

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 849**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6512 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2010 PCT/EP2010/058567**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10146127**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2010 E 10725716 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2443130**

54 Título: **Sintones de fosfonatos para la síntesis de derivados de fosfonatos que muestran mejor biodisponibilidad**

30 Prioridad:

18.06.2009 EP 09305562

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

16.02.2017

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (50.0%)
3, rue Michel Ange
75794 Paris Cedex 16, FR y
UNIVERSITÉ D'ORLÉANS (50.0%)**

72 Inventor/es:

**AGROFOGLIO, LUIGI A.;
ROY, VINCENT y
PRADERE, UGO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 601 849 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

Sintones de fosfonatos para la síntesis de derivados de fosfonatos que muestran mejor biodisponibilidad

En el presente documento se proporcionan sintones útiles para la síntesis de compuestos o derivados de fosfonato que muestran mejor biodisponibilidad, procedimientos para su preparación y su uso en la síntesis de compuestos o derivados de fosfonato que muestran mejor biodisponibilidad.

Varias moléculas biológicamente activas son portadoras de un resto fosfonato. A modo de ejemplo, se ha informado que ciertos cetofosfonatos sustituidos con arilo tienen actividad anabólica ósea (véase, por ejemplo, el documento de Patente WO 2004/026245) o funcionan como ligandos de receptores de tiroides (véase, por ejemplo, el documento de Patente US 2006/0046980), mientras que los ácidos bisfosfónicos (también conocidos como ácidos difosfónicos) y sus sales son una clase de compuestos que son citotóxicos para osteoclastos y actúan para evitar la reabsorción ósea; cuando se conjugan con restos alquilantes, se ha informado que los bisfosfonatos tienen actividad antitumoral (véase, por ejemplo, el documento de Patente WO 9843987). Los ésteres bisfosfónicos de pirazolopirimidina y pirimidinilo son agentes antiinflamatorios (véase, por ejemplo, el documento de Patente US 5397774), mientras que se ha informado que los fosfonatos y amidofosfatos macrocíclicos inhiben el VHC (véase, por ejemplo, el documento de Patente WO 2008096002); varios análogos de fosfonato de inhibidores de la proteasa del VIH tienen propiedades mejoradas de acumulación celular (véase, por ejemplo, el documento de Patente WO 2003090690); algunos fosfonatos heteroaromáticos se han sometido ensayo para una diversidad de actividades biológicas incluyendo la inhibición de fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBPasa) y la actividad frente a enzimas de unión a AMP, tales como adenosina quinasa, y son útiles en el tratamiento de diabetes y otras enfermedades donde la inhibición de la gluconeogénesis, el control de los niveles de glucosa en sangre, la reducción en el almacenamiento de glucógeno, o la reducción en los niveles de insulina es beneficiosa (véase, por ejemplo, el documento de Patente US 1998-135504P); los derivados de dihidropiridina-5-fosfonato son antagonistas de Ca eficaces (véase, por ejemplo, el documento de Patente JP 60069089); algunos fosfonatos de pirimidilo actúan como agentes de perturbación del rendimiento cerebral y tratamiento de depresión (véase, por ejemplo, el documento de Patente DE 1993-4343599); se conoce que algunos fosfonatos con derivados de alqueno son antibacterianos (documento de Patente DE 18 05 677 A1) y antibióticos (documento de Patente DE 20 02 807). Otros compuestos, tales como derivados o análogos de nucleósido, son agentes activos que se administran en forma no fosforilada, pero se fosforilan *in vivo* en forma de monofosfato o trifosfato metabólico para volverse activos. De ese modo, los derivados de nucleósido que tienen actividad antitumoral, tales como 5-fluorouridina, 5-fluoro-2'-desoxiuridina o actividad antiviral (en el tratamiento de SIDA, hepatitis B o C), tales como 2',3'-didesoxinucleósidos, fosfonatos de acilonucleósido, ejercen su actividad en forma fosforilada como análogos de fosfato o fosfonato.

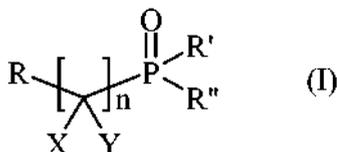
Los compuestos que portan un grupo fosfonato tienen naturaleza iónica con carga negativa a pH fisiológico. La actividad terapéutica de tales compuestos se ve limitada en consecuencia, teniendo en cuenta la baja difusión de los componentes cargados negativamente a través de las membranas lipídicas biológicas. En particular, los compuestos cargados no se difunden de forma eficaz a través de las membranas celulares, ni de hecho a través de la barrera cerebral, que son de naturaleza lipídica. De ese modo, una solución para los problemas de suministro y/o biodisponibilidad de fármacos en el desarrollo farmacéutico es convertir los fármacos de fosfonato conocidos en profármacos de fosfonato. Por lo general, en un profármaco de fosfonato, el grupo funcional polar se enmascara mediante un prorroto, que es lábil en condiciones fisiológicas. Por consiguiente, los profármacos se transportan habitualmente a través de las barreras biológicas hidrófobas tales como membranas y poseen por lo general propiedades fisicoquímicas superiores en comparación con el fármaco precursor. Por ejemplo, en el dominio de los nucleósidos, numerosos estudios muestran la importancia de tener monofosfatos o fosfonatos de dichos nucleósidos con el fin de presentar una mejor disponibilidad (pronucleósidos). Varios compuestos sin ninguna actividad biológica también se vuelven activos cuando se convierten en derivados de monofosfato o fosfonato (Somogyi Gabor y col. «Targeted drug delivery to the brain via phosphonates derivatives», IJP 166, 2008, p.15-26 y Gong-Xin y col.: «Chapter 3.6. Prodrugs of Phosphonates, Phosphinates and Phosphates», Prodrugs Challenges and Reward Part 1. Springer, Nueva York, EE.UU., vol. 5.1, 2007, p. 923-964).

Generalmente, la mayoría de los procedimientos que se usan para introducir un resto biolábil en un grupo fosfonato comprenden varias etapas (por ejemplo, desprotección de un fosfonato de dimetilo, dietilo o diisopropilo en condiciones severas, su activación y su sustitución con un grupo biolábil), malos rendimientos, purificación en columna en fase inversa y restricciones estructurales al uso de los sintones.

De ese modo, la presente invención satisface estas y otras necesidades al proporcionar sintones útiles para la síntesis de derivados de fosfonato que muestran mejor biodisponibilidad, procedimientos para su preparación y su uso en la síntesis de derivados de fosfonato que muestran mejor biodisponibilidad. Los inventores han descubierto nuevos procedimientos para sintetizar sintones de fosfonato que portan un resto biolábil que se pueden usar para (a) transformar dicho compuesto en su análogo de fosfonato, (2) sintetizar un compuesto de fosfonato. Los presentes inventores prepararon varios derivados de fosfonato que portan independientemente entre sí (a) una función éster o análoga, siendo dicha función opcionalmente biolábil, y/o cadena lipídica, (b) una función insaturada (alqueno, alquino, aleno) o análoga (c) un nucleófugo o (d) un átomo de hidrógeno o (e) un grupo metilo directamente unido a un grupo fosfato. El uso de tales derivados en (a) una ruta de metátesis cruzada de olefinas, (b) una reacción de sustitución nucleófila (c) [1,3]-cicloadición dipolar, (d) aminación, (e) apertura de anillo, (f) adición de carbonilo y

análogos, (g) acoplamiento cruzado organometálico, especialmente catalizado por Pd(0), por ejemplo, permite convertir un compuesto en su diéster de fosfonato, diéster asimétrico, o monoéster de dicho fosfonato presentando una mejor biodisponibilidad. Los sintones de acuerdo con la invención muestran varias ventajas: síntesis convergente a gran escala, fácil purificación, y fácil transformación del producto con una mejor biodisponibilidad.

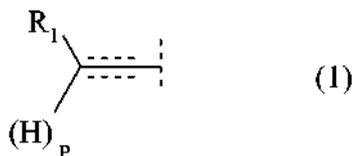
5 De ese modo, un objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula (I)



en la que

R representa

* un grupo de fórmula (1)



10 en la que R¹ representa H, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo -(CH₂)_m-R₂ seleccionándose R₂ entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, OH, N₃, NH₂, grupos epoxi, grupos salientes y grupos carbonilo y m es un número entero de 0 a 5,



15 representa un doble o un triple enlace, siendo p igual a 0 cuando



es un triple enlace e igual a 1 cuando



es un doble enlace o,

20 * R = R₂ seleccionándose R₂ entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, OH, N₃, NH₂, grupos epoxi y análogos, grupos salientes (sulfonatos, halógenos, etc.), grupos salientes implicados en una etapa de transmetalación catalizada por Pd(0), y grupos carbonilo,

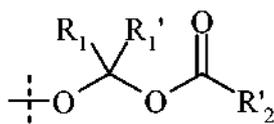
n es un número entero de 0 a 5

25 X e Y independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo hidroximetilo, y

R' y R'' independientemente entre sí

* representan un grupo seleccionado entre el grupo que comprende

- un grupo oximetilcarbonilo de fórmula (2)

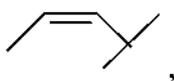


(2)

en la que

R₁ y R'₁ son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ y
R'₂ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado

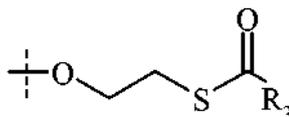
5 con la condición de que cuando R es cis-propenilo



n = 0 y

R'₂ es metilo, entonces R₁ y R'₁ no son simultáneamente hidrógeno,

- un grupo tioetilcarbonilo de fórmula (3)



(3)

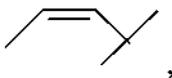
10

en la que

R₃ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado

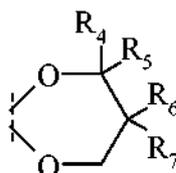
- una cadena lipófila seleccionada entre el grupo que comprende, pero no se limita a, ésteres de hexadeciloxipropilo (HDP), octadeciloxietilo, oleiloxipropilo, y oleiloxietilo, con la condición de que cuando n = 0 entonces R no es el cis-propenilo

15



o

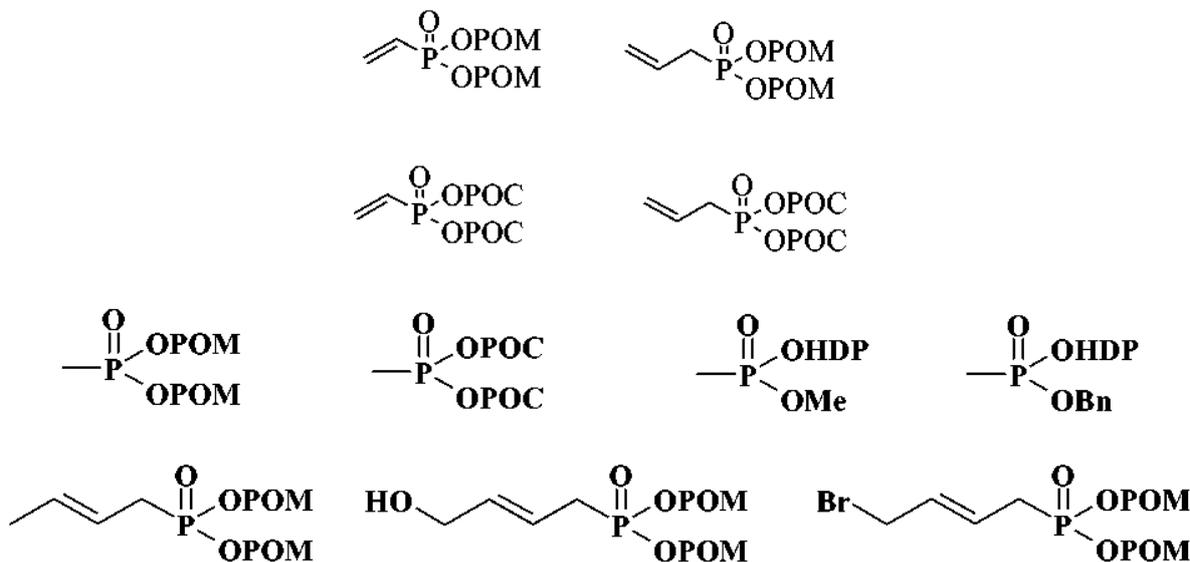
* R' y R'' forman con el átomo del fosfato al que están unidos un grupo cicloalquilo de fórmula (4)



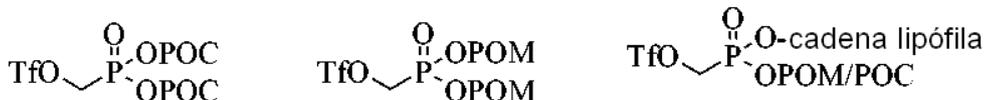
(4)

20 en la que R₄, R₅, R₆, y R₇ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₄, y R₇ representan independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₅ y R₆ forman conjuntamente un anillo aromático, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un átomo de cloruro, con la condición de que

que corresponden a un compuesto de fórmula (I) en la que R es igual a R₂ como se ha definido anteriormente.
 Más ventajosamente, los compuestos se seleccionan entre el grupo que comprende



o entre el grupo que comprende

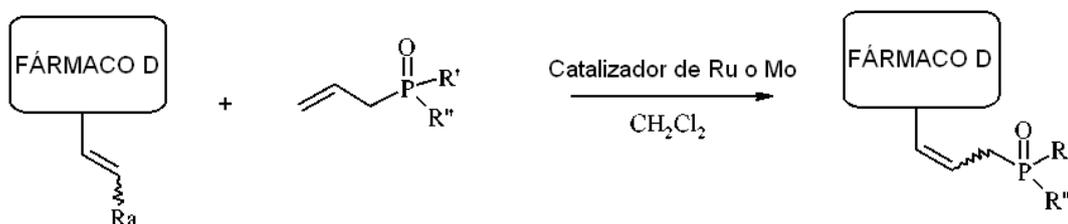


5

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia.

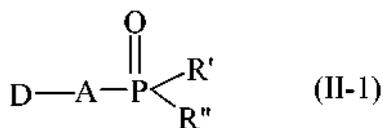
Otro objeto de la invención es un procedimiento para fabricar profármacos lipófilos que comprende la etapa de poner en contacto un fármaco D con un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

10 En una realización ventajosa de la invención, dicho procedimiento es una reacción de metátesis de olefinas que comprende la etapa de poner en contacto al menos un compuesto de fórmula (I), con un fármaco D que porta un grupo olefina como se muestra en el siguiente esquema



15 En una realización ventajosa de la invención, dicho procedimiento es la etapa de poner en contacto al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 4 y 5 con un fármaco D que porta un grupo saliente tal como halógeno, TfO, sulfonas, etc.

