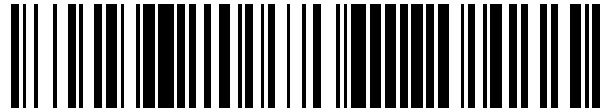


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 727**

51 Int. Cl.:

C07H 19/10 (2006.01)

C07H 19/20 (2006.01)

C07D 473/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2009 E 09763386 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2313422**

54 Título: **Nucleósido ciclofosfatos**

30 Prioridad:

23.12.2008 US 140369 P

05.06.2009 US 479075

11.06.2008 US 60683 P

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

28.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DU, JINFA;
NAGARATHNAM, DHANAPALAN;
PAMULAPATI, GANAPATI, REDDY;
ROSS, BRUCE, S. y
SOFIA, MICHAEL, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 536 727 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

Nucleósido ciclofosfatos

5 **Campo de la invención**

La presente invención pertenece a los nucleósido fosfatos cíclicos y a su uso como agentes para tratar enfermedades virales. Estos compuestos son inhibidores de la replicación viral de ARN dependiente de ARN y son útiles como inhibidores de la NS5B polimerasa del VHC, como inhibidores de la replicación del VHC y para el tratamiento de la infección por hepatitis C en mamíferos. La invención proporciona nuevos compuestos químicos y el uso de estos compuestos solos o en combinación con otros agentes antivirales para tratar la infección por VHC.

Antecedentes

15 La infección por virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud importante que conduce a enfermedad hepática crónica, tal como cirrosis y carcinoma hepatocelular en un número importante de individuos infectados, que se estima que es un 2 - 15 % de la población mundial. De acuerdo con el Centro de EE.UU. para el control de enfermedades se ha estimado que hay 4,5 millones de personas infectadas solo en Estados Unidos. Conforme a la Organización Mundial de la Salud hay más de 200 millones de individuos infectados en todo el mundo y al menos 3 o 4 millones se infectan anualmente. Una vez infectados, aproximadamente el 20 % de las personas elimina el virus, pero el resto puede alojar el VHC durante toda su vida. Del diez al veinte por ciento de los individuos infectados de forma crónica terminan desarrollando cirrosis con destrucción del hígado o cáncer. La enfermedad viral se transmite parenteralmente por sangre contaminada y productos derivados de la sangre, agujas contaminadas, o sexualmente y verticalmente de madres infectadas o madres portadoras a su descendencia. Los tratamientos actuales para la infección por VHC, restringidos a inmunoterapia con interferón- α recombinante en solitario o en combinación con el análogo de nucleósido ribavirina, tienen un beneficio clínico limitado, ya que la resistencia se desarrolla rápidamente. Además, no existe una vacuna establecida para el VHC. En consecuencia, existe una urgente necesidad de mejores agentes terapéuticos que combatan con eficacia la infección crónica por VHC.

30 El virión del VHC es un virus de ARN de hebra positiva con cubierta con una secuencia genómica de un solo oligorribonucleótido de aproximadamente 9,600 bases que codifica una poliproteína de aproximadamente 3.010 aminoácidos. Los productos proteicos del gen del VHC consisten en las proteínas estructurales C, E1 y E2, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A y NS4B, y NS5A y NS5B. Se cree que las proteínas no estructurales (NS) proporcionan la maquinaria catalítica para la replicación viral. La proteasa NS3 libera NS5B, la ARN polimerasa dependiente de ARN de la cadena poliproteica. La polimerasa NS5B del VHC es necesaria para la síntesis de un ARN bicatenario a partir de un ARN viral monocatenario que sirve como molde en el ciclo de replicación del VHC. Por tanto, se considera que la NS5B polimerasa es un componente esencial en el complejo de replicación del VHC (K. Ishi, et al, *Heptology*, 1999, 29: 1227-1235; V. Lohmann, et al., *Virology*, 1998, 249: 108-118). La inhibición de la polimerasa NS5B del VHC evita la formación del ARN bicatenario del VHC y, por tanto, constituye un atractivo abordaje al desarrollo de terapias antivirales específicas del VHC.

El VHC pertenece a una familia mucho más amplia de virus que comparten muchas características comunes.

Virus Flaviviridae

45 La familia de virus Flaviviridae comprende al menos tres géneros distintos: *pestivirus*, que causan la enfermedad en Ganado vacuno y cerdos; *flavivirus*, que son la causa principal de enfermedades como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla; y los *hepacivirus*, cuyo único miembro es el VHC. El género flavivirus incluye más de 68 miembros separados en grupos basados en su relación serológica (Calisher et al., *J. Gen. Virol*, 1993, 70, 37-43). Los síntomas clínicos pueden variar e incluyen fiebre, encefalitis y fiebre hemorrágica (Fields *Virology*, Editores: Fields, B. N., Knipe, D. M., y Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Capítulo 31, 931-959). Los Flavivirus de interés global que se asocian con la enfermedad en seres humanos incluyen los virus de la fiebre hemorrágica del dengue (DHF), el virus de la fiebre amarilla, el síndrome del shock y el virus de la encefalitis japonesa (Halstead, S. B., *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 251-264; Halstead, S. B., *Science*, 239:476-481, 1988; Monath, T. P., *New Eng. J. Med.*, 1988, 319, 64 1-643).

El género pestivirus incluye el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), el virus de la fiebre porcina clásica (CSFV, también denominado virus del cólera porcino) y el virus de la enfermedad de la frontera (BDV) de ovejas (Moennig, V. et al. *Adv. Vir. Res.* 1992, 41,53-98). Las infecciones por pestivirus de ganado domesticado (ganado vacuno, cerdos y ovejas) producen pérdidas económicas significativas en todo el mundo. El BVDV produce una enfermedad mucosa en ganado vacuno y es de gran importancia económica para la industria del ganado (Meyers, G. y Thiel, H.J., *Advances in Virus Research*, 1996, 47, 53-118; Moennig V., et al, *Adv. Vir. Res.* 1992, 41,53-98). Los pestivirus de seres humanos no se han caracterizado extensamente como los pestivirus de animales. No obstante, las investigaciones serológicas indican una considerable exposición a pestivirus en seres humanos.

65

Los pestivirus y hepacivirus son grupos de virus estrechamente relacionados dentro de la familia Flaviviridae. Otros virus estrechamente relacionados en esta familia incluyen el virus de GB A, agentes de tipo virus de GB A, el virus de GB B y el virus de GB C (también denominado virus de la hepatitis G, VHG). El grupo hepacivirus (virus de la hepatitis V, VHC) consiste en una serie de virus estrechamente relacionados pero genotípicamente distinguibles que infectan a seres humanos. Existen al menos 6 genotipos del VHC y más de 50 subtipos. Debido a las similitudes entre los pestivirus y los hepacivirus, combinados con la poca capacidad de los hepacivirus para crecer con eficiencia en cultivo celular, el virus de la diarrea viral bovina (BVDV) suele utilizarse como sustituto para estudiar el virus del VHC.

La organización genética de los pestivirus y hepacivirus es muy similar. Estos virus de ARN de hebra positiva poseen un único marco de lectura abierto (ORF) grande que codifica todas las proteínas virales necesarias para la replicación del virus. Estas proteínas se expresan como una poliproteína que se procesa co y postraduccionalmente por proteinasas tanto codificadas por virus como celulares para proporcionar las proteínas virales maduras. Las proteínas virales responsables de la replicación del ARN de genoma viral se localizan aproximadamente dentro del terminal carboxi. Dos tercios del ORF se denominan proteínas no estructurales (NS). La organización genética y el procesamiento de poliproteínas de la porción de proteína no estructural del ORF para los pestivirus y los hepacivirus es muy similar. Tanto para los pestivirus como para los hepacivirus, las proteínas no estructurales (NS) maduras, en orden de secuencia desde el extremo amino terminal de la región que codifica la proteína no estructural al extremo carboxi terminal del ORF, consiste en p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.

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

Los papeles y las funciones reales de las proteínas NS de los pestivirus y los hepacivirus en el ciclo de vida de los virus son directamente análogos. En ambos casos, la serina proteinasa NS3 es responsable de todo el procesamiento proteolítico de precursores de poliproteínas en sentido 3' de su posición en el ORF (Wiskerchen y Collett, *Virology*, 1991, 184, 341-350; Bartenschlager et al., *J. Virol.* 1993, 67, 3835-3844; Eckart et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1993, 192, 399-406; Grakoui et al., *J. Virol.* 1993, 67, 2832-2843; Grakoui et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 10583-10587; Hijikata et al., *J. Virol.* 1993, 67, 4665-4675; Tome et al., *J. Virol.*, 1993, 67, 4017-4026). La proteína NS4A, en ambos casos, actúa como cofactor con la serina proteasa NS3 (Bartenschlager et al., *J. Virol.* 1994, 68, 5045-5055; Failla et al., *J. Virol.* 1994, 68, 3753-3760; Xu et al., *J. Virol.*, 1997, 71:53 12-5322). La proteína NS3 de ambos virus también funciona como una helicasa (Kim et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1995, 215, 160-166; Jin y Peterson, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, 323, 47-53; Warrenner y Collett, *J. Virol.* 1995, 69, 1720-1726). Por último, las proteínas NS5B de los pestivirus y los hepacivirus tienen la actividad de polimerasas de ARN dirigidas por ARN predicha (Behrens et al., *EMBO*, 1996, 15, 12-22; Lechmann et al., *J. Virol.*, 1997, 71, 8416-8428; Yuan et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1997, 232, 231-235; Hagedorn, *PCT WO 97/12033*; Zhong et al, *J. Virol.*, 1998, 72, 9365-9369).

En la actualidad, hay opciones de tratamiento limitadas para individuos infectados con el virus de la hepatitis C. La opción terapéutica aprobada actualmente es el uso de inmunoterapia con interferón α recombinante solo o en combinación con el análogo de nucleósido ribavirina. Esta terapia está limitada en su efectividad clínica y sólo el 50 % de los pacientes tratados responde a la terapia. Por lo tanto, hay una necesidad importante de terapias más efectivas y novedosas para abordar la necesidad médica no cubierta planteada por la infección por el VHC.

Hasta ahora se ha identificado una serie de potenciales objetivos moleculares para el desarrollo de fármacos antivirales de acción directa como agentes terapéuticos anti-VHC e incluyen, pero no se limitan a, la autoproteasa NS2-NS3, la proteasa N3, la helicasa N3 y la polimerasa NS5B. La ARN polimerasa dependiente de ARN es absolutamente esencial para la replicación del genoma de ARN, de sentido positivo monocatenario, y su enzima ha suscitado un interés significativo entre los químicos de la medicina.

Se han revisado los inhibidores de NS5B del VHC como terapias potenciales para la infección por el VHC: Tan, S.-L., et al., *Nature Rev. Drug Discov.*, 2002, 1, 867-881; Walker, M.P. et al., *Exp. Opin. Investigational Drugs*, 2003, 12, 1269-1280; Ni, Z- J., et al., *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 2004, 7, 446-459; Beaulieu, P. L., et al., *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2004, 5, 838-850; Wu, J., et al., *Current Drug Targets-Infectious Disorders*, 2003, 3, 207-219; Griffith, R. C., et al, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2004, 39, 223-237; Carrol, S., et al., *Infectious Disorders- Drug Targets*, 2006, 6, 17-29. El potencial para la aparición de cepas de VHC resistentes y la necesidad de identificar agentes con amplia cobertura de genotipos respaldan la necesidad de esfuerzos continuos para identificar nucleósidos nuevos y más efectivos como inhibidores de NS5B del VHC.

Los inhibidores nucleosídicos de la polimerasa NS5B pueden actuar como un sustrato no natural que da como resultado la terminación de cadena o bien como inhibidor competitivo que compite con el nucleótido que se une a la polimerasa. Para funcionar como un terminador de cadena, el análogo de nucleósido deberá ser captado por la célula

y convertirse *in vivo* en un trifosfato para competir por el sitio de unión de l nucleótido polimerasa. Esta conversión en el trifosfato está mediada habitualmente por las cinasas celulares, lo que imparte requisitos estructurales adicionales a un potencial inhibidor de nucleósido polimerasa. Por desgracia, esto limita la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del VHC para ensayos basados en células capaces de fosforilación *in situ*.

En algunos casos, la actividad biológica de un nucleósido está impedida por sus malas características como sustrato para una o más de las cinasas necesarias para convertirlo en la forma de trifosfato activa. La formación del monofosfato por un nucleósido cinasa generalmente se ve como la etapa limitante de la velocidad de los tres acontecimientos de fosforilación. Para sortear la necesidad de la etapa de fosforilación inicial en el metabolismo de un nucleósido para el análogo de trifosfato activo, se ha notificado la preparación de profármacos de fosfato estables. Se ha mostrado que los profármacos de nucleósido fosfato cíclico son precursores del nucleósido trifosfato activo y que inhiben la replicación viral cuando se administran a células enteras infectadas con virus (PCT Int. App. WO 2007/027248 A2; Bi-Organic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, Vol 17, Página 2452-2455; Journal of American Chemical Society, 1990, Vol 112, Página 7475-7482.)

También son limitantes de la utilidad de nucleósidos como agentes terapéuticos viables, a veces, sus malas propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. Estas malas propiedades pueden limitar la absorción intestinal de un agente y limitar la captación en el tejido o célula objetivo. Para mejorar sus propiedades, se han empleado profármacos de nucleósidos.

El documento CN 101108870 A divulga la preparación de compuestos de nucleósido fosfato. El documento WO 2007/027248 A2 divulga análogos de nucleósido 3',5'-cíclico.

Definiciones

La frase "un" o "una" entidad, como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tales, los términos "un" ("una"), "uno o más", y "al menos uno" pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento.

Los términos "opcional" u "opcionalmente", como se usan en el presente documento, significan que un suceso o circunstancia descrita con posterioridad puede suceder, pero no es necesario que suceda, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede estar o no presente, y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles o triples. Además, "opcionalmente sustituido" significa que el sustituyente enumerado está sustituido o sin sustituir. En el caso en el que el sustituyente este sustituido, a menos que se especifique lo contrario, el sustituyente porta uno cualquiera de los sustituyentes definidos a continuación. Por ejemplo, un alquilo opcionalmente sustituido, puede significar que un alquilo está sustituido o sin sustituir. En el caso en el que el alquilo esté sustituido, es decir, con uno o más sustituyentes, los uno o más sustituyentes pueden incluir alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, alquenilo, ... arilo y similares. Por ejemplo, un alquilo puede estar sustituido con un alquilo (es decir, metilo, etilo, propilo, etc.), un cicloalquilo (c-propilo, c-butilo, c-pentilo, c-hexilo, etc.) o un arilo (fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, etc.).

El término "independientemente" se usa en el presente documento para indicar que una variable se aplica en cualquier caso independientemente de la presencia o ausencia de una variable que tiene la misma definición o una distinta dentro del mismo compuesto. Por tanto, en un compuesto en el que R aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambas R pueden ser carbono, ambas R pueden ser nitrógeno, o una R puede ser carbono y la otra nitrógeno.

El término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena no ramificada o ramificada, que contiene de 1 a 30 átomos de carbono. La expresión "alquilo C_{1-M}" se refiere a un alquilo que comprende de 2 a M átomos de carbono, en la que M es un número entero que tiene 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 o 30. La expresión "alquilo C₁₋₄" se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" indica un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C₁₋₂₀" como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. "Alquilo C₁₋₁₀" como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 10 carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo inferior que incluyen 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 heteroarilo, respectivamente.

La expresión "alquilo halogenado" (o "haloalquilo") se refiere a un alquilo de cadena no ramificada o ramificada que comprende al menos uno de F, Cl, Br y I. La expresión "haloalquilo C₁₋₃" se refiere a un haloalquilo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono y al menos uno de F, Cl, Br y I. La expresión "alquilo inferior halogenado" se refiere a un haloalquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y al menos uno de F, Cl, Br y I. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, diyodometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2-dibromometilo, 2,2-diyodometilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3-bromopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado que comprende de 3 a 8 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. La expresión "cicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo que comprende de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término "alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que tiene uno o dos dobles enlaces olefínicos, preferentemente un doble enlace olefínico. La expresión "alquenilo C_{2-N}" se refiere a un alquenilo que comprende de 2 a N átomos de carbono, en la que N es un número entero que tiene los siguientes valores: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. La expresión "alquenilo C₂₋₁₀" se refiere a un alquenilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquenilo C₂₋₄" 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).

La expresión "alquenilo halogenado" se refiere a un alquenilo que comprende al menos uno de F, Cl, Br y I.

El término "alquinilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no ramificado o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 5 átomos de carbono y que tiene un triple enlace. La expresión "alquinilo C_{2-N}" se refiere a un alquinilo que comprende de 2 a N átomos de carbono, en la que N es un número entero que tiene los siguientes valores: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. La expresión "alquinilo C₂₋₄" se refiere a un alquinilo que comprende de 2 a 4 átomos de carbono. La expresión "alquinilo C₂₋₁₀" se refiere a un alquinilo que comprende de 2 a 10 carbonos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo o 3-butinilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no ramificado o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 5 átomos de carbono y que tiene un triple enlace y al menos uno de F, Cl, Br y I.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi. "Alcoxi inferior" como se usa en el presente documento indica un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" como se define previamente. "Alcoxi C₁₋₁₀" se refiere a un -O-alquilo en el que el alquilo es C₁₋₁₀.

El término "alcoxialalquilo" se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que alquilo se ha definido anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoximetilo, etoximetilo, *n*-propiloximetilo, *i*-propiloximetilo, *n*-butiloximetilo, *i*-butiloximetilo, *t*-butiloximetilo y similares, metoxietilo, etoxietilo, *n*-propiloxietilo, *i*-propiloxietilo, *n*-butiloxietilo, *i*-butiloxietilo, *t*-butiloxietilo y similares, metoxipropilo, etoxipropilo, *n*-propiloxipropilo, *i*-propiloxipropilo, *n*-butiloxipropilo, *i*-butiloxipropilo, *t*-butiloxipropilo y similares, etc.

La expresión "alcoxi halogenado" se refiere a un grupo -O-alquilo en el que el grupo alquilo comprende al menos uno de F, Cl, Br y I.

La expresión "alcoxi inferior halogenado" se refiere a un grupo -O-(alquilo inferior) en el que el grupo alquilo inferior comprende al menos uno de F, Cl, Br y I.

Los términos "alquilamino" o "arilamino" se refieren a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente.

El término "protegido", como se usa en el presente documento y a menos que se defina lo contrario, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para prevenir su reacción adicional o para otros fines. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes incluyen: C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH₃, CH₂-alquilo, CH₂-alquenilo, CH₂Ph, CH₂-arilo, CH₂O-alquilo, CH₂O-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo y 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

El término "arilo", como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a fenilo sustituido o sin sustituir (Ph), bifenilo o naftilo, preferentemente el término arilo se refiere a fenilo sustituido o sin sustituir. El grupo arilo puede sustituirse con uno o más restos seleccionados entre hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario, como saben los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en T.W. Green y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, 1999.

Los términos "alcarilo" o "alquilarilo" se refieren a un grupo alquilo con un sustituyente arilo. Se entiende que el sustituyente arilo del "alcarilo" o "alquilarilo" puede estar sustituido con al menos uno de halógeno (F, Cl, Br o I), -hidroxilo, un alcoxi inferior, tal como -OCH₃, -amino o un alquilamino, tal como NHR o NR₂, en los que R es alquilo inferior, tal como NHCH₃ o -N(CH₃)₂. Además, la expresión "alquilo inferior" indica un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un arilo sustituido o sin sustituir, tal como, bencilo. Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a un grupo alquilo con un sustituyente arilo.

El término "halo", como se usa en el presente documento, incluye cloro, bromo, yodo y flúor.

El término "acilo" se refiere a un sustituyente que contiene un resto carbonilo y un resto distinto de carbonilo. El resto carbonilo contiene un doble enlace entre el carbono de carbonilo y un heteroátomo, en el que el heteroátomo se selecciona entre O, N y S. Cuando el heteroátomo es N, el N está sustituido con un alquilo inferior. El resto distinto de carbonilo se selecciona entre alquilo lineal, ramificado o cíclico, que incluye, pero sin limitación, un alquilo C₁₋₂₀, alquilo C₁₋₁₀ o alquilo inferior lineal, ramificado o cíclico; alcoxilalquilo, que incluye metoximetilo; aralquilo, que incluye bencilo; ariloxialquilo, tal como, fenoximetilo; o arilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (F, Cl, Br I), hidroxilo, alquilo C₁ a C₄ o alcoxi C₁ a C₄, ésteres de sulfonato, tales como, alquil o aralquilo sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo, el éster mono, di o trifosfato, tritilo o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialkilsililo (por ejemplo, dimetil-t-butilsililo) o difenilmetilsililo. Cuando al menos un grupo arilo está presente en el resto distinto de carbonilo, se prefiere que el grupo arilo comprenda un grupo fenilo.

La expresión "acilo inferior" se refiere a un grupo acilo en el que el resto distinto de carbonilo es alquilo inferior.

La expresión base de "purina" o "pirimidina" incluye, pero sin limitación, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (en las que acilo es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, purina N⁶-acetilénica, N⁶-acilpurina, N⁶-hidroxialquilpurina, N⁶-alilaminopurina, N⁶-tioalilpurina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, que incluye 6-azacitosina, 2-y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, que incluye 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, pirimidina C⁵-acetilénica, C⁵-acilpirimidina, C⁵-hidroxialquilpurina, C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-yodopirimidina, C⁶-yodopirimidina, C⁵-Br-vinilpirimidina, C⁶-Br-vinilpirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-pirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azaauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, pero sin limitación, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Los grupos funcionales oxígeno y nitrógeno en la base pueden protegerse según se desee o sea necesario. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo y grupos acilo, tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

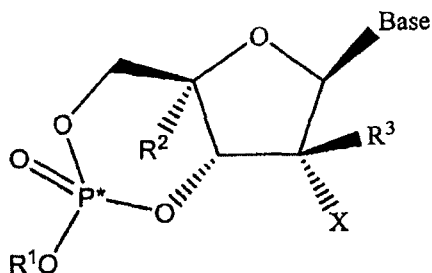
El término "heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier anillo saturado o insaturado, de 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10 u 11 miembros que contiene átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en uno, dos o tres nitrógenos, un oxígeno y un nitrógeno, y un azufre y un nitrógeno y que incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos está condensado a un anillo de benceno; en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, en el que los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados y en el que uno o más átomos de carbono o nitrógeno pueden estar sustituidos con un alquilo inferior. En una realización divulgada, los heterociclos incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo y similares. En una realización alternativa, "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen, pero sin limitación, a los siguientes compuestos: azepanilo, bencimidazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopiranilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, benzoxazepinilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, diazapanilo, diazapinonilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopiranilo, dihidrobenzotiopiranil sulfona, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrociclopentapiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrothiadiazolilo, dihidrothiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, dioxanilo, dioxidotetrahidrotienilo, dioxidotiomorfolinilo, furilo, furanilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, imidazotiazolilo, imidazopiridinilo, indazolilo, indolazino, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolinona, isoquinolilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolilo, metilendioxibenzolilo, morfolinilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolino, oxetanilo, oxoazepinilo, oxadiazolilo, oxidotiomorfolinilo, oxidihidroftalazinilo, oxidihidroindolilo, oxoimidazolidinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxopirimidinilo, oxopirrolilo, oxotriazolilo, piperidilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinonilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinolinonilo, quinoxalinilo, tetrahidrocicloheptapiridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienilo, tiomorfolinilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo y similares.

Los términos "tautomerismo" y "tautómeros" tienen sus significados aceptados.

La expresión "análogos deuterados" se refiere a compuestos en los que al menos un átomo de hidrógeno del compuesto de fórmula I está reemplazado por al menos un átomo de deuterio.

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 aceptados.

Un aspecto de la presente divulgación se dirige a un compuesto, su estereoisómero, sales (sales de adición de ácidos o bases), hidratos, solvatos, análogos deuterados o formas cristalinas de los mismos y similares representados por la fórmula I:



5

en la que

10 (a) R^1 es hidrógeno, n-alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, alcarilo o arilo, que incluye, pero sin limitación, fenilo o naftilo, en el que fenilo o naftilo están opcionalmente sustituidos con al menos uno de H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, NHR'₂⁺, NR'₃⁺, heterociclo, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I), alqueno inferior de C₂-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alquino inferior de C₂-C₆, tal como C≡CH, alquino inferior de C₂-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alcoxi inferior de C₁-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R';

15

20 (b) R^2 es H, un alquilo opcionalmente sustituido (incluyendo alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, vinilo, O-alquilo, O-(alquilo inferior), que incluye OCH₃, OCH₂CH₃, hidroxil alquilo, es decir, -(CH₂)_oOH, en la que o es 1 - 10, alquilo inferior hidroxilo, es decir, -(CH₂)_pOH, en la que p es 1 - 6, que incluye hidroxil metilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino etinilo (opcionalmente sustituido) o halógeno, que incluye F, Cl, Br o I.

