57 (s a, 1H), 11,1 (s, 1H).

b) Síntesis de 5'-O-(terc-Butildimetilsilil)-3'-O-levulinil-2'-desoxi-2'-fluoro 2'-C-metil-uridina (112):

A una solución agitada del nucleósido **111** (116,9 g, 312,1 mmol) en DCM (1 l) se le añadió DMAP (30,5 g, 249,7 mmol) y se dejó en agitación a TA durante 20 min. A la mezcla se le añadió una solución de anhídrido levulínico (133,6 g, 642,3 mmol) en DCM (200 ml) y se dejó en agitación durante 24 h. El análisis por TLC de la mezcla indicó la finalización de la reacción. Se añadió agua fría (500 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con una solución sat. de bicarbonato sódico (2 x 250 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se destiló a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Rendimiento en bruto: 197,6 g (135%). El material se usó tal cual para la siguiente etapa.
Datos de 112: ^{1}H RMN : $CDCl_3$ (300 MHz) δ 0,11 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,34 (d, 3H, J = 21 Hz), 2,22 (s, 3H), 2,6-2,89 (m, 4H), 3,72 (m, 1H), 4,01 (d, 1H, J = 12 Hz), 4,23 (d, 1H, J = 9 Hz), 5,33 (dd, 1H, J = 15 Hz), 5,73 (d, 1H, J = 6 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 15 Hz), 8,12 (d, 1H, J = 12 Hz), 8,72 (s a, 1H).

c) Síntesis de 3'-O-levulinil-2'-desoxi-2'-fluoro 2'-C-metil-uridina (91):

Se disolvió 112 en bruto (197,6 g, 312,1 mmol -asumido) en DCM (1 l) al que se le añadió TEA.3HF (50,3 g, 312,1 mmol) y se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por TLC de la mezcla indicó aproximadamente el 50% de la finalización de la reacción. Se añadió otro equivalente de TEA.3HF (50,3 g, 312,1 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 6 h. En este punto, el análisis por TLC indicó aproximadamente el 10% de material de partida sin reaccionar. Se añadieron 0,25 equiv. más de TEA.3HF (12,5 g, 78,0 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto de todos los extractos se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-2% en DCM) para dar 124,1 g de 3'-levulinato en forma de un sólido de espuma de color blanco (rendimiento purificado al 90% en tres etapas a partir de 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina).
Datos de 91: ^{1}H RMN: $CDCl_3$ (400 MHz) δ 1,55 (d, 3H, CH3, J = 20 Hz), 2,36 (s, 3H, CH3), 2,8-3,03 (m, 5H, CH2CH3), 3,91-3,96 (dd, 1H, CH''), 4,2-4,25 (m, 1H, CH'), 4,34 (dd, 1H, CH, J = 8 Hz), 5,25 (dd, 1H, J = 16 Hz), 5,93 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,20 (d, 1H, J = 8 Hz), 9,18 (s, 1H).

d) Síntesis estereoselectiva de éster (S)-isopropílico del ácido (S)-2-{[(1R,4R,5R)-5-(2,4-Dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-(R)-fluoro-3-(4-oxopentanoil)-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (113): (Sinónimo: 4-oxo-pentanoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-2-((((R)-(((S)-1-isopropoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)oxi)metil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo):

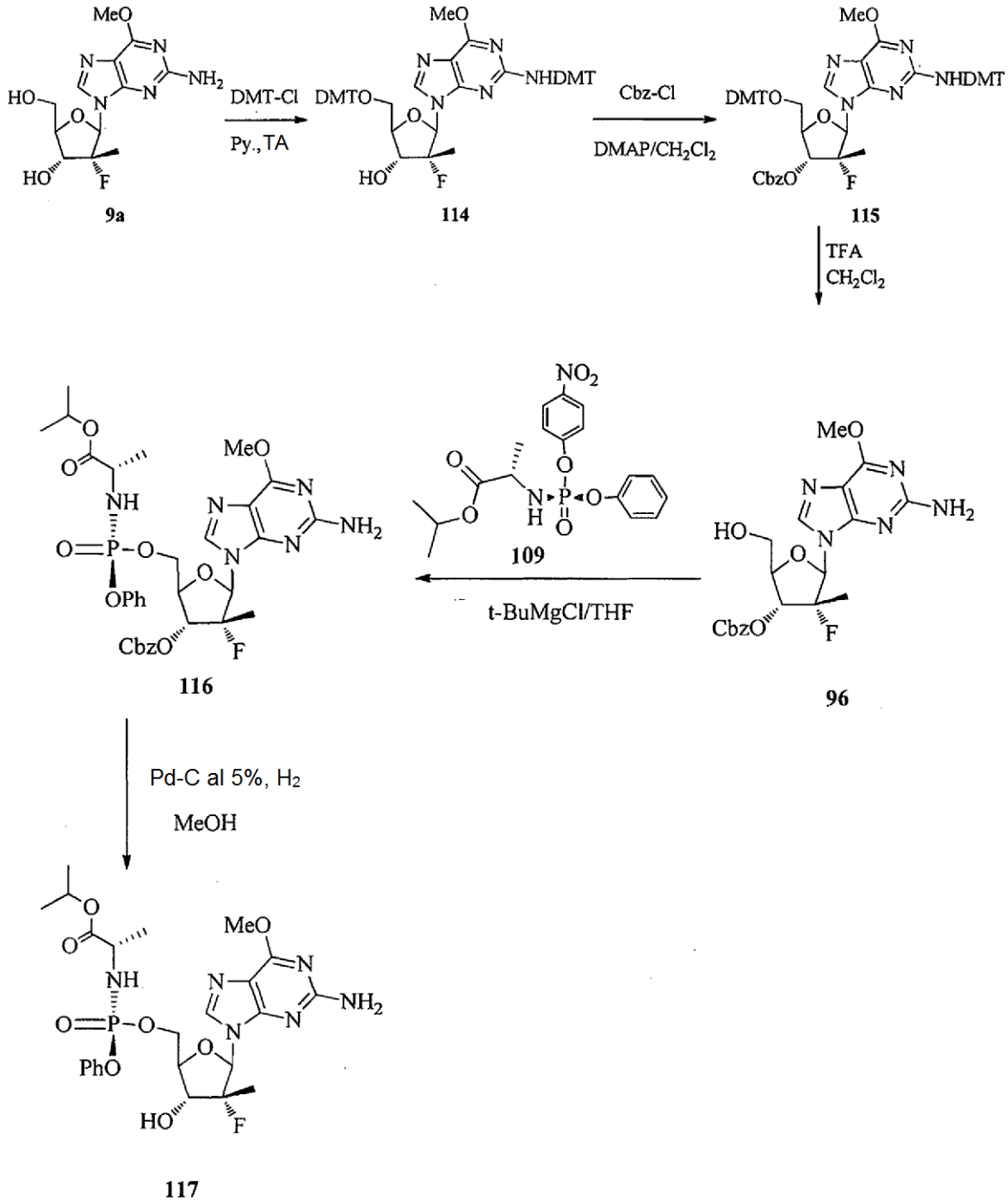
e)

A una solución del nucleósido (**91,** 1,00 mmol, 358 mg) en 5 ml de THF anhidro que se enfrió a 0 ºC se le añadió tBuMgCl (1,7 M en THF, 2 equiv.) y se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación durante media hora. A esta mezcla se le añadió el reactivo (pureza quiral de aprox. el 97%) éster isopropílico del ácido (S)-2-[(S)-(4-nitro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino]propiónico **(109)** (408 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv.) en un lote y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 16 h, quedó ~30% de material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl de 10 ml, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó a sequedad para dar una espuma de color amarillo pálido (500 mg). Ésta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 2-5% en cloruro de metileno para dar el producto en forma de una espuma de color blanco (275 mg) de una pureza quiral P de aproximadamente el 97% y material de partida sin reaccionar (162 mg). Basándose en el material de partida consumido, el rendimiento fue del 76%.
Datos de 113: ^{31}P RMN (162 MHz): 3,7 ppm; ^{1}H RMN (400 MHz): δ 1,22 (dd, 6H, J = 6,4 Hz), 1,37 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,63-2,9 (m, 4H), 4,0 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,2-4,33 (m, 1H), 4,57 (d, 1H, J = 8 Hz), 4,96-5,00 (sept., 1H), 5,2 (dd, 1H, J = 9 Hz), 5,42 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,19 (d, 1H, J = 18 Hz), 7,15-7,35 (m, 5H), 7,5 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,2 (s a, 1H).

e) Síntesis de éster (S)-isopropílico del ácido (S)-2-{[(1R,4R,5R)-5-(2,4-Dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (110)

Se preparó una solución de sulfito sódico añadiendo $Na_2S_2O_3$ (1,51 g) y $Na_2S_2O_5$ (0,57 g) en agua (25 ml). A una solución del levulinato (113, 250 mg, 0,40 mmol) en THF anhidro (2,5 ml) se le añadieron 1,0 ml de la solución de sulfito sódico. Ésta se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) se secó y se evaporó para dar de forma cuantitativa un producto sólido de color blanco con una pureza quiral P de aproximadamente el 97% que correspondió con las propiedades físicas y espectrales del 110 producido directamente a partir del nucleósido desprotegido.

Ejemplo 5. Preparación de 117 con 96 en forma de un Intermedio Sintético



a) Síntesis de (2R,3R,4R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-5-(2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)amino)-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-3-ol (114):

A una solución de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofurano-3-ol **(9a,** 4 g, 12,8 mmol) en piridina anhidra (100 ml) enfriada a 0 ºC se le añadió en porciones DMT-Cl en una atmósfera de nitrógeno. La solución de color pardo se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte del disolvente y se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml). La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y EtOAc (120 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (5 x 120 ml) y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se purificó a través de cromatografía en columna (AE al 20% en hexanos con respecto al AE al 80% en hexanos) para proporcionar 11,6 g del producto, **114,** en forma de un sólido de espuma de color blanco (rendimiento cuantitativo).

Datos de 114: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,94 (s, 1 H), 7,39-7,37 (m, 3 H), 7,26-7,14 (m, 17 H), 6,84-6,80 (m, 8 H), 5,58 (s, 1 H), 4,04 (a, 1 H), 3,71-3,70 (m, 14 H), 3,68 (m, 1 H), 3,48 (a, 2 H), 3,20 (d, 1 H), 0,88 (a, 3 H).

b) Síntesis de ((2R,3R,4R,5R)-2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-5-(2-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metil)amino)-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-3-il)carbonato de bencilo (115):

A una solución del nucleósido **114** (2,52 g, 2,75 mmol) en DCM anhidro (8 ml) se le añadió DMAP (1,01 g, 8,2 mmol) y la solución se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo-agua. A la mezcla se le añadió mediante una jeringa Cbz-Cl (0,77 g, 4,2 mmol) y dio como resultado una mezcla de reacción turbia. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se añadió $NaHCO_3$ sat. (10 ml). La mezcla se repartió en DCM y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un sólido de espuma de color blanco. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (EtOAc al 10-60% en hexanos) para proporcionar 2,74 g de producto, **115,** en forma de un sólido de espuma de color blanco (rendimiento, 95%).
Datos de 115: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,87 (s, 1 H), 7,41-7,16 (m, 24 H), 6,79-6,75 (m 8 H), 6,28 (s, 1 H), 5,65 (a, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,28 (d, 1 H), 3,79-3,71 (m, 15 H), 3,55-3,52 (m, 1 H), 3,39-3,36 (m, 1 H), 0,93 (a, 3 H).

c) Síntesis de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-il carbonato de bencilo (96):

Se añadió una solución al 1% en vol. de TFA en DCM (50 ml) a un matraz cargado con **115** (2,69 g, 2,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se completó. Se añadió $NaHCO_3$ sat. (20 ml) y la mezcla se repartió en agua y DCM. La capa orgánica se concentró y el residuo sólido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 2-PrOH al 0-5% en DCM) para proporcionar 1,01 g del producto, **96,** en forma de un sólido de espuma de color blanco (rendimiento del 88%).
Datos de 96: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,82 (s, 1 H), 7,39-7,33 (m, 5 H), 6,02 (d, 1 H, J = 19,2 Hz), 5,77 (dd, 1 H, J = 20,8, 8,8 Hz), 5,32-5,30 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 5,04 (s, 2 H), 4,34 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 4,15 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,85-3,79 (m, 1 H), 1,21 (d, 3 H, J = 22,8 Hz).