En una realización más ventajosa de la invención dicho procedimiento es un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (II-1)

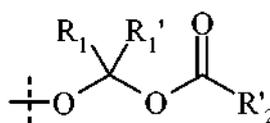


en la que

- 5 D es un fármaco que porta un grupo olefina,
A es un grupo alquenilo C₁-C₆ que comprende uno o más dobles enlaces,
R' y R'' independientemente entre sí

* representan un grupo seleccionado entre el grupo que comprende

- un grupo oximetilcarbonilo de fórmula (2)

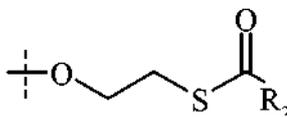


(2)

en la que

- 10 R₁ y R'₁ son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ y
R'₂ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado

- un grupo tioetilcarbonilo de fórmula (3)



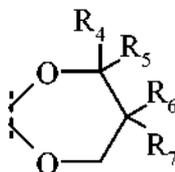
(3)

en la que

- 15 R₃ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado

- una cadena lipófila o

* R' y R'' forman con el átomo del fosfato al que están unidos un grupo cicloalquilo de fórmula (4)



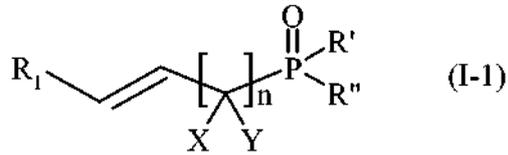
(4)

- 20 en la que R₄, R₅, R₆, y R₇ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₄, y R₇ representan independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₅ y R₆ forman conjuntamente un anillo aromático, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un átomo de cloruro que comprende las etapas de:

- a) proporcionar un compuesto de fórmula (5)

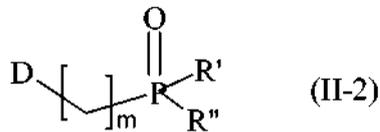
D-A (5)

en la que A es un grupo alquenilo C₁-C₆ que comprende uno o más dobles enlaces
 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con un compuesto de fórmula (1-1)



- 5 en la que R', R'', R₁, n, X e Y son como se definen en la reivindicación 2 para producir un compuesto de fórmula (II-1) y
 c) aislar el compuesto de fórmula (II-1).

En una realización ventajosa de la invención, el procedimiento es un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (II-2)



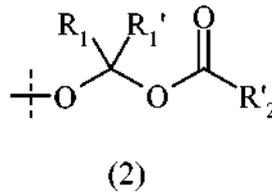
10

en la que

m = 0 o 1
 D es un fármaco,
 R' y R'' independientemente entre sí

15

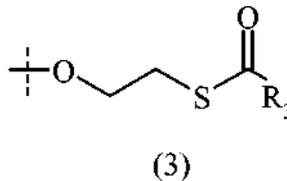
- * representan un grupo seleccionado entre el grupo que comprende
 - un grupo oximetilcarbonilo de fórmula (2)



en la que

20

- R₁ y R'₁ son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ y
 R'₂ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado
 - un grupo tioetilcarbonilo de fórmula (3)

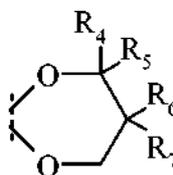


en la que

25

- R₃ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado
 - una cadena lipófila o

* R' y R'' forman con el átomo del fosfato al que están unidos un grupo cicloalquilo de fórmula (4)



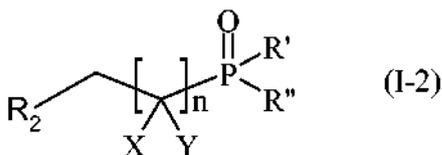
(4)

5 en la que R₄, R₅, R₆, y R₇ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₄, y R₇ representan independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₅ y R₆ forman conjuntamente un anillo aromático, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un átomo de cloruro, que comprende las etapas de:

d) proporcionar un compuesto de fórmula (6)



10 e) hacer reaccionar en una reacción de sustitución nucleófila el compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (I-2)



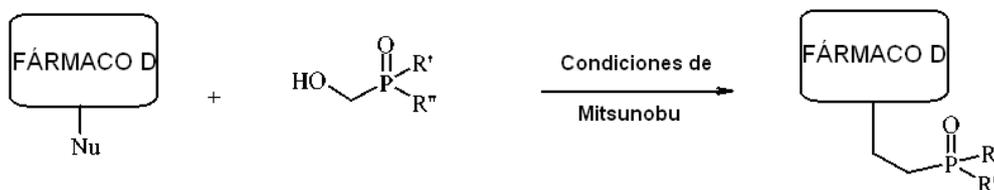
(I-2)

en la que R', R'', R₂, n, X e Y son como se definen en la reivindicación 3 para producir un compuesto de fórmula (II-2) y

f) aislar el compuesto de fórmula (II-2).

15 Cuando D es un derivado de fosfonato, el sintón de acuerdo con la invención se introducirá mediante cualquier reacción conocida por el experto en la materia, por ejemplo por reacción de Diels y Alder, reacción de Arbuzov, metátesis de olefinas, sustitución nucleófila.

En otra realización de acuerdo con la invención, los profármacos se pueden preparar por reacción de Mitsunobu de un alcohol de acuerdo con el siguiente esquema:



20

en el que R' y R'' son como se ha desvelado anteriormente.

De acuerdo con la invención, halógeno representa flúor, cloro, bromo y yodo.

25 La expresión grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado representa un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene 1-6 átomos de C, tal como, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-hexilo.

La expresión grupo alcoxi C₁-C₆ representa alquil-O- siendo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi y hexoxi.

La expresión grupos alqueno C₂-C₆ lineales o ramificados representa un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene uno o más enlaces olefinicos y hasta 6, preferentemente hasta 4 átomos de C. Olefina y

olefinas también se pueden usar para designar un grupo alqueno.

5 La expresión cadena lipófila o cadena larga se refiere a los grupos químicos cíclicos, ramificados o de cadena lineal que cuando se unen covalentemente a un ácido fosfónico para formar un éster de fosfonato aumentan la biodisponibilidad foral y mejoran la actividad, como por ejemplo para algunos fosfonatos de nucleósido cuando se compara con el nucleósido precursor. Estos grupos lipófilos incluyen, pero no se limitan a, arilo, alquilo, alcoxilalquilo, y alquilglicerilo (tal como ésteres de hexadeciloxipropilo (HDP), octadeciloxietilo, oleiloxipropilo, y oleiloxietilo).

La expresión anillo aromático representa, pero no se limita a arilo, por ejemplo fenilo, bencilo, naftilo o indanilo, estando dicho grupo arilo opcionalmente sustituido.

10 La expresión grupo saliente es un ion (metálico) o sustituyente con la capacidad de separarse de una molécula, por ejemplo halógeno, un grupo sulfonilo, por ejemplo un grupo *p*-toluenosulfonilo y similares.

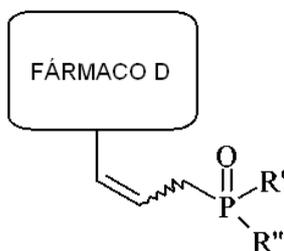
La expresión grupo carbonilo representa un grupo compuesto por un átomo de carbono con un doble enlace a un átomo de oxígeno: C=O, por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo y similares.

15 D se selecciona entre un compuesto que tiene actividad biológica tal como, pero no limitado a, neurotransmisores, estimulantes, agentes dopaminérgicos, tranquilizantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antagonistas narcóticos, sedantes, hipnóticos, anestésicos, antiepilépticos/anticonvulsivos, hormonas tales como hormonas sexuales masculinas y femeninas, péptidos, esteroides antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios no esteroideos/analgésicos no narcóticos, potenciadores de memoria, antibacterianos/antibióticos, antineoplásicos (agentes anticancerígenos/antitumorales) y agentes antivirales.

20 POM indica pivaloiloximetilo y POC indica carbonato de *isopropiloximetilo*. Las moléculas que portan bis-POM y/o bis-POC se pueden usar directamente para someterse a ensayo biológico. Las moléculas que portan un grupo HDP se deberían desproteger primero antes de someterse a ensayo.

Otro objeto de la invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención como compuestos intermedios en la síntesis de derivados de fosfonato útiles como profármacos.

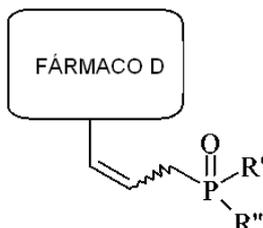
Otro objeto de la invención son compuestos de fórmula



25

para su uso como fármacos, en particular los compuestos de los ejemplos 16 a 48.

Otro objeto más de la invención es un procedimiento para tratar una enfermedad que comprende la administración a un paciente con necesidad del mismo de un compuesto de fórmula



30 Otro objeto de la invención es un procedimiento de fabricar derivados de fosfonato útiles como profármacos que comprende una etapa que implica los compuestos de acuerdo con la invención como compuestos intermedios.

De ese modo, con los sintones de acuerdo con la invención, es posible sintetizar profármacos de fosfonatos de aciclonucleósidos de bis-POM/POC mediante metátesis cruzada directa de alilfosfonatos de alilo de bis-POM/POC, en nucleósidos libres. Permite introducir en la misma etapa el fósforo y la parte POM/POC del profármaco.

Las siguientes figuras y ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos.

Los ejemplos 1 a 15 ilustran la síntesis de los sintones de acuerdo con la invención.

Los ejemplos 16 a 42 ilustran la síntesis de profármacos de dichos sintones.

5 La Figura 1 representa log D, es decir, el logaritmo del coeficiente de reparto agua/octano a pH = 7,4 según se mide de acuerdo con el ejemplo 49.

Ejemplo 1: Procedimientos generales

1.1. Introducción de cadena lipófila en alquilfosfonato de dialquilo

10 A una solución en diclorometano (DCM) (5 ml/mmol) de alilfosfonato de dialquilo (1 eq.) se añadió cloruro de oxalilo (3 eq.), y se calentó suavemente a reflujo durante 24 h a presión positiva de argón seco. Esta solución se evaporó a presión reducida y se diluyó en DCM (5 ml/mmol). A continuación, se añadieron alcohol lipófilo (1,05 eq.) y trietilamina seca (1,5 eq.) y la solución se calentó a reflujo durante 48 h a presión positiva de argón seco. Los componentes volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el correspondiente alquilfosfonato de alquilo/cadena lipófila.

1.2. Conversión de alquilfosfonato de dimetilo en la forma Bis-(POM) o Bis-(POC).

15 A una solución en acetonitrilo ACN (1 ml/mmol) de alquilfosfonato de dimetilo (1 eq.) y yoduro sódico anhidro (2 eq.), se añadió pivalato de clorometilo POMCl (2,5 eq.) o carbonato de clorometilo e isopropilo (2,5 eq.). Esta solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 48 h a presión positiva de argón seco. Después de un periodo de refrigeración, se añadió dietil éter (10 ml/mmol) y la solución se lavó con agua (2 ml/mmol). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el correspondiente Bis-(POM) o Bis-(POC) alquilfosfonato.

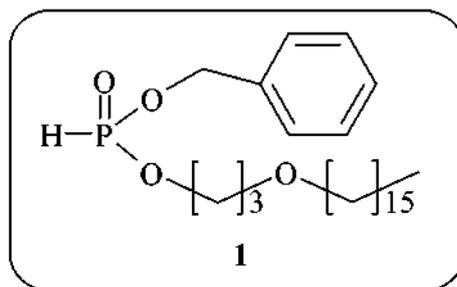
1.3. Conversión del alquilfosfonato de metilo/grupo profármaco en alquilfosfonato mixto de POM o POC/grupo profármaco

25 A una solución en ACN (1 ml/mmol) de alquilfosfonato de metilo/grupo profármaco (1 eq.) y yoduro sódico anhidro (1 eq.), se añadió pivalato de clorometilo POMCl (1,5 eq.) o carbonato de clorometilo e isopropilo (1,5 eq.). Esta solución se agitó a la temperatura de reflujo durante 48 h a presión positiva de argón seco. Después de un periodo de refrigeración, se añadió dietil éter (10 ml/mmol) y la solución se lavó con agua (2 ml/mmol). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el correspondiente Bis-(POM) o Bis-(POC) alquilfosfonato.

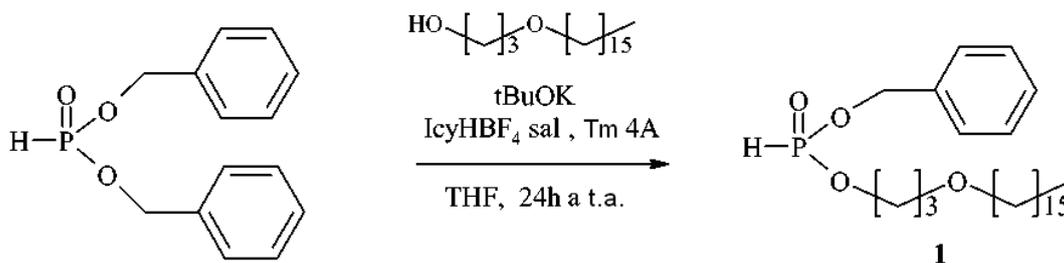
1.4. Conversión de H-fosfonato de dialquilo en H-fosfonato de alquilo/cadena lipófila

30 A una solución en tetrahidrofurano (THF) (1 ml/mmol) de sal de tetrafluoroborato de 1,3-bis(ciclohexil) imidazolio (IcyHBF₄) (0,05 eq.) y tamices moleculares (0,5 g/mmol), en atmósfera de argón, se añade tBuOK (0,9 eq.) y se agita durante 10 min. Se añaden alcohol lipófilo (1 eq.) y H-fosfonato de dialquilo (2 eq.) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpe con una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml/mmol) y se filtra sobre Celite. Se añade acetato de etilo (AcOEt) (10 ml/mmol) a la solución y a continuación se separan las fases orgánica y acuosa. La fase acuosa se extrae a continuación con AcOEt (10 ml/mmol) y las fases orgánicas combinadas se evaporan al vacío. El correspondiente H-fosfonato de alquilo/cadena lipófila se purifica finalmente por cromatografía sobre gel de sílice.

Ejemplo 2: Síntesis de H-fosfonato de Bn/HDP



40 El compuesto 1 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento 1.4 a partir de fosfito de dibencilo como se informa en el esquema 1.