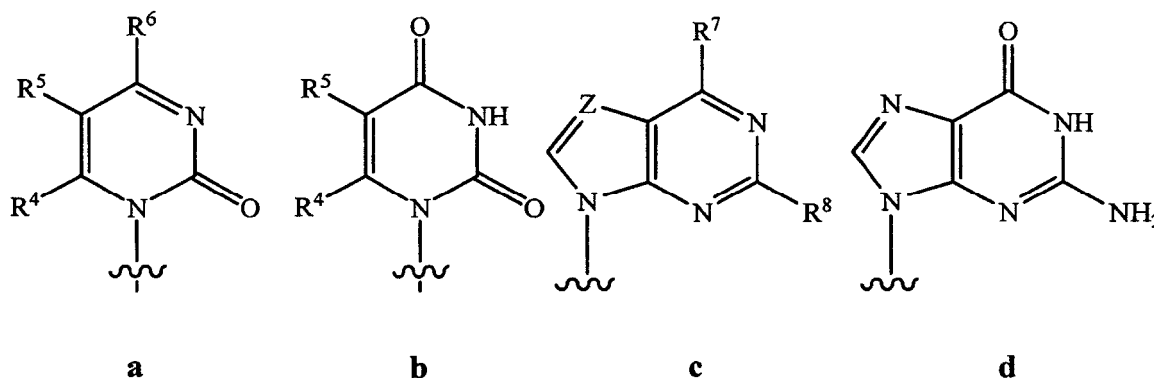
20

(c) R^3 es H, CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F o CN;

25

(d) X es H, OH, F, OMe, halógeno, NH₂ o N₃;

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



30

en las que

Z es N o CR⁹;

35

40 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', tal como alcoxi, ariloxi, benciloxi, ariloxi sustituido y benciloxi sustituido, SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, NHR'₂⁺, NR'₃⁺, heterociclo, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I), alqueno inferior de C₂-C₆, alqueno inferior de C₂-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alquino inferior de C₂-C₆, tal como C≡CH, alquino inferior de C₂-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alcoxi inferior de C₁-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R';

40

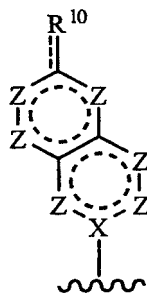
45 R^9 es un H, halógeno (que incluye F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, NHR'₂⁺, NR'₃⁺, NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I), alqueno inferior de C₂-C₆, alqueno inferior de C₂-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alquino inferior de C₂-C₆, alquino inferior de C₂-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alcoxi inferior de C₁-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o

45



en los que R' es un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un alquínilo opcionalmente sustituido, un alquenoil opcionalmente sustituido o un acilo opcionalmente sustituido, un alcoialquilo opcionalmente sustituido, en el que para el caso de NR'₂ o NHR'₂⁺ cada R' comprende al menos un átomo de C que es independiente uno del otro o se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono, y en el que para el caso de NR'₃⁺ cada R' comprende al menos un átomo de C que son independientes unos de otros o cada R' comprende al menos un átomo de C en el que al menos dos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono.

Como alternativa, la Base puede seleccionarse entre un grupo de fórmula c'



c'

en la que para la estructura c',

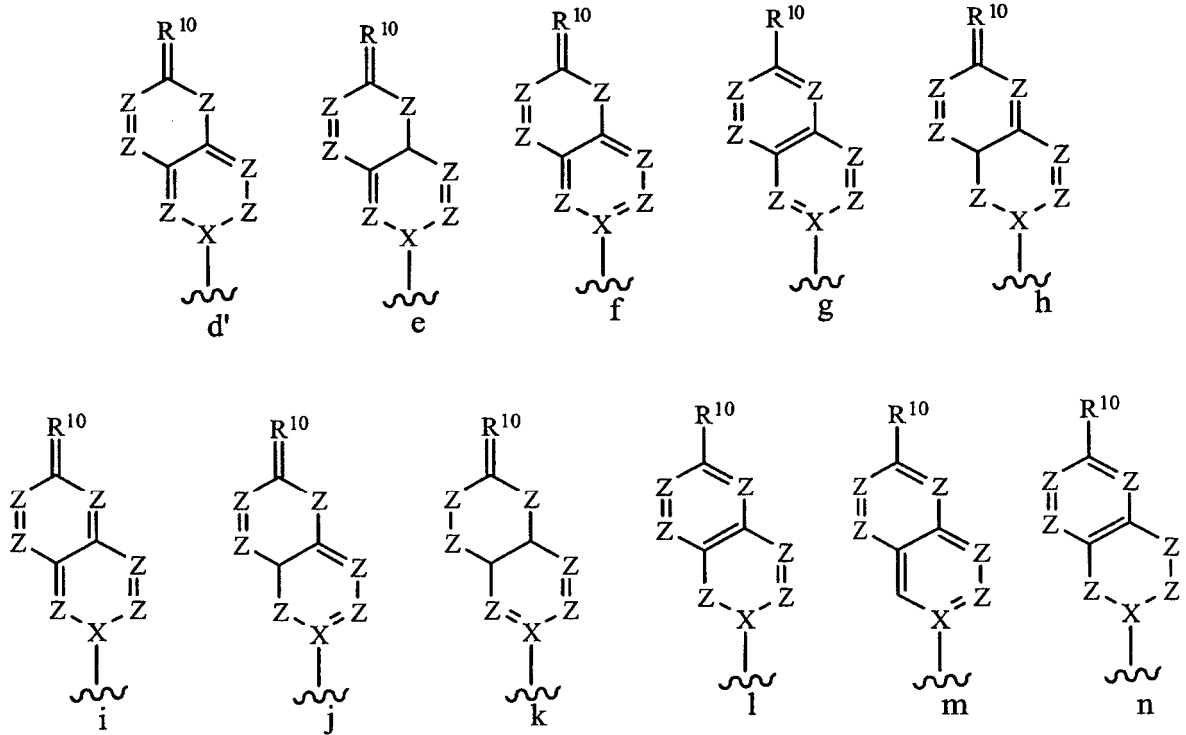
si Z es partícipe en un enlace pi (enlace doble), Z se selecciona independientemente entre N o C-G; o, si Z no es partícipe en un enlace pi (enlace doble), Z se selecciona independientemente entre O, S, Se, NR¹¹, NOR¹¹, NNR¹¹₂, CO, CS, CNR¹¹, SO, S(O)₂, SeO, S(O)₂ o C(G)₂;

cada G se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, OR¹¹, SR¹¹, NR¹¹₂, NR¹¹OR¹¹, N₃, COOR¹¹, CN, CONR¹¹₂, C(S)NR¹¹₂, C(=NR¹¹)NR¹¹₂ y R¹¹; y en la que cualquiera de los dos Z adyacentes no se seleccionan ambos entre O, S ni Se, o no se seleccionan ambos entre CO, CS, CNNR¹¹, SO, S(O)₂, SeO ni Se(O)₂; en la que, si X es partícipe en un enlace pi (enlace doble), X es C; si X no es partícipe en un enlace pi (enlace doble), X es CR¹ o N;

en la que, si R¹⁰ es partícipe en un enlace pi (enlace doble), R¹⁰ es O, S, Se, NR¹¹, NOR¹¹ o NNR¹¹₂; si R¹⁰ no es partícipe en un enlace pi (enlace doble), R¹⁰ es OR¹¹, SR¹¹, F, Cl, R¹⁰ o SeR¹⁰; y las líneas discontinuas (---) indican un posible enlace pi o doble;

cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, CF₃, alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquínilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenoil opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido; o

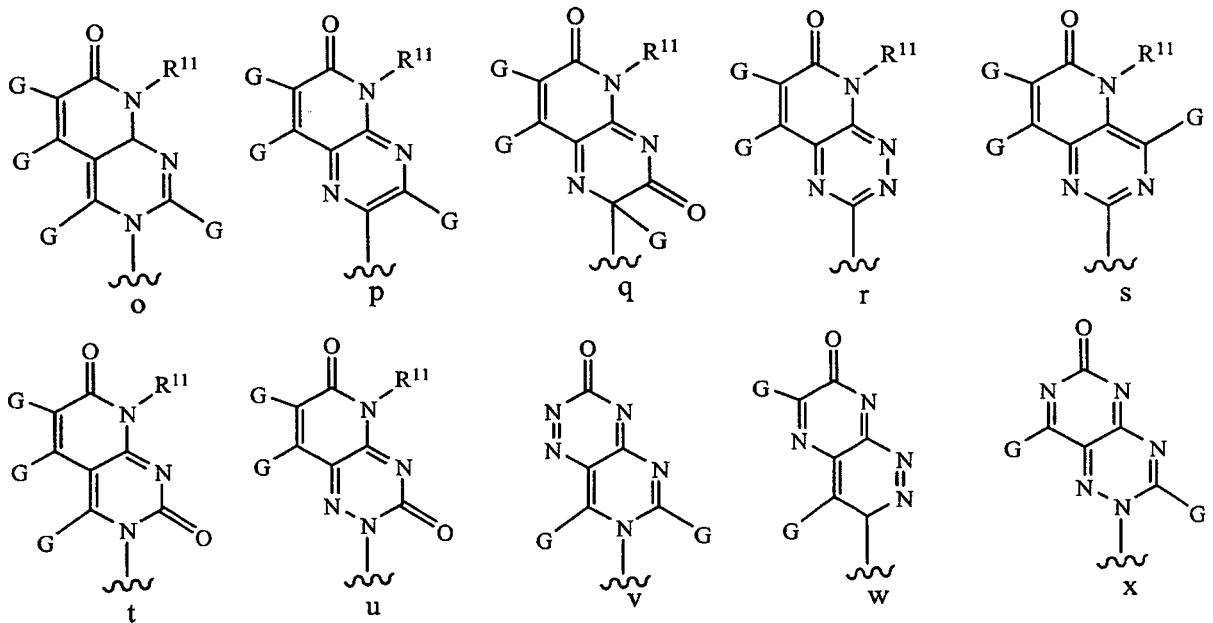
La base puede ser una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en estructuras d'-n



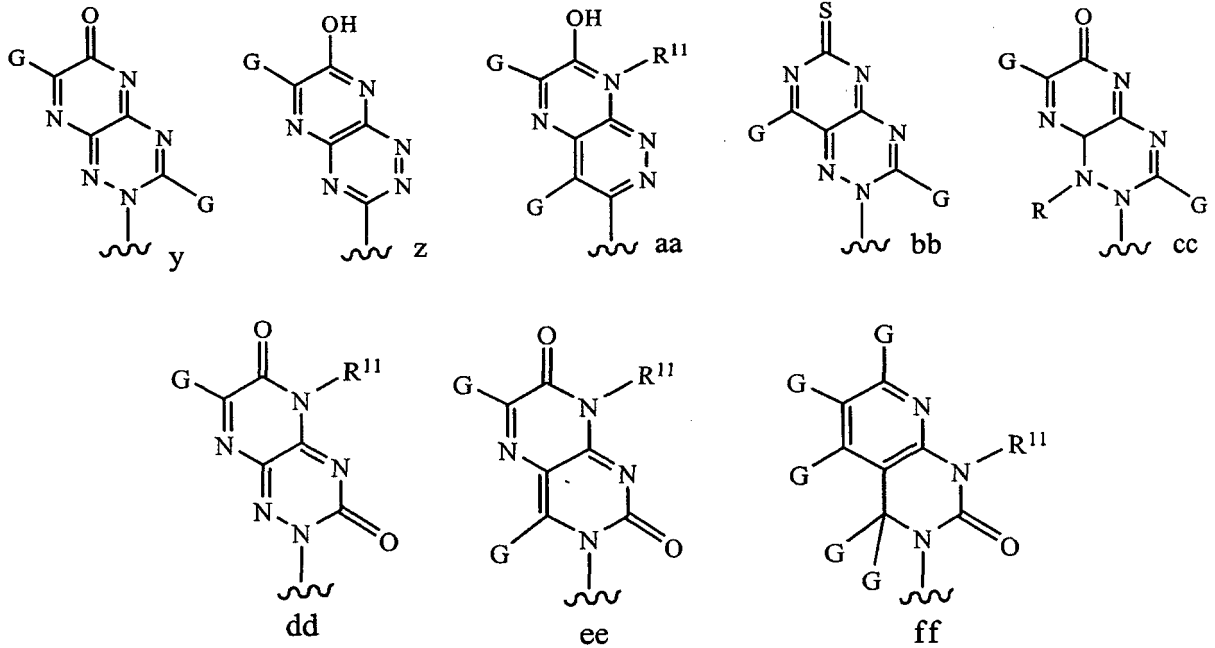
5

en las que Z, X y R¹⁰ se definen como en la estructura c';

La base puede ser una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en estructuras o - ff



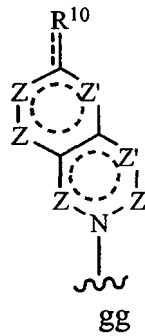
10



en las que G y R se definen como en la estructura c';

5

La base puede ser una estructura gg

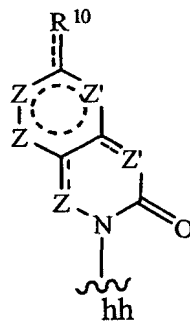


10

en la que cada Z' es independientemente N (si es partícipe en un enlace pi) o NR (si no es partícipe en un enlace pi) y R¹⁰, R¹¹ y Z se definen como en la estructura c';

La base puede ser una estructura hh

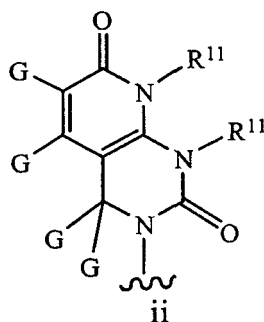
15



20

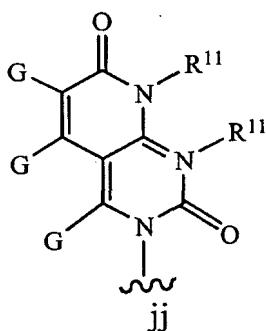
en la que cada Z' es independientemente N (si es partícipe en un enlace pi) o NR¹¹ (si no es partícipe en un enlace pi), en la que cada Z es independientemente CG (si es partícipe en un enlace pi) o >C(G)₂ (si no es partícipe en un enlace pi), en la que R¹⁰ y G se definen como en la estructura c';

La base puede ser una estructura ii



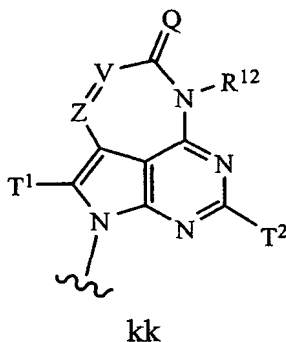
5 en la que R¹¹ y G se definen como en la estructura c';

La base puede ser una estructura jj



10 en la que R¹¹ y G se definen como en la estructura c'; o

La base puede ser una estructura kk

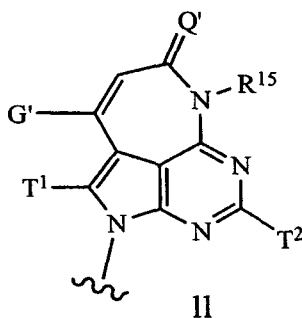


15 en la que para la estructura kk:

20 R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₃;
 Q está ausente o se selecciona entre el grupo que consiste en O, S y NH, con la condición de que Q esté ausente,
 V y NH estén ambas unidas a un grupo CH₂;
 V se selecciona entre el grupo que consiste en N y C-G;
 Z se selecciona entre el grupo que consiste en N y C-G';
 25 G y G' se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, amino, aminocarbonilo,
 metilamino, dimetilamino, acilamino, alcoxi-amino, -SO₃H, -SO₂NH₂, aminocarbonilamino, oxicarbonilamino,
 HR¹³NCHR¹⁴C(O)NH-, azido, ciano, halo, hidroxiamino e hidrazino, en el que R¹³ es hidrógeno y R¹⁴ es una cadena
 lateral de un aminoácido o en el que R¹³ y R¹⁴, junto con el nitrógeno y el carbono unidos a cada grupo
 respectivamente, forman un grupo pirrolidinilo;
 30 con la condición de que V y Z no sean iguales y que cuando V sea C-H, Z sea N;
 T¹ y T² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄,
 tioalcoxi C₁-C₄, amino, amino sustituido y halo; y
 cada uno de W, W¹ y R² se selecciona independientemente entre grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y
 un grupo profármaco; o

35

La base puede ser una estructura 11



5 en la que para la estructura 11:

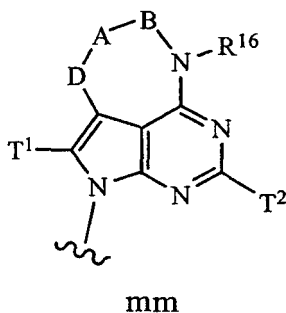
R¹⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

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

10 G' se selecciona entre el grupo que consiste en amino, aminocarbonilo, metilamino, dimetilamino, acilamino, -SO₃H, -SO₂NH₂, alcóxiamino, aminocarbonilamino, oxicarbonilamino, HR¹³NCHR¹⁴C(O)NH-, azido, ciano, halo, hidroxiamino e hidrazino, en la que R¹³ es hidrógeno y R¹⁴ es una cadena lateral de un aminoácido o en la que R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno y el carbono unidos a cada grupo respectivamente, forman un grupo pirrolidinilo; o

La base puede ser una estructura mm

15



en la que para la estructura mm

20

A y B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C=Q, NH y metileno opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos halo, con la condición de que A y B no sean ambos NH;

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

25

cada Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, S y NH;

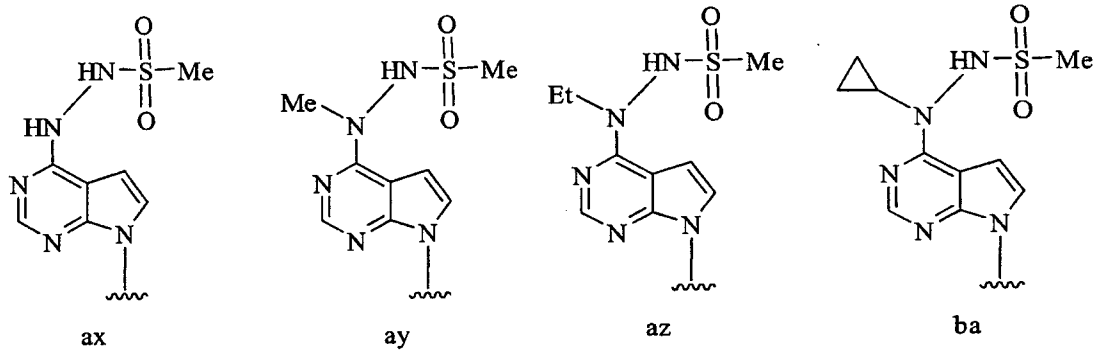
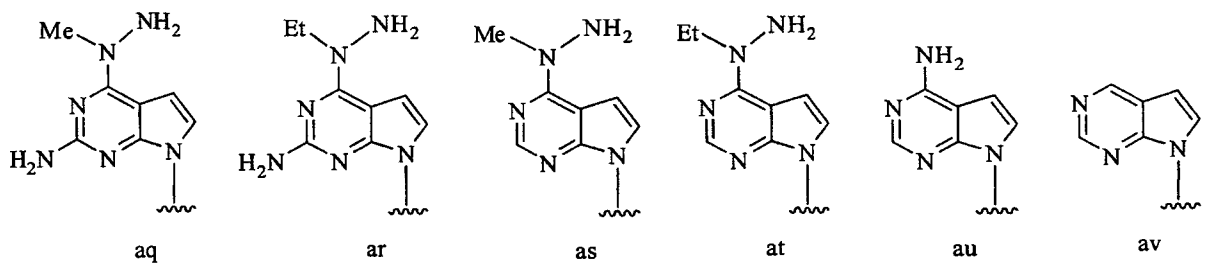
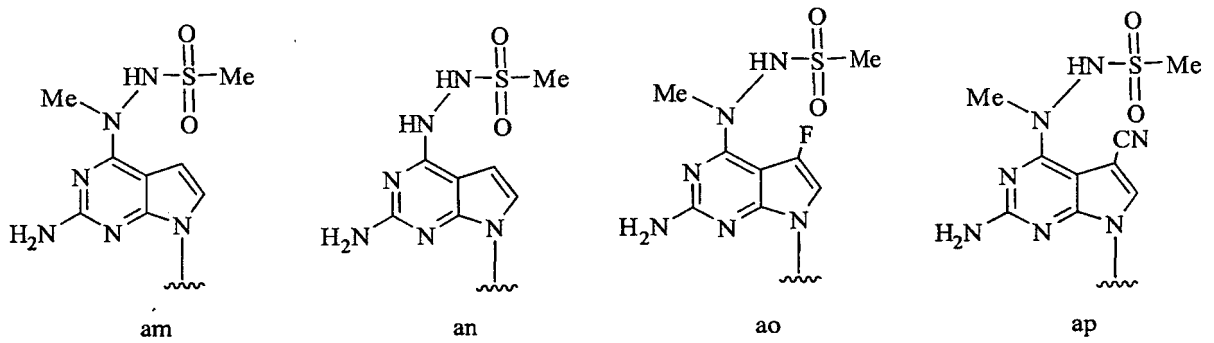
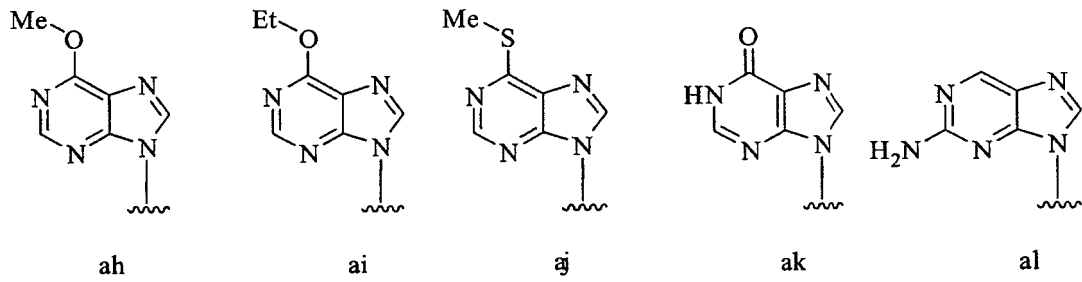
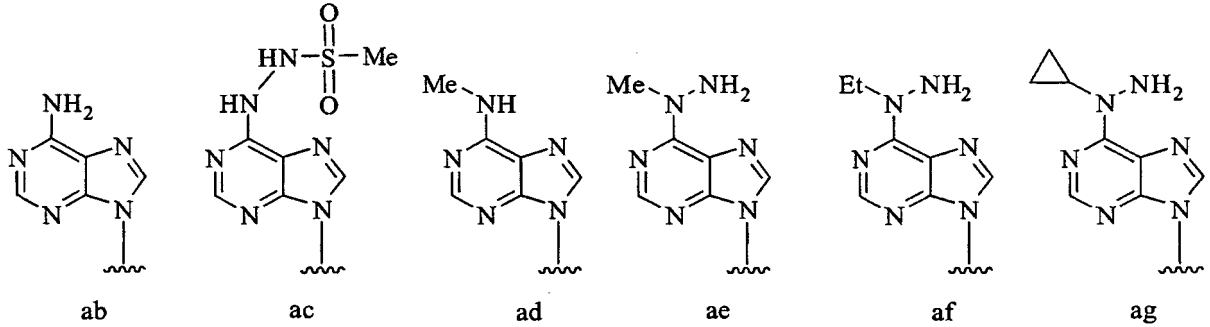
R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

T¹ y T² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, tioalcoxi C₁-C₄, amino, amino sustituido y halo; e

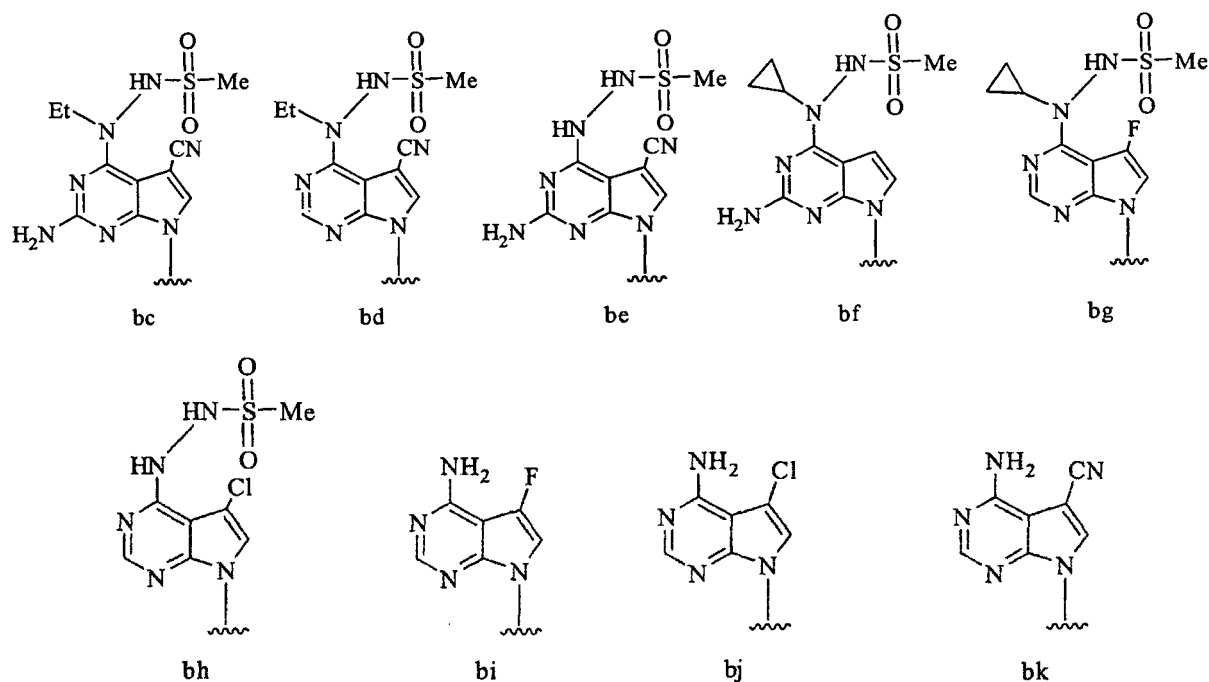
30

Y se selecciona entre grupo que consiste en un enlace, O y CH₂; y cada uno de W, W¹.

Como alternativa, la base puede seleccionarse entre estructuras ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj y bk, representadas a continuación.