d) Síntesis de 2-(((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3-(((benciloxi)carbonil)oxi)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de S_P-(2S)-isopropilo (116):

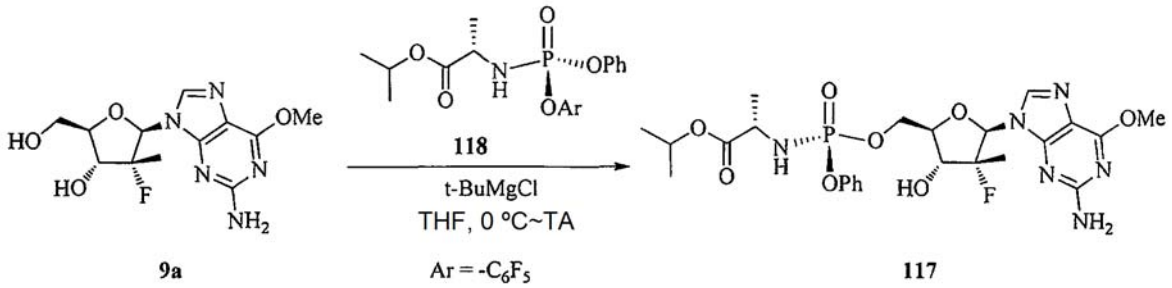
A una solución del nucleósido **96** (150 mg, 0,34 mmol) en 1,5 ml de THF anhidro se le añadió una solución de t-BuMgCl en THF (1,0 M, 0,41 ml) a 0 ºC. La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a la mezcla se le añadió mediante una jeringa gota a gota una solución del reactivo de fosforamidato (pureza quiral de aprox. el 95%) éster isopropílico del ácido (S)-2-[(S)-(4-nitrofenoxi)fenoxifosforilamino]propiónico **(109)** (162 mg, 0,4 mmol) en 1,5 ml de THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y quedó aprox. el 29% del material de partida. La reacción se interrumpió añadiendo NH_4Cl sat. (4 ml) y se añadieron 20 ml de EtOAc. Después de la separación, la capa orgánica se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. Después de la eliminación del disolvente, el residuo oleoso se comprobó por ^{1}H RMN y ^{31}P RMN. La relación de los dos isómeros fue de aprox. 12,5:1. El isómero principal, ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,73 (s, 1 H); ^{31}P RMN ($CDCl_3$): δ 4,02.

e) Síntesis de 2-(((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de S_P-(2S)-isopropilo (117):

A una solución de fosforamidato en bruto 116 en MeOH (2,5 ml) se le añadió Pd al 5% sobre carbón (40 mg). La atmósfera en el matraz se intercambió por hidrógeno dos veces. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite y el filtrado se concentró. El residuo en bruto se comprobó por ^{1}H RMN y ^{31}P RMN y la relación de los dos isómeros fue de aprox. 17:1 que favoreció al isómero S_P deseado (117) y también correspondió con el isómero S_P por cromatografía de capa fina. ^{31}P RMN (DMSO-d_6): δ 4,91.

Las siguientes realizaciones ejemplificadas se refieren a diversos reactivos de fosforamidato que tienen diferentes grupos salientes.

Ejemplo 6. Síntesis de éster isopropílico del ácido (S)-2-{(S)-[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico monohidrato (117) a través de 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo (118) y aislamiento por cromatografía y cristalización.



a) Preparación de éster isopropílico del ácido (S)-2-[(2,3,4,5,6-pentafluoro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino]propiónico y aislamiento de éster isopropílico del ácido (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-pentafluoro-fenoxi)-fenoxi-fosforilamino]propiónico (118) a través de resolución dinámica inducida por cristalización en una única extracción.

En un matraz de tres bocas seco de 1 l equipado con un termómetro de baja temperatura y un agitador mecánico se cargó fosforodicloridato de fenilo (25 g, 118,5 mmol). Se añadió diclorometano anhidro (125 ml) y la solución se enfrió a 0 ºC. La sal de éster de alanina (secada en estufa) (19,86 g, 1 equiv.) se añadió rápidamente en una atmósfera de N_2 mientras se agitaba. La solución se enfrió a aprox. -50 ºC (temperatura interna (en un baño de acetona/hielo seco en una atmósfera de N_2). Se añadió gota a gota una solución de trietilamina (25,2 g, 2,1 equiv.) en DCM (125 ml) mediante un embudo de adición durante 0,5 h a -50 ºC y la suspensión de color blanco resultante se agitó a aproximadamente -50 ºC durante 0,5 h. La mezcla se dejó calentar hasta 0 ºC durante 1,5 h y después se añadió mediante un embudo de adición una solución enfriada pre-mezclada de pentafluorofenol (21,82 g, 1 equiv.) y TEA (13,2 g, 1,1 equiv.) (precaución: se libera calor mientras se mezcla el pentafluorofenol y TEA) en 75 ml de DCM durante 0,5 h a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 4 h más.

La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner y el clorhidrato de trietilamina sólido recogido se aclaró con DCM (3 x 40 ml). El filtrado se comprobó por ^{31}P RMN (relación de aprox. 1,14:1 que favoreció al diastereómero S_P **(118)** - pico de campo abajo) y se dividió en dos partes de igual peso. Una de ellas se concentró a presión reducida. El residuo sólido de color blanco (31 g) se trituró en una mezcla de EtOAc y hexanos (150 ml, 20:80, v/v) a TA durante 17 h dejando tiempo para la resolución dinámica del diastereómero S_P menos soluble. La suspensión de color blanco se filtró y el sólido se aclaró con EtOAc al 20% en hexanos (2 x 25 ml). El sólido (22,58 g) se comprobó por ^{1}H RMN y ^{31}P RMN y éste contenía el producto en forma de un isómero contaminado con sal clorhidrato de trietilamina. El sólido se disolvió y se repartió en 310 ml de EtOAc y 100 ml de agua. Después de la separación de la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 80 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre $MgSO_4$. La solución se concentró a presión reducida y después se secó a alto vacío a TA a un peso constante para formar 17,36 g de producto en forma de un sólido de color blanco a partir de la mitad de la reacción. El rendimiento es del 64%. Las aguas madre de lo anterior se concentró para dar un residuo gomoso (7,89 g) que contenía los reactivos con una proporción de 1:1,2 (**118**/diastereómero R_P) basándose en ^{31}P RMN. (La estructura absoluta de **118** se confirmó por cristalografía de rayos X de cristal único).

b) Preparación de 117 a partir de 118 y 9a

En un matraz redondo de tres bocas seco de 250 ml se añadieron 5,06 g (16,15 mmol) del nucleósido de purina (9a). El sólido se suspendió en 40 ml de THF anhidro y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió gota a gota mediante una jeringa el reactivo de Grignard (solución 1 M en THF) y se formó una solución transparente. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos y se añadió mediante un embudo de adición una solución de **118** (8,32 g, 18,35 mmol) en 40 ml de THF durante 50 minutos. Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió añadiendo 20 ml de NH_4Cl sat. a 0 ºC. La mezcla se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. Se separaron dos capas y la fase acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua (60 ml), bicarbonato sódico sat. (2 x 60 ml), agua (60 ml) y salmuera (40 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un residuo sólido amorfo.

Al residuo en bruto se le añadieron 7 ml de acetato de etilo seguido de 26 ml de anisol. La mezcla se agitó hasta que se formó una solución. Se añadió agua (320 mg) y se añadieron 20 mg de semillas de cristal del producto **(117)**. La mezcla se enfrió a -5 ºC durante una noche. Se formó un sólido de color blanco y se recogió por filtración. El sólido se aclaró con una mezcla pre-enfriada de heptano y TBME (1:1, 3 x 2 ml) y pesó 3,3 g después del secado. Las aguas madre se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna (2-

propanol al 5-7% en DCM). El producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco amorfo (4,5 g).

Los sólidos a partir de lo anterior se combinaron (7,8 g) y se mezclaron con 7,7 ml de acetato de etilo. A la suspensión se le añadieron 31 ml de anisol y la mezcla se agitó hasta que se formó una solución uniforme. A la solución se le añadieron 160 mg de agua seguido de 20 mg de semillas de cristal del producto **(117).** La mezcla se agitó lentamente a temperatura ambiente y el sólido de color blanco precipitó. La mezcla se mantuvo a -5 ºC durante 2 horas y el sólido se recogió por filtración. El sólido se aclaró con una mezcla pre-enfriada de heptano y TBME (1:1, 4 x 5 ml) y se secó al vacío. El producto pesó 6,69 g (rendimiento del 69%).

Ejemplo 7. Síntesis de 117 por reacción con 118 y 9a y aislamiento sólo por cristalización.

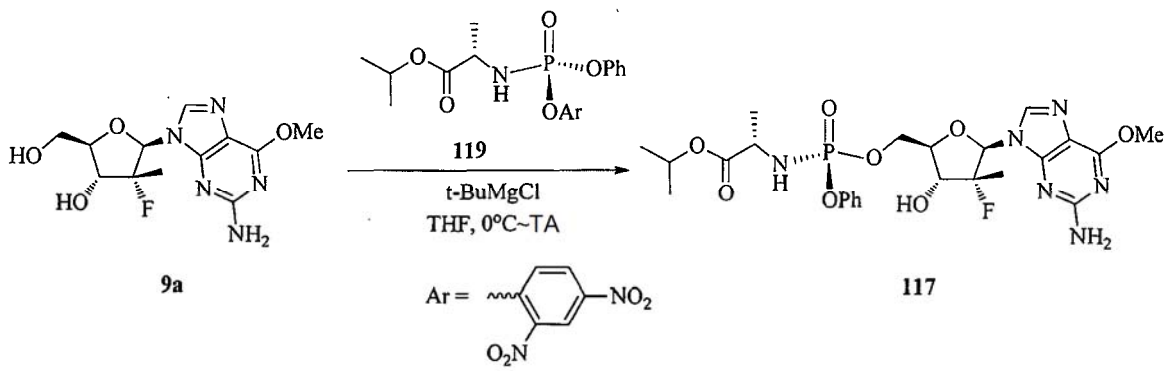
En un matraz redondo de tres bocas seco de 250 ml se cargaron 5 g (15,96 mmol) del nucleósido (9a) y 40 ml de THF anhidro. La suspensión se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadieron mediante una jeringa 20 ml del reactivo de Grignard (solución 1 M en THF, 20 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción transparente se agitó a 0 ºC durante media hora y después se añadió una solución del reactivo de fósforo (118) en 40 ml de THF mediante un embudo de adición en 2 horas. La reacción se dejó calentar hasta una temperatura ambiente lentamente y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadieron 50 ml de HCl 1 N diluido. La mayor parte del THF se retiró a presión reducida y la mezcla se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua (60 ml), bicarbonato sódico sat. (2 x 50 ml), carbonato sódico al 5% (70 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un residuo sólido amorfo.

El residuo en bruto se disolvió en 41 ml de anisol a temperatura ambiente. A la solución se le añadieron 24 ml de xilenos seguido de 410 mg de agua. La mezcla se agitó lentamente a temperatura ambiente y se añadieron semillas de cristal de 117 (10 mg). Precipitó un sólido de color blanco y la mezcla se mantuvo a -5 ºC durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración y se aclaró con una mezcla preenfriada de heptano y TBME (1:1, 3 x 2 ml). El sólido pesó 5,83 g después del secado. Las aguas madre se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en 7,2 ml de anisol y se añadieron 10,7 ml de xilenos. A la solución se le añadieron 178 mg de agua y se añadieron 5 mg de semillas de cristal de **117**. La mezcla se agitó lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Se formó un sólido de color blando y se recogió por filtración. El sólido se aclaró con una mezcla preenfriada de heptano y HBME (1:1, 3 x 1 ml) y pesó 1,17 g.