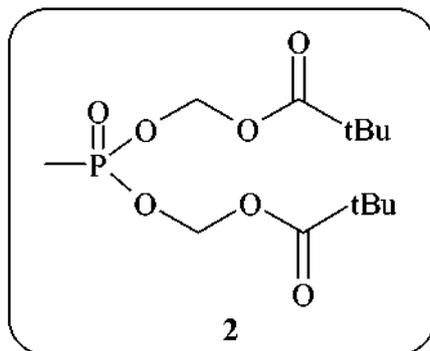
Esquema 1

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,74 (s, 0,5H, H-P), 7,41-7,33 (m, 5H, H_{Ar}), 5,99 (s, 0,5H, H-P), 5,11 (d, J = 9,5 Hz, 3H, OCH_3), 4,20-4,07 (m, 2H, P-O- CH_2 - CH_2 - CH_2 -O), 3,46 (t, J = 6,1 Hz, 2H, P-O- CH_2 - CH_2 - CH_2 -O), 3,37 (t, J = 6,7 Hz, 2H, O- CH_2 - CH_2 -(CH_2) $_{13}$ - CH_3), 1,90 (p, J = 6,2 Hz, 2H, P-O- CH_2 - CH_2 - CH_2 -O), 1,53 (p, J = 6,9 Hz, 2H, O- CH_2 - CH_2 -(CH_2) $_{13}$ - CH_3), 1,35-1,19 (m, 26H, O- CH_2 - CH_2 -(CH_2) $_{13}$ - CH_3), 0,87 (t, J = 6,4 Hz, 3H, O- CH_2 - CH_2 -(CH_2) $_{13}$ - CH_3).

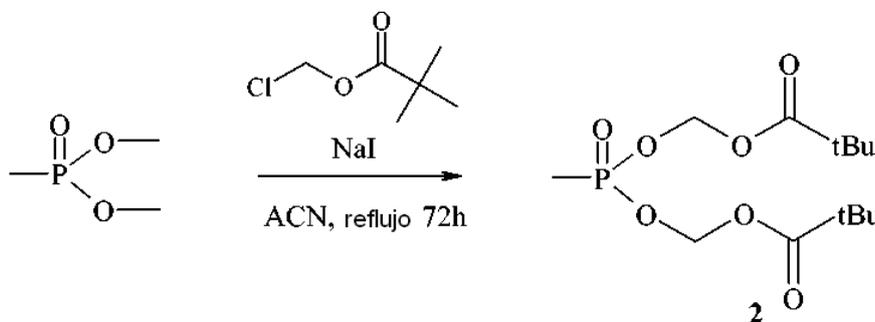
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 136,6, 128,7, 128,6, 127,9, 126,9 (C_{Ar}), 71,2 (O- CH_2 - CH_2 -(CH_2) $_{13}$ - CH_3), 67,2 (2C, CH_2 -Ph), 66,3 (P-O- CH_2 - CH_2 - CH_2 -O), 63,1, 63,0 (P-O- CH_2 - CH_2 - CH_2 -O), 31,9, 30,6 (2C), 29,7, 29,6 (2C), 29,5, 29,3, 26,1, 22,7 (CH_2 -P, P-O- CH_2 - CH_2 - CH_2 -O, O- CH_2 - CH_2 -(CH_2) $_{13}$ - CH_3), 14,1 (O- CH_2 - CH_2 -(CH_2) $_{13}$ - CH_3).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 10,05.

10 Ejemplo 3: Síntesis de metilfosfonato de Bis-(POM)



El compuesto 2 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento 1.2 a partir metilfosfonato de dimetilo como se informa en el esquema 2.



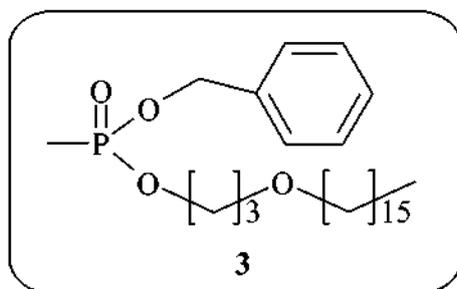
Esquema 2

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 5,59-5,50 (m, 4H, O- CH_2 -O), 1,47 (d, J = 15,9, 3H, CH_3 -P), 1,11 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

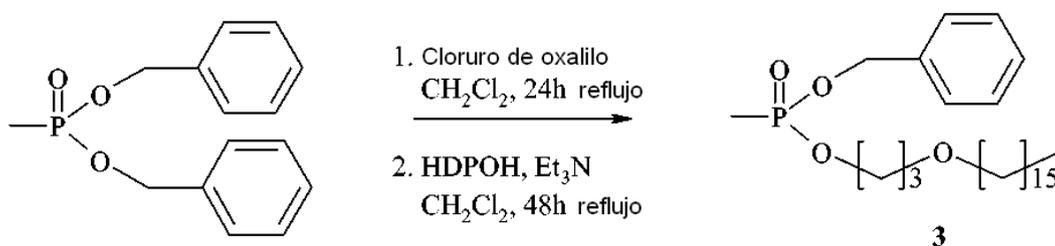
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 176,5 (C=O), 81,1, 81,0 (O- CH_2 -O), 38,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 12,9, 11,5 (CH_3 -P).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 31,54$.

Ejemplo 4: Síntesis de metilfosfonato de HDP/Bn



5 El compuesto 3 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento 1.1 a partir de metilfosfonato de dibencilo como se informa en el esquema 3.

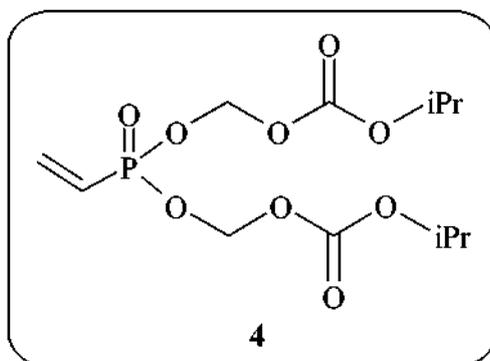


10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,41-7,28$ (m, 1H), 5,11-4,99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4,15-3,99 (m, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,45 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,36 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 1,87 (p, $J = 6,3$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 1,53 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 1,46 (d, $J = 17,6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-P}$), 1,32-1,20 (m, 26H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 0,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$).

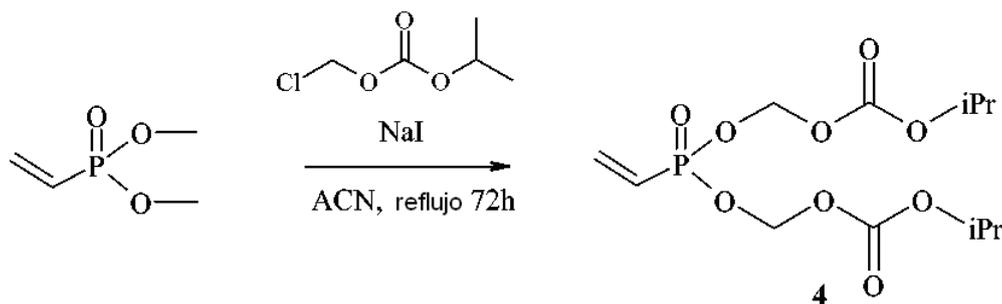
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 136,4$ (2C), 128,5, 128,3, 127,8 (C_{Ar}), 71,2 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 67,0 (2C, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 66,5 ($\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 62,9, 62,8 ($\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 31,9, 30,8, 30,7, 30,3 (2C), 29,7, 29,6 (3C), 29,5, 29,3, 26,1, 22,6 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 14,1 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 11,9, 10,4 ($\text{CH}_3\text{-P}$).

15 RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 31,23$.

Ejemplo 5: Síntesis de vinilfosfonato de Bis-(POC)



El compuesto 4 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento 1.2 a partir de vinilfosfonato de dimetilo como se informa en el esquema 4.



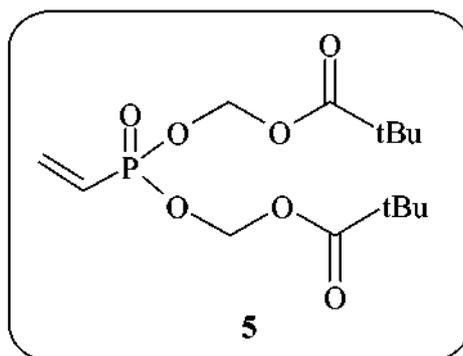
Esquema 4

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,45-6,03 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,72-5,63 (m, 4H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 4,92 (sept., J = 6,2 Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,31 (d, J = 6,3 Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

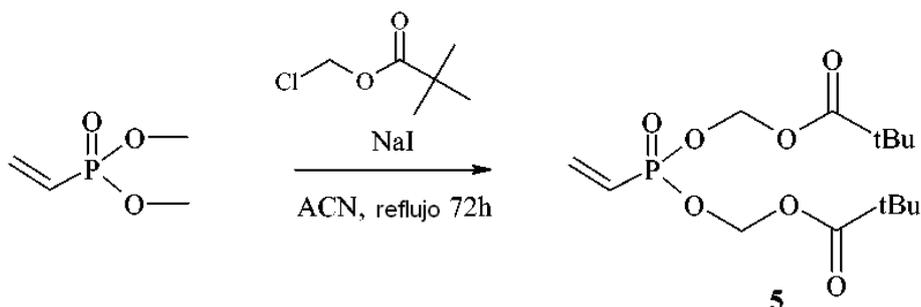
5 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 153,1 (C=O), 136,9, 136,8 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 125,6, 123,7 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 84,1, 84,0 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 73,2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21,6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 16,89.

Ejemplo 6: Síntesis de vinilfosfonato de Bis-(POM)



10 El compuesto 5 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento 1.2 a partir de vinilfosfonato de dimetilo como se informa en el esquema 5.

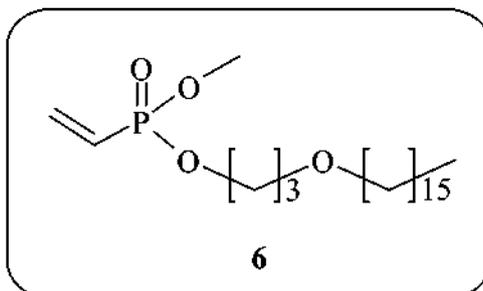


Esquema 5

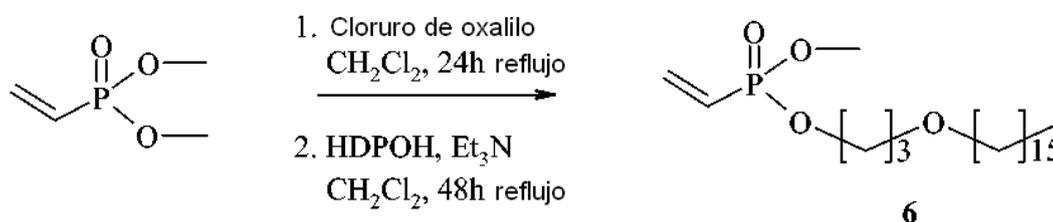
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,43-5,99 (m, 3H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,74-5,60 (m, 4H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 1,21 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 176,7 (C=O), 136,6 (2C, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 126,0, 124,1 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 81,5, 81,4 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 38,7, 38,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27,0, 26,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

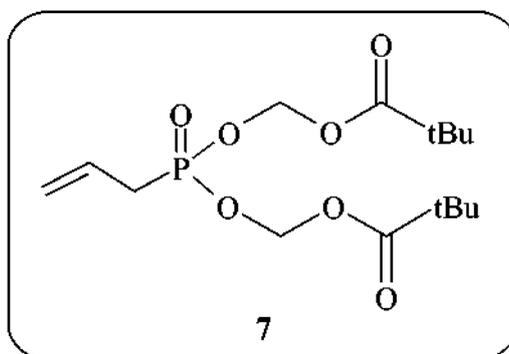
15 RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ = 17,14.

Ejemplo 7: Síntesis de vinilfosfonato de Me/HDP

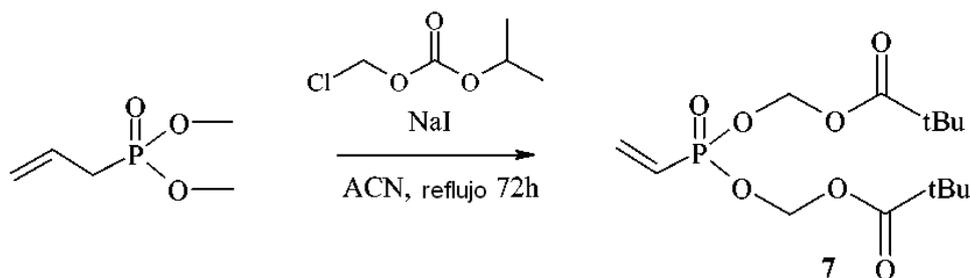
El compuesto 6 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento 1.1 a partir de vinilfosfonato de dimetilo como se informa en el esquema 6.

**Esquema 6**

- 5
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,37-5,93 (m, 3H, CH₂=CH), 4,11 (c, J = 6,5 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,70 (d, J = 11,1 Hz, 3H, OCH₃), 3,48 (t, J = 6,1 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,37 (t, J = 6,7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1,92 (p, J = 6,3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-O), 1,57-1,49 (p, J = 6,9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1,34-1,20 (m, 26H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).
- 10
- RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ = 136,0 (2C, CH₂=CH), 126,0, 124,1 (CH₂=CH), 71,2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 66,5 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63,2 (2C, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 52,3 (2C, OCH₃), 31,9, 30,8 (2C), 29,7, 29,6 (3C), 29,5, 29,3, 26,1, 22,6 (CH₂-P, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14,1 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).
- RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 18,80.

Ejemplo 8: Síntesis de alilfosfonato de Bis-(POM)

El compuesto 7 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento 1.2 a partir de alilfosfonato de dimetilo como se informa en el esquema 7.



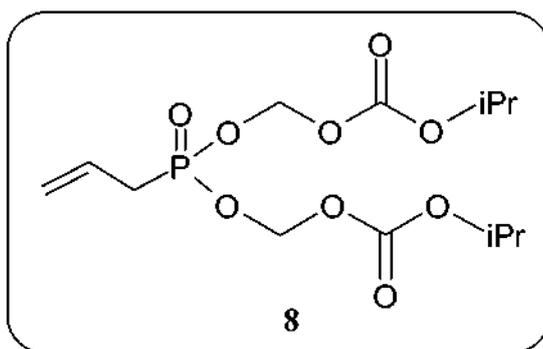
Esquema 7

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 5,74-5,57 (*m*, 5H, O- CH_2 -O, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,22-5,14 (*m*, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 2,64 (*dd*, J = 22,6 Hz, J = 7,3 Hz, 2H, P- CH_2), 1,16 (*s*, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

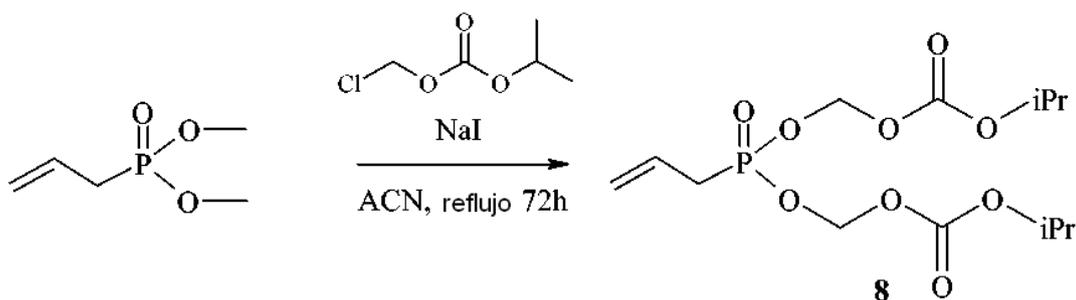
5 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 176,6 (C=O), 125,8, 125,7 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 121,0, 120,9 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 81,4, 81,3 (O- CH_2 -O), 38,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32,7, 31,3 (CH_2 -P), 26,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ = 27,71.