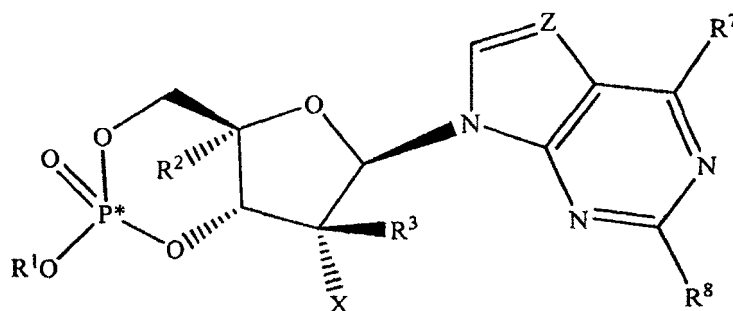


5



5 La presente invención es como se expone en las reivindicaciones. En particular, la presente invención es tal como se expone en las siguientes cláusulas:

1. Un compuesto de fórmula I-3:



I-3

o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o forma cristalina del mismo; en la que

R¹ es n-alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, alcarilo, fenilo o naftilo, en el que el fenilo o el naftilo están opcionalmente sustituidos con al menos uno de F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, heterociclo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆ halogenado, alquino C₂-C₆, alquino C₂-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halogenado, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R', en el que R' es un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀ o alcoxilquilo C₁-C₁₀;

R² es H, un alquilo C₁-C₆, ciano, vinilo, O-(alquilo C₁-C₆), hidroxil-alquilo C₁-C₆, fluorometilo, azido, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, F, Cl, Br o I;

R³ es CH₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃;

X es F;

R⁷ y R⁸ son independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, NHR'₂⁺, NR'₃⁺, heterociclo, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ halogenado, alquino C₂-C₆, alquino C₂-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halogenado, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R';

Z es N o CR⁹; y

R⁹ es H, F, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ halogenado;

5 en los que R' es un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquilo opcionalmente sustituido o un alcoxialquilo opcionalmente sustituido, en el que para el caso de NR'₂ o NHR'₂⁺, cada R' es independiente uno del otro o ambos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono, y en el que para el caso de NR'₃⁺, cada R' es independiente uno del otro o ambos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono; y en el que dichos alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, alquino sustituido, alqueno sustituido, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquilo sustituido, alqueno sustituido o alcoxialquilo sustituido, están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, alqueno y arilo.

15 2. El compuesto de cláusula 1, en el que
R¹ es alquilo C₁-C₆, alquilarilo C₁-C₆, fenilo o naftilo, en donde el fenilo o el naftilo están opcionalmente sustituidos con al menos uno de F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alcoxi C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ halogenado, en donde R' es un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀ o alcoxialquilo C₁-C₁₀;

20 R² es H;

R³ es CH₃;

X es F;

R⁷ es NHR', NR'₂, NHR'₂⁺ o NR'₃⁺;

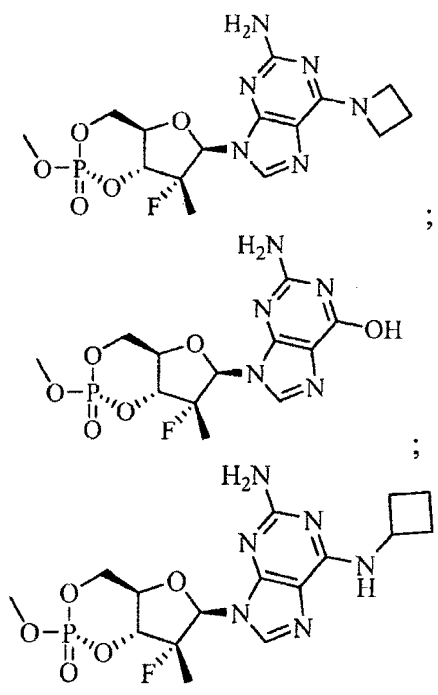
R⁸ es NH₂;

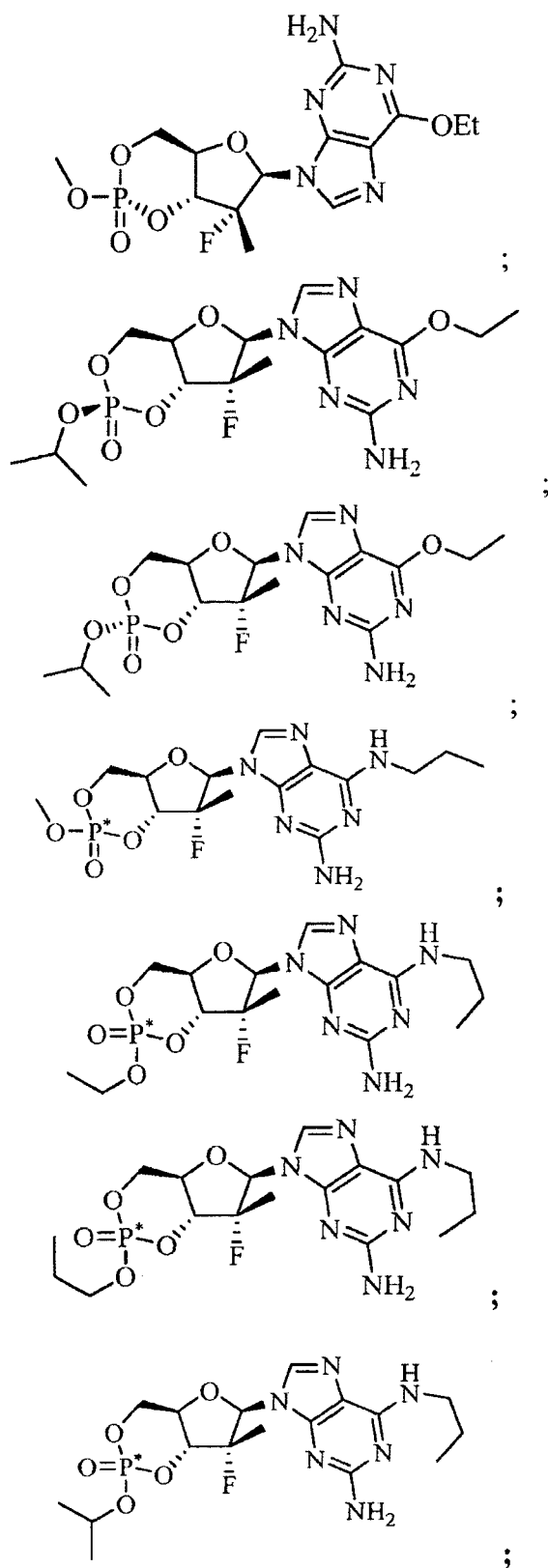
25 Z es N;

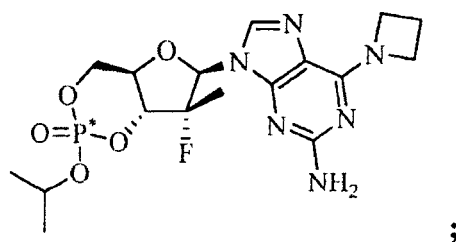
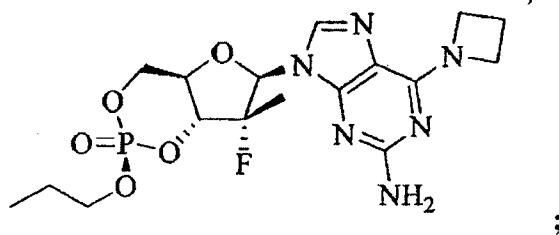
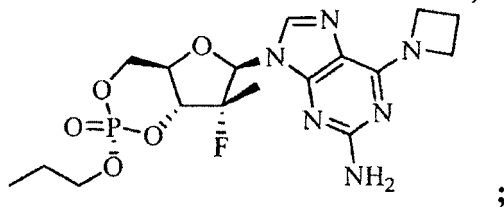
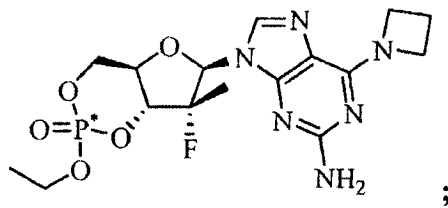
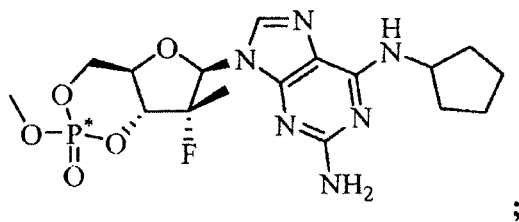
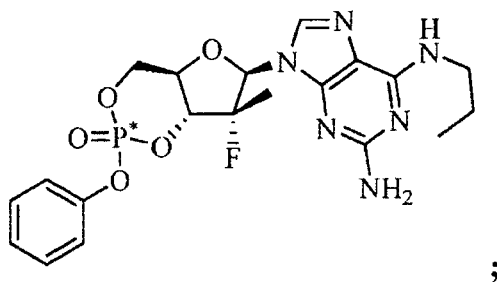
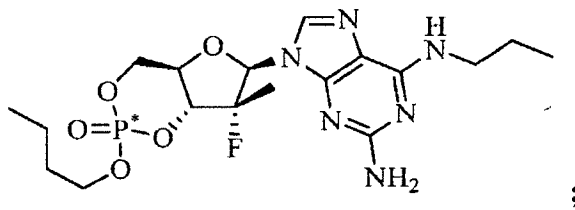
en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquilo opcionalmente sustituido o un alcoxialquilo opcionalmente sustituido, en donde para el caso de NR'₂ o NHR'₂⁺, cada R' es independiente uno del otro o ambos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono, y en el que para el caso de NR'₃⁺, cada R' es independiente uno del otro o al menos dos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono; y en donde dichos alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, alquino sustituido, alqueno sustituido, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquilo sustituido, alqueno sustituido o alcoxialquilo sustituido, están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, alqueno y arilo.

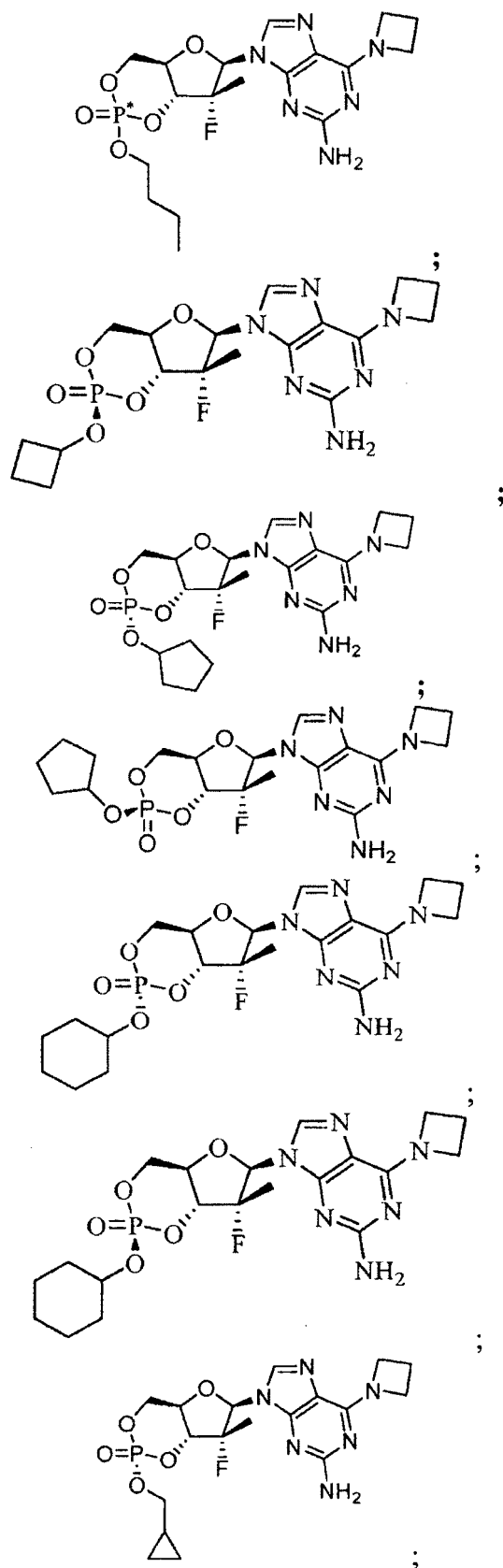
35

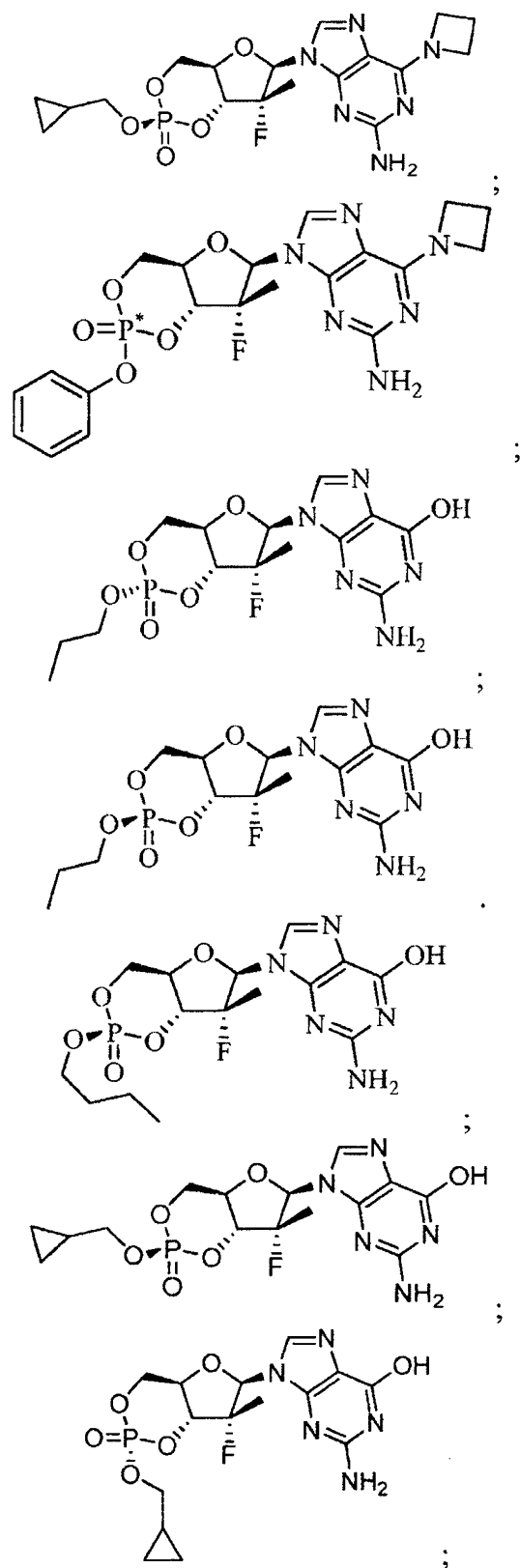
3. Un compuesto de acuerdo con la cláusula 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

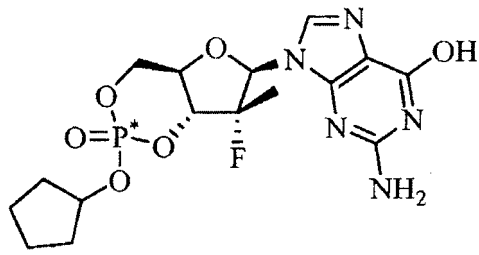




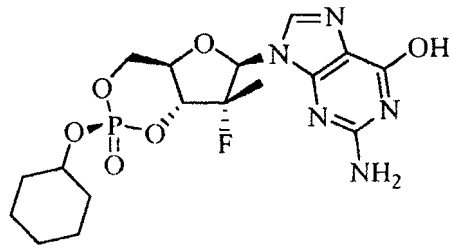




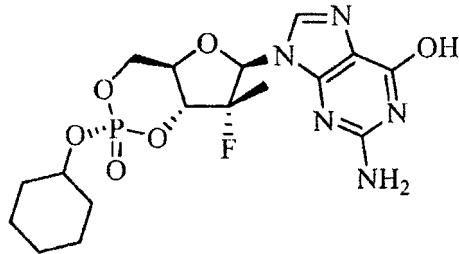




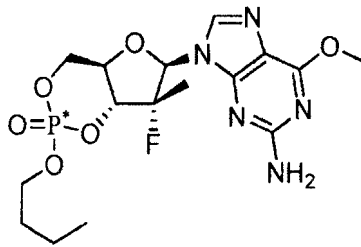
;



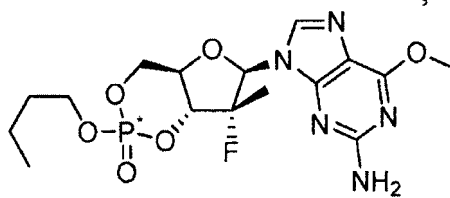
;



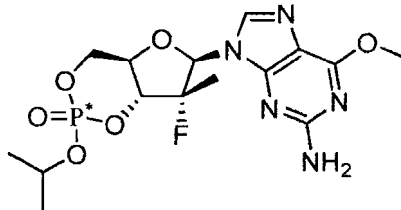
;



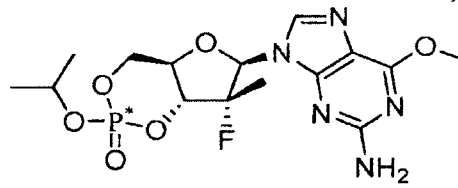
;



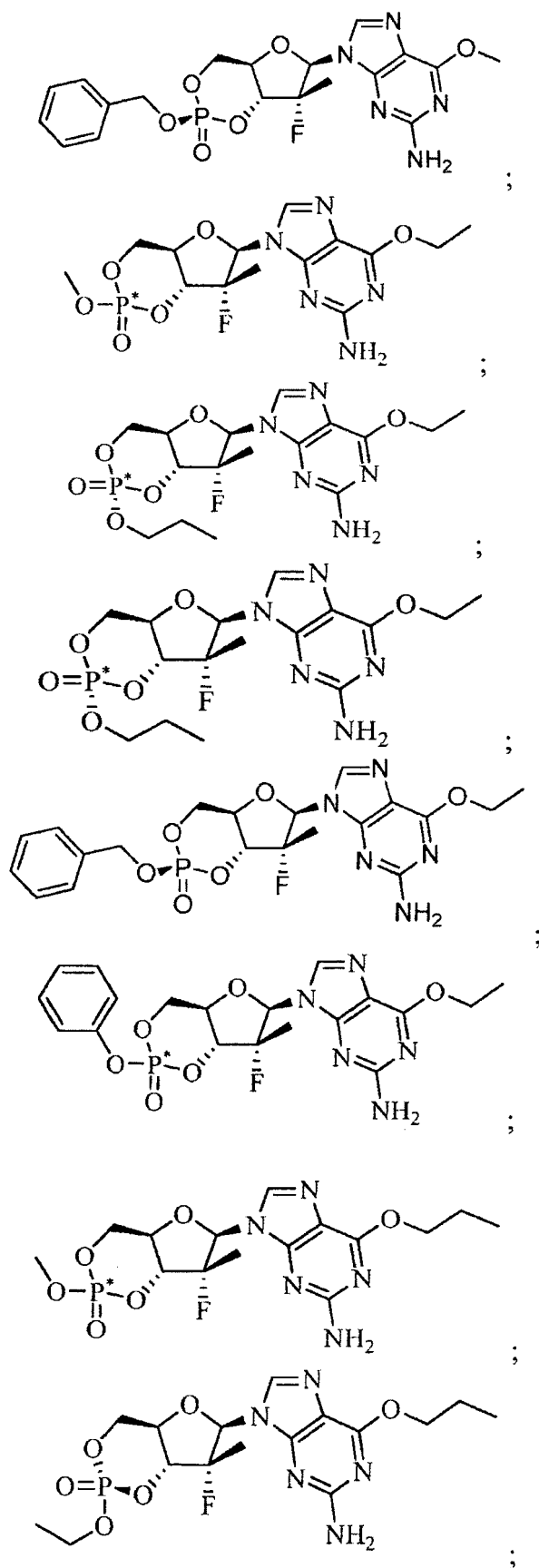
;

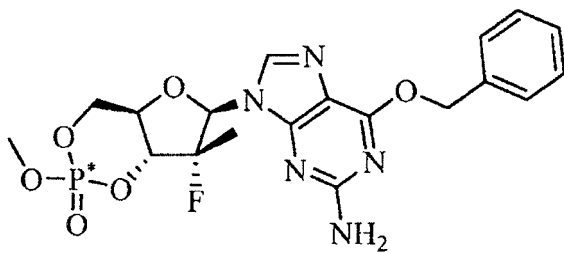
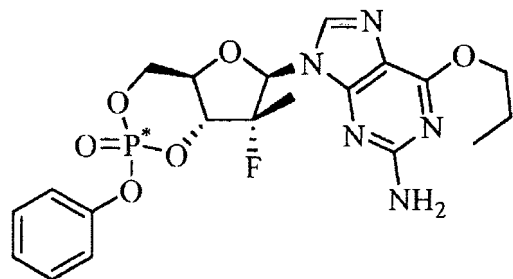
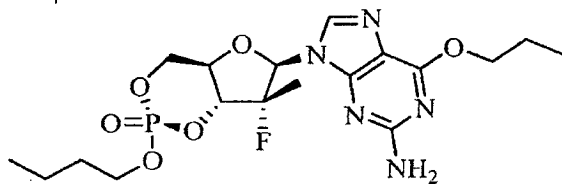
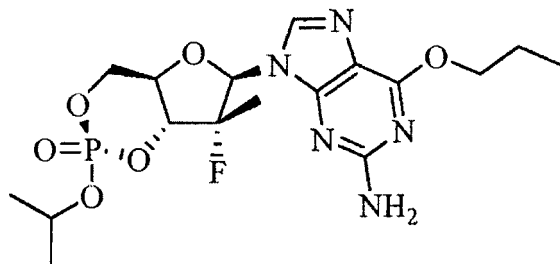
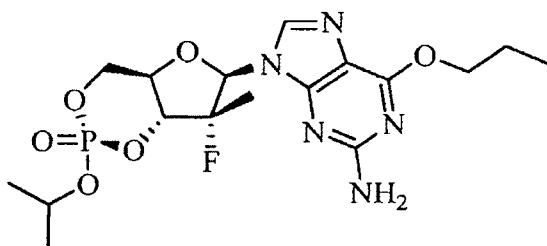
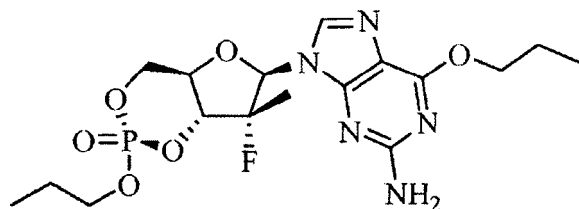
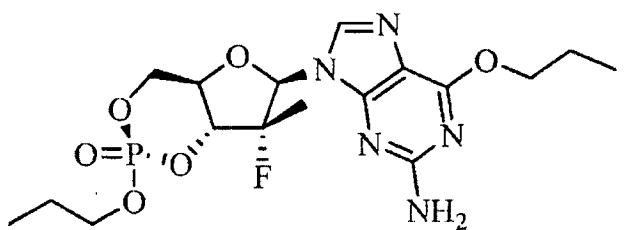


;

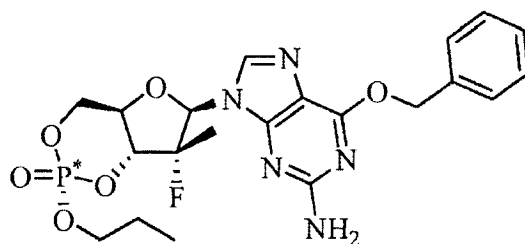


;





y

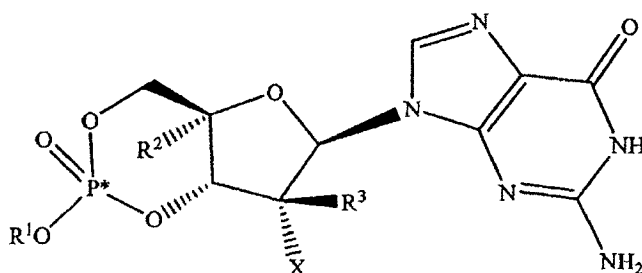


;

o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o forma cristalina del mismo.

5

4. Un compuesto de cláusula 1 de fórmula I-4:



I-4

10

o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o forma cristalina del mismo;
en la que

15

R¹ es n-alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, alcarilo, fenilo o naftilo, en la que el fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido con al menos uno de F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, heterociclo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ halogenado, alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halogenado, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R', en la que R' es un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀ o alcoxialquilo C₁-C₁₀;

20

R² es H, alquilo C₁-C₆, ciano, vinilo, O-(alquilo C₁-C₆), hidroxil-alquilo C₁-C₆, fluorometilo, azido, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, F, Cl, Br, o I;

R³ es CH₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃;

X es F;

25

en los que R' es un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido o un alcoxialquilo opcionalmente sustituido, en el que para el caso de NR'₂ o NHR'₂⁺, cada R' es independiente uno del otro o ambos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono, y en el que para el caso de NR'₃⁺, cada R' es independiente uno del otro o al menos dos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono; y en el que dicho alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, alquinilo sustituido, alquenilo sustituido, acilo sustituido o alcoxialquilo sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, alquenilo y arilo.

30

5. El compuesto de cláusula 4, en la que

35

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquilarilo C₁-C₆, fenilo o naftilo, en la que el fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido con al menos uno de F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, NHR'₂⁺, NR'₃⁺, heterociclo, alcoxi C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ halogenado,

en el que R' es un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxialquilo;

R² es H;

R³ es CH₃;

X es F; y

40

y en el que dicho alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, alquinilo sustituido, alquenilo sustituido, acilo sustituido o alcoxialquilo sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, alquenilo y arilo.