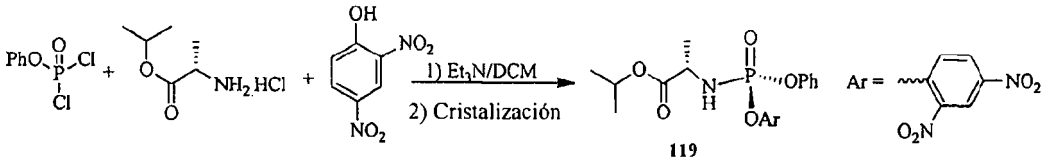
Los sólidos que se han obtenido anteriormente se combinaron (7,0 g) y se añadieron 7 ml de acetato de etilo. Después de la adición de 27 ml de anisol, se formó una solución transparente. A la solución se le añadieron 200 mg de agua y después se añadieron 5 mg de semillas de cristal de **117.** La mezcla se agitó a temperatura ambiente y precipitó un sólido de color blanco. La mezcla se mantuvo a -5 ºC durante una noche. El sólido cristalino se recogió por filtración y se aclaró con una mezcla preenfriada de heptano y TBME (1:1, 3 x 5 ml). El producto resultante **(117)** pesó 5,66 g con una pureza del 98,3% por HPLC.

El sólido anterior se purificó de nuevo a través de cristalización en una combinación de 5,6 ml de acetato de etilo y 22,6 ml de anisol. Después de la filtración y el secado, se obtuvieron 4,48 g (47%) de producto y la pureza fue del 99,18% por HPLC. Las propiedades espectrales (^{1}H y ^{31}P RMN, MS) y físicas (retención por HPLC, punto de fusión y aspecto) correspondieron con una muestra auténtica.

Ejemplo 8. Síntesis de éster isopropílico del ácido (S)-2-{(S)-[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (117) a través de 2-(((S)-(2,4-dinitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo (119)



a) Preparación de la mezcla diastereomérica de 2-(((2,4-dinitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo y aislamiento del isómero individual 2-(((S)-(2,4-dinitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo (119) por cristalización



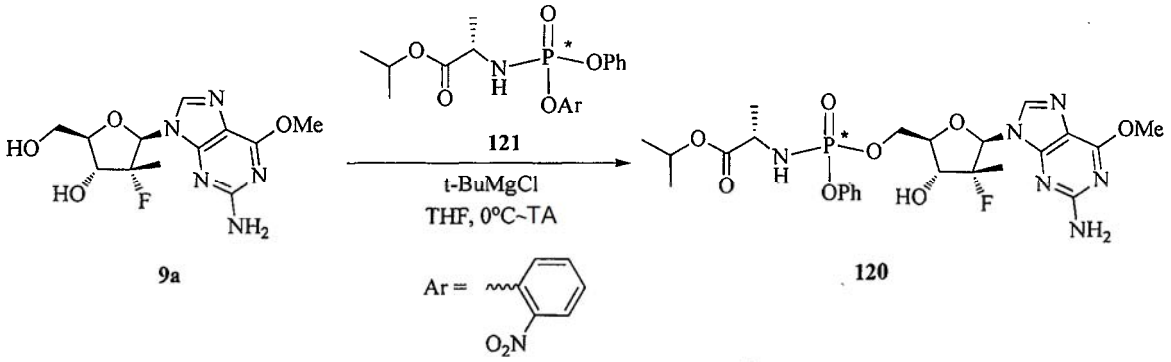
Se disolvió fosforodicloridato de fenilo (10,0 g, 47,4 mmol) en 60 ml de DCM seco y posteriormente se enfrió a -78 ºC. Se añadió lentamente una solución premezclada de 2,4-dinitrofenol (8,72 g, 47,4 mmol) y trietilamina (7,27 ml, 52,1 mmol) en 20 ml de DCM a -78 ºC durante un periodo de 30 min. La reacción se llevó a 0 ºC y se agitó durante 2,5 h a esta temperatura antes de añadir éster isopropílico de (L)-alanina (7,95 g, 47,4 mmol) en forma de un sólido en un extracto. Después, la agitación durante 40 min a 0 ºC se siguió de la adición de más cantidad de trietilamina (13,9 ml, 99,54 mmol) y agitación adicional durante 3 h a 0 ºC o hasta que se determinó completa por TLC (acetato de etilo/hexano = 1/3). Posteriormente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió de nuevo en MTBE (100 ml), los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad para dar un jarabe de color amarillo. La RMN de la muestra en bruto indicó la mezcla de 2 isómeros en la relación de 1:1. Se añadió una mezcla de EtOAc:Hexanos (1:1) (50 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 15 h. El sólido de color blanco formado de este modo se retiró por filtración, se aclaró con EtOAc:Hexanos (1:1) (20 ml) y se secó al vacío para dar 6,0 g (28%) de **119,** un isómero individual.

Datos de 119: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8,82-8,81 (m, 1 H), 8,43-8,40 (m, 1 H), 7,89-7,86 (m, 1 H), 7,36-7,32 (m, 2 H), 7,23-7,19 (m, 3 H), 4,96 (hepta, 1 H), 4,19-4,08 (m, 2 H), 1,42 (d, 3 H), 1,20 (d, 6 H). ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ: -1,82.

b) Preparación de 117 a partir de 119 y 9a

En un matraz de fondo redondo seco de 50 ml se añadieron 80 mg (0,255 mmol) de **9a** y 1 ml de THF anhidro. La suspensión se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadieron 0,33 ml de reactivo de Grignard mediante una jeringa en una atmósfera de nitrógeno. Se formó una solución transparente y se agitó a 0 ºC durante media hora. Se añadió mediante una jeringa una solución de **119** (133 mg, 0,294 mmol) en 1,5 ml de THF. La mezcla de reacción transparente de color naranja se comprobó por TLC en 20 minutos a 0 ºC y la reacción estaba casi completa. Se formó un producto, así como el subproducto 3',5'-bisfosforamidato. La reacción se interrumpió añadiendo NH_4Cl sat. después de una hora y media. La mezcla se diluyó con 20 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), bicarbonato sódico sat. (2 x 40 ml), carbonato sódico sat. (40 ml), agua (40 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica de color amarillo claro se secó sobre sulfato sódico. La solución se concentró a presión reducida y un residuo sólido amorfo resultante se purificó a través de cromatografía en columna. El subproducto bis-fosforamidato se eluyó en metanol al 1% en DCM en forma de un sólido espumoso (32,4 mg) y 117 se eluyó en metanol al 3% en DCM (74 mg, 0,127 mmol, 49,6%).

Ejemplo 9. Síntesis de mezcla diastereomérica de éster isopropílico del ácido (S)-2-{[(1R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (120) a través de 2-(((2-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo (121)



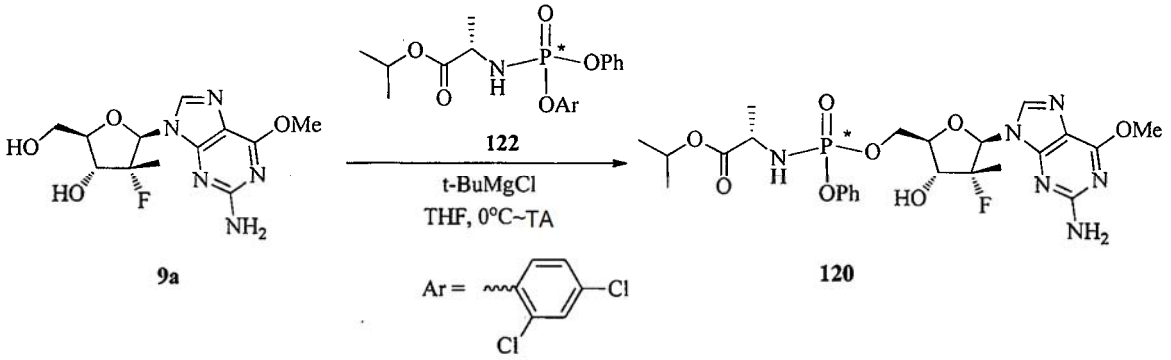
a) Preparación de 121

A una solución de fosforodicloridato de fenilo (30 g, 142,2 mmol) en diclorometano (150 ml) a -70 ºC en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una mezcla preparada previamente de *o*-Nitro fenol (19,76 g, 142,2 mmol) y trietilamina (19,8 ml, 142,2 mmol) en diclorometano (150 ml) a través de un embudo de adición durante 1 h a la temperatura anterior. La agitación se continuó durante 2 h más y se llevó lentamente a 0 ºC. Se añadió sal clorhidrato de éster isopropílico de L-alanina (26,2 g, 156,3 mmol) en forma de un sólido y después seguido de trietilamina (43,7 ml, 313,4 mmol) en diclorometano (150 ml) gota a gota a 0 ºC durante 20 min, y la masa de reacción continuó en agitación a la misma temperatura durante una hora más. La mezcla de reacción se filtró y se concentró y se purificó finalmente por cromatografía en columna (EtOAc al 20%/hexanos) sobre un gel de sílice para producir **121** en forma de una mezcla diastereomérica (14,4 g, 25%).
Datos 121: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7,94-7,90 (m, 1 H), 7,67-7,63 (m, 1 H), 7,57-7,54 (m, 1 H), 7,33-7,26 (m, 3 H), 7,23-7,14 (m, 3 H), 5,04-4,89 (m, 1 H), 4,21-4,04 (m, 2 H), 1,38 (d, 3 H, isómero I), 1,33 (d, 3 H, isómero II), 1,23-1,17 (m, 6 H). ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ: -1,55 (isómero I), -1,76 (isómero II).

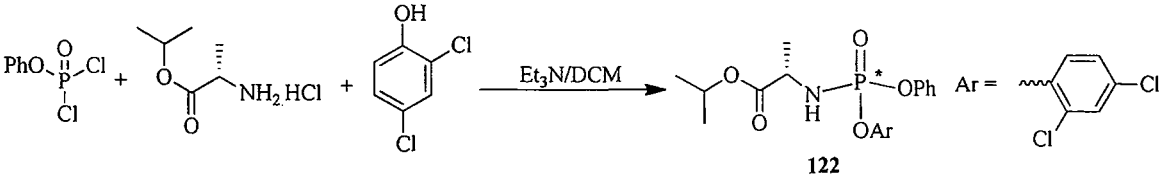
b) Preparación de 120 a partir de 121 y 9a

En un matraz de fondo redondo seco de 50 ml se le añadieron 80 mg (0,255 mmol) de **9a** y 1 ml de tetrahidrofurano anhidro. La suspensión se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió mediante una jeringa una solución de reactivo de Grignard (1 M en THF, 0,32 mmol). La solución transparente formada de este modo se agitó a 0 ºC durante media hora y después se añadió gota a gota una solución de **121** (120 mg, 0,296 mmol, mezcla de isómeros) en 1 ml de THF a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas y se inactivo mediante la adición de HCl 1 N diluido. Después del tratamiento acuoso habitual, el residuo en bruto se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 3% en DCM) para proporcionar 33,9 mg (0,058 mmol, 22,8%) de **120** en forma de una mezcla 1:1 de dos isómeros.