Ejemplo 9: Síntesis de alilfosfonato de Bis-(POC)



10 El compuesto 8 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento 1.2 a partir de alilfosfonato de dimetilo como se informa en el esquema 8.

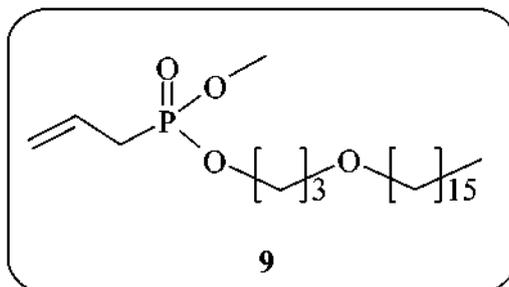


Esquema 8

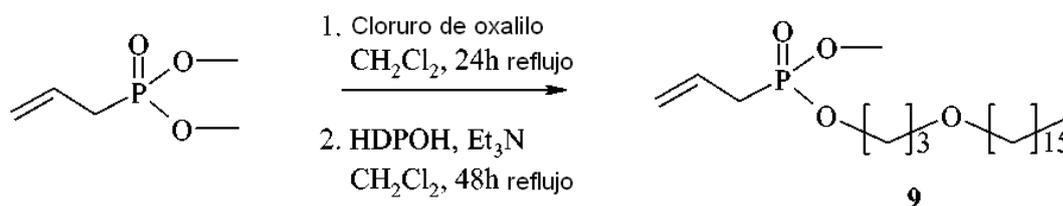
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 5,82-5,71 (*m*, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,68 (*dd*, 2H, J = 5,4 Hz, 11,6 Hz, O- CH_2 -O), 5,65 (*dd*, 2H, J = 5,4 Hz, 11,6 Hz, O- CH_2 -O), 5,30-5,22 (*m*, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4,94 (*sept.*, J = 6,2 Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,74 (*tdd*, J = 22,8, 7,4, 1,1 Hz, 2H, P- CH_2), 1,33 (*d*, J = 6,28 Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

15 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 153,2 (C=O), 125,7, 125,6 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 121,3, 121,2 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 84,1, 84,0 (O- CH_2 -O), 73,2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32,9, 31,5 (CH_2 -P), 21,6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 27,99.

Ejemplo 10: Síntesis de alilfosfonato de Me-HDP

El compuesto **9** se sintetiza de acuerdo con el procedimiento 1.1 a partir de alilfosfonato de dimetilo como se informa en el esquema 9.

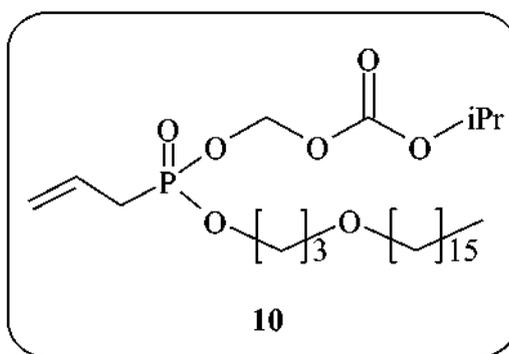


Esquema 9

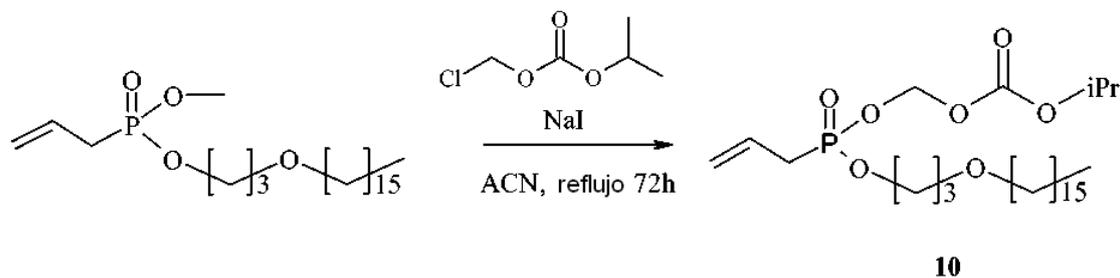
5
10
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 5,85-5,71 (m, 1H, CH₂=CH), 5,26-5,16 (m, 2H, CH₂=CH), 4,13 (dt, J = 6,5, 1,7 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,73 (d, J = 10,9 Hz, 3H, OCH₃), 3,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,38 (t, J = 6,7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2,62 (ddt, J = 22,0, 7,4, 1,1 Hz, 2H, CH₂-P) 1,91 (p, J = 6,3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1,54 (p, J = 6,9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1,32-1,22 (m, 26H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ = 127,3, 127,2 (CH₂=CH), 120,1, 120,0 (CH₂=CH), 71,2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 66,5 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63,3 (2C, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 52,6, 52,5 (OCH₃), 31,9, 31,8, 30,9, 30,8, 30,4, 29,7, 29,6 (3C), 29,5, 29,3, 26,1, 22,7 (CH₂-P, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14,1 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

15 RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃) δ = 28,3.

Ejemplo 11: Síntesis de alilfosfonato de HDP-POC

El compuesto **10** se sintetiza de acuerdo con el procedimiento 1.3 a partir del alilfosfonato de metilo y HDP obtenido en el ejemplo 9, como se informa en el esquema 10.



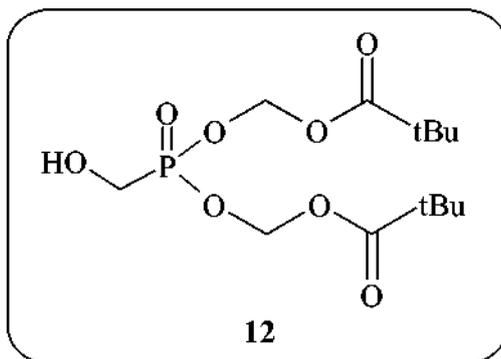
Esquema 10

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 5,82-5,68 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5,68-5,58 (m, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 5,26-5,17 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4,91 (sept., J = 6,3 Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,24-4,07 (m, 2H, $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), 3,47 (t, J = 6,2 Hz, 2H, $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), 3,37 (t, J = 6,7 Hz, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$), 2,67 (dd, J = 22,4, 7,4 Hz, 2H, CH_2-P), 1,91 (p, J = 6,3 Hz, 2H, $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), 1,57-1,49 (p, J = 6,9 Hz, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$), 1,33-1,20 (m, 32H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,86 (t, J = 6,7 Hz, 3H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$)

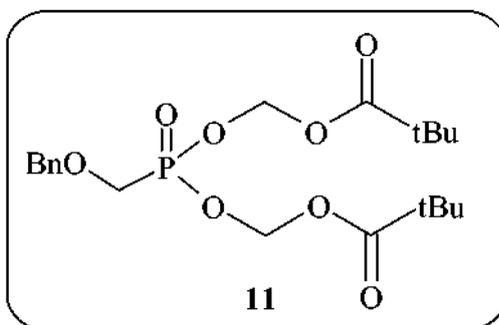
10 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 153,2 (C=O), 126,6, 126,5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 120,6, 120,5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 84,4, 84,3 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 73,0, 71,2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 66,5 ($\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), 63,3 (2C, $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), 32,7, 31,9, 31,3, 30,7 (2C), 29,7, 29,6 (2C), 29,5, 29,3, 26,1, 22,7, 21,6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$), 14,1 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ = 26,7.

Ejemplo 12: Hidroximetilfosfonato de Bis-(POM)

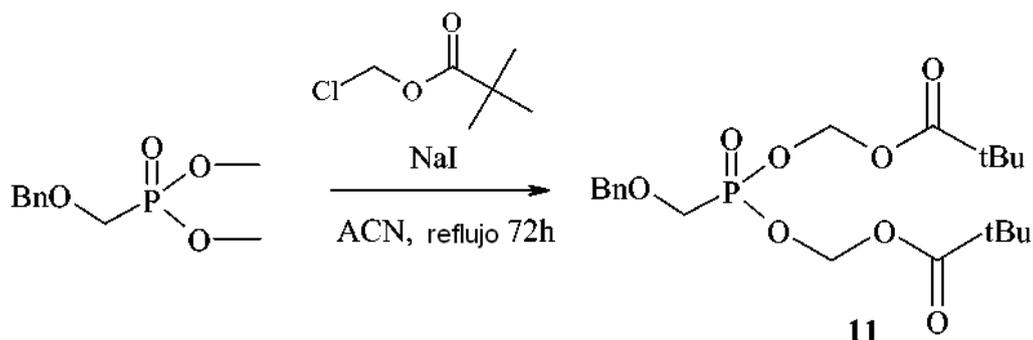


12.1. Síntesis de benciloximetilfosfonato de Bis-(POM)



15

El compuesto **11** se sintetiza de acuerdo con el procedimiento 1.2 a partir de benciloxifosfonato de dimetilo, como se informa en el esquema 11.

Esquema 11

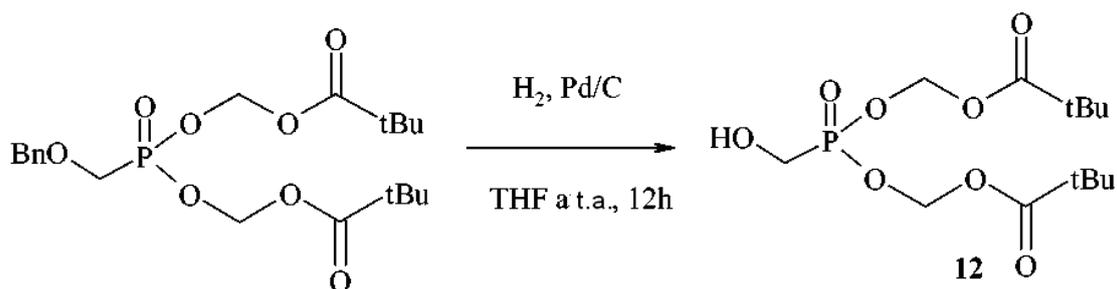
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,40-7,26 (m, 5H, H_{Ar}), 5,74-5,68 (d, J = 12,7 Hz, 4H, O- CH_2 -O), 4,64 (s, 2H, Ph- CH_2), 3,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H, O- CH_2 -P), 1,22 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

5 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 176,7 (C=O), 136,5, 128,4, 128,1, 128,0 (C_{Ar}), 81,6 (2C, O- CH_2 -O), 75,0, 74,9 (Ph- CH_2), 64,7, 63,0 (O- CH_2 -P), 38,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ = 21,79.

12.2. Síntesis de hidroximetilfosfonato de Bis-(POM)

El compuesto 12 se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema 12.

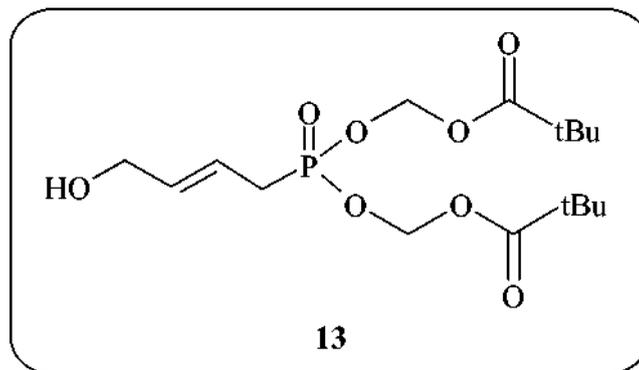
Esquema 12

10 A una solución en THF (5 ml/mmol) de benciloximetilfosfonato de bis-(POM) preparada de acuerdo con el ejemplo 11.1 se añade Pd al 5 % sobre carbono activado (0,05 eq. de Pd), y se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 12 h. La mezcla se filtra a continuación, se evapora y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (50 % de AcOEt/EP) para dar hidroximetilfosfonato de bis-(POM) puro.

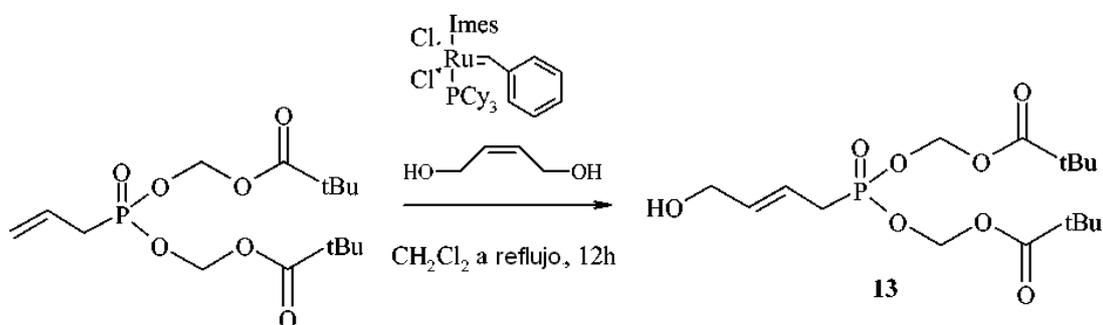
15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,72-5,55 (m, 4H, O- CH_2 -O), 3,97 (d, J = 5,3 Hz, 2H, O- CH_2 -P), 1,22 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 177,0 (C=O), 81,8, 81,7 (O- CH_2 -O), 58,2, 56,6 (O- CH_2 -P), 38,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ = 24,07.

Ejemplo 13: Síntesis de 1-hidroximetil-alilfosfonato de Bis-(POM)

El compuesto **13** se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema 14 a partir del compuesto 7 como se informa en el esquema 13.