45

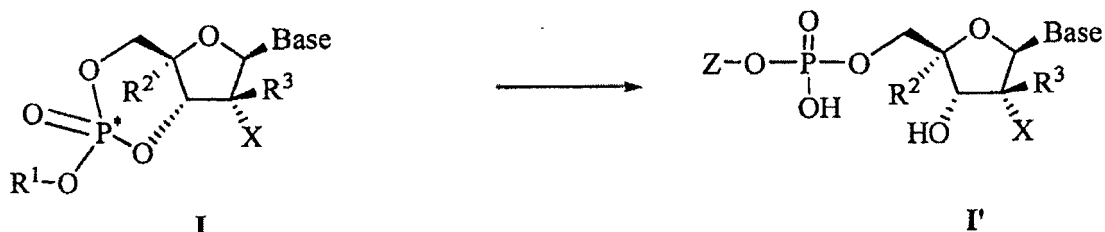
6. Una composición que comprende un medio farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre un excipiente, vehículo, diluyente, y medio equivalente y un compuesto de una cualquiera de las cláusulas 1-5.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5 o una composición de acuerdo con la cláusula 6 para su uso en terapia.

5 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-5 o una composición de acuerdo con la cláusula 6 para usar en el tratamiento del virus de la hepatitis C, el virus del Nilo occidental, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, rinovirus, poliovirus, el virus de la hepatitis A, el virus de la diarrea viral bovina o el virus de la encefalitis japonesa.

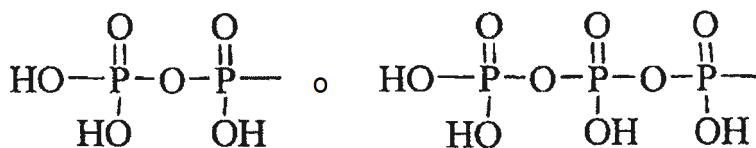
10 9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1-5 o una composición de acuerdo con la cláusula 6 en la fabricación de un medicamento para tratar una afección que es el resultado de una infección por el virus de la hepatitis C, el virus del Nilo occidental, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, rinovirus, poliovirus, el virus de la hepatitis A, el virus de la diarrea viral bovina o el virus de la encefalitis japonesa.

15 Un aspecto adicional de la presente divulgación esta dirigido a un compuesto representado por la fórmula I', sus estereoisómeros, sales, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas cristalinas o metabolitos de los mismos, obtenidos por hidrólisis del compuesto representado por la fórmula I, seguido de fosforilación posterior del producto de hidrólisis resultante del compuesto de fórmula I':



20 en la que

Z es R¹,



25 en la que R⁷ se define en el presente documento anteriormente.

30 **DOSIFICACIÓN, ADMINISTRACIÓN Y USO**

Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a una composición para el tratamiento de cualquiera de los agentes virales que se divulgan en el presente documento, comprendiendo dicha composición un medio farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre un excipiente, vehículo, diluyente o medio equivalente y un compuesto, que pretende incluir sus sales (sales de adición de ácido o de base), hidratos, solvatos, y pueden obtenerse formas cristalinas, representado por la fórmula I.

Los compuestos de la presente invención se puede formular en una amplia variedad de formas de dosificación para administración oral y vehículos. La administración oral puede encontrarse en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran mediante administración por supositorios, de entre otras vías de administración. La forma más conveniente de administración es en general oral usando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente a la medicación antiviral.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcional al intervalo de dosis diaria previsto que se va a emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas cargadas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida o líquidos tales como suspensiones, emulsiones o cápsulas cargadas para su uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % del compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación"

pretende incluir formulaciones tanto líquidas como sólidas del compuesto activo y un experto en la materia apreciará que un principio activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo de la dosis y los parámetros farmacocinéticos deseados.

5 El término “excipiente”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que se usa para preparar una composición farmacéutica y es, en general, seguro, no tóxico y no es deseable ni desde el punto de vista biológico ni de ninguna otra forma, e incluye excipientes que son aceptables para el uso veterinario así como el uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos pero en general se administrarán en mezcla con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados seleccionados en consideración de la vía prevista de administración y la práctica farmacéutica convencional.

15 Una forma de “sal farmacéuticamente aceptable” de un principio activo también puede conferir inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al principio activo que no se encuentra en la forma que no es sal, y puede incluso afectar de manera positiva a la farmacodinámicas del principio activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto como se usa en el presente documento significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tal como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido mélico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2- hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4- toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido salicílico, ácido mucónico, y similares o (2) sales de adición de base formadas con las bases conjugadas de cualquiera de los ácidos inorgánicos que se han enumerado en lo que antecede, en los que las bases conjugadas comprenden un componente catiónico seleccionado de entre Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ y NH₄⁺, en el que Rⁿ es un alquilo C₁₋₃ y g es un número seleccionado de entre 0, 1, 2, 3 o 4. Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en el presente documento, de la misma sal de adición de ácido

30 Las preparaciones sólidas 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 disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. En los polvos, el vehículo es, generalmente, un sólido finamente dividido que está en mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla generalmente con el vehículo que tiene la necesaria capacidad de unión en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los vehículos adecuados incluyen, entre otros, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de fusión baja, manteca de cacao y similares.

40 Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares. Los ejemplos de formulaciones sólidas se ilustran en los documentos EP 0524579; US 6,635,278; US 2007/0099902; US 7,060,294; US 2006/0188570; US 2007/0077295; US 2004/0224917; US 7,462,608; US 2006/0057196; US 6,267,985; US 6,294,192; US 6,569,463; US 6,923,988; US 2006/0034937; US 6,383,471; US 6,395,300; US 6,645,528; US 6,932,983; US 2002/0142050; US 2005/0048116; US 2005/0058710; US 2007/0026073; US 2007/0059360; y US 2008/0014228.

50 Las formulaciones líquidas que también son adecuadas para la administración oral incluyen las formulaciones líquidas que incluyen emulsiones, jarabes, elixires y suspensiones acuosas. Estos incluyen preparaciones de formas sólidas que están destinadas a convertirse, poco antes de usar, en preparaciones en forma líquida. Los ejemplos de formulación líquida se ilustran en las patentes de EE.UU. N° 3.994.974; 5.695.784; y 6.977.257. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábica. Las suspensiones acuosas se pueden preparar 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.

60 Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administrar como supositorios. Primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en ella, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente y se dejan enfriar y solidificar.

65 Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del ingrediente activo, dichos vehículos son como los conocidos en la técnica que son adecuados.

Formulaciones adecuadas junto con vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos 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 dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración concreta sin volver las composiciones de la presente invención inestables o deteriorar su actividad terapéutica.

La modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, se puede conseguir fácilmente con modificaciones minoritarias (por ejemplo, formulación de sal) que conocen bien los expertos en la técnica. También dentro de la experiencia en la técnica está modificar la vía de administración y la pauta posológica de un compuesto concreto con el fin de manejar la farmacocinética de los presentes compuestos para un efecto beneficioso máximo para los pacientes.

Adicionalmente, el compuesto de fórmula I puede formularse de forma independiente junto con liposomas o micelas. Respecto a los liposomas, se contempla que los compuestos purificados se pueden formular del modo divulgado en la patente de EE.UU. Nº 5.013.556; U.S. 5.213.804; 5.225.212; 5.891.468; 6.224.903; 6.180.134; 5.192.549; 5.316.771; 4.797.285; 5.376.380; 6.060.080; 6.132.763; 6.653.455; 6.680.068; 7.060.689; 7.070.801; 5.077.057; 5.277.914; 5.549.910; 5.567.434; 5.077.056; 5.154.930; 5.736.155; 5.827.533; 5.882.679; 6.143.321; 6.200.598; 6.296.870; 6.726.925; y 6.214.375. Respecto a las micelas, se contempla que los compuestos purificados se pueden formular de un modo como se divulga en las patentes de EE.UU. Nº 5.145.684 y 5.091.188.

Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto representado por la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier estado que sea el resultado de una infección por uno cualquiera de los siguientes agentes virales: 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 hepatitis A, virus de la diarrea viral bovina y virus de la encefalitis japonesa.

El término "medicamento" significa una sustancia que se usa en un método de tratamiento y/o profilaxis de un sujeto que necesite el mismo, en el que la sustancia incluye, pero sin limitación, una composición, una formulación, una forma de dosificación, y similares, que comprende el compuesto de fórmula I. Se contempla que el compuesto del uso del compuesto representado por la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones antivirales divulgados en el presente documento puede ser cualquiera de los compuestos contemplados en cualquiera de los aspectos de las realizaciones o los que se ilustran específicamente, solos o en combinación con otro compuesto.

Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento y/o profilaxis en un sujeto que necesite el mismo, dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de representado por la fórmula I al sujeto.

Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento y/o profilaxis en un sujeto que necesite el mismo, dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos dos compuestos que entran dentro del alcance del compuesto de representado por la fórmula I al sujeto.

Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento y/o profilaxis en un sujeto que necesite el mismo, dicho método comprende administrar como alternativa o de forma concurrente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos dos compuestos que entran dentro del alcance del compuesto de representado por la fórmula I al sujeto.

Se pretende que un sujeto en necesidad del mismo es uno que tiene una afección resultado de una infección por cualquiera de los agentes virales divulgados en el presente documento, que incluye, pero sin limitación, el virus de la hepatitis C, el virus del Nilo occidental, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, rinovirus, el virus de la polio, el virus de la hepatitis A, el virus de la diarrea viral bovina el virus de la encefalitis japonesa, virus *flaviviridae* o pestivirus o hepacivirus o un agente viral que causa síntomas equivalentes o comparables con cualquiera de los virus enumerados en lo que antecede.

El término "sujeto" significa un mamífero, que incluye, pero sin limitación, ganado vacuno, cerdos, ovejas, pollo, pavo, búfalo, llama, avestruz, perros, gatos y seres humanos, preferentemente el sujeto es un ser humano.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal 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 los requisitos individuales en cada caso particular. Esa dosificación puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado de salud general del paciente, otros medicamentos con los que se está tratando al paciente, la vía y la forma de administración y las preferencias y la experiencia del médico implicado. Para la administración oral, una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10 g, incluyendo todos los valores entremedias, 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, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9 y 9,5, al día debería ser apropiada en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosificación diaria

particular se encuentra entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 g al día, incluyendo todos los valores crecientes de 0,01 g (es decir, 10 mg) entre medias, una dosificación diaria preferida de aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,8 g al día, más preferentemente de aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,6 g al día y lo más preferentemente de aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25 g al día, incluyendo cada uno de los cuales todos los valores crecientes de 0,01 g entre medias. Generalmente, el tratamiento se inicia con una gran "dosis de carga" inicial para reducir o eliminar con rapidez el virus, seguido de la disminución de una dosis hasta un nivel suficiente para evitar la reaparición de la infección. Un experto en el tratamiento de las enfermedades que se describen en el presente documento será capaz, sin excesiva experimentación y sobre la base de su conocimiento personal, la experiencia y las divulgaciones de la presente solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y un paciente dados.

La eficacia terapéutica puede determinarse a partir de pruebas de la 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'-nucleosidasa, γ -glutamyltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica hepática, incluyendo, pero sin limitación, metabolismo de carbohidratos, metabolismo de aminoácidos y del amoníaco. Como alternativa, la eficacia terapéutica puede supervisarse mediante la medición del ARN del VHC. Los resultados de estas pruebas permitirán optimizar la dosis.

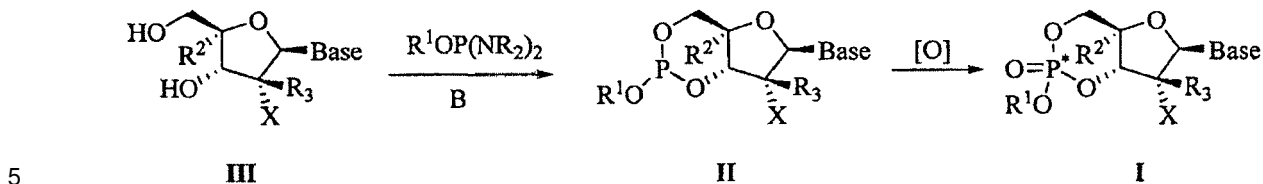
Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento y/o profilaxis en un sujeto que necesite el mismo, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente antiviral; en el que la administración es concurrente o alternativa. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede variar entre -24 horas, lo que incluye cualquier subintervalo entremedias 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. Ejemplos de "otros agentes antivirales" incluyen, entre otros: Inhibidores de la proteasa NS3 del VHC (véanse los documentos WO 2008010921, WO 2008010921, EP 1881001, WO 2007015824, WO 2007014925, WO 2007014926, WO 2007014921, WO 2007014920, WO 2007014922, US 2005267018, WO 2005095403, WO 2005037214, WO 2004094452, US 2003187018, WO 200364456, WO 2005028502, y WO 2003006490); inhibidores de la NS5B del VHC (véanse los documentos US 2007275947, US 20072759300, WO 2007095269, WO 2007092000, WO 2007076034, WO 200702602, US 2005-98125, WO 2006093801, US 2006166964, WO 2006065590, WO 2006065335, US 2006040927, US 2006040890, WO 2006020082, WO 2006012078, WO 2005123087, US 2005154056, US 2004229840, WO 2004065367, WO 2004003138, WO 2004002977, WO 2004002944, WO 2004002940, WO 2004000858, WO 2003105770, WO 2003010141, WO 2002057425, WO 2002057287, WO 2005021568, WO 2004041201, US 20060293306, US 20060194749, US 20060241064, US 6784166, WO 2007088148, WO 2007039142, WO 2005103045, WO 2007039145, WO 2004096210 y WO 2003037895); inhibidores de la NS4 del VHC (véanse los documentos WO 2007070556 y WO 2005067900); inhibidores de NS5a del VHC (véanse los documentos US 2006276511, WO 2006120252, WO 2006120251, WO 2006100310, WO 2006035061); agonistas del receptor de tipo Toll (véase el documento WO 2007093901); y otros inhibidores (véanse los documentos WO 2004035571, WO 2004014852, WO 2004014313, WO 2004009020, WO 2003101993, WO 2000006529).

Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento y/o profilaxis en un sujeto que necesite el mismo, dicho método comprende de forma alternativa o concurrente administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de representado por la formula I y otro agente antiviral al sujeto. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede variar entre 1-24 horas, lo que incluye cualquier subintervalo entremedias 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.

Se contempla que el otro agente antiviral tal como interferón- α , interferón- β , interferón- α pegilado, ribavirina, levovirina, viramidina, otro inhibidor nucleosídico de la polimerasa de VHC, un inhibidor no nucleosídico de polimerasa del VHC, un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de la helicasa de VHC o un inhibidor de fusión del VHC. Cuando el compuesto activo o su derivado o sal se administran en combinación con otro agente antiviral, la actividad puede aumentarse frente al compuesto antecesor. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, tal administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados de nucleósido. "Administración concurrente", tal como se usa en el presente documento, incluye, por lo tanto, la administración de los agentes al mismo tiempo o a tiempos diferentes. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede conseguirse mediante una única formulación que contenga dos o más ingredientes activos o mediante la administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un único agente activo.

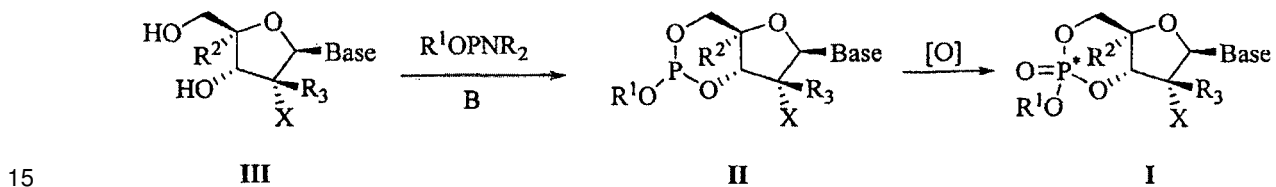
Se entenderá que las referencias en el presente documento al tratamiento se extienden a la profilaxis, así como al tratamiento de las afecciones existentes. Adicionalmente, el término "tratamiento" de una infección por VHC, tal como se usa en el presente documento, también incluye el tratamiento o la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

Un aspecto adicional de la presente divulgación se dirige a un proceso para preparar el compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar III con $R^1OP(NR_2)_2$, y después oxidación de II para formar I de acuerdo con el siguiente esquema



10 en el que R^1 , R^2 , R^3 , X y la Base se han definido anteriormente;
 en el que $R^1OP(NR_2)_2$ es un dialquilamino- R^1 fosfito, B es una base de Brønsted, y [O] es un oxidante, tal como, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, NO_2/N_2O_4 , etc.

Un aspecto adicional de la presente divulgación se dirige a un producto, I, preparado por un proceso que comprende hacer reaccionar III con $R^1OP(NR_2)_2$, y después oxidación de II de acuerdo con el siguiente esquema



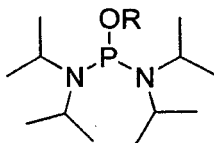
20 en el que R^1 , R^2 , R^3 , X y la Base se han definido anteriormente;
 en el que $R^1OP(NR_2)_2$ es un a dialquilamino-alkilfosfito, B es una base de Brønsted, y [O] es un oxidante, tal como, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, NO_2/N_2O_4 , etc.

Compuestos y Preparación

25 El análogo de nucleósido se prepara por procedimientos convencionales divulgados en una cualquiera de las Solicitudes Publicadas de los Estados Unidos N° 2005/0009737, 2006/0199783, 2006/0122146 y 2007/0197463. Las bases representadas por las estructuras c', d', e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o, p, q, r, s, t, u, v, w, x, y, z, aa, bb, cc, dd, ee, ff, gg, hh, ii, jj, kk, ll y mm se preparan y se acoplan a un azúcar dado usando métodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, los divulgados en el documento WO 2006/094347, documento WO 2005/021568, documento US 2006/0252715 y US 2006/0194749. Las bases representadas por las estructuras de fórmula I, en la que la base es una estructura seleccionada entre las estructuras ab, ac, ad, ae, af, ag, ah, ai, aj, ak, al, am, an, ao, ap, aq, ar, as, at, av, au, ax, ay, az, ba, bc, bd, be, bf, bg, bh, bi, bj y bk, representadas anteriormente, se preparan y se acoplan a un azúcar determinado usando métodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, los divulgados en el documento WO 2007/027248.

35 Los valores de RMN 1H divulgados, se registraron en un instrumento Varian AS-400. Los datos espectrales de masas se obtuvieron usando un Micromass-Quattromicro API o un Waters Acquity.

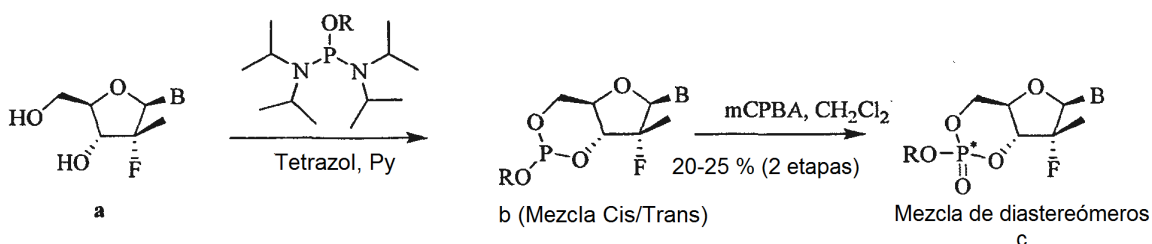
Procedimiento Experimental General para la Preparación de *bis(N,N'*-diisopropilamino)alquilfosfito:



45 El alcohol (1,0 equiv.) se añadió gota a gota a tricloruro de fósforo (1,0 equiv.) muy lentamente, mientras se agitaba. La temperatura interna del matraz de reacción se mantuvo entre 20 y 30 °C, y el ácido clorhídrico producido se absorbió en una trampa de gas que contenía bicarbonato sódico. El residuo se destiló a presión reducida para dar alcoxidiclorofosfina pura. Este compuesto se añadió gota a gota a una solución en agitación de N,N-diisopropilamina (6,0 equiv.) en éter seco (5 ml/mmol), muy lentamente a 0 °C. Después de la finalización de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, temperatura a la cual se agitó durante una noche. La sal de amonio se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se destiló a presión reducida para dar bis(N,N-diisopropilamino)alquil-fosfito en forma de un líquido incoloro (10-40 %). (Véase, por ejemplo, N. L. H. L. Breeders et. al. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 1415-1482)

50

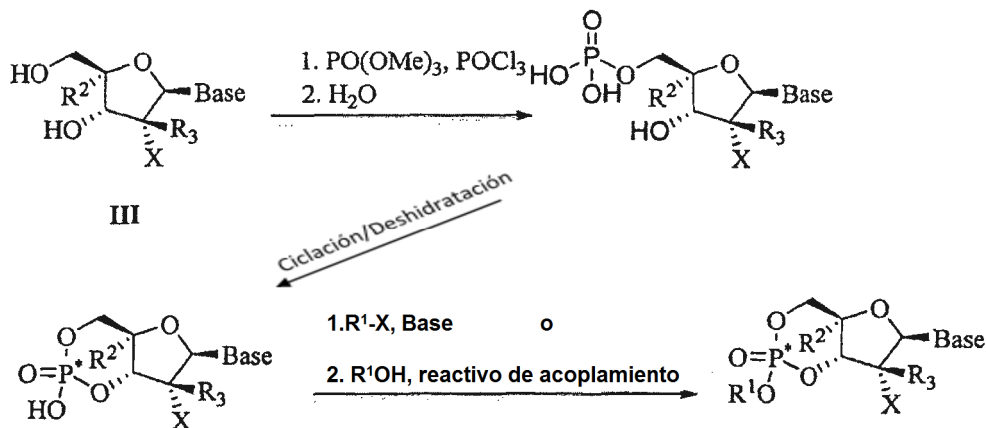
Método General para la Preparación de Fosfatos 3',5'-Cíclicos



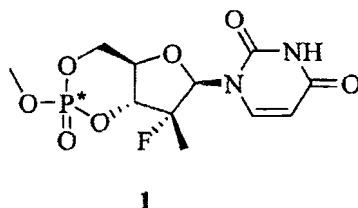
5 **Procedimiento Experimental General:** A una solución en agitación del 3',5'-dihydroxynucleosido **a** (1,0 equiv.) en piridina seca (5 ml/mmol) se le añade una solución 0,45 M de tetrazol en acetonitrilo (2,5 equiv.), seguido de *bis*(*N,N*-diisopropilamino)alquilfosfito (1,0 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, la TLC indica la desaparición del material de partida **A** y la formación de dos productos no polares. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida a temperatura ambiente y el residuo se tritura con EtOAc (10 ml/mmol). Las sales de tetrazol precipitadas se retiran por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se somete a cromatografía para dar ciclofosfitos **b** cis y trans en una proporción aproximada de 1:1.

15 A una solución en agitación del fosfato **b** (1 equiv.) en diclorometano (10 ml/mmol), se le añade un m-CPBA al 77 % (1,2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 5 min, la TLC indica la finalización de la reacción. El disolvente se evapora y el residuo se somete a cromatografía usando una columna de gel de sílice corta para dar el producto puro en forma de un sólido de color blanco (rendimiento total del 20-25 %, 2 etapas). La RMN ¹H indica que el producto **c** es una mezcla de dos diastereómeros.

20 Estos fosfatos cíclicos también pueden prepararse mediante una ruta alternativa descrita a continuación. El nucleósido **III** puede hacerse reaccionar con POCl₃ para producir el nucleósido monofosfato, que tras ciclación y deshidratación daría fosfato cíclico. Por tanto, tras alquilación con el haluro de alquilo adecuado, en presencia de bases, tales como, TEA, DIEA en disolventes, tales como, DMF, acetonitrilo etc. o acoplamiento con alcoholes en presencia de reactivos como DCC o EDC o MSNT daría los productos deseados, usando los procedimientos divulgados en, por ejemplo, Beres et al. J. Med. Chem. 1986, 29, 1243-1249 y el documento WO 2007/027248 y como se representa en el siguiente esquema.



30 **Preparación de 1-((2*S*,4*aR*,6*R*,7*R*,7*aR*)-7-Fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-*d*][1,3,2]-di-oxafosfioin-6-*il*)-1*H*-pirimidina-2,4-diona (**1**)**



35

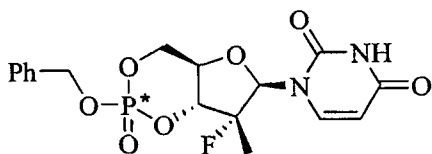
A una solución en agitación de 1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (730 mg, 2,8 mmol) en piridina seca (15 ml), se le añadió una solución 0,45 M de tetrazol en acetonitrilo (15 ml), seguido de bis(N,N-diisopropilamino)metilfosfito (0,971 ml, 3,3 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la TLC indicó la desaparición del material de partida y dos productos no polares. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y el residuo se trituró con EtOAc (30 ml). Las sales de tetrazol precipitadas se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de EtOAc al 0-40 %/hexanos para dar el producto puro 2 (92 mg) y una mezcla del producto 1 y 2 (102 mg). La RMN ¹H confirmó que el producto 2 es un isómero individual del compuesto necesario. La estereoquímica no se determinó.

A una solución en agitación de fosfito (30 g, 0,09 mmol) en diclorometano (1 ml), se le añadió un m-CPBA al 77 % (26 mg, 0,113 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 min, la TLC indicó la finalización de la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando una columna de gel de sílice (2 g) corta con un gradiente de EtOAc al 70 - 100 %/hexanos para dar el producto puro en forma de un sólido de color blanco (21 mg). La RMN ¹H indicó que el producto (1) es una mezcla de isómeros designados como **1a** y **1b**.

Datos para **1a**: RMN ³¹P (162 MHz, CD₃OD): δ -1,54 (diastereómero menor), -2,30 (diastereómero mayor); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,60-7,58 (m, 1H), 6,36 (d, *J* = 20,8 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,787-4,484 (m, 4H), 3,85 (d, *J* = 12 Hz, 3H), 1,44 (d, *J* = 22,0 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* = 337 (M+H)⁺.