Ejemplo 10. Síntesis de una mezcla diastereomérica de éster isopropílico del ácido (S)-2-{[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxil-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (120) a través de la mezcla diastereomérica de 2-(((2,4-diclorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo (122)



a) Preparación de la mezcla diastereomérica 2-(((2,4-diclorofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo (122)



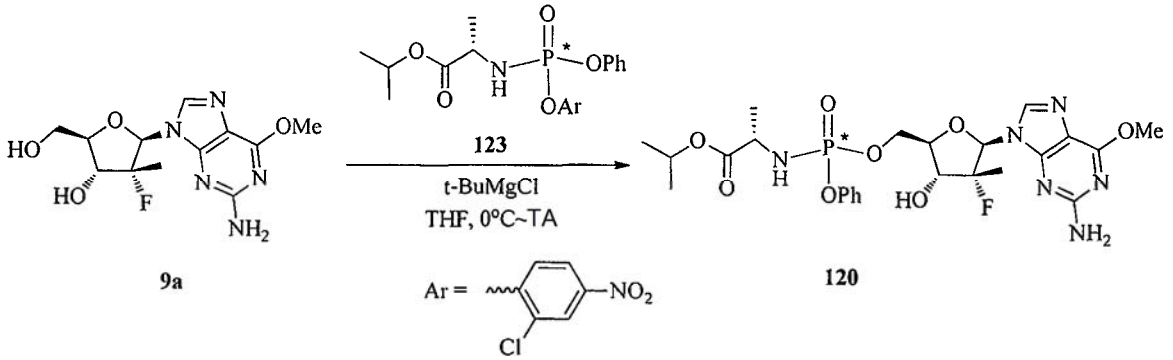
Se disolvió fosforodicloridato de fenilo (10,0 g, 47,4 mmol) en 60 ml de DCM seco y posteriormente se enfrió a -78 ºC. La adición lenta de una mezcla preformada de 2,4-diclorofenol (7,73 g, 47,4 mmol) y trietilamina (7,27 ml, 52,1 mmol) en 20 ml de DCM se siguió de la agitación a la temperatura anterior durante 30 min. La reacción se llevó a 0 ºC y se agitó durante 2,5 h a esta temperatura antes de añadir éster isopropílico de (L)-alanina (7,95 g, 47,4 mmol) en forma de un sólido en un extracto. Después, la agitación durante 40 min a 0 ºC se siguió de la adición de más trietilamina (13,9 ml, 99,54 mmol) y agitación adicional durante 3 h a 0 ºC o hasta que se determinó completa por TLC (acetato de etilo/hexano = 1/3). Posteriormente, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y finalmente se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo en hexano) sobre gel de sílice para producir el producto **122** (mezcla de dos isómeros) con un rendimiento del 66% (13,6 g) en forma de un aceite incoloro viscoso.

Datos de 122: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7,47-7,44 (m, 1 H), 7,42-7,39 (m, 1, H), 7,35-7,30 (m, 2 H), 7,24-7,15 (m, 3 H), 5,05-4,94 (m, 1 H), 4,19-4,08 (m, 1 H), 3,96-3,89 (m, 1, H), 1,41-1,3 (m, 1 H), 1,24-1,19 (m, 6 H). ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ: -1,52 (un isómero), -1,54 (el otro isómero).

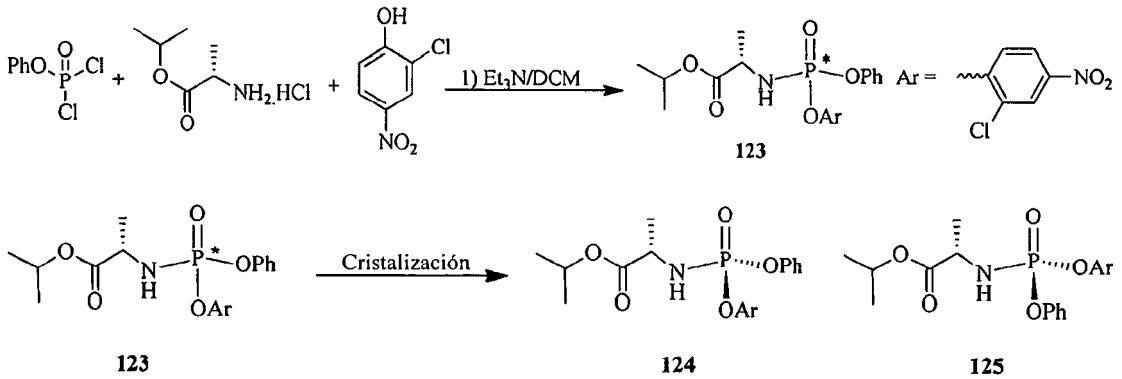
b) Preparación de una Mezcla Diastereomérica de 120 a partir de 122 y 9a

En un matraz de fondo redondo seco de 50 ml se añadieron 181 mg (0,58 mmol) de **9a** y 1,5 ml de THF anhidro. La suspensión se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió mediante una jeringa gota a gota el reactivo de Grignard (solución 1 M en THF, 0,72 mmol) durante 5 minutos a 0 ºC. La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante media hora antes de añadir una solución de **122** (276 mg, 0,66 mmol) en 1,5 ml de THF durante 10 minutos. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. La reacción no se completó y se consumió menos de la mitad del material de partida. La reacción se interrumpió después de tres días más añadiendo NH_4Cl sat. (5 ml). La mezcla se diluyó con 20 ml de acetato de etilo. Después del tratamiento, el residuo se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, 2-propanol al 4% en DCM) para proporcionar 63,1 mg (0,108 mmol, 19%) de **120** en forma de una mezcla de dos diastereómeros. De la columna se recuperaron 29,6 mg (0,094 mmol) del nucleósido de partida.

Ejemplo 11. Síntesis de la mezcla diastereomérica éster isopropílico del ácido (S)-2-{[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (120) a través de 2-(((2-cloro-4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo (123)



a) Preparación de 123 y aislamiento de (124, diastereómero S_P) y 125 (diastereómero R_P)



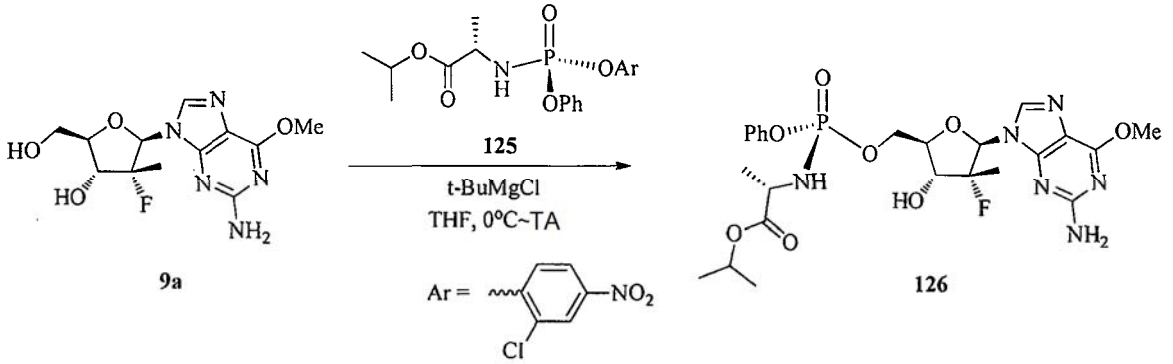
Se disolvió fosforodicloridato de fenilo (10,0 g, 47,3 mmol) en 50 ml de DCM seco y posteriormente se enfrió a 0 ºC. Después de la adición de la sal HCl de éster isopropílico de (L)-alanina sólido (7,94 g, 47,3 mmol), la mezcla de reacción se enfrió a -70 ºC y después se trató con trietilamina (13,8 ml, 94,6 mmol) disuelta en 50 ml de DCM seco. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a esta temperatura antes de dejarse calentar a 0 ºC. Posteriormente, se añadió una solución formada previamente de 2-cloro-4-nitrofenol (8,2 g, 47,3 mmol) y trietilamina (6,6 ml, 47,3 mmol) disuelta en 20 ml de DCM seco durante 5-10 min y la agitación continuó durante 2 h más. La solución se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en 50 ml de TBME y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La filtración posterior eliminó más clorhidrato de trietilamina y produjo un filtrado que se separó de nuevo de su disolvente a presión reducida. La cromatografía en columna (diclorometano) produjo el producto deseado (12,2 g, 27,6 mmol) en forma de un sólido. El producto se recristalizó usando EtOAc/hexano (2:3) dos veces para aislar **125** (5,2 g, rendimiento del 25%) y tras la refrigeración de las aguas madre a -5 ºC se obtuvo **124** (1,5 g, rendimiento del 7%).

Datos de 124: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8,33 (m, 1 H), 8,13-8,10 (m, 1 H), 7,73-7,71 (m, 1 H), 7,36-7,33 (m, 2 H), 7,25-7,18 (m, 3 H), 5,00 (hepta, 1 H), 4,19-4,10 (m, 1 H), 4,02-3,97 (m, 1 H), 1,43 (d, 3 H), 1,23-1,21 (m, 6 H). ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ: -1,97.
Datos de 125: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8,32-8,31 (m, 1H), 8,13-8,10 (m, 1 H), 7,73-7,71 (m, 1 H), 7,38-7,34 (m, 2 H), 7,28-7,19 (m, 3 H), 5,02 (hepta, 1 H), 4,21-4,11 (m, 1 H), 4,01-3,95 (m, 1 H), 1,40 (d, 3 H), 1,25-1,22 (m, 6 H). ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ: -2,02.

b) Preparación de 120 a partir de 123 y 9a

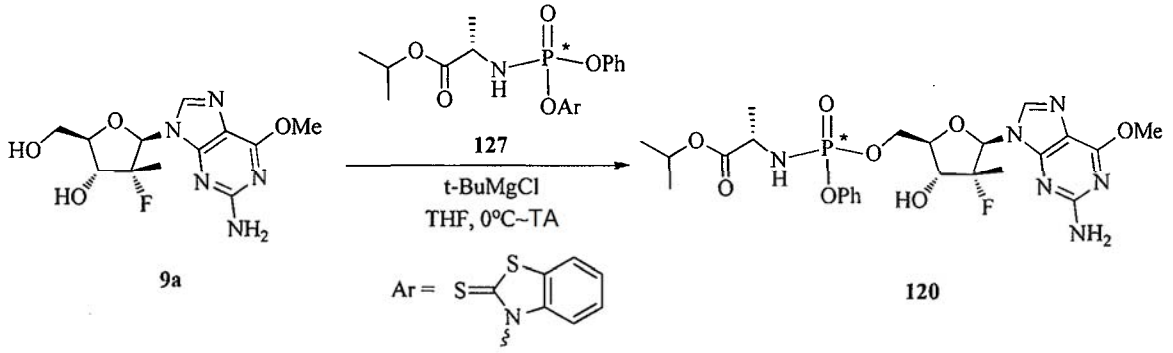
En un matraz de fondo redondo seco de 50 ml se añadieron 181 mg (0,58 mmol) de 9a y 1,5 ml de THF anhidro. La suspensión se enfrió en un baño de hielo-agua en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió mediante una jeringa el reactivo de Grignard (solución 1 M en THF, 0,72 mmol) y se formó una solución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante media hora y después se enfrió a 0 ºC de nuevo. Se añadió una solución de 123 (292 mg, 0,66 mmol) en 1,5 ml de THF mediante una jeringa durante 10 minutos a 0 ºC. La solución de reacción de color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche (19 h) y la reacción estaba casi completa como se comprobó por TLC. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl sat. (5 ml) y se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. Dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 20 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), bicarbonato sódico sat. (2 x 30 ml), carbonato sódico al 5% (30 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar un residuo sólido de color amarillo. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 3% en DCM) para proporcionar 279 mg (0,48 mmol, 83%) de **120.**

Ejemplo 12. Síntesis de éster isopropílico del ácido (S)-2-{(R)-[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (126) a través de 2-(((R)-(2-cloro-4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo (125) y 9a



En un matraz de fondo redondo seco de 50 ml se cargaron 70 mg (0,223 mmol) de **9a** y 1 ml de THF anhidro. El matraz se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota el reactivo de Grignard (solución 1 M en THF, 0,32 ml) a 0 ºC. Después de agitar a 0 ºC durante media hora, se añadió mediante una jeringa una solución del (125) (129 mg, 0,29 mmol) en 1 ml de THF. Se formó una solución de color pardo transparente y se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de durante una noche (19 h) a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió añadiendo 1 N de HCl diluido a 0 ºC. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). Después de la separación de dos capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml), bicarbonato sódico sat. (3 x 15 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secó sobre sulfato sódico. Después de la concentración, el residuo sólido se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 3% en DCM) para proporcionar 100 mg (0,17 mmol, 77%) de **126** en forma de un sólido de color blanco y un isómero individual.