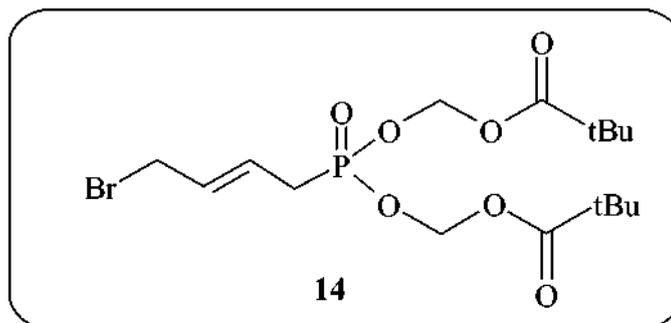
5

A una solución en diclorometano (20 ml/mmol) de alilfosfonato de bis-(POM) y 2-buten-1,4-diol en atmósfera de argón se añade $\text{ImesRuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,05 eq.) y se calienta a reflujo durante 12 h. Después de la evaporación de todos los componentes volátiles, el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (50 % de AcOEt/EP) para dar 1-hidroximetil-alilfosfonato de bis-(POM) puro.

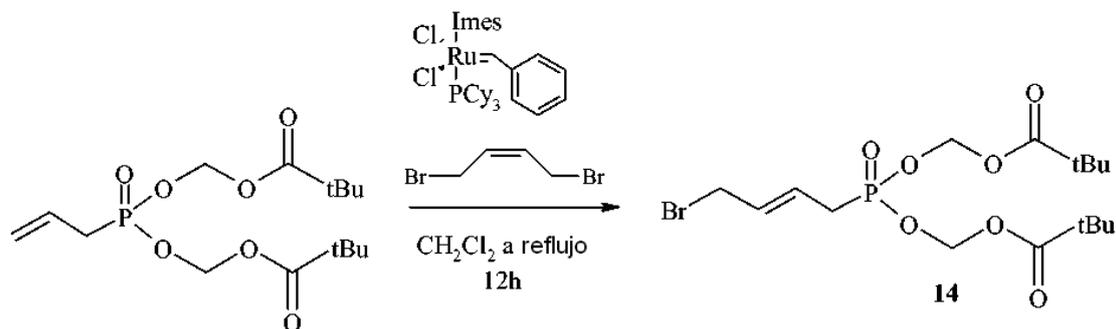
10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 5,88-5,79 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5,73-5,55 (m, 5H, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 4,11 (t, $J = 7,4$ Hz, HOCH_2 , 2H), 2,68 (dd, $J = 22,4, 7,3$ Hz, 2H, CH_2-P), 2,03 (s, 1H, OH), 1,22 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 176,9 (C=O), 135,9, 135,7 ($\text{CH}=\text{CH}$), 119,0, 118,9 ($\text{CH}=\text{CH}$), 81,6, 81,5 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 62,9 (2C, HOCH_2), 38,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31,4, 30,1 (CH_2-P), 26,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 27,54$.

15 Ejemplo 14: Síntesis de 1-bromometil-alilfosfonato de Bis-(POM)

El compuesto **14** se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema 14 a partir del compuesto 7.



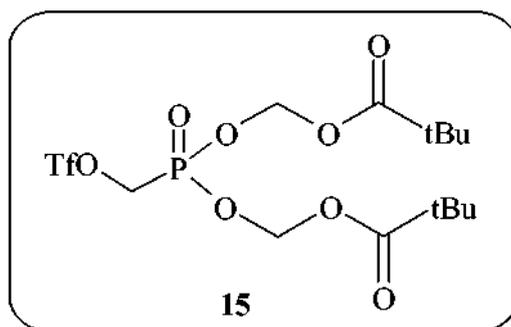
Esquema 14

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 5,93-5,83 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5,74-5,62 (m, 5H, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 3,92 (dd, J = 7,5, 3,5 Hz, BrCH_2 , 2H), 2,70 (dd, J = 22,7, 7,3 Hz, CH_2-P , 2H), 1,23 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

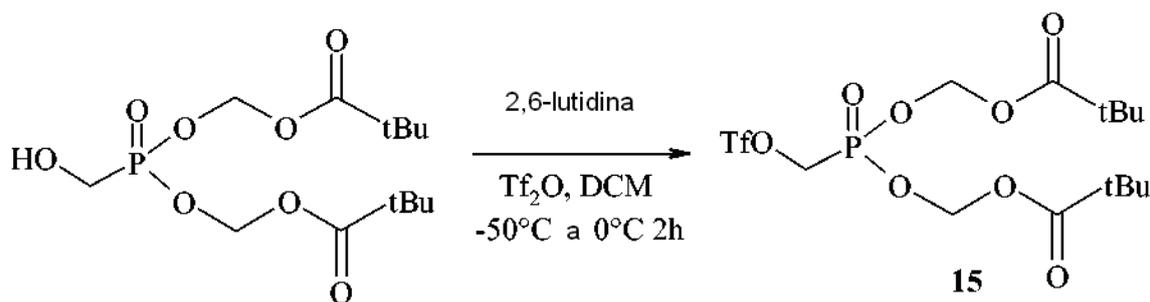
5 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 176,9 ($\text{C}=\text{O}$), 135,9, 135,7 ($\text{CH}=\text{CH}$), 119,0, 118,9 ($\text{CH}=\text{CH}$), 81,6, 81,5 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$), 62,9 (2C, HOCH_2), 38,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31,4, 30,1 (CH_2-P), 26,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 26,77.

Ejemplo 15: Síntesis de trifluorometanosulfoximetilfosfonato de Bis-(POM)



El compuesto **15** se sintetiza de acuerdo con el siguiente esquema 15 a partir del compuesto 12.



Esquema 15

10

A una solución en diclorometano (2 ml/mmol) del hidroximetilfosfonato de bis-(POM) obtenido en el ejemplo 12.2 y 2,6-lutidina en atmósfera de argón se añade anhídrido trifluorometanosulfónico a -50°C en agitación durante 10 minutos. A continuación, se deja que la mezcla se caliente a 0°C y se agita durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluye en dietil éter (15 ml/mmol), se lava con agua (5 ml/mmol). Después de la evaporación de los componentes volátiles, el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (15 % de AcOEt/EP) para dar trifluorometanosulfoximetilfosfonato de bis-(POM) puro.

15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 5,78 (dd, J = 12,1, 5,2 Hz, 2H), 5,69 (dd, J = 12,1, 5,2 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,23 (s, 18H).

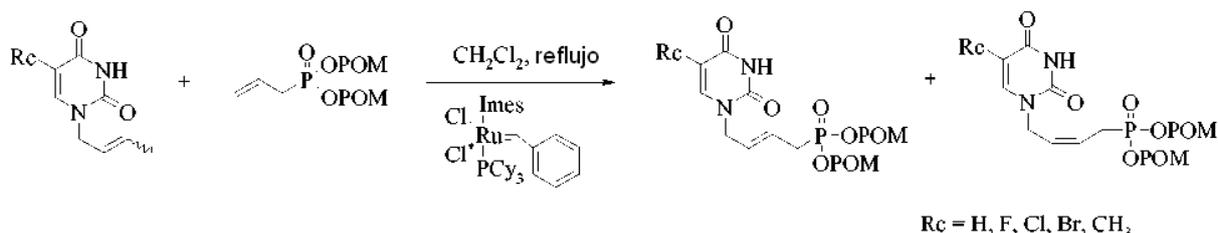
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 176,9 (C=O), 118,4 (c, J = 318 Hz, CF_3), 82,2 (2C, O- CH_2 -O), 67,0, 65,3 (CH_2 -P), 38,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 12,17.

Ejemplo 16: Procedimiento general para metátesis cruzada con alquenofosfonatos de bis(OPOM)

- 5 A una solución en CH_2Cl_2 (25 ml/mmol) de N1-crotil-5-sustituido uracilo (1 eq.) y el alifosfonato de bis(OPOM) (1,3 eq.) preparado en el ejemplo 8, se añadió catalizador con IMes (0,05 eq.). Esta solución se calentó a reflujo suavemente durante el tiempo indicado a presión positiva de argón seco. Después de la evaporación de todos los componentes volátiles, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/EP).

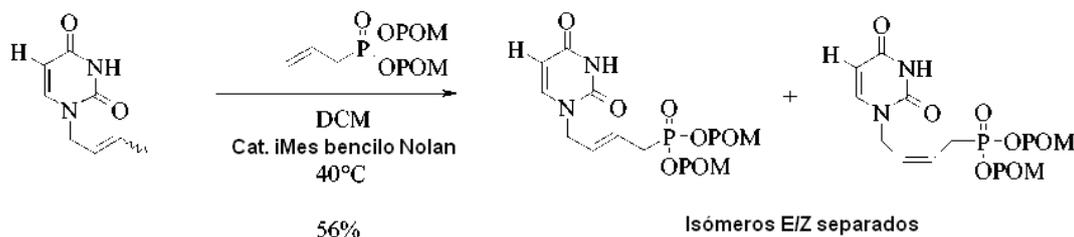
El procedimiento se ilustra en el siguiente esquema.



10

Los compuestos de los siguientes ejemplos 17 a 21 se preparan de acuerdo con este procedimiento general.

Ejemplos 17: N¹-[(E)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]uracilo y N¹-[(Z)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]uracilo



15 N¹-[(E)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]uracilo

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,73 (s, 1H, NH), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H^6), 5,75-5,61 (m, 7H, O- CH_2 -O, $\text{CH}=\text{CH}$, H^5), 4,32 (t, J = 4,1 Hz, 2H, U- CH_2), 2,72 (dd, J = 22,4 Hz, 5,0 Hz, 2H, P- CH_2), 1,23 (s, 18H, tBu).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 176,8 (C=O), 163,2 (C=O), 150,5 (C=O), 143,4 (C^6), 129,5, 129,3 ($\text{CH}=\text{CH}$), 124,1, 124,0 ($\text{CH}=\text{CH}$), 102,6 (C^5), 81,6, 81,5 (O- CH_2 -O), 49,1, 49,0 (U- CH_2), 38,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31,5, 30,1 (P- CH_2), 26,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

20

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) δ = 26,4.

IR ν cm^{-1} : 2977 ; 1751 ; 1685 ; 1459 ; 1242 ; 1138 ; 956 ; 855.

N¹-[(Z)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]uracilo

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,32 (s, 1H, NH), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H^6), 5,77-5,60 (m, 7H, O- CH_2 -O, $\text{CH}=\text{CH}$, H^5), 4,44 (t, J = 4,7 Hz, 2H, U- CH_2), 2,82 (dd, J = 23,4, 6,7 Hz, 2H, P- CH_2), 1,24 (s, 18H, tBu).

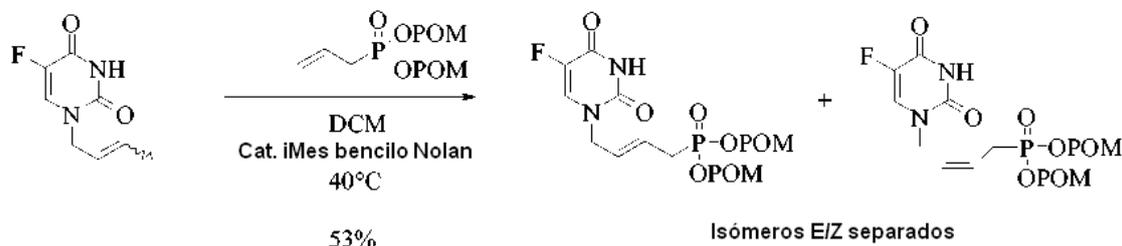
25

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ = 177,0 (C=O), 163,2 (C=O), 150,6 (C=O), 144,4 (C^6), 129,1, 128,9 ($\text{CH}=\text{CH}$), 122,1, 122,0 ($\text{CH}=\text{CH}$), 102,5 (C^5), 81,6, 81,5 (O- CH_2 -O), 44,8, 44,7 (U- CH_2), 38,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27,0 y 25,6 (P- CH_2), 26,9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 26,6.

30

Ejemplo 18: N^1 -[(E)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-5-fluorouracilo y N^1 -[(Z)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-5-fluorouracilo



N^1 -[(E)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-5-fluorouracilo

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 9,58 (s, 1H, NH), 7,28 (d, J = 5,5 Hz, 1H, H^6), 5,77-5,61 (m, 6H, O- CH_2 -O, CH=CH), 4,31 (t, J = 4,9 Hz, 2H, U- CH_2), 2,72 (dd, J = 22,6 Hz, 5,3 Hz, 2H, P- CH_2), 1,22 (s, 18H, tBu).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 176,8 (C=O), 157,2, 156,9 (C=O), 149,3 (C=O), 141,7, 139,3 (C^5), 129,1, 128,9 (CH=CH), 127,7, 127,4 (C^6), 124,7, 124,6 (CH=CH), 81,6, 81,5 (O- CH_2 -O), 49,3 (2C, U- CH_2), 38,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31,4, 30,0 (P- CH_2), 26,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

10 RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 26,3.

IR ν cm^{-1} : 2977 ; 2361 ; 1752 ; 1702 ; 1480 ; 1238 ; 1137 ; 965 ; 871

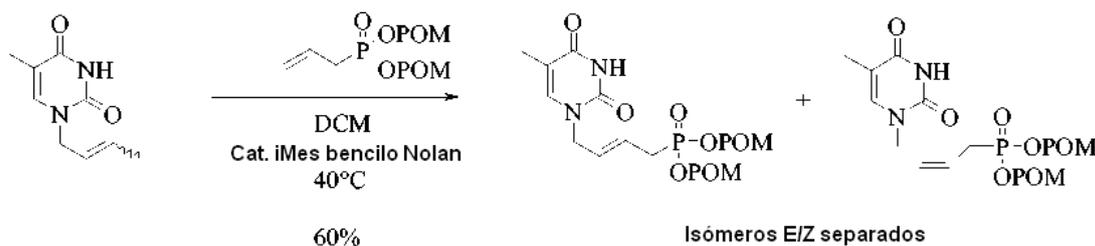
N^1 -[(Z)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-5-fluorouracilo

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,59 (s, 1H, NH), 7,73 (d, J = 5,8 Hz, 1H, H^6), 5,75-5,61 (m, 6H, O- CH_2 -O, CH=CH), 4,44 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,80 (dd, J = 6,8 Hz, 23,5 Hz, 2H, P- CH_2), 1,23 (s, 18H, tBu).

15 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 177,0 (C=O), 157,0, 156,7 (C=O), 149,2 (C=O), 141,7, 139,4 (C^5), 128,9, 128,7, 128,6 (2C, CH=CH, y C^6), 122,6, 122,5 (CH=CH), 81,7, 81,6 (O- CH_2 -O), 44,9 (2C, U- CH_2), 38,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26,9 y 25,5 (P- CH_2), 26,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): δ = 26,4.