Datos para **1b**: RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃+DMSO): δ -3,82 (menor), -4,54 (mayor); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃+DMSO): δ 11,41 y 11,25 (dos s, 1H), 7,32 (s a, 1H), 6,38 (d, *J* = 21,2 Hz, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 5,45-5,20, 1H), 4,64-4,01 (m, 4H), 1,59 y 1,45 (dos d, *J* = 22,4 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 337 (M+H)⁺.

Preparación de 1-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-Benciloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-1H-pirimidina-2,4-diona (2)



2

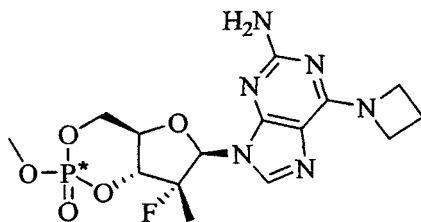
A una solución en agitación de 1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1,04 g, 4 mmol, 1,0 equiv.) en piridina seca (22 ml), se le añadió una solución 0,45 M de tetrazol en acetonitrilo (22,2 ml, 10 mmol, 2,5 equiv.), seguido de bis(N,N-diisopropilamino)bencilfosfito (1,35 ml, 4,6 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, la TLC indicó la desaparición del material de partida y un producto no polar. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y el residuo se sometió a cromatografía (Analogix, SF 25-40 g, gradiente de EOAc al 35-100 %/Hexanos, 1 h) para dar el producto puro en forma de un polvo de color blanco (640 mg, rendimiento del 40,4 %).

A una solución en agitación de fosfito (640 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió un m-CPBA al 77 % (430 mg, 1,92 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 5 min, la TLC indicó la finalización de la reacción y dos productos polares bien separados. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (Analogix, gradiente de EOAc al 30-85 %/Hexanos, 60 min) para dar el producto puro 1 (340 mg, rendimiento del 51,1 %) y el producto 2 (194 mg, rendimiento del 29,1 %) en forma de sólidos de color blanco. La RMN ¹H indicó que el producto 2 es un diastereómero individual del compuesto necesario (**2a**) que se asignó como isómero trans basándose en la bibliografía. El producto cis (**2a**) es una mezcla de diastereómeros.

Datos para **2a**: RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ -2,79; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,34 (s a, 1H), 7,39 (s, 5H), 7,33 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,24-5,15 (m, 2H), 4,60 (s a, 2H), 4,38-4,35 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 22 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 413 (M+H)⁺.

Datos para **2b**: RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ 4,76 (menor), -5,64 (mayor); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,64 (s a, 1H), 7,45-7,39 (m, 5H), 7,17 y 6,90 (dos s a, 1H), 6,29 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,20-5,14 (m, 3H), 4,54-4,48 (m, 1H) 4,27 (s a, 2H), 3,53 (d a, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,37 y 1,16 (dos d, *J* = 20,8 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 413 (M+H)⁺.

Preparación de 6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2] dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina (3)



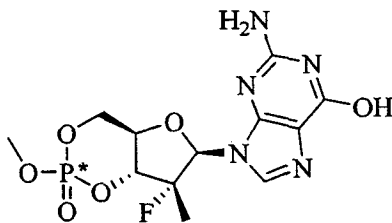
3

5 A una solución en agitación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(azetidín-1-il)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (100 mg, 0,3 mmol) en piridina seca (1,5 ml), se le añadió una solución 0,45 M de tetrazol en acetonitrilo (1,64 ml, 0,74 mmol), seguido de bis(*N,N*-diisopropilamino)metilfosforamidita (101 μl, 0,35 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, la TLC indicó la desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y el residuo se trituró con EtOAc (30 ml). Las sales de tetrazol precipitadas se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto (120 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 A una solución en agitación de fosfito cíclico (119 mg, en bruto desde el experimento previo, 0,3 mmol) en diclorometano (3 ml), se le añadió un m-CPBA al 77 % (78 mg, 0,35 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 min, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (Analogix, columna SF 10-8 g) usando un gradiente de MeOH al 0-2,5 %/CH₂Cl₂ para dar el producto puro en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 18,6 % en dos etapas).

20 Datos para 3: RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -1,26, -3,58; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 y 7,44 (dos s, 1H), 5,45 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 4,89-4,41 (m, 10H), 3,93 (t app, *J* = 13,0 Hz, 3H), 2,49 (s a, 2H), 1,39 (solapamiento d, *J* = 22,4 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 415 (M+H)⁺.

25 **Preparación de 2-Amino-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-6-ol (4)**



4

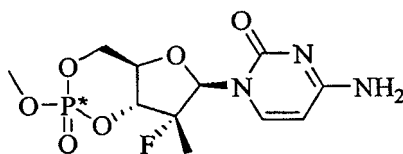
30 A una solución en agitación de 2-amino-9-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol (116 mg, 0,33 mmol, 1,0 equiv.) en piridina seca (1,65 ml), se le añadió una solución 0,45 M de tetrazol en acetonitrilo (1,8 ml, 0,85 mmol, 2,5 equiv.), seguido de bis(*N,N*-diisopropilamino)metilfosfito (114 μl, 0,396 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, la TLC indicó la desaparición del material de partida y un producto no polar. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y el residuo se trituró con EtOAc (5 ml). Las sales de tetrazol precipitadas se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida.

35 El residuo anterior se volvió a disolver en diclorometano en diclorometano (3 ml) y se añadió un m-CPBA al 77 % (21 mg, 0,395 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 5 min, la TLC indicó la finalización de la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando una columna de gel de sílice corta que dio el producto puro en forma de un sólido de color blanco (3,4 mg, rendimiento total del 9 %, 2 etapas).

40 Datos para 4: RMN ³¹P (162 MHz, CD₃OD): δ -3,33; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,03 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 6,17 (d, *J* = 20,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,82 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H), 3,37 (quintuplete, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 376 (M+H)⁺.

45

Preparación de 4-Amino-1-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d]-[1,3,2]-dioxafosfinin-6-il)-1H-pirimidin-2-ona (5)



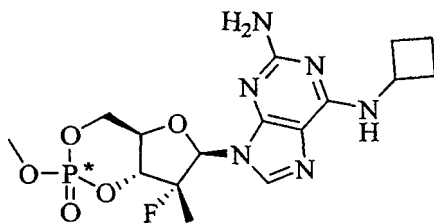
5

A una solución en agitación de 4-amino-9-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona (1,0 g, 3,86 mmol, 1,0 equiv.) en piridina seca (21 ml), se le añadió una solución 0,45 M de tetrazol en acetonitrilo (21 ml, 9,5 mmol, 2,5 equiv.), seguido de bis(*N,N*-diisopropilamino)metilfosfito (1,3 ml, 4,6 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, la TLC indicó la desaparición del material de partida y un producto no polar. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura ambiente y el residuo se trituró con EtOAc (25 ml). Las sales de tetrazol precipitadas se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna del compuesto en bruto (SF 25-40 g, Analogix gradiente de MeOH al 0-20 %/CH₂Cl₂, 1 h) dio el producto puro en forma de un polvo de color blanco (334 mg, rendimiento del 27 %).

A una solución en agitación de fosfito (334 mg, 1,05 mmol) en diclorometano (3 ml), se le añadió un m-CPBA al 77 % (309 mg, 1,26 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. Después de 5 min, la TLC indicó la finalización de la reacción. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía usando una columna de gel de sílice corta que dio el producto puro en forma de un sólido de color blanco (80 mg, rendimiento del 23 %). La RMN ¹H indicó que el producto es una mezcla de isómeros cis y trans y sus diastereómeros.

Datos para 5: RMN ³¹P (162 MHz, CD₃OD): δ -0,70, -2,22, -2,77 (menor), -3,46 (mayor); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 21,2 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,77-4,57 (m, 2H), 4,48-4,18 (m, 4H), 3,88 (d, *J* = 11,2 Hz) y 3,87 (d, *J* = 12,0 Hz, total 3H), 1,55 y 1,39 (dos d, *J* = 22,4 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 336 (M+H)⁺.

N⁶-Ciclobutil-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ⁵-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purina-2,6-diamina (6)

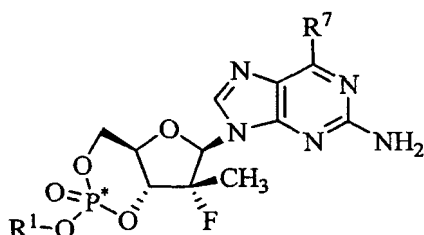


6

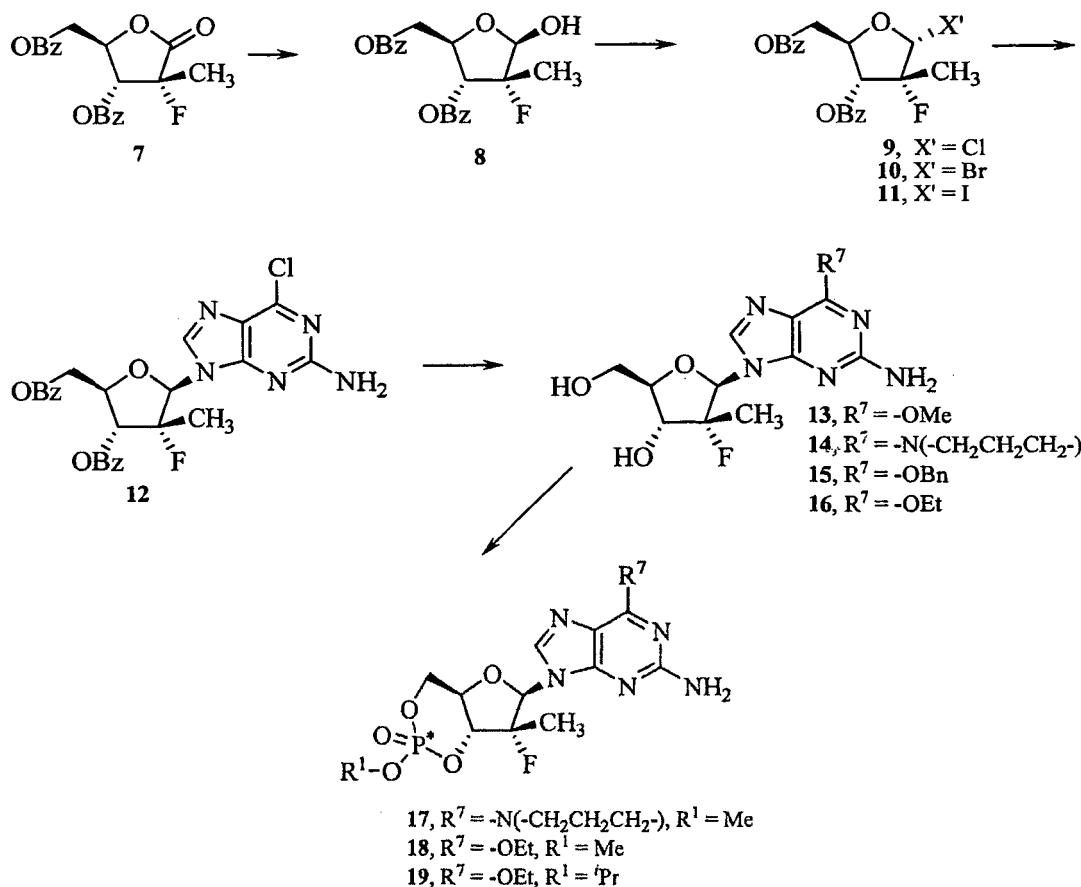
El Compuesto 6 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del compuesto 4. Excepto que el derivado de N⁶-ciclobutil-amino-purina se empleó en lugar que el derivado de 6-hidroxi-purina.

Datos para 6: RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -1,26, -3,64; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49 y 7,48 (dos s, 1H), 6,02 (s a, 2H), 5,97 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,65-4,58 (m, 2H), 4,53-4,37 (m, 2H) 3,95 y 3,91 (dos d, *J* = 11,6 Hz, 3H), 2,42 (s a, 2H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,38 (solapamiento d, *J* = 22,4 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 429 (M+H)⁺.

Los métodos para preparar un compuesto que tiene la estructura:



se incluyen a continuación. La inspección del esquema siguiente muestra que los compuestos 17 y 3 son iguales.



- 5 El Compuesto (7) puede obtenerse mediante un proceso divulgado en la página 5 en la Solicitud Publicada de los Estados Unidos Nº 2008/0139802 (que corresponde al documento WO 2008/045419), en las páginas 11-13 en el documento WO 2006/012440 y en las páginas 20-22 y 30-31 en el documento WO 2006/031725.
- 10 El uso de una ruta de glicosilación convergente para preparar nucleósidos 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil purina y sus correspondientes nucleótidos fosoramidatos, se produjo con el desarrollo de la síntesis de 3,5-di-O-benzoil-2-deoxi-2-fluoro-2-C-metilribonolactona (Chun, K., Wang, P. Intl. Pat. Sol. documento WO 2006/031725).
- 15 Después de varios intentos usando acoplamiento mediado por ácido de Lewis de tipo Vorbrueggen y el ribonolactol 1-O-acetato de 3,5-di-O-benzoil-2-deoxi-2-fluoro-2-C-metilribonolactona, los inventores observaron rendimientos de acoplamiento muy bajos y el anómero α no deseado fue el producto principal. El acoplamiento Mitsunobu con el ribonolactol (8) dio el producto deseado pero sin estereoselectividad y con una separación cromatográfica muy difícil, dando como resultado rendimientos aislados del 6-10 % para esta etapa sola y el método no fue escalable.
- 20 El enfoque preferido se convirtió en la reacción de tipo S_N2 usando un halo-azúcar y una sal de la base de purina. De nuevo, el desafío de este enfoque fue cómo obtener un α halo-azúcar estereoespecíficamente con alto rendimiento para aprovechar la inversión de la configuración esperada con reacciones tipo S_N2. Un método típico trata una mezcla anomérica del 1-O-acetato de un azúcar con HCl o HBr en ácido acético. Sin embargo, este método dio como resultado la producción de mezclas anoméricas desfavorables. La reducción de la lactona (por ejemplo, con LiAlH(t-BuO)₃ o Red-Al) generó inicialmente una proporción 2:1 de anómeros β/α , pero después de la purificación inicial a través de una columna de filtración de gel de sílice, el aceite resultante se anomerizó lentamente para formar un anómero β cristalino puro del lactol (8). Este puede acelerarse desde varios días a temperatura ambiente a 5-17 h a 50 °C sembrando cristales β . Los inventores observaron que una vez que el lactol está disuelto, este se anomerizó lentamente de nuevo hacia el equilibrio 2:1 en disolventes, tales como diclorometano o cloroformo a temperatura ambiente. Este proceso puede frenarse considerablemente enfriando la solución (por ejemplo, -20 °C).
- 25 La cloración a través de un mecanismo S_N2 con N-clorosuccinimida (NCS) produjo un α -cloroazúcar (9) de un modo estereoespecífico con un rendimiento casi cuantitativo.
- 35 Para obtener un α -bromoazúcar (10), se probaron muchas condiciones de bromación incluyendo N-bromosuccinimida (NBS) y HBr en ácido acético. Entre ellas, los inventores siguieron una reacción de bromación general usando una

combinación de trifenilfosfina (PPh₃) y tetrabromuro de carbono (CBr₄) (por ejemplo, Hooz et al, Can. J. Chem. 1968, 46, 86-87). En las condiciones de uso de cloruro de metileno como disolvente y mantenimiento a baja temperatura (de -10 a -20 °C) los inventores obtuvieron el mejor resultado, donde la proporción del isómero α/β deseado fue mayor que 10:1, con un rendimiento de más del 80 %. Los solicitantes creen que no hay precedentes en la bibliografía que describan este nivel de estereoselectividad para este tipo de reacción. Otra observación práctica fue que realizando la bromación en condiciones de temperatura sub-ambientales, tales como, de la forma más preferente a aproximadamente -20 °C, y exponiendo la solución de reacción fría a gel de sílice tan pronto como fue posible después de la finalización de la reacción, se minimiza la anomeración del bromoazúcar. El bromoazúcar puede purificarse a través de una columna de filtración de gel de sílice. Una vez tratado con gel de sílice, el bromoazúcar es prácticamente estable incluso a temperaturas elevadas.

El yodoazúcar (**11**) se preparó de un modo similar, que puede acoplarse con la purina para producir el intermedio clave (**12**).

Siguiendo el método de acoplamiento de purina general de Bauta et al (Sol. Pat. Int. WO 2003/011877, los inventores acoplaron el α -bromoazúcar (**10**) con la sal potásica de 6-cloro-2-amino-purina en t-butanol en acetonitrilo. La reacción duró una semana a temperatura ambiente. La reacción se optimizó para que finalizara en 24 h a 50 °C. Después de la purificación parcial a través de una columna de filtración de gel de sílice, la mezcla anomérica se aisló con un rendimiento del 63 % en una proporción β/α de 14:1. El anómero β (**12**) puede cristalizarse selectivamente a partir de una solución metanólica para dar el anómero β deseado puro (**6**) con un rendimiento del 55 % a partir del bromoazúcar (**10**).

Con el intermedio clave **12** en mano, se completó la conversión en purinas 2-amino-6-sustituidas no protegidas (por ejemplo, **13-16**). Los derivados de fosfatos cíclicos (por ejemplo, **17-19**) se prepararon como se describen en Can J. Chem., 1993, 71, 855 o como se divulga en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N° 61/060.683, presentada el 11 de junio de 2008, págs. 79-89.

Síntesis de benzoato de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo (**8**)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas seco de 5 l equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y un termómetro, se cargó la lactona (benzoato de (2R,3R,4R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-4-metil-5-oxotetrahidrofuran-2-il) de metilo (7,379 g, 1,018 mol). El sólido se disolvió en THF anhidro (1,75 l) y se enfrió a -30 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de tri-terc-butoxialuminohidruro de litio (1,0 M en THF 1,527 l) se añadió a la solución de lactona mientras se agitaba durante 1 h y se mantenía la temperatura a -30 °C. Después de finalizar la adición, la temperatura se incrementó lentamente y la reacción siguió mediante TLC (F_r de lactol 0,4, EtOAc al 30 % en hexanos). La reacción se completó después de 1 h 15 min (la temperatura alcanzó -10 °C). La reacción se detuvo mediante la adición de acetato de etilo (900 ml) a través de un embudo de adición. Se añadió NH₄Cl sat. (40 ml) a 0 °C. La mezcla turbia se decantó en un matraz de fondo redondo de 10 l. El residuo sólido dejado atrás, se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 200 ml). El filtrado se combinó con la solución decantada y la solución combinada se concentró a presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en acetato de etilo (2 l) y se lavó con HCl 3 N (600 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (3 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 800 ml), NaHCO₃ sat. (400 ml) y salmuera (400 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo oleoso de color pardo claro. El residuo se purificó mediante una columna corta (2,2 kg de gel de sílice de 40-63 micrómetros, empaquetado en un embudo de vidrio de 6 l, gel de sílice de 22 cm de longitud, diámetro 15 cm) usando succión y una etapa gradiente de acetato de etilo al 5 %, 10 %, 20 %, y 30 % en hexanos, aprox. 5 l de cada una). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un líquido incoloro muy espeso (310,4 g).

El líquido se solidificó lentamente después de la adición del producto beta cristalino en forma de semillas (aprox. 100 mg repartidos) al vacío (0,2 mmHg) a 50 °C. El proceso de solidificación se completó en 20 horas a 50 °C con o sin vacío. El sólido de color blanco recogido de este modo (293,8 g, 77 %) tenía un pf de 79-80 °C y la proporción de β/α fue 20:1 basándose en la RMN.

RMN ¹H (DMSO-d₆) isómero β , δ = 5,20 (dd, 1H, OH); isómero α , δ = 5,40 (dd, 1H, OH). (β lactol) (DMSO-d₆): δ 7,99 (m, 2H, arom.), 7,93 (m, 2H, arom.), 7,70 (m, 1H, arom.), 7,61 (m, 1H, arom.), 7,55 (m, 2H, arom.), 7,42 (m, 2H, arom.), 7,32 (dd, 1H, C1-H), 5,54 (dd, 1H, C3-H), 5,20 (dd, 1H, OH), 4,55-4,50 (m, 1H, C5-Ha), 4,46-4,40 (m, 2H, C5-Hb y C4-H), 1,42 (d, 3H, CH₃).

Síntesis de benzoato de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-5-cloro-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo (**9**)

A una solución de mezcla del compuesto **8** (1,0 g, 2,67 mmol) y PPh₃ (1,4 g, 5,34 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se le añadió en porciones NCS (1,07 g, 8,01 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y se vertió en una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc-hexanos (1:4) usando presión. Las fracciones correctas recogidas se combinaron, se concentraron y se co-evaporaron con CH₂Cl₂ varias veces, y se usaron en la siguiente etapa (1,0 g, 95 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ = 8,13-8,02 (m, 4H, aromático), 7,78-7,50 (m, aromático, 2H), 7,53-7,43 (m, 4H, aromático), 6,01 (s, 1H, H-1), 5,28 (dd, 1H, J = 3,2, 5,6 Hz, H-3), 4,88 (m, 1H, H-H-4), 4,77 (dd, 1H, J = 3,2, 12,4 Hz, H-5), 4,61 (dd, 1H, J = 4,0, 12,4 Hz, H-5'), 1,73 (d, 3H, J = 21,6 Hz, CH₃).

5 Síntesis de benzoato de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-5-bromo-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo (10)

Se cargó diclorometano anhidro (5,6 l) en un reactor y se enfrió a -22 °C o por debajo. Se añadió trifenilfosfina (205,4 g, 0,783 mol) al disolvente frío y la suspensión se agitó para formar una solución. El lactol (8, 209,4 g, 0,559 mol) en forma sólida se añadió a la solución enfriada y se agitó durante 15 min. Se añadió en porciones tetrabromuro de carbono (278,2 g, 0,839 mol) mientras se mantenía la temperatura entre -22 °C y -20 °C en un flujo de gas nitrógeno (aprox. 30 min). Después de finalizar la adición de CBr₄, la temperatura se incrementó lentamente a -17 °C durante 20 min. La reacción se estimó que estaba completa al >95 % mediante TLC (F_r 0,61 (α), 0,72 (β), 0,36 lactol; EtOAc al 20 % en hexanos). La solución de reacción se transfirió inmediatamente a un recipiente que contenía 230 g de gel de sílice de calidad de cromatografía ultrarrápida (40-63 micrómetros). La mezcla en agitación se pasó inmediatamente a través de un lecho de gel de sílice (680 g) en un embudo Buchner de vidrio sinterizado de 2,5 l. El filtrado se concentró a presión reducida a aproximadamente 800 ml y la proporción de isómeros del producto en bruto fue 10:1 como se determinó por RMN ¹H. (CDCl₃) δ = 6,35, (s, α C1-H), 6,43, (d, β C1-H). El residuo se purificó por cromatografía en columna corta usando 2,1 kg de gel de sílice en un embudo Buchner de vidrio sinterizado y se eluyó (mediante succión) en gradiente por etapas de EtOAc al 1 %, 5 %, 8 % y 12 % en hexano (aprox. 4 l de cada uno) para retirar las impurezas no polares por EtOAc al 12 %, 25 % en hexano (6 l en total) para eluir el producto. Las fracciones que contenían producto se combinaron en dos fracciones, se concentraron a presión reducida, se secaron al vacío (0,1 mmHg, temp. ambiente, 20 h) para dar aceites incoloros. Fracción principal (197 g, 89 %, α/β = 20:1). El isómero alfa se cristalizó en una pequeña porción de aceite en reposo a 0 °C durante varias semanas para dar placas grandes, delgadas, pf 59-61 °C. El isómero beta puro cristalizó en una mezcla alfa y beta de producto oleoso de una ejecución menos selectiva anterior para dar agujas, pf 77-79 °C.

RMN ¹H(bromuro β) (CDCl₃): δ = 8,08 (m, 2H, arom.), 8,04 (m, 2H, arom.), 7,62 (m, 1H, arom.), 7,54-7,45 (m, 3H, arom.), 7,35 (m, 2H, arom.), 6,43 (d, 1H, C1-H), 6,04 (dd, 1H, C3-H), 4,78-4,73 (m, 2H, C4-H y C5-Ha), 4,63-4,58 (m, 1H, C5-Hb), 1,76 (d, 3H, CH₃). α bromuro, α/β = 20:1) (CDCl₃): δ 8,13 (m, 2H, arom.), 8,02 (m, 2H, arom.), 7,63-7,56 (m, 2H, arom.), 7,50-7,42 (m, 4H) arom.), 6,34 (s, 1H, C1-H), 5,29 (dd, 1H, C3-H), 4,88 (m, 1H, C4-H), 4,78 (dd, 1H, C5-Ha), 4,63 (dd, 1H, C5-Hb), 1,72 (d, 3H, CH₃).

Síntesis de benzoato de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-4-fluoro-5-yodo-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo (11)

A una solución de compuesto **8** (1 g, 2,67 mmol), trifenilfosfina (700 mg, 2,67 mmol) e imidazol (180 mg, 2,67 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml), se le añadió yodo (680 mg, 2,68 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se vertió en una columna de gel de sílice y eluyó con EtOAc-hexanos (1:4) para dar un producto siruposo (1,3 g, cuantitativo) y se usó en la siguiente reacción sin caracterización adicional.