Ejemplo 13. Síntesis de una mezcla diastereomérica de éster isopropílico del ácido (S)-2-{[(1R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-4-(R)-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (120) a través de una mezcla diastereomérica de 2-((fenoxi(2-tioxobenzo[d]tiazol-3(2H)-il)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo (127).



a) Preparación de 127

Se disolvió fosforodicloridato de fenilo (6,37 g, 30,19 mmol) en 40 ml de DCM seco y posteriormente se enfrió a 0 ºC. Después de la adición de éster isopropílico de (L)-alanina sólido (5,06 g, 30,19 mmol), la mezcla de reacción se enfrió a -78 ºC y después se trató con trietilamina (8,84 ml, 63,3 mmol) disuelta en 20 ml de DCM seco. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a esta temperatura antes de dejarse calentar a 0 ºC. Posteriormente, se añadió una solución formada previamente de benzo[d]tiazol-2(3H)-tiona (5,05 g, 30,19 mmol) y trietilamina (4,63 ml, 33,21 mmol) disuelta en 20 ml de DCM seco durante 5-10 min, después de lo cual la mezcla se dejó calentar a TA durante una noche. Después, la mezcla turbia se enfrió de nuevo a 0 ºC y se filtró para retirar todos los sólidos. El filtrado se destiló de todo el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en 50 ml de TBME y se agitó durante 1 h a TA. La filtración posterior eliminó más clorhidrato de trietilamina y produjo un filtrado que se separó de nuevo de su disolvente a presión reducida. La cromatografía en columna (DCM) produjo **127** (3:1, isómero I/isómero II) con un rendimiento al 15% (1,97 g) en forma de un aceite viscoso.
Datos de 127: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8,63-8,59 (m, 1 H), 7,37-7,27 (m, 7 H), 7,18-7,14 (m, 1 H), 6,05-5,97 (m, 1 H), 5,04 (hepta, 1 H, isómero II), 4,91 (hepta, 1 H, isómero I), 4,37-4,24 (m, 1 H), 1,45-1,42 (d, 3 H, isómero I), 1,41-1,39 (d, 3 H, isómero II), 1,26-1,22 (m, 6 H), 1,09-1,02 (m, 6 H). ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 121 MHz) δ: - 0,43 (isómero I), -1,29 (isómero II).

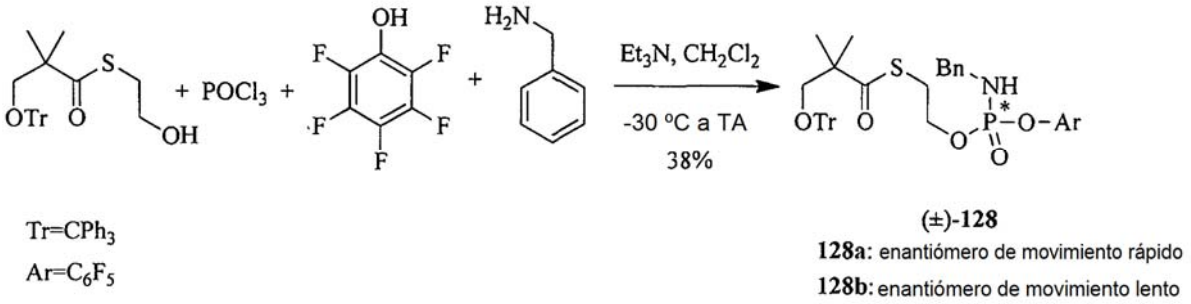
b) **Preparación de 120 a partir de 127 y 9a**

En un matraz de fondo redondo seco se añadieron 120 mg (0,38 mmol) de **9a** y 1,5 ml de THF anhidro. La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadieron gota a gota 0,5 ml de reactivo de Grignard (0,5 mmol). La solución transparente se agitó a 0 ºC durante media hora. Se añadió una solución de **127** (197 mg, 0,45 mmol) en 1,5 ml de THF mediante una jeringa. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una noche (19 h). El análisis por TLC mostró que la reacción no estaba completa y se encontró producto junto con el subproducto de bis-fosforamidato. La reacción se interrumpió mediante la adición de 1 N de HCl diluido a 0 ºC y la mezcla se diluyó con 20 ml de acetato de etilo. Después del tratamiento, como se ha indicado anteriormente, se obtuvo un residuo oleoso y se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 3% en DCM) para proporcionar 78,6 mg (0,13 mmol, 35%) de **120.** De la columna se aislaron 36,4 mg de subproducto de bis-fosforamidato.

Basándose en los resultados en las reacciones para la preparación de los compuestos **117, 120** y **126,** se observó una correlación inesperada entre un pKa inferior del grupo saliente y un aumento de la reactividad. El aumento de la reactividad fue deseable en el sentido de que permitió completar la reacción en un periodo de tiempo menor y normalmente con un mayor rendimiento, pero una reactividad muy alta también condujo a una menor discriminación de sustitución en el 5'-hidroxilo deseado frente a la reacción continuada con el 3'-hidroxilo. Para lo sustratos que no contienen un grupo hidroxilo secundario competente o un hidroxilo secundario protegido, esto no será motivo de preocupación.

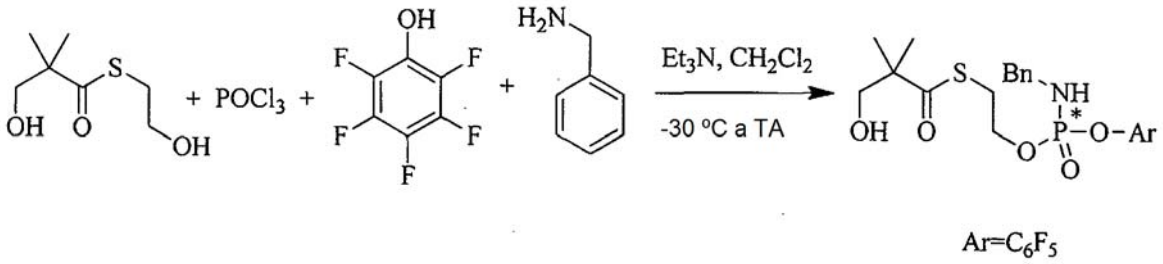
Aunque este método de síntesis de fosforamidato quiral se desarrollo principalmente para los compuestos de nucleótido Pharmasset, **110** y **117,** tiene una utilidad más amplia. La metodología puede usarse para reaccionar con cualquier hidroxilo primario o secundario para formar fosforamidatos quirales. Los ejemplos que se indican a continuación lo demuestran.

Ejemplo 14. Síntesis de S-(2-(((bencilamino)(perfluorofenoxi)fosforil)oxi)etil)2,2-dimetil-3-(tritiloxi)-propanotioato racémico (128):



A una solución agitada de $POCl_3$ (0,72 ml, 7,85 mmol) en diclorometano (24 ml) se le añadió una solución de 2,2-dimetil-3-(tritiloxi)propanotioato de S-(2-hidroxietilo) ((±)-**128,** 3,3 g, 7,85 mmol) y trietilamina en diclorometano (16 ml) a -30 ºC, durante un periodo de 35 min. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se añadió una solución de pentafluorofenol (1,44 g, 7,85 mmol) y trietilamina en diclorometano (16 ml) durante un periodo de 30 min a -30 ºC. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a -30 ºC y después se añadió una solución de bencilamina ($BnNH_2$, 0,86 ml, 7,85 mmol) y trietilamina durante un periodo de 5 min. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y se dejó calentar lentamente a 0 ºC durante un periodo de 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en acetato de etilo (50 ml). Los sólidos de color blanco se filtraron, se lavaron con acetato de etilo (10 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de EtOAc al 0-30%/hexanos para dar el producto racémico puro (128) en forma de un jarabe incoloro (2,25 g, rendimiento 38%).
Datos 128: **^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz):** δ 7,42-7,39 (m, 6H), 7,31-7,28 (m, 10H), 7,23-7,19 (m, 4H), 4,26 (dd, J = 14,8, 6,8 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 10,4, 6,8 Hz, 2H), 3,28-3,19 (m, 3H), 3,16 (s, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). **^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz):** δ 5,11 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustado a 0 ppm)

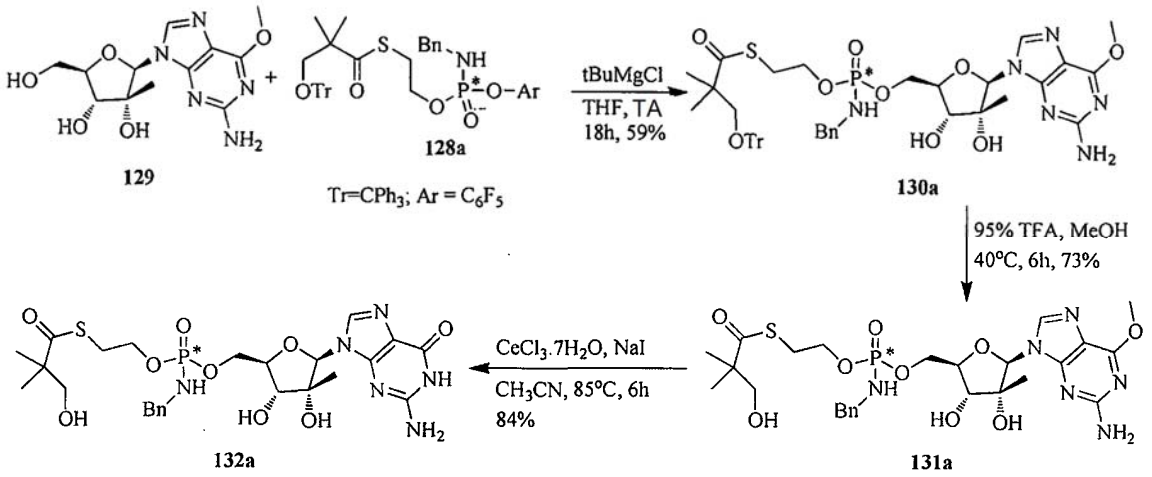
En el Ejemplo 14, el 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanotioato de S-(2-hidroxietilo) se protege con un grupo protector de tritilo (-CPh_3). Se contempla que la reacción puede realizarse sin un grupo protector, como se muestra en la siguiente ecuación.



Ejemplo 15. Separación de los enantiómeros de S-(2-(((bencilamino)(perfluorofenoxi)fosforil)oxi)etil)2,2-dimetil-3-(tritiloxi)-propanotioato por SFC

Se sometieron 1,9 g de (±)-**128** a SFC usando una columna ChiralPak AS-H (2 x 15 cm) y se eluyó con 8:2 de isopropanol:etanol al 45% en dióxido de carbono a 100 bar con un caudal de 70 ml/min (UV: 220 nm). Se usó una carga de inyección de 1,75 ml de muestra a una concentración de 16 mg/ml en isopropanol. Los dos enantiómeros se recogieron por separado y las fracciones apropiadas de las realizaciones múltiples se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 870 mg (100% de e.e.) del enantiómero de movimiento rápido y 430 mg (98,3% de e.e.) del enantiómero de movimiento lento (Método analítico: ChiralPak AS-H (25 x 0,45 cm), Fase móvil: 80:2 de isopropanol:etanol al 40% en dióxido de carbono, Presión: 100 bar, Caudal: 3 ml/min, UV: 220 nm). La ^{1}H y ^{31}P RMN de los enantiómeros individuales eran idénticas a la muestra racémica. **Para el enantiómero de movimiento rápido (128a):** $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1,02 en MeOH): +6,9 ± 0,1. **Para el enantiómero de movimiento lento (128b):** $[\alpha]_D^{25}$ (c = 1,02 en MeOH): -7,0 ± 0,1. No se determinó la estereoquímica absoluta en el centro fósforo.