20 **Ejemplo 19: N^1 -[(E)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]timina y N^1 -[(Z)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]timina**



N^1 -[(E)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]timina

25 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,37 (d, J = 0,9 Hz, 1H, H^6), 5,85-5,74 (tt, J = 5,1 Hz, 11,2 Hz, 15,4 Hz, 1H, CH=CH), 5,66 (m, 5H, O- CH_2 -O, CH=CH), 4,32 (t, J = 5,2 Hz, 2H, T- CH_2), 2,82 (dd, J = 22,5 Hz, 7,2 Hz, 2H, P- CH_2), 1,87 (s, 3H, CH_3 -U), 1,23 (s, 18H, tBu).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): δ = 178,1 (C=O), 166,8 (C=O), 152,7 (C=O), 142,4 (C^6), 131,8, 131,6 (CH=CH), 123,7, 123,6 (CH=CH), 111,5 (C^5), 83,2, 83,1 (O- CH_2 -O), 49,9 (2C, U- CH_2), 39,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31,8, 30,4 (P- CH_2), 27,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 12,3 (CH_3 -U).

RMN ^{31}P (162 MHz, CD_3OD): δ = 27,3.

30 IR ν cm^{-1} : 2929 ; 1678 ; 1453, 1396 ; 1196 ; 986 ; 751

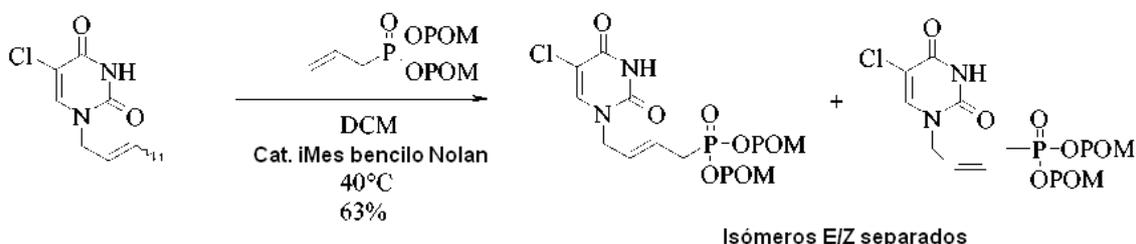
***N*¹-[(*Z*)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]timina**

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H, H⁶), 5,78-5,60 (m, 7H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,40 (dd, *J* = 3,8 Hz, 5,5 Hz, 2H), 3,01 (dd, *J* = 23,2, 7,8 Hz, 2H, P-CH₂), 1,88 (d, *J* = 1,11 Hz, 3H, CH₃-U), 1,24 (d, *J* = 3,16 Hz, 18H, tBu).

5 RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD): δ = 178,2 (C=O), 166,9 (C=O), 152,9 (C=O), 142,7 (C⁶), 130,6, 130,4 (CH=CH), 123,0, 122,8 (CH=CH), 111,5 (C⁵), 83,2, 83,1 (O-CH₂-O), 45,6 (U-CH₂), 39,8 (C(CH₃)₃), 27,7 y 26,3 (P-CH₂), 27,3 (C(CH₃)₃), 12,3 (CH₃-U).

RMN ³¹P (162 MHz, CD₃OD): δ = 27,6.

10 **Ejemplo 20: *N*¹-[(*E*)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-5-clorouracilo y *N*¹-[(*Z*)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-5-clorouracilo**

***N*¹-[(*E*)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-5-clorouracilo**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,73 (s, 1H, NH), 7,42 (s, 1H, H⁶), 5,80-5,60 (m, 6H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,33 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H, U-CH₂), 2,72 (dd, *J* = 5,7 Hz, 22,6 Hz, 2H, P-CH₂), 1,23 (s, 18H, tBu).

15 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 176,8 (C=O), 158,8 (C=O), 149,4 (C=O), 140,3 (C⁶), 129,0, 128,8 (CH=CH), 125,0, 124,9 (CH=CH), 109,0 (C⁵), 81,6 (2C, O-CH₂-O), 49,5 (2C, U-CH₂), 38,7 (C(CH₃)₃), 31,5, 30,1 (P-CH₂), 26,8 (C(CH₃)₃).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,1.

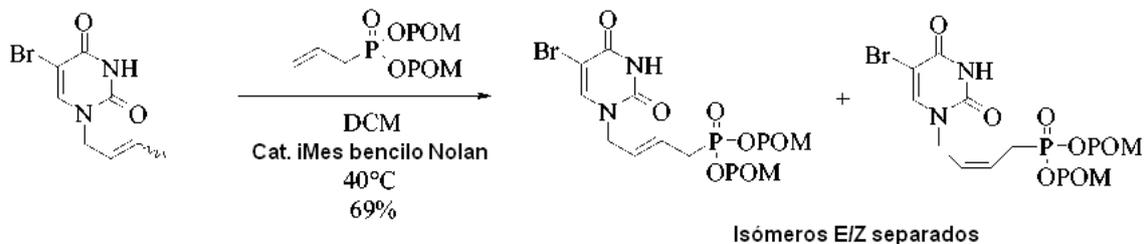
IR v cm⁻¹: 2976 ; 1752 ; 1692 ; 1452 ; 1236 ; 1135 ; 963 ; 853.

20 ***N*¹-[(*Z*)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-5-clorouracilo**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,48 (s, 1H, NH), 7,79 (s, 1H, H⁶), 5,74-5,62 (m, 6H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,47 (t, *J* = 4,63 Hz, 2H, U-CH₂), 2,82 (dd, *J* = 23,5 Hz, 6,9 Hz, 2H, P-CH₂), 1,24 (s, 18H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 177,0 (C=O), 158,9 (C=O), 149,7 (C=O), 141,3 (C⁶), 128,6, 128,4 (CH=CH), 122,7, 122,6 (C⁶), 108,9 (C⁵), 81,7, 81,6 (O-CH₂-O), 45,1 (2C, U-CH₂), 38,8 (C(CH₃)₃), 27,0 y 25,6 (P-CH₂), 26,8 (C(CH₃)₃).

25 **Ejemplo 21: *N*¹-[(*E*)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-5-bromouracilo y *N*¹-[(*Z*)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-5-bromouracilo**

***N*¹-[(*E*)-4-bispivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-5-bromouracilo**

30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,98 (s, 1H, H⁶), 5,85-5,76 (m, 1H, CH=CH), 5,75-5,62 (m, 5H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,36 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H, U-CH₂), 2,82 (dd, *J* = 22,5 Hz, 6,9 Hz, 2H, P-CH₂), 1,23 (s, 18H, tBu).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD): δ = 178,1 (C=O), 162,1 (C=O), 152,0 (C=O), 146,2 (C⁶), 131,4, 131,3 (CH=CH), 124,5, 124,4 (CH=CH), 96,8 (C⁵), 83,3, 83,2 (O-CH₂-O), 50,6, 50,5 (U-CH₂), 39,8 (C(CH₃)₃), 31,9, 30,5 (P-CH₂), 27,2

(C(CH₃)₃).

RMN ³¹P (162 MHz, CD₃OD): δ = 27,1.

IR v cm⁻¹: 2976 ; 2361 ; 1751 ; 1693 ; 1441 ; 1235 ; 1137 ; 965 ; 854, 768.

N¹-[(Z)-4-bisphaloximetilfosfinil-2-butenil]-5-bromouracilo

5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,06 (s, 1H, H⁶), 5,70-5,52 (m, 6H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,45 (dd, J = 6,8 Hz, 3,7 Hz, 2H), 3,01 (dd, J = 23,4, 7,8 Hz, 2H), 1,24 (s, 18H).

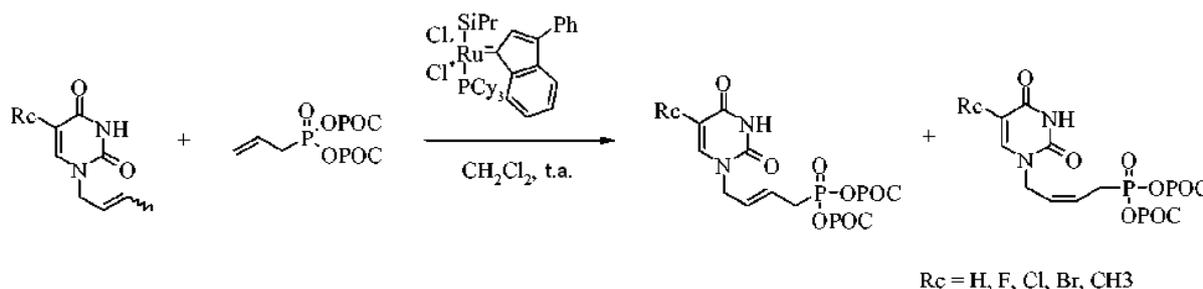
RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD): δ = 178,2 (C=O), 162,2 (C=O), 152,1 (C=O), 146,3 (C⁶), 130,1, 129,9 (CH=CH), 123,5, 123,4 (CH=CH), 96,7 (C⁵), 83,2, 83,1 (O-CH₂-O), 46,2 (2C, U-CH₂), 39,8 (C(CH₃)₃), 27,7 y 26,3 (P-CH₂), 27,3 (C(CH₃)₃).

10 RMN ³¹P (100 MHz, CD₃OD): δ = 27,5.

Ejemplo 22: Procedimiento general para metátesis cruzada con alquenofosfonatos de bis(POC)

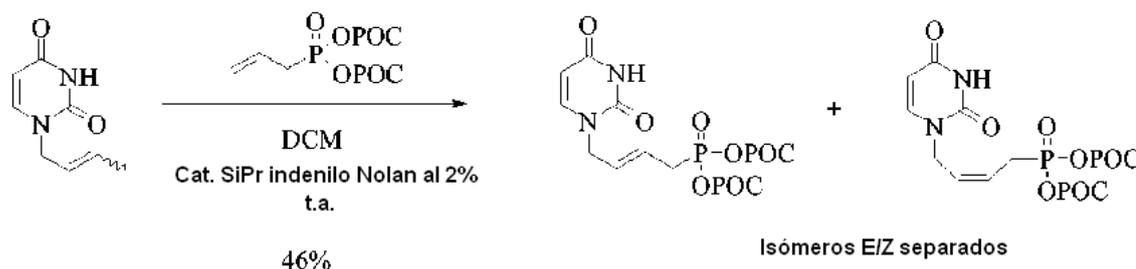
A una solución en CH₂Cl₂ (25 ml/mmol) de N1-crotil-5-sustituido uracilo (1 eq.) y el alifosfonato de bis-(POC) (1,3 eq.) preparado de acuerdo con el ejemplo 9, se añadió catalizador con IPr (0,05 eq.). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado a presión positiva de argón seco. Después de la evaporación de todos los componentes volátiles, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/EP).

El procedimiento se ilustra en el siguiente esquema.



Los compuestos de los siguientes ejemplos 23 a 27 se preparan de acuerdo con este procedimiento general.

20 **Ejemplo 23: N¹-[(E)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]uracilo y N¹-[(Z)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]uracilo**



N¹-[(E)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]uracilo

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,94 (s, 1H, NH), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H⁶), 5,74-5,61 (m, 7H, O-CH₂-O, CH=CH, H⁵), 4,92 (sept., J = 6,2 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,33 (t, J = 4,4 Hz, 2H, U-CH₂), 2,76 (dd, J = 22,8, 5,6 Hz, 2H, P-CH₂), 1,32 (d, J = 6,3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ = 163,3 (C=O), 153,0 (C=O), 150,6 (C=O), 143,4 (C⁶), 129,7, 129,6 (CH=CH), 123,8, 123,7 (CH=CH), 102,5 (C⁵), 84,1, 84,0 (O-CH₂-O), 73,4 (CH(CH₃)₂), 48,9 (2C, U-CH₂), 31,3, 29,9 (P-CH₂), 21,6 (CH(CH₃)₂).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,8.

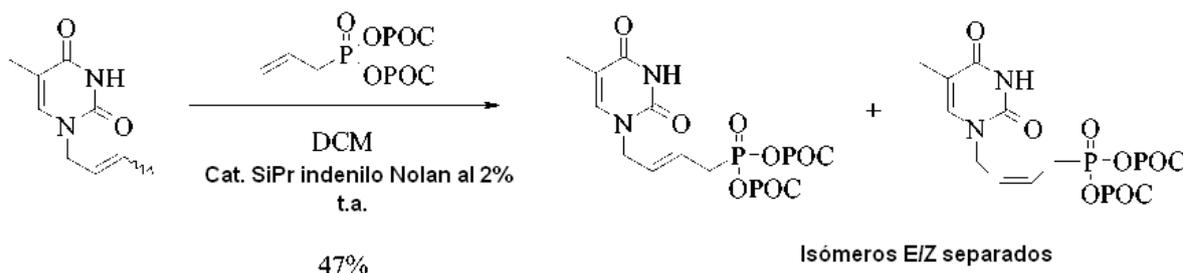
IR v cm⁻¹: 2896 ; 1755 ; 1679 ; 1457 ; 1257 ; 1152 ; 1100 ; 981 ; 949 ; 830.

30

***N*¹-[(*Z*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]uracilo**

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,36 (s, 1H, NH), 7,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H⁶), 5,80-5,60 (m, 7H, O-CH₂-O, CH=CH, H⁵), 4,93 (sept, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,32 (t, *J* = 4,17 Hz, 2H, U-CH₂), 2,77 (dd, *J* = 22,9, 5,5 Hz, 2H, P-CH₂), 1,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 163,5 (C=O), 153,1 (C=O), 148,8 (C=O), 141,7 (C⁶), 129,2, 129,1 (CH=CH), 127,8, 127,5 (CH=CH), 124,6, 124,5 (CH=CH), 84,2, 84,1 (O-CH₂-O), 73. (CH(CH₃)₂), 49,3 (2C, U-CH₂), 31,3, 29,9 (P-CH₂), 21,6 (2C, CH(CH₃)₂).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,6.

Ejemplo 24: *N*¹-[(*E*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]timina y *N*¹-[(*Z*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]timina

10

***N*¹-[(*E*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]timina**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,06 (s, 1H, NH), 7,00 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H, H⁶), 5,76-5,60 (m, 6H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,91 (sept., *J* = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,30 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H, U-CH₂), 2,74 (dd, *J* = 22,6 Hz, 5,9 Hz, 2H, P-CH₂), 1,90 (d, *J* = 0,7 Hz, 3H, CH₃-U), 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

15 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 164,0 (C=O), 153,0 (C=O), 150,7 (C=O), 139,4 (C⁶), 130,1, 130,0 (CH=CH), 123,3, 123,1 (CH=CH), 111,0 (C⁵), 84,1, 84,0 (O-CH₂-O), 73,3 (CH(CH₃)₂), 48,7 (2C, U-CH₂), 31,3, 29,9 (P-CH₂), 21,5 (2C, CH(CH₃)₂), 12,2 (CH₃-U).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 27,0.