40 Síntesis de benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo (12)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 12 l se cargó 6-cloro-2-aminopurina (225,4 g, 1,329 mol). Se añadió terc-BuOH anhidro (4,5 l) y la solución se agitó con un agitador mecánico a temperatura ambiente. Se añadió en porciones terc-butóxido potásico (sólido, 151,6 g, 1,35 mol) en un flujo de gas nitrógeno mientras se agitaba. La mezcla se agitó a TA durante 30 min más. En un matraz de fondo redondo de 5 l se cargó α bromuro (10, 197 g, 0,451 mol) y 3 l de acetonitrilo anhidro a temperatura ambiente. La solución de bromuro se añadió a la suspensión de base de purina durante 1 min a temperatura ambiente. El matraz de 5 l se enjuagó con acetonitrilo (2 x 1 l) para transferir completamente el bromuro a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó gradualmente a 50 °C durante 2 h con una manta de calentamiento y un controlador, y se agitó durante 20 h. La reacción estaba casi completa según se mostró por TLC beta (F_r 0,28, EtOAc al 30 % en hexanos). La reacción se detuvo mediante la adición de NH₄Cl sat. (200 ml) para formar una suspensión. El sólido suspendido¹ se retiró por filtración a través de un lecho de Celite de 3 cm en un embudo Buchner de porcelana de 2,5 l. El sólido se lavó con tolueno (3 x 100 ml). El filtrado combinado se neutralizó añadiendo una solución 6 N de HCl hasta pH 7 (aprox. 220 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. Cuando el volumen de la mezcla se redujo a aproximadamente un tercio del volumen, el sólido adicional precipitado, se retiró por filtración de una manera similar. El filtrado se concentró adicionalmente a un volumen de aproximadamente 800 ml. El residuo se cargó en una columna corta (1,6 kg de gel de sílice de calidad en un embudo Buchner de vidrio sinterizado de 6 l) y eluyó (mediante succión) con un gradiente de acetato de etilo al 10 % en hexanos (6 l) para retirar las impurezas no polares, acetato de etilo al 30 % en hexanos para proporcionar una pequeña cantidad de lactol (6 l), y después, acetato de etilo al 40 %~45 % en hexanos (4 l) para eluir la cantidad principal de producto. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron a presión reducida y se secaron al vacío (0,2 mmHg, 24 h, temp. ambiente) para dar una espuma sólida de color blanco (150,7 g, β/α = 14:1 por RMN.

65 RMN ¹H. (CDCl₃) beta: δ = 1,33 (d, 22,4 Hz, 2'-C-CH₃), alfa: 1,55 (d, 22 Hz, 2'-C-CH₃).

La espuma de mezcla de producto se disolvió en metanol (700 ml) a temperatura ambiente. Tras reposar, se formó lentamente un sólido durante 2 h. La suspensión se enfrió en un congelador a -5 °C durante 17 h. El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración y se lavó con MeOH frío (-5 °C, 3 x 60 ml) y éter etílico (3 x 100 ml). El sólido se secó al vacío (0,2 mmHg, 24 h, temp. ambiente) para proporcionar 110,5 g de producto β con un ed excelente (β/α 99,8:1 según HPLC). El filtrado se concentró parcialmente (aprox. 400 ml) y después se diluyó con más MeOH (400 ml) mientras se calentaba a 60 °C. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se sembró y después se enfrió a -5 °C. El segundo cultivo se recogió, se lavó y se secó de un modo similar para dar más producto en forma de un sólido de color blanco (12,26 g) con pureza diastereomérica similar. El licor madre se concentró a sequedad a presión reducida (aprox. 25 g). El residuo fue una mezcla de isómeros β y α . Se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice automatizada (Analogix, cartucho de 240 g, acetato de etilo del 40 % al 50 % en hexanos) para proporcionar 14,52 g de producto espumoso que se recrystalizó en MeOH, se lavó y se secó de un modo similar para proporcionar 8,46 g adicionales del producto de alta pureza.

Se estimó que los tres sólidos eran de pureza similar y se combinaron para dar 131,2 g del producto cristalino de color blanco **12**, (55 % de bromoazúcar, 49 % de lactol). pf 160,5-162,0 °C. HPLC pureza del 99,5 % que incluye un 0,20 % alfa.

RMN ¹H (anómero β puro, CDCl₃): δ = 8,03 (m, 2H, arom.), 7,93 (m, 2H, arom.), 7,88 (s, 1H, C8-H), 7,60 (m, 1H, arom.), 7,50 (m, 1H, arom.), 7,44 (m, 2H, arom.), 7,33 (m, 2H, arom.), 6,44 (dd, 1H, C1'-H), 6,12 (d, 1H, C3'-H), 5,35 (s, 2H, NH₂), 5,00 (dd, 1H, C5'-Ha), 4,76 (m, 1H, C4'-H), 4,59 (dd, 1H, C5'-Hb), 1,33 (d, 3H, CH₃).

RMN ¹H (isómero α , CDCl₃): δ = 8,11-8,09 (m, 3H, arom. y C8-H), 8,01 (m, 2H, arom.), 7,63 (m, 1H, arom.), 7,55 (m, 1H, arom.), 7,48 (m, 2H, arom.), 7,39 (m, 2H, arom.), 6,35 (d, 1H, C1'-H), 5,76 (dd, 1H, C3'-H), 5,18 (s, 2H, NH₂), 4,93-4,89 (m, 1H, C4'-H), 4,75-4,71 (m, 1H, C5'-Ha), 4,58-4,54 (m, 1H, C5'-Hb), 1,55 (d, 3H, CH₃).

Síntesis de benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo (**12**)

A una solución del compuesto **9** (450 mg, 2,68 mmol) en clorobenceno (1,5 ml) se le añadió sal potásica de la base (1,37 g, 8,05 mmol) en t-butanol (5 ml) y posteriormente acetonitrilo anhidro (5 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a 80-140 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 7 días y se concentró al vacío después de la neutralización con HCl. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 2:1) para dar el compuesto **12** (90 mg, 15 %) en forma de una espuma de color blanco.

Síntesis de benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo (**12**)

A una solución de compuesto **11** (1,3 g, 2,68 mmol) en t-butanol (10 ml) se le añadió sal sódica de la base (1,37 g, 8,05 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 2:1) para dar el compuesto **12** (220 mg, 16 %) en forma de una espuma de color blanco.

Síntesis de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (**13**)

En un matraz de fondo redondo seco de 250 ml se cargó benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo (**12**, 7,50 g, 14,26 mmol). Se añadió metanol anhidro (30 ml) y se formó una suspensión de color blanco. A 50 °C, se añadió una solución de metóxido sódico en metanol (25 %, 19,7 ml, 64,17 mmol) mediante una jeringuilla seca en una atmósfera de nitrógeno. Se formó una mezcla de reacción turbia de color blanco. Después de 3,5 h a 50 °C, la reacción se había completado sin ningún material de partida restante según se mostró mediante una prueba de TLC. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de ácido acético glacial (3 ml). Un sólido de color blanco se retiró por filtración y se lavó con metanol (3 x 5 ml). El filtrado se mezcló con 20 g de gel de sílice y se concentró a sequedad. La mezcla se cargó en línea con un cartucho de gel de sílice y se separó mediante cromatografía en columna usando un gradiente de metanol en diclorometano de 0 a 15 % MeOH. El producto eluyó en metanol al 12 % en diclorometano. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron a presión reducida y se secaron al vacío (0,2 mmHg, 50 °C, 24 h) para dar un sólido pulverulento de color blanco (4,45 g, rendimiento del 98 %), pf 199-202 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ = 8,18; s, C8-H), 6,61 (2H, s, NH₂), 6,05 (1H, d, C1'-H), 5,68 (1H, d, 3'-OH), 5,26 (1H, m, 5'-OH), 4,23-4,13 (1H, m, C3'-H), 3,96 (3 H, s, OCH₃), 3,92-3,83 (2H, m, C4'-H y C5'-Ha), 3,70-3,67 (1H, m, C5'-Hb), 1,06 (3H, d, C2'-CH₃).

Síntesis de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (14)

5 En un matraz de presión de sellado seco de 350 ml (Chemglass) se añadió benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo (12, 3,6 g, 6,85 mmol) y 150 ml de etanol absoluto. Se añadió clorhidrato de azetidina (2,56 g, 27,4 mmol) y después se siguió de trietilamina (4,16 g, 41,1 mmol). La suspensión se agitó y se calentó a 70 °C mientras permanecía cerrada herméticamente durante 5 horas. Todo el material de partida se consumió pero los grupos benzoílo permanecieron como se mostró por TLC. Se añadió metóxido sódico (7,8 ml, 34,3 mmol, solución al 25 % en metanol) a la mezcla, y se calentó a 50 °C. La reacción se completó después de 3,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó por adición de ácido acético glacial (0,41 g, 6,85 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida y después el residuo se trituró con acetato de etilo. El sólido resultante se retiró por filtración y el sólido se lavó con EtOAc (2 x 15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Analogix, cartucho de 120 g, gradiente de MeOH de 0 al 15 % en DCM). Las fracciones que contenían producto puro se combinaron, se concentraron a presión reducida y se secaron (50 °C, 0.2 mmHg, 17 h) para dar un sólido espumoso de color rosa claro (2,15 g, 6,35 mmol, 93 %).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,00 (s, 1H, C8-H), 6,03 (s, 2H, NH₂), 6,00 (d, 1H, C1'-H), 5,64 (d, 1H, 3'-OH), 5,24 (t, 1H, 5'-OH), 4,24-4,10 (m, 5H) N-CH₂ de azetidina, C3'-H), 3,90-3,81 (m, 2H, C4'-H y C5'-H_a), 3,69-3,64 (m, 1H, C5'-H_b), 2,37 (penta, 2H, centro CH₂ de azetidina), 1,05 (d, 3H, C2'-CH₃).

Síntesis de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (15)

25 En un matraz de fondo redondo seco de 500 ml se añadió benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo (**12**, 8,0 g, 15,2 mmol) y alcohol bencílico anhidro (128 ml). En otro matraz de fondo redondo seco de 250 ml se cargaron NaH (60 % en aceite mineral, 2,44 g, 60,8 mmol) y DMF anhidra (40 ml). La suspensión se agitó a 0 °C en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota alcohol bencílico (27 ml) mediante una jeringuilla. Se formó lentamente una solución y se transfirió rápidamente a la suspensión nucleósida en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó. La reacción se completó después de 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se neutralizó mediante la adición de HCl 4 N a aprox. pH = 7 (12 ml). La solución se concentró a presión reducida (4 mbar, baño a 90 °C). El residuo turbio se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (3 x 30 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo oleoso. Esto se purificó por cromatografía en columna (Analogix, gradiente de MeOH del 0 al 8 % en DCM). El producto en MeOH al 4 % en DCM. Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron a presión reducida y se secaron (50 °C, 0.2 mmHg, 17 h) para dar un sólido espumoso de color blanco (4,57 g, 11,7 mmol, 77,2 %).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,18 (s, 1H, 8-H), 7,53-7,51 (m, 2H, arom-H), 7,43-7,34 (m, 3H, arom-H), 6,66 (s, 2H, NH₂), 6,05 (d, 1H, C1'-H), 5,67 (d, 1H, 3'-OH), 5,48 (dd, 2H, CH₂ de Bencilo), 5,25 (t, 1H, 5'-OH), 4,18 (dt, 1H, C3'-H), 3,92-3,82 (m, 2H, C4'-H y C5'-H_a), 3,71-3,66 (m, 1H, C5'-H_b), 1,07 (d, 3H, C2'-CH₃).

Síntesis de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-etoxi-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (16)

50 En un matraz de fondo redondo seco de 500 ml se cargó **12**, (11 g, 20,92 mmol). Se añadió etanol absoluto anhidro (210 ml) y se siguió de K₂CO₃ (28,91 g, 209,2 mmol). La suspensión se agitó y se calentó a 75 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5,5 h. Todo el material de partida se había consumido en ese momento según la prueba de TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se neutralizó por la adición de ácido acético glacial (2,52 g) a pH ~7 y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se mezcló con gel de sílice (15 g). La mezcla secada del producto en bruto y gel de sílice se transfirió a un cartucho vacío y se separaron a través de cromatografía en columna (Analogix 220 g, gradiente de MeOH del 0 al 15 % en DCM) para proporcionar el producto (MeOH al 5 % en DCM) en forma de un sólido espumoso de color blanco (3,73 g, 54,5 %). Un segundo sólido de color blanco se aisló de la columna (MeOH al 10 % en DCM, 1,44 g) y este fue una mezcla de dos dímeros de nucleósido. Un tercer sólido de color blanco, más polar, se recogió de la columna (MeOH al 15 % en DCM, 0,47 g) y este fue una mezcla de efimeros de nucleósido. HPLC pureza del producto de 99,94 %.

60 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,16 (s, 1H, 8-H), 6,55 (s, 2H, NH₂), 6,04 (d, 1H, C1'-H), 5,66 (d, 1H, 3'-OH), 5,24 (m, 1H, 5'-OH), 4,44 (c, 2H, 6-OCH₂), 4,23-4,08 (m, 1H, C3'-H), 3,91-3,82 (m, 2H, C4'-H y C5'-H_a), 3,71-3,66 (m, 1H, C5'-H_b), 1,36 (t, 3H, CH₃ de etilo), 1,06 (d, 3H, C2'-CH₃).

Síntesis de fosfito de 6-azetidín-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-tetrahidro-furo[3,2-d][1,3,2]-dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina precursor para 17

65 Se disolvió (2R,3R,4R,5R)-5-(2-Amino-6-azetidín-1-il-purin-9-il)-4-fluoro-2-hidroximetil-4-metil-tetrahidro-fura-3-ol (**14**,

340 mg, 1,0 mmol) en piridina anhidra (6 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una solución 0,45 M 1H-tetrazol en acetonitrilo (5,5 ml, 2,5 mmol), seguido de bis(N,N-diisopropilamino)metilfosforamidita (317 μ l, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo (20 ml). El precipitado resultante de sales se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (40-80 %). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron para dar un sólido de color blanco, 47 mg (rendimiento del 12 %).

Síntesis de 6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetracordio[3,2-d]-[1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina (17, cf. 3)

A una solución en agitación de fosfito cíclico (47 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió mCPBA al 77 % (32 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 min, la solución se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (4 g) usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (80-100 %). Las fracciones de producto puro se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color blanco, 21 mg (43 %),

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,45 y 7,44 (dos s, 1H), 5,45 (d, J = 20 Hz, 1H), 4,89-4,41 (m, 10H), 3,93 (t app, J = 13,0 Hz, 3H), 2,49 (s a, 2H), 1,39 (solapamiento d, J = 22,4 Hz, 3H); EM (IEN) m/z = 415 (M+H) $^+$.

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = -1,26, -3,58;

Síntesis de 6-Etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2,5-furo[3,2-d][1,3,2]-dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina (18)

Se disolvieron (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-etoxi-purin-9-il)-4-fluoro-2-hidroximetil-4-metil-tetrahidro-furan-3-ol (**16**, 150 mg, 0,46 mmol) en piridina anhidra (2 ml) a 0 °C. Se añadió una solución 0,45 M de 1H-tetrazol en acetonitrilo (2,55 ml), seguido de bis(N,N-diisopropilamino)metilfosforamidita (0,16 ml, 0,55 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 5 h. La TLC indicó una reacción completa. La reacción se detuvo tras la adición de agua (0,1 ml). La solución de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se trituró con acetato de etilo (5 ml). El precipitado de color blanco resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El intermedio resultante del residuo de fosfito cíclico se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y después se trató con peróxido de hidrógeno t-butílico (70 % en agua, 0,25 ml) durante 17 a temperatura ambiente. La TLC indicó una reacción completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Analogix usando un gradiente del 0 al 10 % de IPA en DCM). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida a un sólido de color blanco, 80 mg (rendimiento del 34 %) como una mezcla de dos diastereómeros ~2:1.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,16 (s, 1,5H), 6,65 (s, 2H), 6,55 (s a, 1H), 6,28 (d, J = 20,8 Hz, 1,5H), 4,78-4,60 (m, 4,5H), 4,45 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,44 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,28-4,22 (m, 1,5H), 3,83 (d, J = 11,6 Hz, 1,5H), 3,76 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,46 (d, J = 22,4 Hz, 1,5H), 2,44 (d, J = 22,8 Hz, 3H).

RMN ^{31}P (162 MHz, DMSO-d_6): δ -3,25, -4,16.

LRMS (IEN): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_6\text{P}$ 404,3, encontrado 404,3.

Síntesis de 6-Etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2,5-furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina (19)

Se disolvió (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-etoxi-purin-9-il)-4-fluoro-2-hidroximetil-4-metil-tetrahidro-furan-3-ol (**16**, 150 mg, 0,46 mmol) en piridina anhidra (2 ml) a 0 °C. Se añadió una solución 0,45 M de 1H-tetrazol en acetonitrilo (2,55 ml), seguido de bis(N,N-diisopropilamino) isopropilfosforamidita (0,16 ml, 0,55 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 h. La TLC indicó una reacción completa. La reacción se detuvo tras la adición de agua (0,1 ml). La solución de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se trituró con acetato de etilo (5 ml). El precipitado de color blanco resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El intermedio resultante del residuo de fosfito cíclico se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y después se trató con peróxido de hidrógeno t-butílico (70 % en agua, 0,19 ml) durante 5 h a temperatura ambiente. La TLC indicó una reacción completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (Analogix usando un gradiente de IPA del 0 a 5 % en DCM). Los dos diastereómeros (**19a** y **19b**) se separaron. Las fracciones que contenían cada diastereómero se combinaron por separado y se concentraron a presión reducida hasta sólidos de color blanco para dar 20 mg de cada diastereómero (rendimiento combinado del 20 %).

19a

RMN ^{31}P (162 MHz, DMSO): δ -6.49;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 8,17 (s, 1H), 6,47 (s a, 2H), 6,27 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,73-4,62 (m, 4H), 4,45 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,27-4,21 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 9H), 1,20 (d, J = 22,8 Hz, 3H).

EM (IEN): m/z 432,4 [M + H]⁺.

5

19b

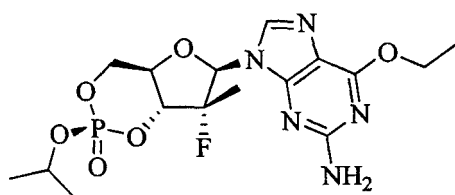
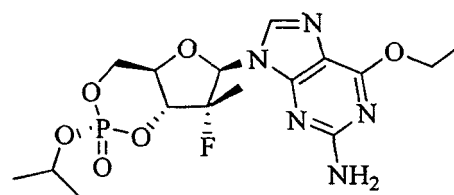
RMN ³¹P (162 MHz, DMSO): δ = -4,68;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,15 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,27 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,74-4,58 (m, 4H), 4,45 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 4,42-4,37 (m, 1H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 22,8 Hz, 3H).

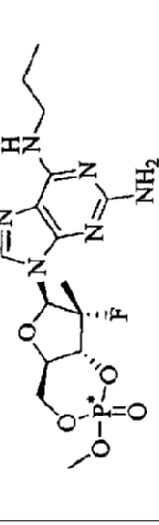
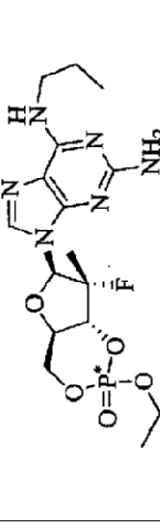
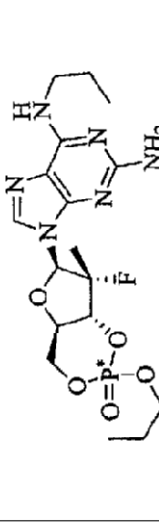
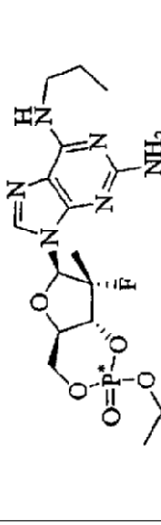
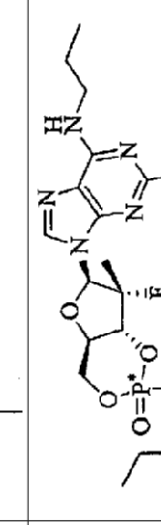
EM (IEN): m/z 432,4 [M + H]⁺.

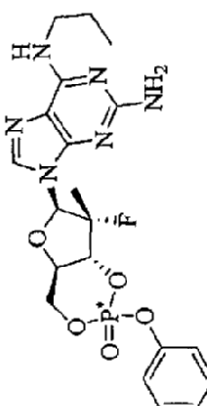
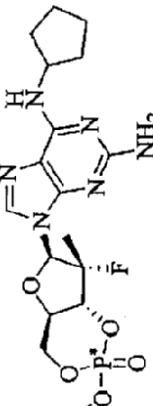
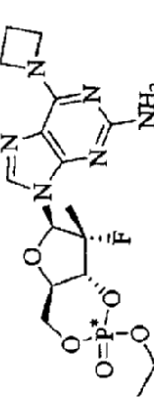
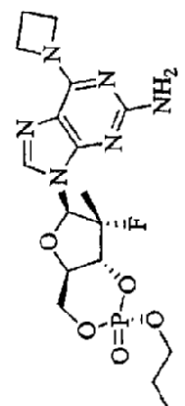
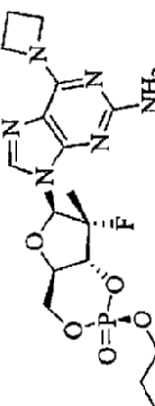
15

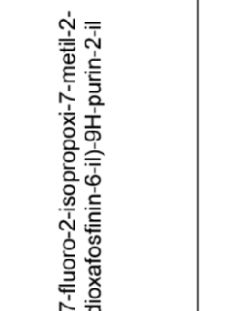
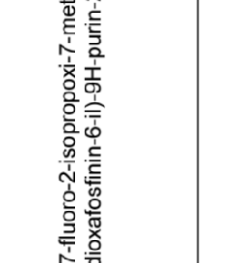
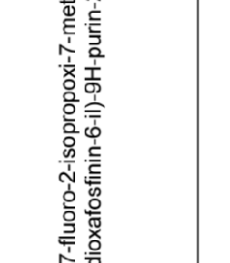
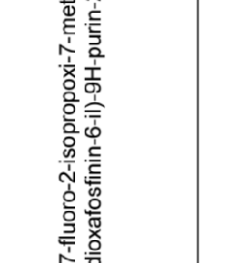
Las estructuras para **19a** y **19b** se representan a continuación.

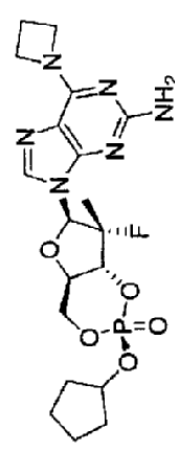
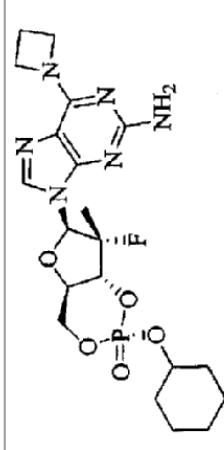
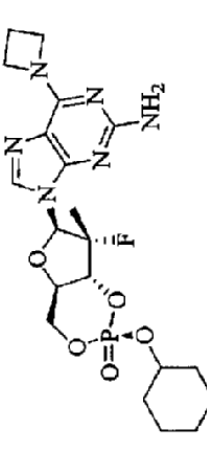
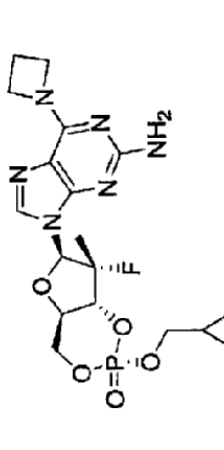
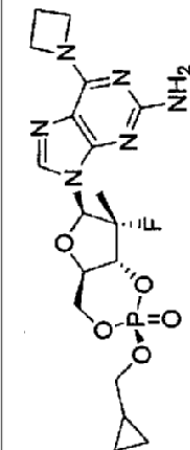
**19a****19b**

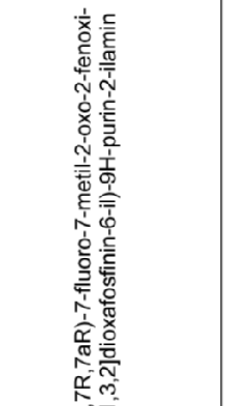
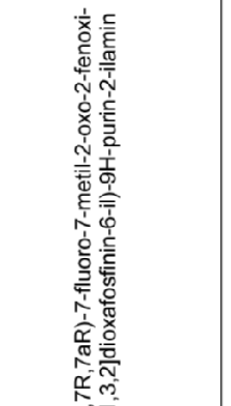
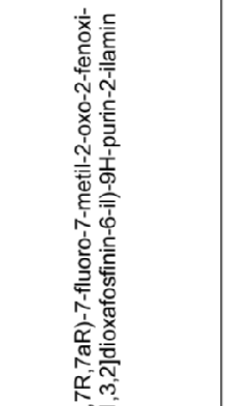
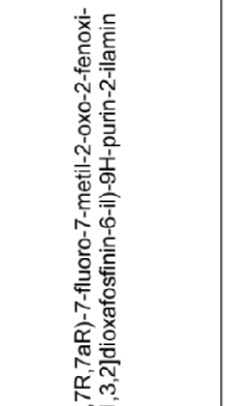
20 Los siguientes compuestos se prepararon basándose en los procedimientos descritos en el presente documento. El Ejemplo 41 se preparó mediante hidrogenación catalítica del Ejemplo 44 y de un modo similar el Ejemplo 45 se preparó a partir del Ejemplo 48. Los diastereómeros de algunos de los compuestos se han resuelto, pero donde no se conoce la estereoquímica absoluta, se proporcionan las mismas estructuras.