Ejemplo 16. Síntesis de 131a y 132a a partir de 129 y 128a (enantiómero de movimiento rápido)



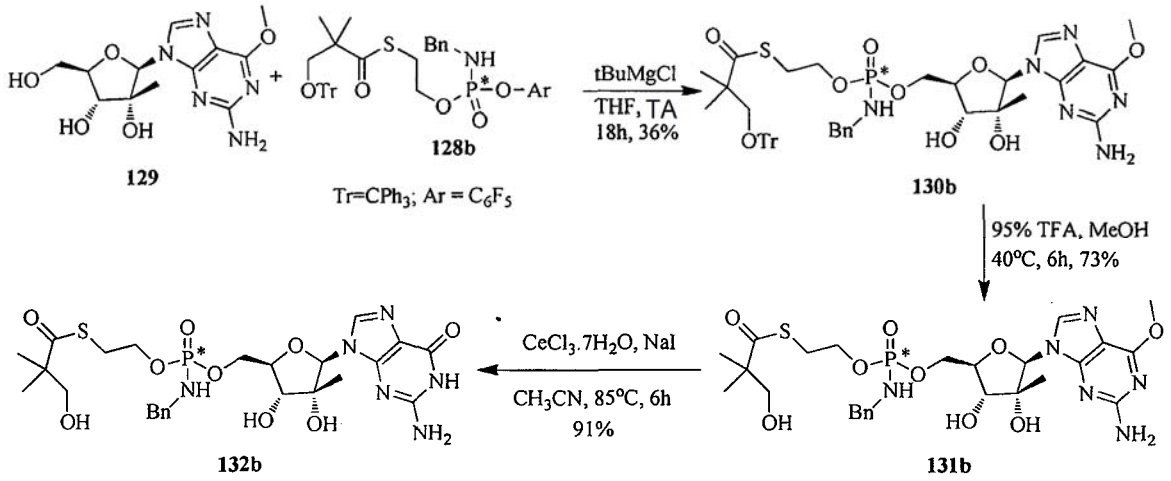
Nota: 129 se preparó de acuerdo con procedimientos bibliográficos: Eldrup y col., J. Med Chem. 2004, 47, 2283, y McGuigan y col., J. Med. Chem. 2010, 53, 4949.

a) Síntesis de 130a. A una solución agitada de 129 (172 mg, 0,55 mmol) en THF seco (5,6 ml) se le añadió una solución 1,7 M de cloruro de terc-butilmagnesio en THF (1,0 ml, 1,71 mmol) durante un periodo de 8 min a temperatura ambiente (23 ºC). La suspensión de color blanco se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se añadió una solución de **128a** (500 mg, 0,66 mmol) en THF (1,5 ml)) durante un periodo de 5 min. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (1 ml), el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de metanol al 0-5%/DCM para dar el producto puro **(130a)** en forma de un sólido espumoso (240 mg, rendimiento del 59%).
Datos de 130a: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,77 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 6H), 7,29-7,18 (m, 14H), 5,95 (s, 1H), 5,26 (s a, 2H), 4,62 (s a, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,43 (s a, 1H), 4,41 (s a, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,13-3,95 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). **^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz):** δ 9,80 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustado a 0 ppm). **MS (ESI):** m/z 883,0 $[M + H]^+$.

b) Síntesis de 131a: A una solución agitada de **130a** (205 mg, 0,23 mmol) en metanol (2,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético acuoso al 95% (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 40 ºC durante 6 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de metanol al 0-8%/CH_2Cl_2 para dar el producto puro **(131a)** en forma de una espuma de color blanco (108 mg, rendimiento del 73%).
Datos de 131a: ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,21-7,19 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,36-4,31 (m, 2H), 4,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,16-4,14 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,15 (dd, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 1,16 (s, 6H), 0,97 (s, 3H). **^{31}P RMN (CD_3OD, 162 MHz):** δ 11,05 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustado a 0 ppm). **MS (ESI):** m/z 641,0 $[M + H]^+$.

c) Síntesis de 132a. A una solución agitada de **131a** (92 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se le añadió tricloruro de cerio heptahidrato (80 mg, 0,22 mmol) seguido de yoduro sódico (22 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 85 ºC durante 6 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de metanol al 0-20%/DCM para dar el producto puro (132a) **en forma de un sólido de color blanco** (76 mg, rendimiento del 84%).
Datos de 132a: ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,01 (s a, 1H), 7,45 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,01 (s a, 1H), 4,56-4,24 (m, 6H), 4,19 (s a, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,24 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 1,16 (s, 6H), 1,08 (s, 3H). **^{31}P RMN (CD_3OD, 162 MHz):** δ 14,94 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustado a 0 ppm). **MS** (ESI): m/z 627,0 $[M + H]^+$.

Ejemplo 17. Síntesis de 131b y 132b a partir de 129 y 128b (enantiómero de movimiento lento)

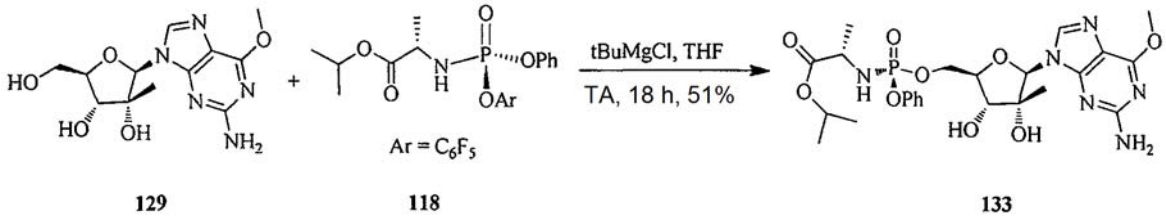


a) Síntesis de 130b. A una solución agitada de 129 (103 mg, 0,33 mmol) en THF seco (3,5 ml) se le añadió una solución 1,7 M de cloruro de terc-butilmagnesio en THF (0,602 ml, 1,02 mmol) durante un periodo de 5 min a temperatura ambiente. La suspensión de color blanco se agitó a esta temperatura durante 30 min y después se añadió una solución de **128b** (300 mg, 0,397 mmol) en THF (1 ml) durante un periodo de 5 min. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de metanol al 0-5%/DCM para dar el producto puro **(130b)** en forma de una espuma de color blanco (105 mg, rendimiento del 36%).
Datos de 130b: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 6H), 7,29-7,18 (m, 14H), 5,94 (s, 1H), 5,35 (s a, 2H), 4,85 (s a, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,28-4,17 (m, 3H), 4,15-3,96 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 3,11 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,94 (s, 3H). **^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz):** δ 9,83 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustado a 0 ppm). **MS (ESI):** m/z 883,0 $[M + H]^+$.

b) Síntesis de 131b. A una solución agitada de 130b (85 mg, 0,10 mmol) en metanol (1,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético acuoso al 95% (0,3 ml) y la mezcla se agitó a 40 ºC durante 6 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de metanol al 0-8%/CH_2Cl_2 para dar el producto puro **(131b)** en forma de un sólido de color blanco (45 mg, rendimiento del 73%).
Datos de 131b: ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 7,98 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,40 (ddd, J = 11,6, 5,6, 2,2 Hz, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,22-4,15 (m, 2H), 4,10-3,96 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,10 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,17 (s, 6H), 0,95 (s, 3H). **^{31}P RMN (CD_3OD, 162 MHz):** δ 11,16 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustado a 0 ppm). **MS (ESI):** m/z 641,0 $[M + H]^+$.

c) Síntesis de 132b. A una solución agitada de 131b (36 mg, 0,056 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió tricloruro de cerio heptahidrato (31 mg, 0,084 mmol) seguido de yoduro sódico (8,4 mg, 0,056 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 85 ºC durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de metanol al 0-20%/DCM para dar el producto puro **(132b)** en forma de un sólido de color blanco (32 mg, rendimiento del 91%).
Datos de 132b: ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,09 (s a, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,6 hz, 2H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,02 (s a, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,36-4,18 (m, 6H), 3,55 (s, 2H), 3,21 (t a, J = 6,0 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (s, 3H). **^{31}P RMN (CD_3OD, 162 MHz):** δ 14,57 (usando H_3PO_4 como referencia externa ajustado a 0 ppm). **MS (ESI):** m/z 627 $[M + H]^+$.

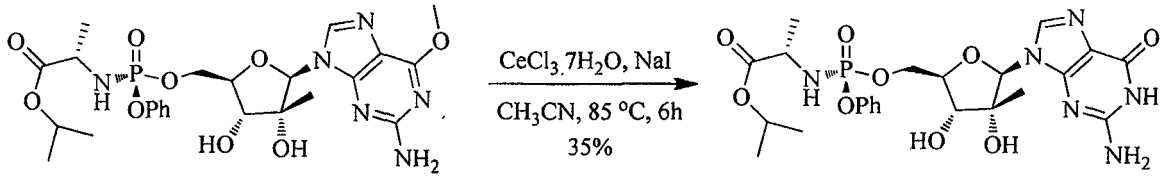
Ejemplo 18. Síntesis de 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo (133).



A una solución agitada de **129** (208 mg, 0,67 mmol) en THF seco (4 ml) se le añadió una solución 1,7 M de cloruro de terc-butilmagnesio en THF (1,22 ml, 2,07 mmol) durante un periodo de 5 min a 21 ºC. La suspensión de color blanco se agitó a esta temperatura durante 30 min y se añadió una solución de **118** (véase el Ejemplo 6) (360 mg, 0,8 mmol) en THF (5 ml) durante un periodo de 15 min usando una bomba de jeringa. La mezcla se agitó a 21 ºC durante 18 h y después se inactivó con metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de metanol al 0-6%/diclorometano para dar el producto puro **133** en forma de un sólido de color blanco (196 mg, rendimiento del 51%).

Datos de 133: ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$, 400 MHz): δ 7,93 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15(t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,97 (dd, J = 12,8, 10,0 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,38-5,37 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,78 (septuplete, J = 6,4 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 11,0, 6,2 Hz, 1H), 4,26 (quintuplete, J = 5,8 Hz, 1H), 4,03 (s a, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8, 3H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H),0,79 (s, 3H). **MS (ESI):** m/z 581,0 [M + H]$^+$.

Ejemplo 19. Síntesis de 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-oxo-1H-purin-9(6H)-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo (134).



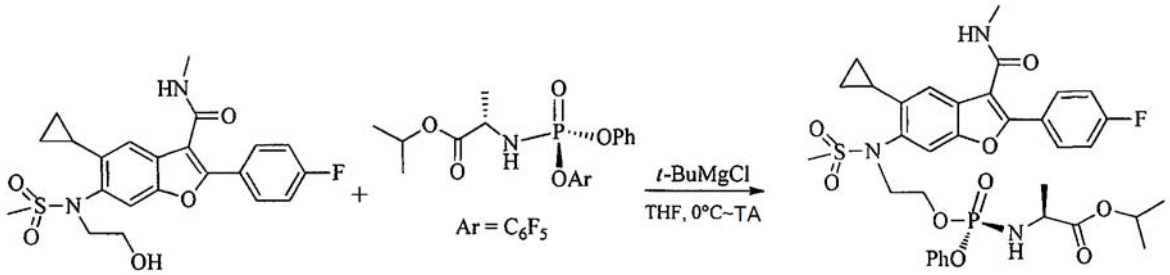
133 **134**

A una solución agitada de **133** (160 mg, 0,28 mmol) se le añadió cloruro de cerio (III) heptahidrato (154 mg, 0,414 mmol) y yoduro sódico (41 mg, 0,276 mmol) a temperatura ambiente (21 ºC). La mezcla se calentó a 85 ºC durante 6 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de metanol al 0-15%/diclorometano para dar el producto puro **134** en forma de un sólido de color blanco (55 mg, rendimiento del 35%).

Datos de 134: ^{1}H RMN (DMSO-d$_6$, 400 MHz): δ 10,63 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,53 (s a, 2H), 5,99 (dd, J = 12,8, 10,4 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,79 (septuplete, J = 6,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 11,0, 6,4 Hz, 1H), 4,24 (quintuplete, J = 5,8 Hz, 1H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 10,8 Hz, 6H), 0,80 (s, 3H). **MS (ESI):** m/z 566,9 [M + H]$^+$.

El compuesto 44 es un inhibidor de NS5B no nucleósido de la Hepatitis C con un hidroxilo primario libre. Un fosforamidato quiral tiene la ventaja de hacer un enantiómero individual y propiedades físicas uniformes para facilitar el desarrollo. El propio compuesto 44 se preparó mediante métodos bibliográficos (documentos WO 2004/041201; US 7.265.152).