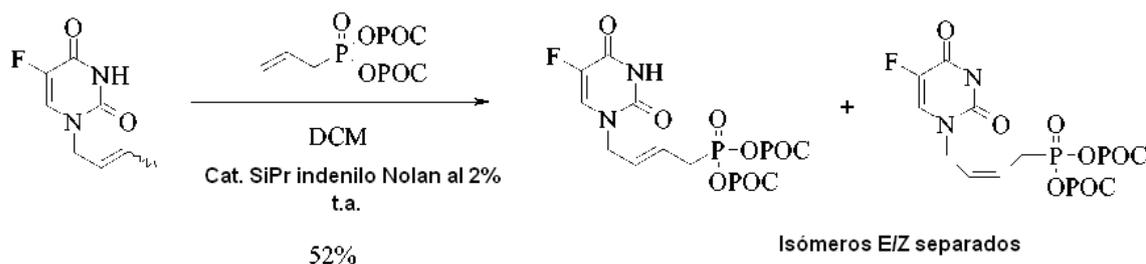
IR v cm⁻¹: 2985 ; 1756 ; 1679 ; 1467 ; 1257 ; 1152 ; 1101 ; 982 ; 950 ; 831 ; 788.

***N*¹-[(*Z*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]timina**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,13 (s, 1H, NH), 7,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H, H⁶), 5,76-5,61 (m, 6H, O-CH₂-O, CH=CH), 5,00-4,87 (sept, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,41 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H, U-CH₂), 2,88 (dd, *J* = 23,2, 6,3 Hz, 2H, P-CH₂), 1,92 (s, 3H, CH₃-U), 1,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

25 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 163,7 (C=O), 153,1 (C=O), 150,6 (C=O), 140,1 (C⁶), 129,4, 129,3 (CH=CH), 121,6, 121,5 (CH=CH), 110,9 (C⁵), 84,1 (2C, O-CH₂-O), 73,4 (CH(CH₃)₂), 44,4 (2C, U-CH₂), 27,0, 25,6 (P-CH₂), 21,6 (CH(CH₃)₂), 12,2 (CH₃-U).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,8.

Ejemplo 25: *N*¹-[(*E*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-fluorouracilo y *N*¹-[(*Z*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-fluorouracilo

30

***N*¹-[(*E*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-fluorouracilo**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,44 (s, 1H, NH), 7,31 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H⁶), 5,78-5,61 (m, 6H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,92 (sept, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,32 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H, U-CH₂), 2,77 (dd, *J* = 23,0, 5,1 Hz, 2H, P-CH₂), 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

- 5 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 157,2, 156,9 (C=O), 153,1 (C=O), 149,3 (C=O), 141,8, 139,4 (C⁵), 129,4, 129,2 (CH=CH), 127,8, 127,5 (C⁶), 124,4, 124,3 (CH=CH), 84,2 (2C, O-CH₂-O), 73,5 (CH(CH₃)₂), 49,3, 49,2 (U-CH₂), 31,3, 29,9 (P-CH₂), 21,6 (2C, CH(CH₃)₂).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,8.

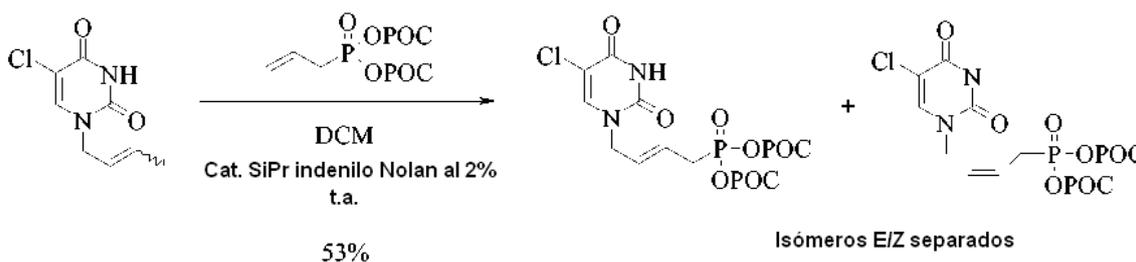
IR v cm⁻¹: 2987 ; 1756 ; 1694 ; 1468 ; 1259 ; 1152 ; 1101 ; 981 ; 949 ; 870 ; 831 ; 787.

10 ***N*¹-[(*Z*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-fluorouracilo**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,40 (s, 1H, NH), 7,70 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, H⁶), 5,78-5,61 (m, 6H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,94 (sept, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,45 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H, U-CH₂), 2,93-2,79 (dd, *J* = 23,7, 6,8 Hz, 2H, P-CH₂), 1,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 157,2, 156,9 (C=O), 153,178 (C=O), 149,2 (C=O), 128,9, 128,7 (CH=CH), 122,4, 122,2 (CH=CH), 84,3 (2C, O-CH₂-O), 73,5 (CH(CH₃)₂), 44,9 (2C, U-CH₂), 26,9, 25,5 (P-CH₂), 21,6 (CH(CH₃)₂).

- 15

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,6.

Ejemplo 26: *N*¹-[(*E*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-clorouracilo y *N*¹-[(*Z*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-clorouracilo20 ***N*¹-[(*E*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-clorouracilo**

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,31 (s, 1H, NH), 7,45 (s, 1H, H⁶), 5,76-5,61 (m, 6H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,92 (sept., *J* = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,34 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H, U-CH₂), 2,77 (dd, *J* = 22,8, 5,6 Hz, 2H, P-CH₂), 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

- 25
- RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 159,1 (C=O), 153,0 (C=O), 149,7 (C=O), 140,4 (C⁶), 129,3, 129,2 (CH=CH), 124,5, 124,4 (CH=CH), 109,0 (C⁵), 84,2, 84,1 (O-CH₂-O), 73,4 (CH(CH₃)₂), 49,4 (2C, U-CH₂), 31,3, 29,9 (P-CH₂), 21,6, 21,5 (CH(CH₃)₂).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,7.

IR v cm⁻¹: 2986 ; 1756 ; 1686 ; 1451 ; 1348 ; 1258 ; 1152 ; 1186 ; 981 ; 949 ; 903 ; 869 ; 831 ; 787.

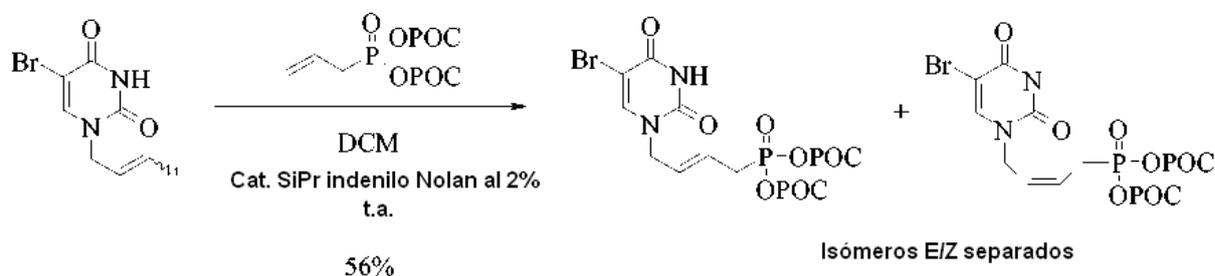
***N*¹-[(*Z*)-4-bisopropiloxicarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-clorouracilo**

- 30
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,79 (s, 1H, NH), 7,76 (s, 1H, H⁶), 5,74-5,61 (m, 6H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,93 (sept., *J* = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,47 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H, U-CH₂), 2,87 (dd, *J* = 23,6, 6,7 Hz, 2H, P-CH₂), 1,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

- 35
- RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 159,0 (C=O), 153,1 (C=O), 149,7 (C=O), 141,3 (C⁶), 128,7, 128,6 (CH=CH), 122,4, 122,3 (CH=CH), 108,9 (C⁵), 84,2, 84,1 (O-CH₂-O), 73,5 (CH(CH₃)₂), 45,1, 45,0 (U-CH₂), 26,9, 25,5 (P-CH₂), 21,6 (CH(CH₃)₂).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,6.

Ejemplo 27: N¹-[(E)-4-bisopropiloxycarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-bromouracilo y N¹-[(Z)-4-bisopropiloxycarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-bromouracilo



N¹-[(E)-4-bisopropiloxycarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-bromouracilo

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,45 (s, 1H, NH), 7,51 (s, 1H, H⁶), 5,75-5,55 (m, 6H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,87 (sept., J = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,29 (t, J = 4,1 Hz, 2H, U-CH₂), 2,72 (dd, J = 22,4, 5,2 Hz, 2H, P-CH₂), 1,26 (d, J = 6,27 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

10 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 159,3 (C=O), 153,1 (C=O), 150,0 (C=O), 143,0 (C⁶), 129,4, 129,3 (CH=CH), 124,5, 124,4 (CH=CH), 96,7 (C⁵), 84,2 (2C, O-CH₂-O), 73,4 (CH(CH₃)₂), 49,4 (2C, U-CH₂), 31,3, 29,9 (P-CH₂), 21,6 (2C, CH(CH₃)₂).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,8.

IR v cm⁻¹: 2986 ; 1756 ; 1691 ; 1442 ; 1347 ; 1260 ; 1153 ; 1186 ; 1029 ; 983 ; 951 ; 871 ; 832 ; 789.

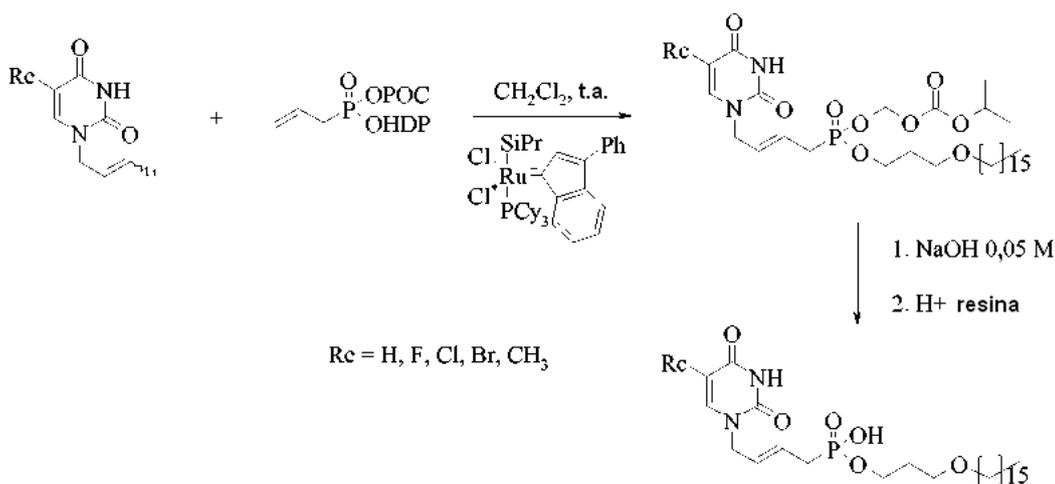
N¹-[(Z)-4-bisopropiloxycarboniloximetilfosfinil-2-butenil]-5-bromouracilo

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,40 (s, 1H, NH), 7,86 (s, 1H, H⁶), 5,76-5,61 (m, 6H, O-CH₂-O, CH=CH), 4,94 (sept., J = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H, U-CH₂), 2,87 (dd, J = 23,6, 6,8 Hz, 2H, P-CH₂), 1,33 (d, J = 6,2 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 159,0 (C=O), 153,2 (C=O), 149,9 (C=O), 143,9 (C⁶), 128,7, 128,6 (CH=CH), 122,5, 122,4 (CH=CH), 96,5 (C⁵), 84,3, 84,2 (O-CH₂-O), 73,5 (CH(CH₃)₂), 45,1 (2C, U-CH₂), 27,0, 25,6 (P-CH₂), 21,6 (2C, CH(CH₃)₂).

20 RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,6.

Ejemplo 28: Procedimiento general para metátesis cruzada con alilfosfonato de HDP-POC



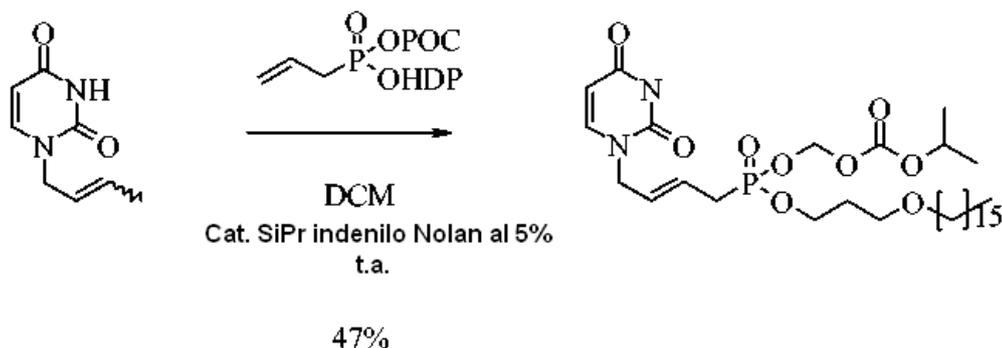
28.1. Procedimiento general para metátesis cruzada con catálisis con IPr NHC

25 A una solución en CH₂Cl₂ (25 ml/mmol) de N1-crotil-5-sustituido uracilo (1 eq.) y el alilfosfonato de HDP-POC (1,3 eq.) preparado de acuerdo con el ejemplo 11, se añadió catalizador con IPr (0,05 eq.). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado a presión positiva de argón seco. Después de la evaporación de todos los componentes volátiles, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/EP).

28.2. Procedimiento general para la desprotección de POC:

Al N¹-[(E)-O-hexadeciloxipropil isopropiloxicarboniloximetil-fosfinil-2-butenil]-5-sustituido uracilo preparado en el ejemplo 28.1 se añadió una solución 0,1 M (1 ml) de hidróxido sódico en agua desmineralizada. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución básica se neutraliza con resina ácida DOWEX 50w8 y se lava dos veces con DCM (1 ml). Se obtiene directamente el producto puro después de la evaporación de todos los componentes volátiles.