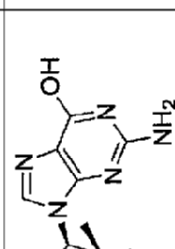
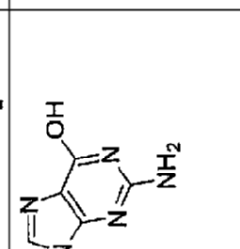
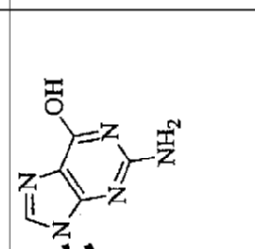
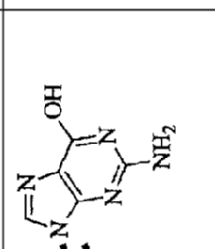
N° Ej.	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos
20		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-N ⁶ -propil-9H-purin-2,6-diamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -1,22, -3,64; EM (IEN) m/z 417 (M+H) ⁺ .
21		9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-Etoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-N ⁶ -propil-9H-purin-2,6-diamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -4,78; EM (IEN) m/z 431,3 (M+H) ⁺ .
22		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-N ⁶ -propil-9H-purin-2,6-diamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -4,75; EM (IEN) m/z 445,3 (M+H) ⁺ .
23		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-N ⁶ -propil-9H-purin-2,6-diamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -5,77; EM (IEN) m/z 445,3 (M+H) ⁺ .
24		9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-Butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-N ⁶ -propil-9H-purin-2,6-diamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -4,74; EM (IEN) m/z 459,4 (M+H) ⁺ .

N° Ej.	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos
25		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-7-metil-2-oxo-2-fenoxi-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-N ⁶ -propil-9H-purin-2,6-diamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -10,84; EM (IEN) m/z 479,3 (M+H) ⁺ .
26		N ⁶ -Ciclopentil-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2,6-diamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -1,20, -3,64; EM (IEN) m/z 443 (M+H) ⁺ .
27		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-etoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -4,78; EM (IEN) m/z 429,3 (M+H) ⁺ .
28 a		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,95 (s, 1H), 6,22 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,65-4,75 (m, 1H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,15-4,45 (m, 5H), 3,95-4,10 (m, 3H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,20 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM(IEN), m/z 443,14 (M+1) ⁺ .
28b		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -4,75; EM (IEN) m/z 443,3 (M+H) ⁺ .

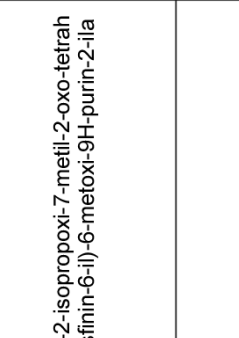
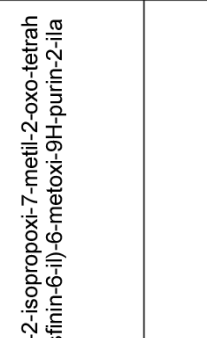
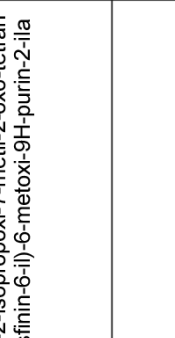
Nº Ej.	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos
29		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-il amina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl ₃): δ -5,77; EM (IEN) m/z 443,3 (M+H) ⁺ .
30		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-il amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,91 (s, 1H), 6,21 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,50-4,75 (m, 3H), 3,90-4,40 (m, 7H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,15 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (IEN), m/z 457,17 (M+1) ⁺ .
31		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclobutoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-il amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,95 (s, 1H), 6,25 (d, J = 22,2 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,74-4,83 (m, 1H), 4,60-4,69 (m, 2H), 4,19-4,31 (m, 6H), 2,30-2,39 (m, 2H), 2,22-2,27 (m, 4H), 1,67-1,75 (m, 1H), 1,46-1,58 (m, 1H), 1,19 (d, J = 22,4 Hz, 3H). EM (IEN), m/z 455,2 (M+1) ⁺ .
32 a		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopentiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-il amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,96 (s, 1H), 6,21 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,85-4,95 (m, 1H), 4,55-4,70 (m, 2H), 4,00-4,45 (m, 6H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 3H), 1,50-1,70 (m, 5H), 1,20 (d, J = 22,4 Hz, 6H). EM (IEN), m/z 469,11 (M+1) ⁺ .

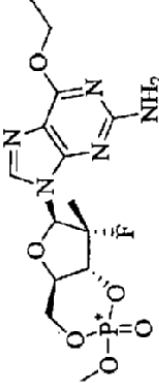
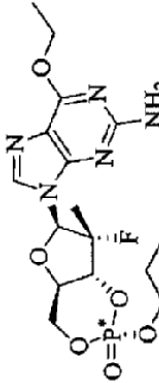
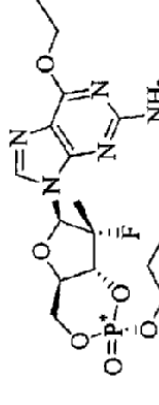
Nº Ej.	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos
32b		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopentiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,94 (s, 1H), 6,24 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,85-4,95 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 2H), 4,00-4,60 (m, 6H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 3H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,14 (d, J = 22,4 Hz, 6H). EM(IEN), m/z 469,10 (M+1) ⁺ .
33 a		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclohexiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,94 (s, 1H), 6,23 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,55-4,75 (m, 2H), 4,35-4,45 (m, 2H), 4,00-4,35 (m, 5H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,10-1,40 (m, 6H). EM(IEN), m/z 483,13 (M+1) ⁺ .
33b		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclohexiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,97 (s, 1H), 6,20 (d, J = 21,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,65-4,75 (m, 1H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,30-4,45 (m, 3H), 4,10-4,30 (m, 4H), 2,30-2,40 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 3H), 1,15-1,40 (m, 6H). EM(IEN), m/z 483,13 (M+1) ⁺ .
34 a		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,03 (s, 1H), 6,29 (d, J = 21,6 Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,10-5,25 (m, 1H), 4,60-4,85 (m, 2H), 4,15-4,50 (m, 5H), 2,30-2,45 (m, 4H), 2,10-2,25 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,28 (d, J = 22,8 Hz, 3H). EM(IEN), m/z 455,13 (M+1) ⁺ .
34b		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ = 7,95 (s, 1H), 6,23 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,60-4,80 (m, 3H), 4,10-4,40 (m, 6H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 4H), 1,60-1,75 (m, 1H), 1,45-1,55 (m, 1H), 1,18 (d, J = 22,8 Hz, 3H). EM(IEN), m/z 455,13 (M+1) ⁺ .

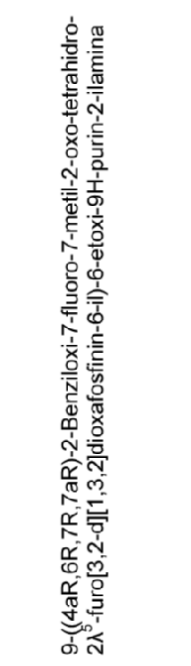
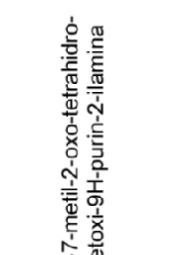
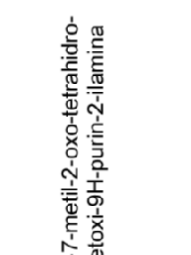
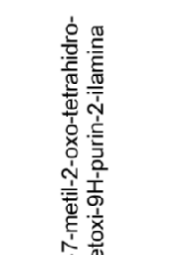
Nº Ej.	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos
35		6-Azetidin-1-il-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-fenoxitetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamin a	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -10,84; EM (IEN) m/z 477,3 (M+H)⁺.
36 a		2-Amino-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxitetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-6-ol	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,80 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,18 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 4,78-4,57 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,03 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 1,65 (sextete, J = 7,2 Hz, 2H), 1,24 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d6) δ -4,05; LRMS(IEN) calculado para C₁₄H₂₀FN₅O₈P[(M+H)⁺] 404,3, encontrado 404,3.
36b		2-Amino-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxitetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-6-ol	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,53 (s a, 2H), 6,19 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 4,74-4,61 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 1,72 (sextete, J = 7,2 Hz, 2H), 1,22 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H); RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d6) δ -5,36; LRMS(IEN) calculado para C₁₄H₂₀FN₅O₈P[(M+H)⁺] 404,3, encontrado 404,3.
37		2-Amino-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-6-ol	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,76 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,17 (d, J = 21,6 Hz, 1H), 4,55-4,71 (m, 3H), 4,05-4,25 (m, 3H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,19 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ES(IEN) m/z 418,09 (M+1)⁺.

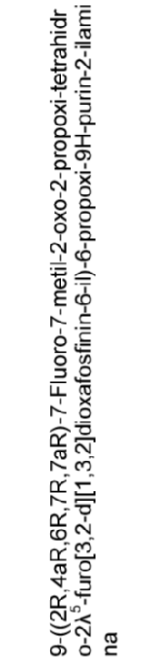
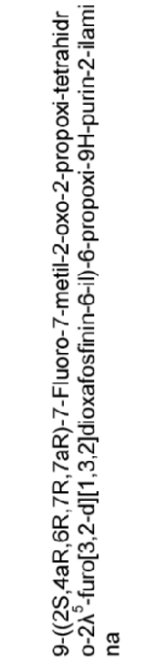
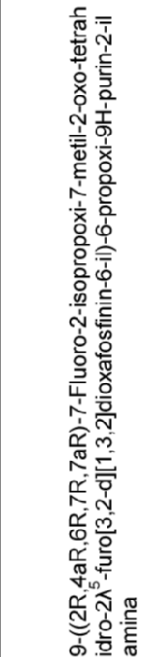
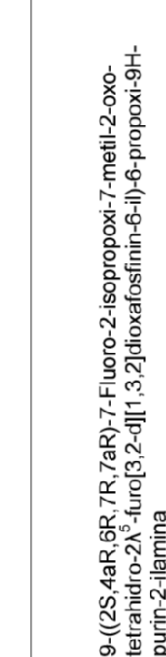
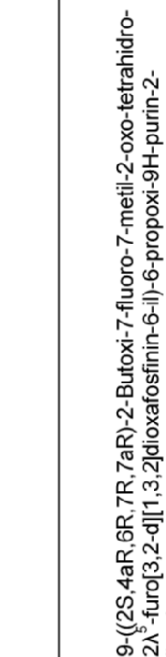
N° Ej.	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos
38 a		2-Amino-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-6-ol	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,76 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,16 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,55-4,80 (m, 3H), 3,95-4,20 (m, 2H), 2,15-2,35 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,18 (d, J = 22,8 Hz, 3H). EM(IEN), m/z 416,05 (M+1) ⁺ .
38b		2-Amino-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopropilmetoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-6-ol	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,76 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,12 (d, J = 21,6 Hz, 1H), 4,50-4,75 (m, 3H), 3,90-4,40 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 2H), 2,00-2,15 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,18 (d, J = 22,8 Hz, 3H). EM(IEN), m/z 416,07 (M+1) ⁺ .
39		2-Amino-9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclopentiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-6-ol	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,19 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 4,88-4,90 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 3H), 4,20-4,30 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 4H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,19 (d, J = 22,4 Hz, 6H). EM(IEN), m/z 430,03 (M+1)
40a		2-Amino-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclohexiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-6-ol	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,75 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,17 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,50-4,90 (m, 3H), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 3H), 1,10-1,35 (m, 6H). EM(IEN), m/e 444,08 (M+1) ⁺ .

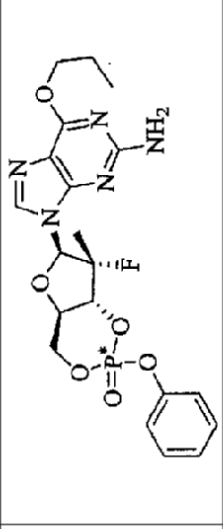
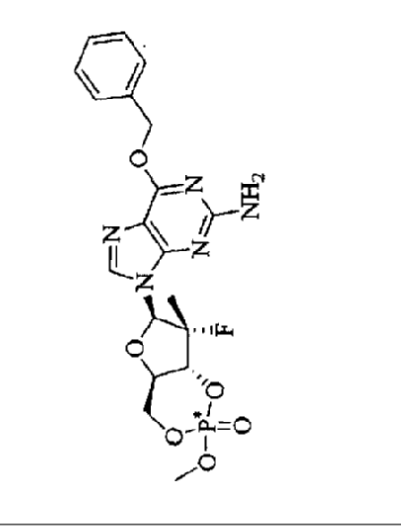
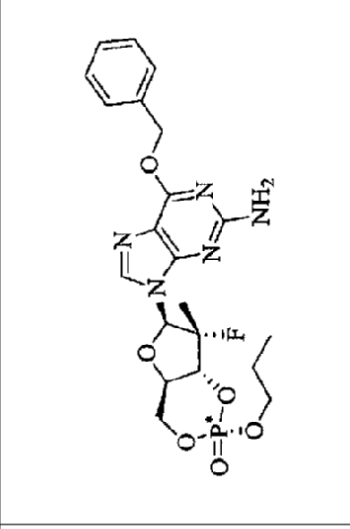
Nº Ej.	Estructura	Nombre quimico	Datos analiticos
40b		2-Amino-9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-ciclohexiloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-6-ol	RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 10,73 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,15 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,50-5,30 (m, 3H), 4,20-4,45 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,38-1,55 (m, 3H), 1,10-1,35 (m, 6H). EM(IEN): m/z 444,11 [M+1] ⁺ .
Comparativo		(4aR,6R,7R,7aR)-6-((2-Amino-6-metoxi-purin-9-il)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-2-ol	RMN ³¹P (162 MHz, DMSO): δ -5,00; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ : 8,14 (s, 1H), 6,55 (s a, 2H), 6,24 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,57-4,46 (m, 3H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,19 (d, J = 22,8 Hz, 3H). EM(IEN): m/z 374,4 [M+1] ⁺
42 a		9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-Butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-metoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7,59 (s, 1H), 6,03 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,59-4,69 (m, 1H), 4,38-4,51 (m, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 1,75-1,82 (m, 2H), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,34 (d, J = 22 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
42b		9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-Butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-metoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7,58 (s, 1H), 5,97 (d, J = 20 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,60-4,66 (m, 2H), 4,37-4,43 (m, 1H), 4,18-4,24 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,32 (d, J = 29,2 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 14,8 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 432,1 [M+1] ⁺ .
43 a		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-metoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -5,99; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7,59 (s, 1H), 6,02 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 4,86-4,91 (m, 2H), 4,58-4,67 (m, 1H), 4,50 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,38-4,43 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,40-1,48 (m, 6H), 1,39 (d, J = 16,4 Hz, 3H). EM (IEN): m/z 418,4 [M+1] ⁺ .

N° Ej.	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos
43b		9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-isopropoxy-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-metoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl ₃): δ -2,47; RMN ¹H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 7,57 (s, 1H), 5,98 (d, J = 20 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,79-4,85 (m, 1H), 4,58-4,64 (m, 2H), 4,41-4,45 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,34-1,47 (m, 9H); EM (IEN): m/z 418,4 [M+1] ⁺
44		9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-2-Benziloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-metoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl ₃): δ -4,88; RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7,51-7,49 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 3H), 5,93 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 5,26-5,19 (m, 2H), 4,63 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 1,18 (d, J = 22,4 Hz, 3H); EM (IEN): m/z 466,4 [M+1] ⁺
Comparativo		(4aR,6R,7R,7aR)-6-(2-Amino-6-etoxi-purin-9-il)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-2-ol	RMN ³¹P (162 MHz, DMSO): δ -4,97; RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ : 8,13 (s, 1H), 6,51 (s a, 2H), 6,23 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,56-4,46 (m, 3H), 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,18-4,12 (m, 1H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 22,8 Hz, 3H); EM (IEN): m/z 390,3 [M+1] ⁺

N° Ej.	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos
46		6-Etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	<p>Mezcla de isómeros cis/trans (aprox. 1,5/1);</p> <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 2,5H), 6,65 (s, 3H), 6,55 (s, 2H), 6,28 (d, J = 20,8 Hz, 2,5H), 4,78-4,60 (m, 7,5H), 4,45 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,44 (q, J = 6,8 Hz, 1,5H), 4,25 (m, 2,5H), 3,83 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 3,76 (d, J = 11,6 Hz, 4,5H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 4,5H), 1,23 (d, J = 22,4 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 22,8 Hz, 4,5H); RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d6) δ -3,25, -4,16;</p> <p>LRMS (IEN) calculado para C₁₄H₂₀FN₅O₆P [(M + H)⁺] 404,3, encontrado 404,3.</p>
47a		6-Etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 1H), 6,50 (s a, 2H), 6,29 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 4,74-4,63 (m, 2H), 4,45 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,09 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,73 (quinteto, J = 6,8 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 22,8 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H);</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d6) δ -5,29;</p> <p>LRMS (IEN) calculado para C₁₆H₂₄FN₅O₆P [(M + H)⁺] 432,4, encontrado 432,3.</p>
47b		6-Etoxi-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,15 (s, 1H), 6,64 (s a, 2H), 6,27 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,76-4,63 (m, 2H), 4,44 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,04 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 1,66 (sexteto, J = 7,2 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H);</p> <p>RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d6) δ -3,95;</p> <p>LRMS (IEN) calculado para C₁₆H₂₄FN₅O₆P [(M + H)⁺] 432,4, encontrado 432,3.</p>

Nº Ej.	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos
48		9-((4aR,6R,7R,7aR)-2-Benziloxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-etoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl ₃): δ -4,87; RMN ¹H (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7,51-7,49 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 3H), 5,93 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 5,27-5,19 (m, 2H), 4,63 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 4,51 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,46-4,33 (m, 4H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 22, Hz, 3H); EM (IEN) : m/z 480,3 [M+1] ⁺ .
49		6-Etoxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-fenoxi-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	Mezcla de isómeros cis/trans (aprox. 1/0,5); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,22 (s, 1H), 8,12 (s, 0,5H), 7,49-7,27 (m, 7,5H), 6,70 (s a, 0,5H), 6,56 (s a, 1H), 6,33 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 20,8 Hz, 0,5H), 4,95-4,78 (m, 3H), 4,60-4,32 (m, 6H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,21 (d, J = 22,4 Hz, 4,5H); RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d6) δ -10,16, -11,11; LRMS (IEN) calculado para C ₁₉ H ₂₂ FN ₅ O ₈ P [(M + H) ⁺] 466,4, encontrado 466,3.
50		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-propoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl ₃): δ -1,35, -3,90; EM (IEN) m/z 418,3 (M+H) ⁺ .
51		9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-Etoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-propoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl ₃): δ -2,01, -4,98; EM (IEN) m/z 432,1 (M+H) ⁺ .

Nº Eji.	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos
52 a		9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-propoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): <5-4,945; EM (IEN) m/z 446,1 (M+H)⁺.
52b		9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-propoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): <5-1,90; EM (IEN) m/z 446,1 (M+H)⁺.
53a		9-((2R,4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-propoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): <5-5,97; EM (IEN) m/z 446,1 (M+H)⁺.
53b		9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-2-isopropoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-propoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): <5-2,51; EM (IEN) m/z 446,1 (M+H)⁺.
54		9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-2-Butoxi-7-fluoro-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxafosfinin-6-il)-6-propoxi-9H-purin-2-ilamina	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -4,92; EM (IEN) m/z 460,1 (M+H)⁺.

N° Ej.	Estructura	Nombre químico	Datos analíticos
55		9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-Fluoro-7-metil-2-oxo-2-fenoxi-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxatofinfin-6-il)-6-propoxi-9H-purin-2-ilamin a	RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ -11,05; EM (IEN) m/z 480,3 (M+H) ⁺ .
56		6-Bencloxi-9-((4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-2-metoxi-7-metil-2-oxo-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxatofinfin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	Mezcla de isómeros cis/trans (aprox. 1,5/1); RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,16 (s, 2,5H), 7,53-7,34 (m, 12,5H), 6,74 (s, 3H), 6,64 (s, 2H), 6,18 (d, J = 21,2 Hz, 2,5H), 5,48 (s, 3H), 5,48 (s, 2H), 4,78-4,60 (m, 6H), 4,44 (m, 2,5H), 4,26 (m, 1,5H), 3,83 (d, J = 10,8 Hz, 3H), 3,76 (d, J = 11,6 Hz, 4,5H), 1,24 (d, J = 22,4 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 22,8 Hz, 4,5H); RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d6) δ -3,25, -4,17; LRMS (IEN) calculado para C ₁₉ H ₂₂ FN ₅ O ₆ P [(M + H) ⁺] 466,4, encontrado 466,3.
57		6-Bencloxi-9-((2S,4aR,6R,7R,7aR)-7-fluoro-7-metil-2-oxo-2-propoxi-tetrahidro-2λ ⁵ -furo[3,2-d][1,3,2]dioxatofinfin-6-il)-9H-purin-2-ilamina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 (s, 1H), 7,52-7,34 (m, 5H), 6,73 (s a, 2H), 6,28 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,76-4,62 (m, 2H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,04 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 1,96 (sexieto, J = 7,2 Hz, 2H), 1,23 (d, J = 23,2 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RMN ³¹P (162 MHz, DMSO-d6) δ -3,96; LRMS (IEN) calculado para C ₂₁ H ₂₆ FN ₅ O ₆ P [(M + H) ⁺] 494,4, encontrado 494,3.

Ensayo de replicación de VHC. Las células Huh7 que contienen ARN de replicación del VHC (células del clon A; Apath, 5 LLC, St. Louis, Mo.) se mantuvieron en crecimiento exponencial en medio Eagle modificado de Dulbecco (rico en glucosa) que contiene 10 % de suero bovino fetal, L-glutamina 4 mM y piruvato sódico 1 mM, 1 x aminoácidos no esenciales, y G418 (1.000 µg/ml). Se realizaron ensayos antivirales en el mismo medio sin G418. Se sembraron células en una placa de 96 pocillos a 1.500 células por pocillo, y los compuestos de ensayo se añadieron inmediatamente después de la siembra. Tiempo de incubación 4 días. Al final de la etapa de incubación, se aisló el ARN celular total (kit RNeasy 96; Qiagen). El ARN del replicón y un control interno (reactivos de control de ARNr TaqMan; Applied Biosystems) se amplificaron en un protocolo de RT-PCR multiplex de etapa única de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. La sonda y los cebadores del VHC se diseñaron con el software Primer Express (Applied Biosystems) y cubrieron secuencias de la región 5' no traducida (UTR) altamente conservadas (sentido 5'-AGCCATGGCGTTAGTA(T)GAGTGT-3', y antisentido, 5'-TTCCGCAGACCACTATGG-3'; sonda, 5'-FAM-CCTCCAGGACCCCCCTCCC-TAMRA-3').

Para expresar la eficacia antiviral de un compuesto, el ciclo de RT-PCR umbral del compuesto de prueba se restó del ciclo de RT-PCR umbral promedio del control sin fármaco (ΔCt_{VHC}). Un ΔCt de 3,3 equivale a una reducción 1-log 10 (igual al 90 % de la concentración eficaz $[CE_{90}]$) en los niveles del ARN del replicón. La citotoxicidad del compuesto de prueba también podría expresarse mediante el cálculo de los valores de ΔCt_{Rarr} . A continuación, podría introducirse el parámetro de especificidad $\Delta \Delta Ct$ ($\Delta Ct_{VHC} - \Delta Ct_{ARNr}$), en el que los niveles de ARN del VHC se normalizan para los niveles de ARNr y se calibran frente al control sin fármaco.

20

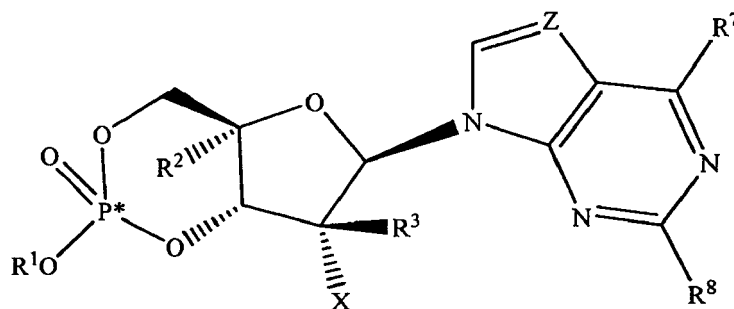
Nº	CE ₉₀ del
1a	5,35
1b	17,39
2a	25,25
2b	17,74
3	0,75
4	11,68
5	8,06
6	1,55
17	0,71
18	0,48
19	0,60
32a	8,54
32b	4,7
38b	26,6
41	0,098
43a	0,29
43b	0,06
44	0,053
45	0,70
48	0,32

Los contenidos de la solicitud de la patente de EE.UU. Nº 12/053,015, presentada el 21 de marzo de 2008 (véase también el documento WO 2008/121634), la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº 61/060,683, presentada el 11 de junio de 2008, la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº 61/140,317, presentada el 23 de diciembre de 2008 y la solicitud de patente no provisional de EE.UU. Nº 12/479,075, presentada el 5 de junio de 2009 se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Además, las referencias a patentes y no patentes divulgadas en el presente documento se incorporan por referencia. En caso de que la materia sujeto incorporada contenga un término que entra en conflicto con un término divulgado en el texto de la presente solicitud, el significado del término contenido en la presente solicitud controla siempre que el significado global de la materia sujeto incorporada no se pierda.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I-3:



I-3

5

o un estereoisómero, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina del mismo; en la que

10 R¹ es n-alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, alcarilo, fenilo o naftilo, en donde el fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido con al menos uno de F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, heterociclo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆ halogenado, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halogenado, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R', en donde R' es un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, o alcoxi C₁-C₁₀;

15 R² es H, un alquilo C₁-C₆, ciano, vinilo, O-(alquilo C₁-C₆), hidroxil-alquilo C₁-C₆, fluorometilo, azido, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, F, Cl, Br o I;

R³ es CH₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃;

X es F;

20 R⁷ y R⁸ son independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, NHR'₂⁺, NR'₃⁺, heterociclo, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ halogenado, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ halogenado, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halogenado, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R';

Z es N o CR⁹; y

R⁹ es H, F, OH, OR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ halogenado;

25

en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido o un alcoxi alquilo opcionalmente sustituido, en donde para el caso de NR'₂ o NHR'₂⁺, cada R' es independiente uno del otro o ambos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono, y en donde para el caso de NR'₃⁺, cada R' es independiente uno del otro o al menos dos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono; y en donde dichos alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, alqueno sustituido, alqueno sustituido, acilo sustituido o alcoxi alquilo sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, alqueno y arilo.