Ejemplo 20. Derivado de fosforamidato quiral HCV-796: Síntesis de 2-(((S)-(2-(N-(5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-6-il)metilsulfonamido)etoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo (135)



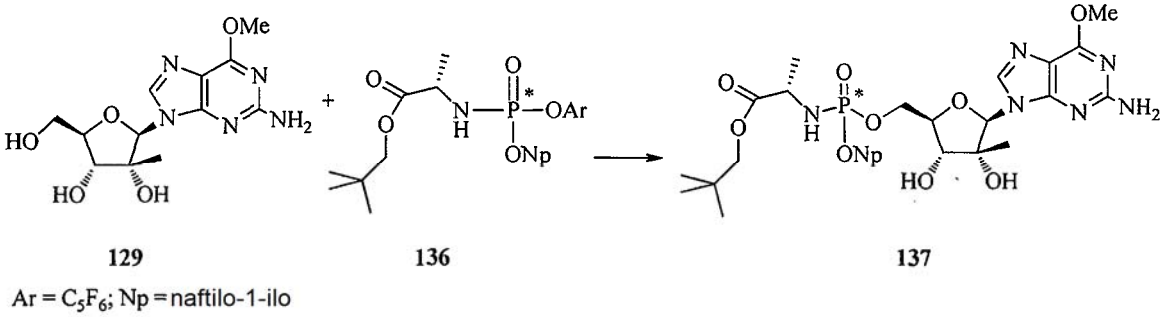
44 **118** **135**

En un matraz de fondo redondo seco de 50 ml se le añadieron 50 mg (0,11 mmol) de **44** y 1 ml de tetrahidrofurano anhidro. La solución transparente se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo-agua. El reactivo de Grignard (solución 1 M en THF, 0,18 mmol) se añadió mediante una jeringa lentamente y la mezcla se agitó a 0 ºC durante media hora. Se añadió gota a gota una solución del **118** (71 mg, 0,16 mmol) en 1 ml de THF a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se completó y se añadió NH_4Cl sat. La mezcla se diluyó con

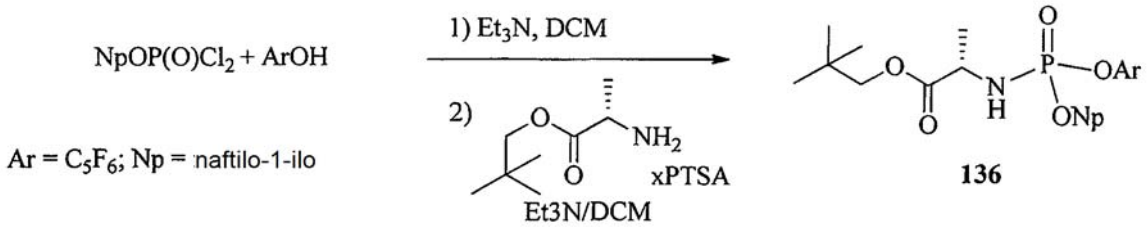
acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua (8 ml), bicarbonato sódico sat. (2 x 10 ml), carbonato sódico 1 M (8 ml), agua (8 ml) y salmuera (8 ml), y se secó sobre sulfato sódico. Después de la eliminación del disolvente, el residuo sólido se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 1% en DCM) para proporcionar 76 mg (0,11 mmol, 95%) del producto **135** en forma de un sólido de color blanco amorfo.

Datos de 135: ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,89-7,84 (m, 2 H), 7,54-7,50 (m, 1 H), 7,33-7,26 (m, 3 H), 7,22-7,11 (m, 5 H), 5,94-5,90 (m, 1 H), 4,98 (hept., 1 H), 4,29-4,08 (m, 3 H), 4,00-3,75 (m, 2 H), 3,68-3,62 (m, 1 H), 3,05-3,01 (m, 3 H), 2,97 (d, 3 H), 2,28-2,21 (m, 1 H), 1,32 (d, 3 H), 1,23-1,19 (m, 6 H), 1,05-1,01 (m, 2 H), 0,97-0,92 (m, 1 H), 0,65-0,61 (m, 1 H).

Ejemplo 21. Síntesis de 2-(((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-neopentilo



a) Preparación de 2-(((naftalen-1-iloxi)(perfluorofenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-neopentilo (136), en forma de su mezcla diastereomérica, separación quiral en dos diastereómeros puros 136a (diastereómero de movimiento rápido) y 136b (diastereómero de movimiento lento)



Se disolvió fosforodicloridato de α-naftilo (10,0 g, 38,46 mmol) en 40 ml de diclorometano seco y posteriormente se enfrió a 0 ºC. Después de la adición de sal neopentil éster de (L)-alanina sólido del ácido p-toluenosulfónico (12,7 g, 38,46 mmol), la mezcla de reacción se enfrió a -70 ºC y después se trató con trietilamina (11,2 ml, 77,0 mmol) disuelta en 50 ml de DCM seco. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a esta temperatura antes de dejarse calentar a 0 ºC. Posteriormente, se añadió una solución formada previamente de pentafluorofenol (7,07 g, 38,46 mmol) y trietilamina (5,9 ml, 42,32 mmol) disuelta en 20 ml de DCM seco durante 5-10 min y la agitación continuó durante 2 h más. La solución se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en 50 ml de TBME y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La filtración posterior eliminó más clorhidrato de trietilamina y produjo un filtrado que se separó de nuevo de su disolvente a presión reducida. La cromatografía en columna (diclorometano) produjo el producto deseado (14,7 g, rendimiento del 72%) en forma de una mezcla diastereomérica sólida.

Datos de 136: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8,13-8,10 (m, 1 H), 7,88-7,86 (m, 1 H), 7,72-7,70 (m, 1 H), 7,62-7,52 (m, 3 H), 7,44-7,40 (m, 1 H), 4,32-4,27 (m, 1 H), 4,14-4,09 (m, 1 H), 3,90-3,73 (m, 2 H), 1,47 (d, 3 H), 0,93 (s, 9 H, isómero I), 0,90 (s, 9 H, isómero II). ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ -0,54, -0,59.

Se separaron 1,9 g de 136 por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando una columna ChiralPak AD-H (2 x 15 cm), y se eluyó con isopropanol al 20%/CO_2, 100 bar, 65 ml/min, 220 nm, un volumen de inyección de 0,3 ml, 33 mg/ml de metanol para producir 930 mg de **136a** (diastereómero de movimiento rápido) (>99% de e.e.) y 930 mg de **136b** (diastereómero de movimiento lento)
(>99% de e.e.).

Datos de RMN de **136a**: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ, ppm: 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,2 Hz), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,89 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H); ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ, ppm: 10,87 (s).

Datos de RMN de **136b**: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ, ppm: 8,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,2 Hz), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 4,19-4,10 (m, 1H), 3,85 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H); ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ, ppm: 10,91 (s).

b) Preparación de 137a a partir de 136a (diastereómero de movimiento rápido) y 129.

En un matraz de fondo redondo de una boca seco de 10 ml equipado con un tapón de caucho, una barra de agitación magnética y una entrada/salida de nitrógeno se cargaron 0,1050 g de **129** (preparado basándose en una adaptación de los métodos bibliográficos; véanse Eldrup y col., J. Med Chem. 2004, 47, 2283, y McGuigan y col., J. Med. Chem. 2010, 53, 4949), y 1,6 ml de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió a 0 ºC. Se añadieron mediante una jeringa 1,0 ml de una solución de cloruro de t-butil magnesio (1 M en THF) durante 2-3 min. La suspensión se agitó a 0-5 ºC durante 20 min. A ésta se le añadió una solución de 0,186 g de 2-(((naftalen-1-iloxi)(perfluorofenoxi)fosforil)amino)-propanoato de (2S)-neopentilo, **136b** (diastereómero de movimiento rápido) en 1 ml de THF anhidro.

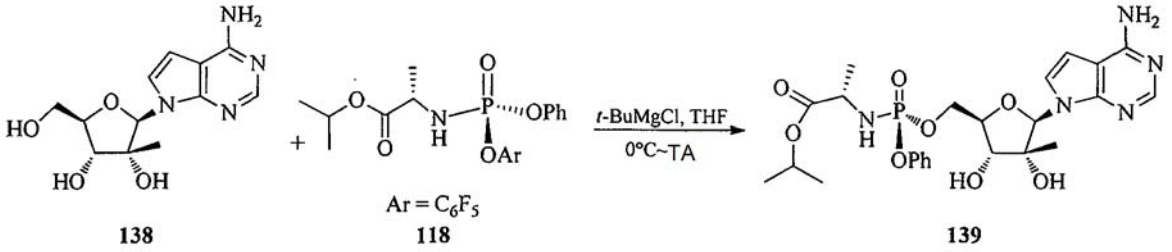
La reacción se dejó calentar hasta 20 ºC y se agitó a 20 ºC durante 2 horas momento en el que el análisis por HPLC indicó el consumo completo de **136**. La reacción se interrumpió mediante la adición de 1 ml de HCl 1 N seguido de la eliminación de THF por evaporación rotatoria. La mezcla se diluyó con 9 ml de EtOAc y 2 ml de agua y se transfirió a un embudo de decantación. La capa acuosa inferior se extrajo con 2 ml de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 2 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 1,5 ml), Na_2CO_3 1 M (2 x 1,5 ml) y agua (2 x 2,0 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a través de evaporación rotatoria para formar el producto en bruto en forma de una espuma de color blanco, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para producir 0,0808 gramos (rendimiento del 36%) de 2-(((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforil)amino) propanoato de (S)-neopentilo, **137a,** en forma de una espuma de color blanco.
Datos de 137a: UPLC-MS: m + 1 = 659; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ, ppm: 8,12-8,10 (m, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,62-7,46 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,34 (s a, 2H), 4,87-4,82 (m, 2H), 4,49-4,42 (m, 2H), 4,40-4,23 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,78 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 2,30 (s a), 2,09 (s a), 1,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 9H); ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ, ppm: 4,09 (s).

c) Preparación de 137b a partir de 136b (diastereómero de movimiento lento) y 129.

En un matraz de fondo redondo seco de una boca de 10 ml equipado con un tapón de caucho, una barra de agitación magnética y una entrada/salida de nitrógeno se cargaron 0,1079 g de **129** y 2,0 ml de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió a 0 ºC. Se añadieron mediante una jeringa 1,0 ml de una solución de cloruro de t-butil magnesio (1 M en THF) durante 2-3 min. La suspensión se agitó a 0-5 ºC durante aprox. 20 min. A ésta se le añadió una solución de 0,2642 g de **136b** (diastereómero de movimiento lento) en 1,5 ml de THF anhidro.

La reacción se dejó calentar hasta 20 ºC y se agitó a 20 ºC durante 2 horas momento en el que el análisis por HPLC indicó el consumo completo de **136**. La reacción se interrumpió mediante la adición de 1 ml de HCl 1 N seguido de la eliminación de THF por evaporación rotatoria. La mezcla se diluyó con 9 ml de EtOAc y 2 ml de agua y se transfirió a un embudo de decantación. La capa acuosa inferior se extrajo con 2 ml de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 2 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 1,5 ml), Na_2CO_3 1 M (2 x 1,5 ml) y agua (2 x 2,0 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a través de evaporación rotatoria para formar el producto en bruto en forma de una espuma de color blanco, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para producir 0,0724 gramos (rendimiento del 32%) de **137b** en forma de una espuma de color blanco.
Datos de 137b: UPLC-MS: m + 1 = 659; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ, ppm: 8,12-8,10 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,61-7,46 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,32 (s a, 2H), 4,70-4,66 (m, 2H), 4,58 (s a, 1H), 4,48-4,10 (m, 6H), 4,05 (s, 3H), 3,78 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 2,43 (s a), 2,12 (s a), 1,35 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (s, 9H); ^{31}P RMN ($CDCl_3$,162 MHz) δ, ppm: 4,47 (s).

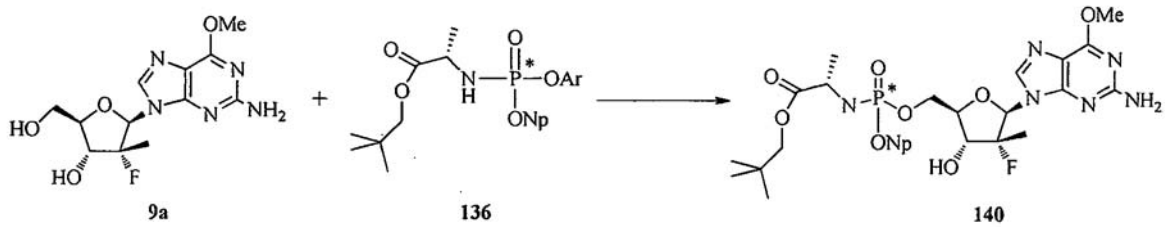
Ejemplo 22. Síntesis de éster isopropílico del ácido (S)-2-{(S)-[(2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico (139)



En un matraz de fondo redondo seco de 50 ml se le añadieron el nucleósido 138 δ (preparado como se desvela en el documento US 6.777.395) (100 mg, 0,36 mmol) y 1,5 ml de THF anhidro. La suspensión de color blanco se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo-agua. Se añadió mediante una jeringa gota a gota el reactivo de Grignard (solución 1 M en THF, 1,2 ml). La mezcla turbia resultante se agitó a 0 ºC durante 30 min antes de añadir una solución del reactivo de

fósforo en 1,5 ml de THF mediante una jeringa gota a gota a 0 ºC. La solución de reacción transparente resultante se dejó calentar hasta una temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. La reacción se interrumpió añadiendo NH_4Cl sat. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 ml). Después de la separación de dos capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), $NaHCO_3$ sat. (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. La retirada del disolvente proporcionó un residuo oleoso pegajoso. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 5% en DCM) para formar el producto en forma de un sólido de color blanco amorfo (129 mg, 0,23 mmol, 66%).
Datos de 139: ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8,27 (s, 1 H), 7,30-7,22 (m, 4 H), 7,13-7,08 (m, 2 H), 6,35 (d, 1 H), 6,31 (s, 1H), 5,82 (s, 2 H), 4,96 (hepta, 1 H), 4,63-4,58 (m, 1 H), 4,54-4,50 (m, 1 H), 4,45-4,40 (m, 1 H), 4,23-4,21 (m, 1 H), 4,05-3,95 (m, 2 H), 1,33 (d, 3 H), 1,18-1,13 (m, 6 H), 0,74 (s, 3 H). ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ: 4,14.

Ejemplo 23. Síntesis de 2-(((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-neopentilo (140)



Ar = C_5F_6; Np = naftil-1-ilo

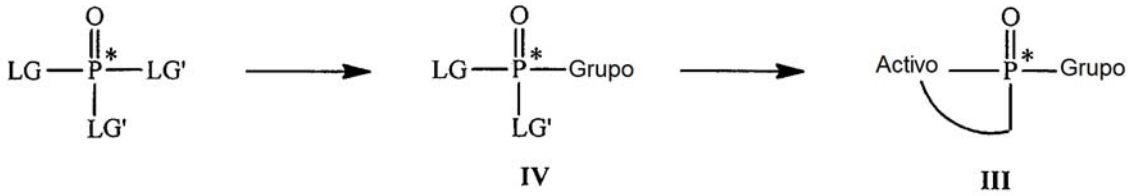
Un matraz de fondo redondo de un cuello seco de 100 ml equipado con un tapón de caucho, una barra de agitación magnética y una entrada/salida de nitrógeno se cargó 2,0 g de **9a** y 12 ml de THF anhidro en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió a 0 ºC. Se añadieron mediante una jeringa 8,0 ml de una solución de cloruro de t-butil magnesio (1 M en THF) durante 10 min. La suspensión se agitó a 0-5 ºC durante 30 min. A ésta se le añadió una solución de 3,90 g de **136 en** 20 ml de THF anhidro.

La reacción se dejó calentar hasta 20 ºC y se agitó a 20 ºC durante 4 horas momento en el que el análisis por HPLC indicó el consumo completo de **136**. La reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de HCl 1 N seguido de la eliminación de THF por evaporación rotatoria. La mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc y 12 ml de agua y se transfirió a un embudo de decantación. La capa acuosa inferior se extrajo con 12 ml de EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 24 ml), $NaHCO_3$ saturado (2 x 20 ml), Na_2CO_3 1 M (3 x 20 ml) y agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a través de evaporación rotatoria para formar el producto en bruto en forma de una espuma de color blanco, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para producir 2,59 gramos (rendimiento del 63%) de 2-(((((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi)(naftalen-1-iloxi)fosforil)amino) propanoato de (2S)-neopentilo **(140)** en forma de una espuma de color blanquecino.
Datos de 140: UPLC-MS: m + 1 = 661; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ, ppm: 8,13-8,09 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 1H), 6,00 (dd, *J* = 19, 6 Hz, 1H), 5,21 (s a, 2H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,02 (d, *J* = 3 Hz, *3 H), 3,77 (dd, J = 6,* 10 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 6, 10 Hz, 1H), 1,38 (t, *J* = 6 Hz, 3H), 1,08 (dd, *J* = 19, 6 Hz, 3H), 0,85 (s, 9H); ^{31}P RMN ($CDCl_3$, 162 MHz) δ, ppm: 5,45 (s), 4,93 (s)

Los ejemplos que se han citado anteriormente pueden modificarse por un experto sin demasiada experimentación con el fin de obtener composiciones que contienen composiciones enantiomérica o diastereoméricamente enriquecidas que comprenden un compuesto de fórmula **I,** un compuesto de fórmula **II** o un compuesto de fórmula **III.** Los ejemplos que se han citado anteriormente pueden modificarse por un experto sin demasiada experimentación con el fin de obtener composiciones que contienen composiciones enantiomérica o diastereoméricamente enriquecidas que comprenden un compuesto de fórmula **I** o un compuesto de fórmula **III,** donde el producto activo consiste en uno cualquiera de los compuestos 1-90 (menos uno o más átomos de hidrógeno).

Preparación de compuestos que están dentro del alcance del Compuesto III

Se contempla que un compuesto representado por la fórmula **III** puede prepararse mediante el siguiente esquema,



como se desvela en el documento WO 2008/079206 (US 2010/0022468).

Actividad biológica

Ensayo de inhibición de VHC. Se sembraron células Clone A o ET-lunet a una densidad de 1500 o 3000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos, respectivamente. Se añadieron los compuestos de ensayo diluidos en serie en medio de cultivo sin G418 a las células de tal forma que la concentración final de DMSO fue del 0,5 %. Las placas se incubaron a 37 °C en una atmósfera de CO_2 al 5 % durante 4 días. La inhibición de la replicación de ARN de VHC se determinó mediante PCR en tiempo real (RT-PCR) o midiendo los niveles de luminiscencia expresados mediante el gen indicador de luciferasa codificado con el replicón de ET. En resumen, para el ensayo RT-PCR, total se extrajo el ARN total usando el kit RNeasy-96 del modo recomendado por el fabricante (Qiagen, Valencia, CA), se transcribió inversamente en ADNc, y se amplificó usando la mezcla de cebador y sonda para VHC 5'-NTR ARN y ARN humano ribosomal (ARNr) en una reacción de la RT-PCR de una etapa como se describió anteriormente (Stuyver, L. J. et al. Antiviral Chem. Chemother. (2006) 17, 79-87). Se usó un método de cuantificación relativa para determinar el alcance de la inhibición. El ciclo umbral (Ct) de ARNr se restó del Ct del ARN de VHC (ΔCt). La media de ΔCt de los controles celulares de DMSO se restó a continuación de ΔCt de la muestra tratada con compuesto (ΔΔCt). El porcentaje de inhibición se calculó usando la siguiente ecuación: % = $(1-(2^{-\Delta\Delta Ct}))$ x 100. Para el ensayo de replicón basado en luciferasa, se midió la luminiscencia usando un lector de placas Victor3 (Perkin-Elmer, Boston, MA) seguidamente a la adición de reactivo Bright-Glo como se recomienda por el fabricante (Promega, Madison, WI). El porcentaje de inhibición de la replicación de VHC se determinó comparando el cambio en luminiscencia de los pocillos tratados con fármaco frente a los controles celulares de DMSO. Los valores de CE50 y CE90, las concentraciones a las cuales se logró una inhibición del 50 % y del 90 %, se determinaron usando el programa informático GraphPad Prism (San Diego, CA).

Ensayos de citotoxicidad celular. Cada compuesto (diluido en serie a partir de 100 mM) se añadió a células Huh7 (2 x 103 células/pocillo), HepG2 (2 x 103 células/pocillo), BxPC3 (2 x 103 células/pocillo), o CEM (5 x 103 células/pocillo) y se dejó incubar durante 8 días a 37 ºC. Se usó un control de solo medio para determinar el valor mínimo de absorbancia y una célula no tratada. Al final del periodo de crecimiento, se añadió tinte MTS del kit de proliferación celular CellTiter 96 Aqueous One Solution (Promega) a cada pocillo y la placa se incubó durante 2 horas adicionales. Se leyó la absorbancia a 490 nm con un lector de placas Victor3 (Perkin Elmer) usando los pocillos de control de solo medio como blancos. El valor del 50 % de inhibición (CC50) se determinó comparando la absorbancia en los pocillos que contenían células y compuesto de ensayo con pocillos control de células no tratadas.

Compuesto	CE_{90} (μM)	CC_{50} (μM)
110	0,22	>20
117	0,13	>20
140	0,0035	>20
137	0,0017	>1
137a	0,0037	0,93
137b	0,0036	1,84
133	0,078	4,14
134	0,56	>20
132	0,30	>10
132a	0,30	>20
132b	0,35	>20
131a	0,093	>20
131b	0,186	>20

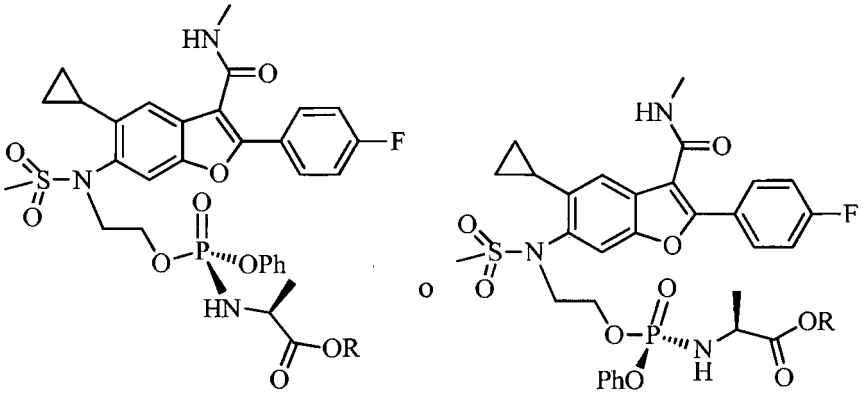
44	0,020	>10[a]
135	0,081	>20
138	5,56[b]	800[a]
139	0,020	>10

[a]Ensayo MTT; [b]PCR

Esta solicitud reclama prioridad sobre el documento US 61/319.513, registrado el 31 de marzo de 2010 y sobre el documento US 61/319.548, registrado el 31 de marzo de 2010.

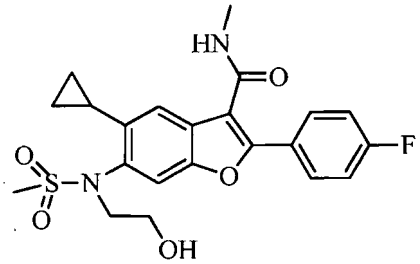
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto que tiene la estructura

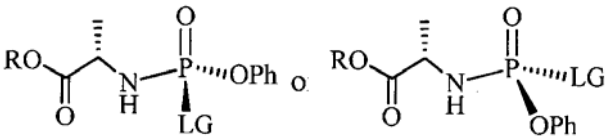


que comprende:

a) hacer reaccionar un primer compuesto que tiene la estructura



con un reactivo básico para formar una sal del primer compuesto,
b) hacer reaccionar la sal del primer compuesto con un segundo compuesto que tiene la estructura



donde LG es un grupo saliente y R es un alquilo C_{1-6} o un cicloalquilo C_{3-7}.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que LG es un arilóxido que tiene al menos un grupo extractor de electrones.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que LG se selecciona entre 2-nitrofenóxido, 4-nitrofenóxido, 2,4-dinitrofenóxido, pentafluorofenóxido, 2-cloro-4-nitrofenóxido, 2,4-diclorofenóxido y 2,4,6-triclorofenóxido.

4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el reactivo básico es un haluro de t-butilmagnesio.

5. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el reactivo básico es bromuro de t-butilmagnesio o cloruro de t-butilmagnesio.