35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquilarilo C₁-C₆, fenilo o naftilo, en donde el fenilo o el naftilo están opcionalmente sustituidos con al menos uno de F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alcoxi C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆ halogenado, R¹ es alquilo (C₁-C₁₀) opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, o alcoxi alquilo C₁-C₁₀; R² es H; R³ es CH₃;

40 X es F;

R⁷ es NHR', NR'₂, NHR'₂⁺ o NR'₃⁺;

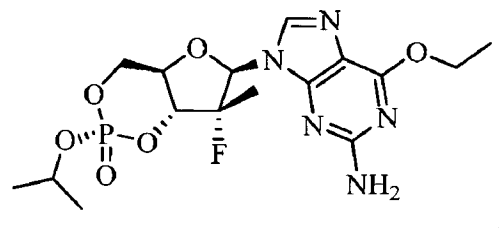
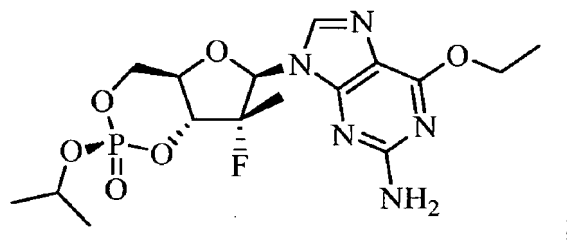
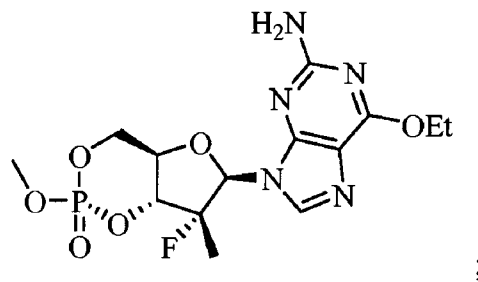
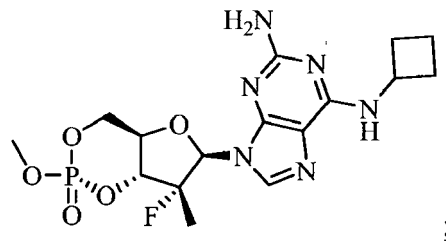
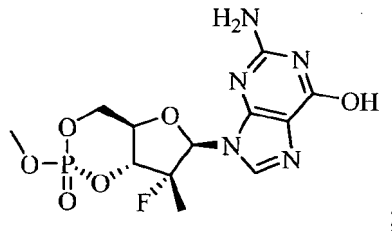
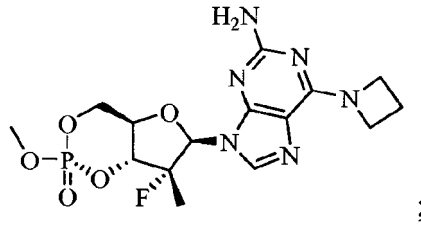
R⁸ es NH₂;

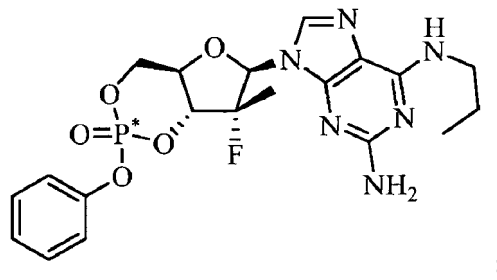
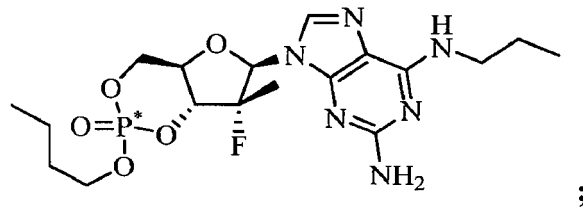
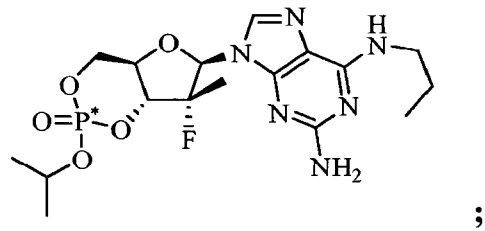
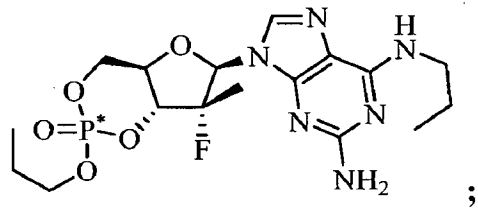
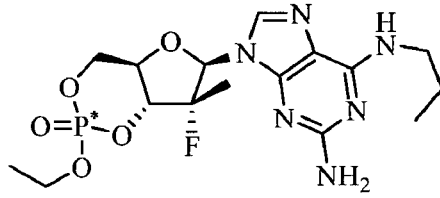
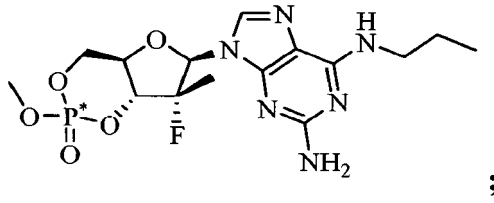
Z es N;

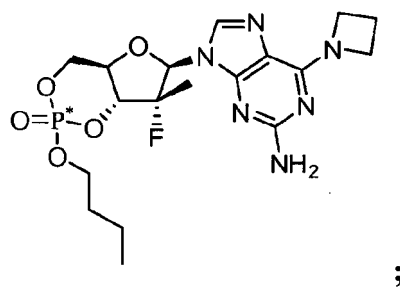
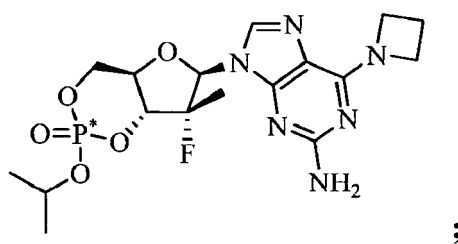
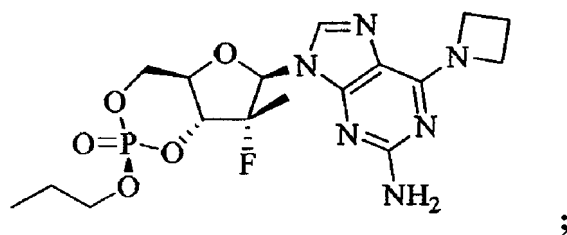
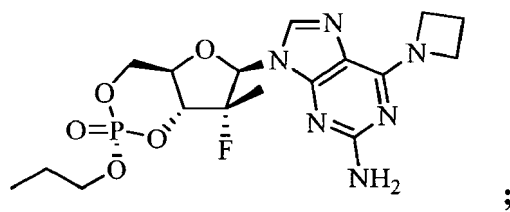
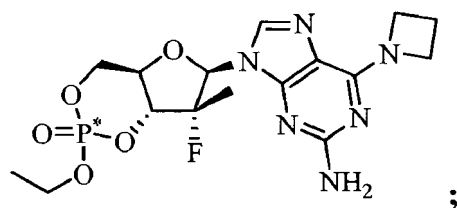
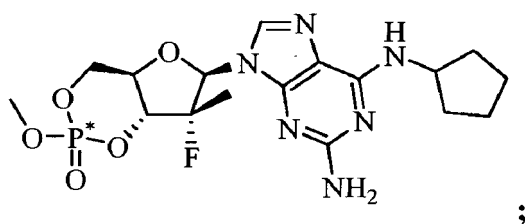
45 en el que R' es un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido o un alcoxi alquilo opcionalmente sustituido, en el que para el caso de NR'₂ o NHR'₂⁺, cada R' es independiente uno del otro o ambos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono, y en el que para el caso de NR'₃⁺, cada R' es independiente uno del otro o al menos dos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono; y

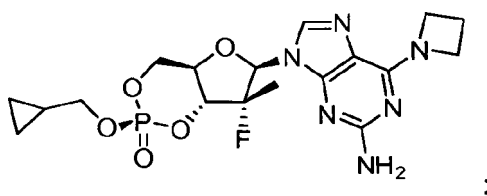
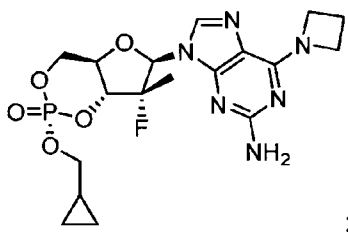
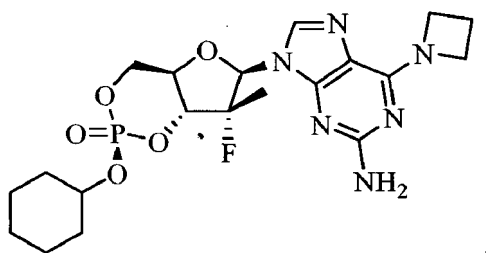
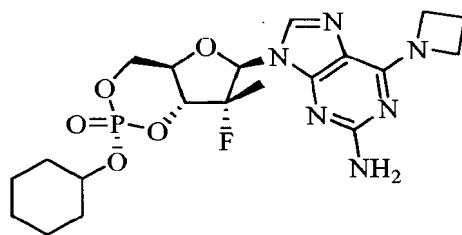
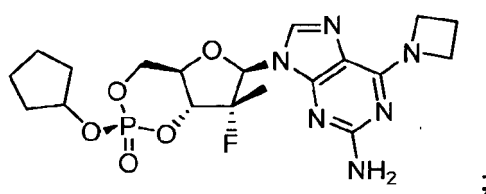
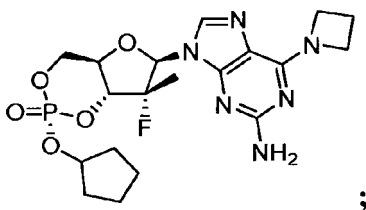
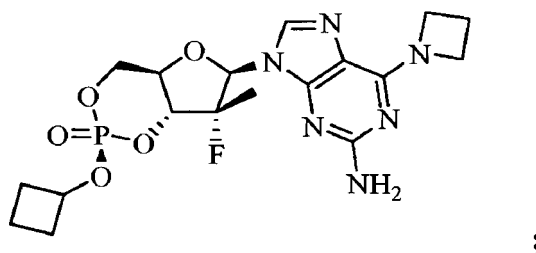
50 en el que dicho alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, alqueno sustituido, alqueno sustituido, acilo sustituido o alcoxi alquilo sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo halogenado, cicloalquilo, alqueno y arilo.

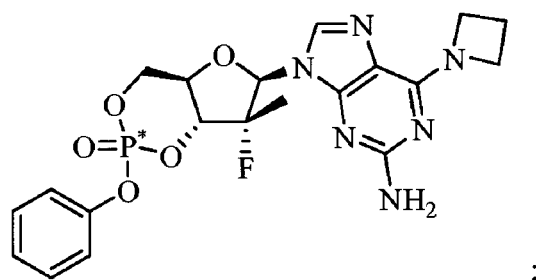
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en



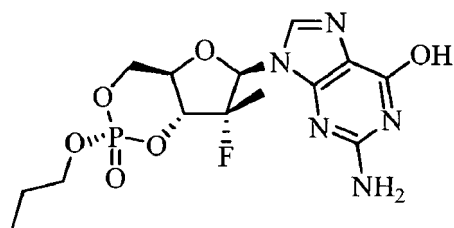




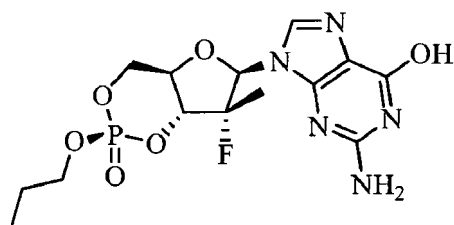




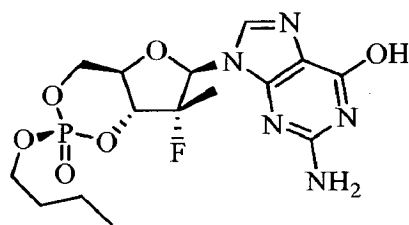
;



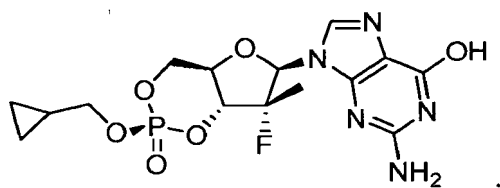
;



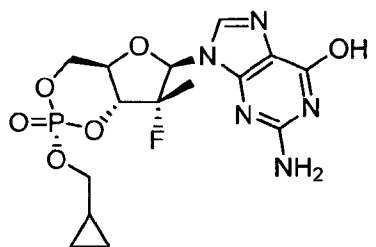
;



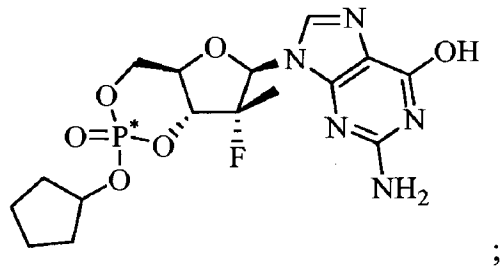
;



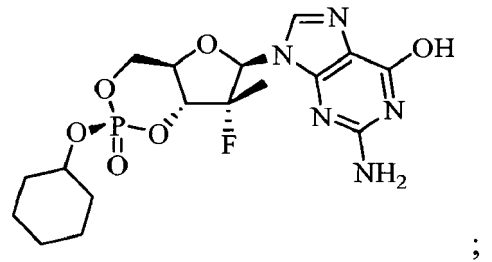
;



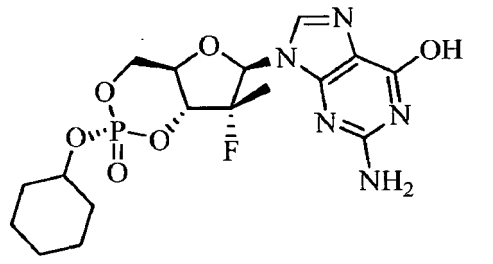
;



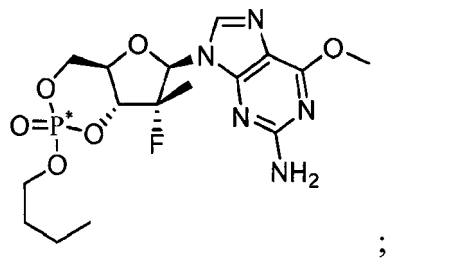
;



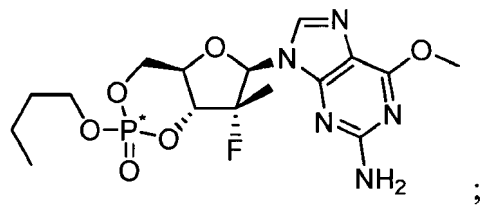
;



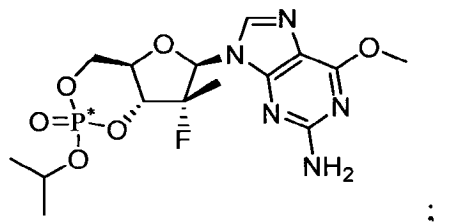
;



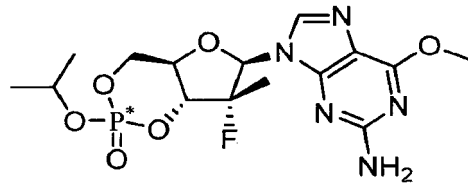
;



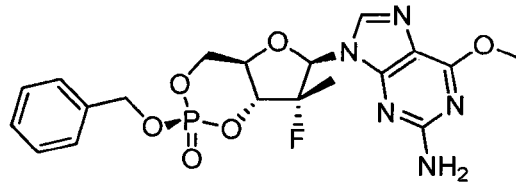
;



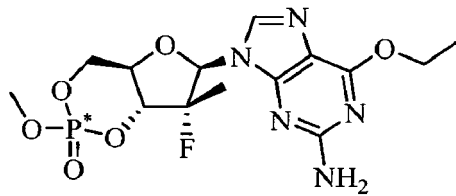
;



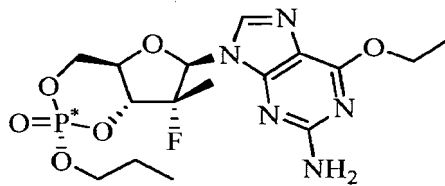
;



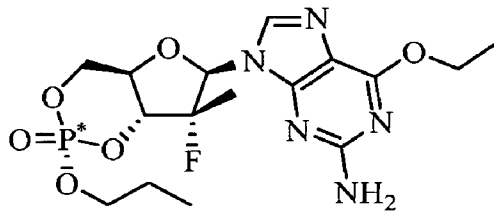
;



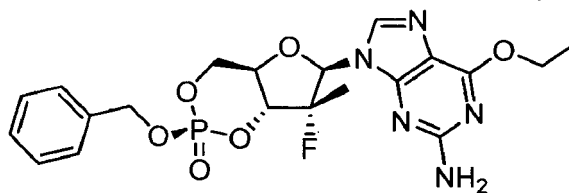
;



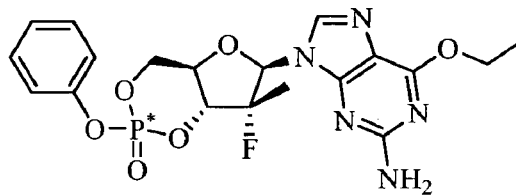
;



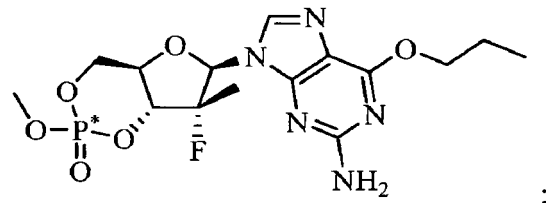
;



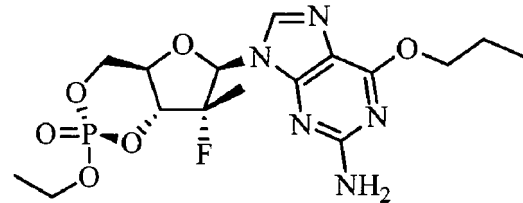
;



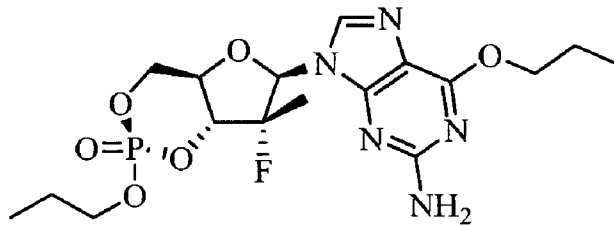
;



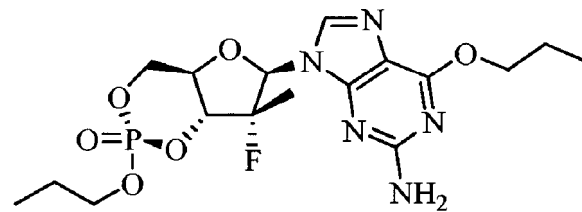
;



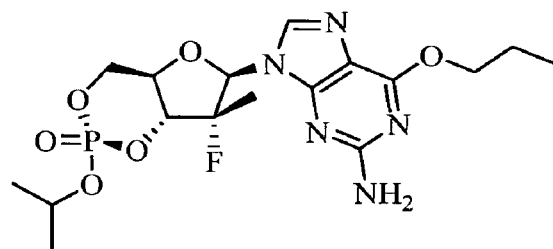
;



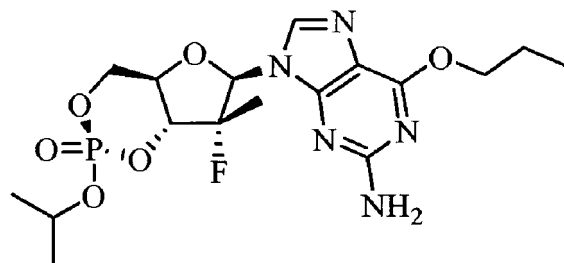
;



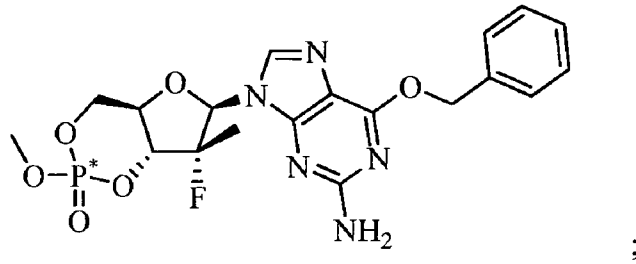
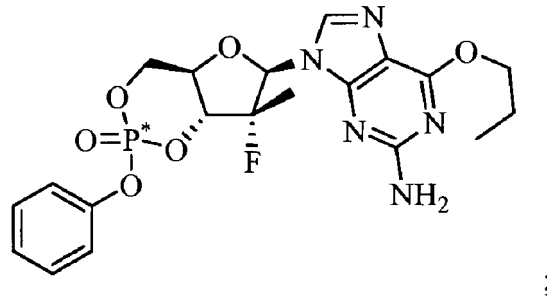
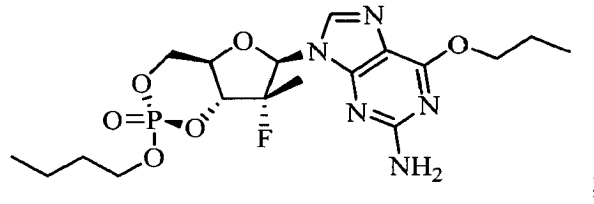
;



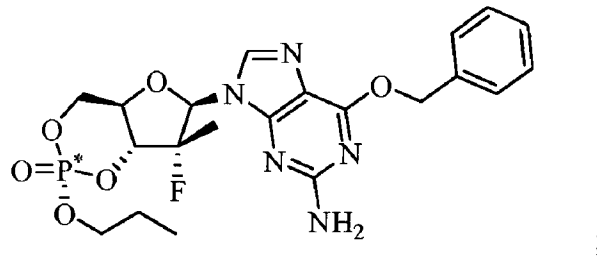
;



;

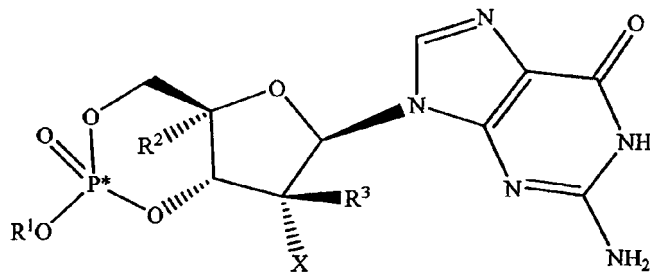


5 y



10 o un estereoisómero, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula I-4:



I-4

15 o un estereoisómero, una sal, un hidrato, un solvato o una forma cristalina del mismo;
en donde

20 R¹ es n-alquilo, alquilo ramificado, cicloalquilo, alcarilo, fenilo o naftilo, en donde el fenilo o el naftilo están opcionalmente sustituidos con al menos uno de F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, heterociclo, alquilo

C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ halogenado, alquino C₂-C₆, alquino C₂-C₆ halogenado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halogenado, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R', en donde R' es un alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀ o alcoalquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituidos;
 R² es H, alquilo C₁-C₆, ciano, vinilo, O-(alquilo C₁-C₆), hidroxil-alquilo C₁-C₆, fluorometilo, azido, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, F, Cl, Br, o I;
 R³ es CH₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃;
 X es F;

en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un acilo opcionalmente sustituido o un alcoalquilo opcionalmente sustituido, en donde para el caso de NR'₂ o NHR'₂⁺, cada R' es independiente uno del otro o ambos R' se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono, y en donde para el caso de NR'₃⁺, cada R¹ es independiente uno del otro o al menos dos R¹ se unen para formar un heterociclo que comprende al menos dos átomos de carbono; y en donde dichos alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, alquino sustituido, alqueno sustituido, acilo sustituido o alcoalquilo sustituido están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, alqueno y arilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquilarilo C₁-C₆, fenilo o naftilo, en donde el fenilo o el naftilo están opcionalmente sustituidos con al menos uno de F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, NHR'₂⁺, NR'₃⁺, heterociclo, alcoxi C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ halogenado,

en donde R¹ es un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alqueno, alqueno o alcoalquilo;

R² es H;

R³ es CH₃;

X es F; y

en donde dichos alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, alquino sustituido, alqueno sustituido, acilo sustituido o alcoalquilo sustituido están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquilo halogenado, cicloalquilo, alqueno y arilo.

6. Una composición que comprende un medio farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre un excipiente, un vehículo, un diluyente y un medio equivalente y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una composición de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en terapia.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o de una composición de acuerdo con la reivindicación 6 para usar en el tratamiento del virus de la hepatitis C, el virus del Nilo occidental, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, rinovirus, poliovirus, el virus de la hepatitis A, el virus de la diarrea viral bovina o el virus de la encefalitis japonesa.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o de una composición de acuerdo con la reivindicación 6 en la fabricación de un medicamento para tratar una afección que es el resultado de una infección por el virus de la hepatitis C, el virus del Nilo occidental, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, rinovirus, poliovirus, el virus de la hepatitis A, el virus de la diarrea viral bovina o el virus de la encefalitis japonesa.