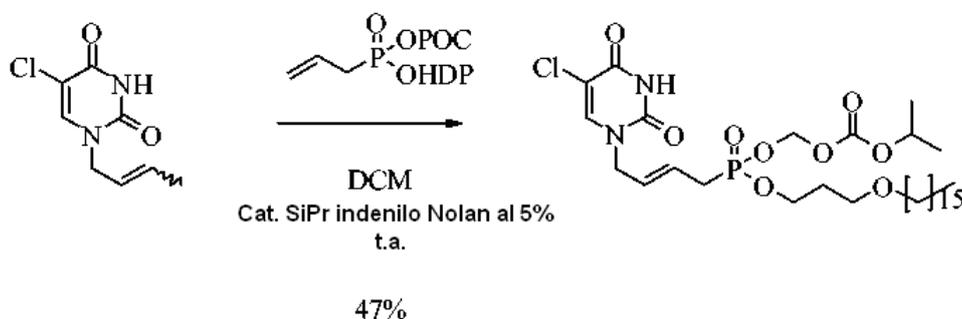
Los compuestos de los ejemplos 29 a 38 se sintetizaron de acuerdo con dicho procedimiento general.

Ejemplo 29: N¹-[(E)-O-hexadeciloxipropil isopropiloxicarboniloximetil-fosfinil-2-butenil]uracilo

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,93 (s, 1H, NH), 7,18 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H⁶), 5,73-5,68 (m, 3H, CH=CH, H⁵), 5,63 (td, J = 13,9, 5,3 Hz, 2H, O-CH₂-O) 4,92 (sept., J = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,39-4,26 (m, 2H, U-CH₂), 4,25-4,08 (m, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,46 (t, J = 6,1 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,38 (t, J = 6,7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2,69 (dd, J = 22,0, 5,2 Hz, 2H, CH₂-P), 1,91 (p, J = 6,3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1,54 (p, J = 6,9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1,34-1,20 (m, 32H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃, CH(CH₃)₂), 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

15 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 163,3 (C=O), 153,1 (C=O), 150,5 (C=O), 143,4 (C⁶), 129,0, 128,9 (CH=CH), 124,7, 124,6 (CH=CH), 102,5 (C⁵), 84,4, 84,3 (O-CH₂-O), 73,2 (CH(CH₃)₂), 71,2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 66,3 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63,5 (2C, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 49,0 (2C, U-CH₂), 31,8, 31,1, 30,7, 30,6, 29,7, 29,6 (3C), 29,5, 29,4, 29,3, 26,1, 22,6, 21,6 (CH₂-P, CH(CH₃)₂, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14,0 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

20 RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,7.

Ejemplo 30: N¹-[(E)-O-hexadeciloxipropil isopropiloxicarboniloximetil-fosfinil-2-butenil]-5-clorouracilo

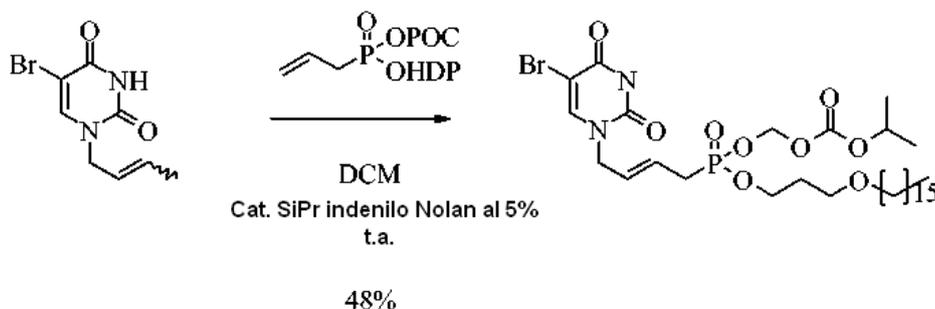
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,44 (s, 1H, NH), 7,43 (s, 1H, H⁶), 5,80-5,60 (m, 4H, CH=CH, O-CH₂-O), 4,91 (sept., J = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,38-4,29 (m, 2H, U-CH₂), 4,23-4,10 (m, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,46 (t, J = 6,1 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,37 (t, J = 6,7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2,71 (dd, J = 22,5, 6,6 Hz, 2H, CH₂-P), 1,91 (p, J = 6,3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1,53 (p, J = 6,9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1,32-1,22 (m, 32H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃, CH(CH₃)₂), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

30 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 159,1 (C=O), 153,2 (C=O), 149,8 (C=O), 140,3 (C⁶), 128,6, 128,5 (CH=CH), 125,6, 125,5 (CH=CH), 109,0 (C⁵), 84,5, 84,4 (O-CH₂-O), 73,2 (CH(CH₃)₂), 71,2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 66,4 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63,7, 63,6 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 49,5, 49,4 (U-CH₂), 31,9, 31,1, 30,7, 30,6, 29,7 (2C), 29,6 (2C), 29,5,

29,3, 26,1, 22,6, 21,6 (2C) ($\text{CH}_2\text{-P}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 14,1 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 26,6$.

Ejemplo 31: N¹-[(E)-O-hexadeciloxipropil isopropiloxycarboniloximetil-fosfinil-2-butenil]-5-bromouracilo



5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,58$ (s, 1H, NH), 7,54 (s, 1H, H⁶), 5,84-5,59 (m, 4H, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 4,93 (sept., $J = 6,3$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,40-4,30 (m, 2H, U-CH_2), 4,26-4,08 (m, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,47 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,39 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 2,72 (dd, $J = 22,5$, 6,8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 1,92 (p, $J = 6,3$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 1,55 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 1,34-1,22 (m, 32H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$).

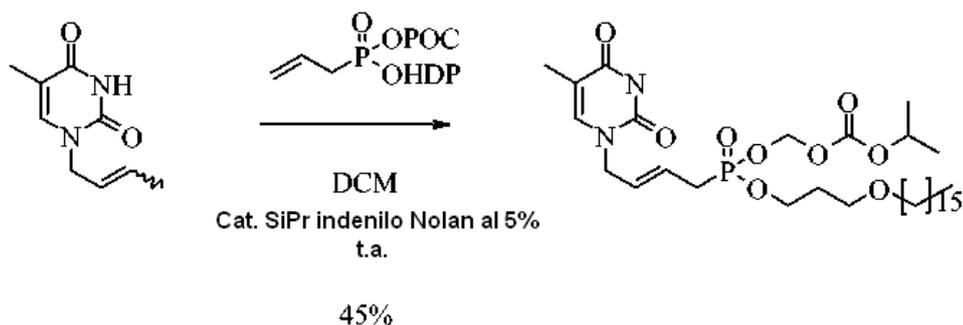
10

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 158,9$ (C=O), 153,2 (C=O), 149,7 (C=O), 142,9 (C⁶), 128,6, 128,4 ($\text{CH}=\text{CH}$), 125,8, 125,7 ($\text{CH}=\text{CH}$), 96,7 (C⁵), 84,5 (2C, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 73,3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 71,2 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 66,4 ($\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 63,7, 63,6 ($\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 49,5 (2C, U-CH_2), 31,9, 31,2, 30,7 (2C), 29,8, 29,7, (2C), 29,6 (2C), 29,5, 29,3, 26,2, 22,7, 21,7, 21,6 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 14,1 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$).

15

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 26,5$.

Ejemplo 32: N¹-[(E)-O-hexadeciloxipropil isopropiloxycarboniloximetil-fosfinil-2-butenil]timina



20

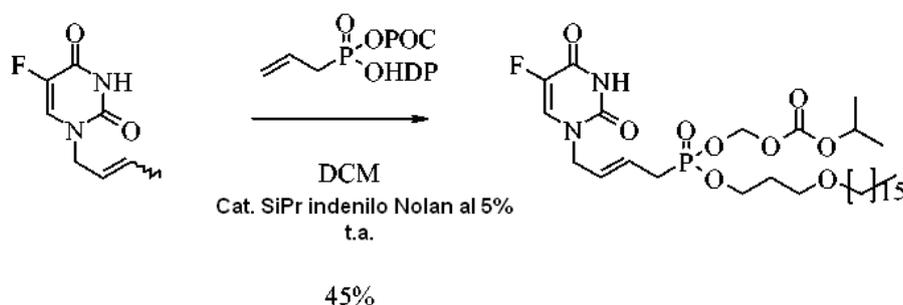
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9,08$ (s, 1H, NH), 7,02 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H, H⁶), 5,73-5,48 (m, 4H, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 4,92 (sept., $J = 6,3$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,52 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H, U-CH_2), 4,22-4,08 (m, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,47 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,39 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 2,64 (dd, $J = 22,2$, 5,9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 1,91 (m, 5H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $\text{CH}_3\text{-U}$), 1,53 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 1,34-1,24 (m, 32H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$).

25

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163,6$ (C=O), 153,2 (C=O), 152,2 (C=O), 134,3 (C⁶), 129,6 (2C, $\text{CH}=\text{CH}$), 122,6, 122,5 ($\text{CH}=\text{CH}$), 110,0 (C⁵), 84,5 (2C, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 77,2 (C⁵), 73,1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 71,2 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 66,5 ($\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 63,5, 63,4 ($\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 41,8 (2C, U-CH_2), 31,9, 31,3, 30,8, 30,7, 29,9, 29,7 (2C), 29,6 (2C), 29,5, 29,4, 26,2, 22,7, 21,7 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 14,1 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 12,9 ($\text{CH}_3\text{-U}$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 26,6$.

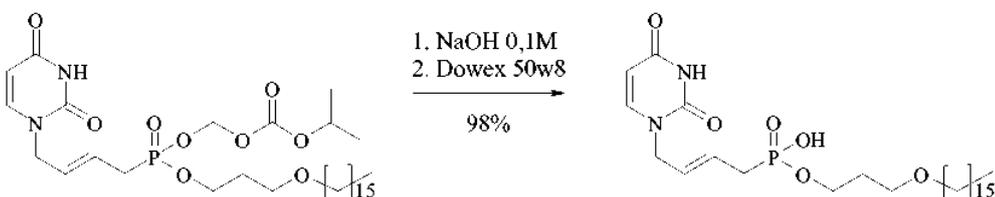
30

Ejemplo 33: N¹-[(E)-O-hexadeciloxipropil isopropiloxicarboniloximetil-fosfinil-2-butenil]-5-fluorouracilo

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,67 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H, NH), 7,29 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H, H⁶), 5,82-5,59 (m, 4H CH=CH, O-CH₂-O), 4,93 (sept., *J* = 6,3 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 4,38-4,26 (m, 2H, U-CH₂), 4,25-4,11 (m, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,47 (t, *J* = 6,10 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,38 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2,72 (dd, *J* = 22,4, 6,6 Hz, 2H, CH₂-P), 1,92 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1,53 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1,35-1,19 (m, 32H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃, CH(CH₃)₂), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

10 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 156,9, 156,6 (C=O), 153,2 (C=O), 149,0 (C=O), 141,7, 139,3 (C⁶), 128,6, 128,4 (CH=CH), 127,7, 127,4 (C⁶), 125,7, 125,6 (CH=CH), 84,5, 84,4 (O-CH₂-O), 73,3 (CH(CH₃)₂), 71,2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 66,4 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 63,7, 63,6 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 49,4, 49,3 (U-CH₂), 31,9 (2C), 31,2, 30,7 (2C), 29,8, 29,7, 29,6 (2C), 29,5 (2C), 26, 2, 22,7, 21,6 (2C) (CH₂-P, CH(CH₃)₂, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃) 14,1 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

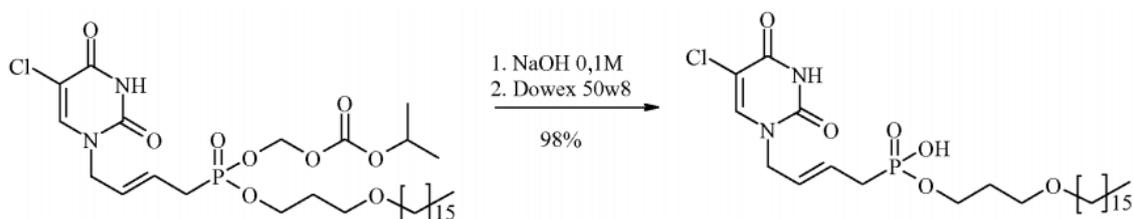
RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,5

Ejemplo 34: N¹-[(E)-4-hexadecilpropil-fosfinil-2-butenil]uracilo

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,54 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, H⁶), 5,78-5,72 (m, 2H, CH=CH), 5,66 (dd, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H, H⁵), 4,35 (t, *J* = 4,1 Hz, 2H, U-CH₂), 4,07 (c, *J* = 6,5 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,51 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,42 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2,64 (dd, *J* = 22,0, 5,3 Hz, 2H, CH₂-P), 1,88 (p, *J* = 6,24 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 1,56 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1,38-1,25 (m, 26H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

20 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 166,7 (C=O), 152,7 (C=O), 146,7 (C⁶), 129,9, 129,8 (CH=CH), 126,6, 126,5 (CH=CH), 102,5 (C⁵), 72,2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 67,8 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 64,0, 63,9 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 50,3 (2C, U-CH₂), 33,1, 32,0, 30,8 (2C), 30,7, 30,5, 27,3, 23,8 (CH₂-P, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 14,5 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃).

25 RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 25,9.

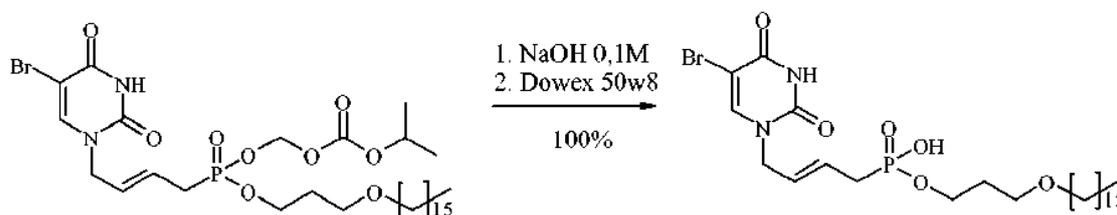
Ejemplo 35: N¹-[(E)-O-hexadeciloxipropil-fosfinil-2-butenil]-5-clorouracilo

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7,89$ (s, 1H, H^6), 5,85-5,68 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4,35 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H, U-CH_2), 4,07 (c, $J = 6,5$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,51 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 2,64 (dd, $J = 21,6, 5,9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 1,89 (p, $J = 6,2$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 1,56 (p, 1H, $J = 6,9$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 1,39-1,25 (m, 26H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 161,9$ (C=O), 151,8 (C=O), 143,6 (C^6), 129,6, 129,4 ($\text{CH}=\text{CH}$), 127,2, 127,1 ($\text{CH}=\text{CH}$), 109,0 (C^5), 72,2 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 67,8 ($\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 63,9 (2C, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 50,6 (2C, U-CH_2), 33,1, 32,1, 32,0, 30,8 (2C), 30,7, 30,5, 27,3, 23,8 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 14,5 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CD_3OD): $\delta = 25,4$.

Ejemplo 36: N¹-[(E)-O-hexadeciloxipropil-fosfinil-2-butenil]-5-bromouracilo

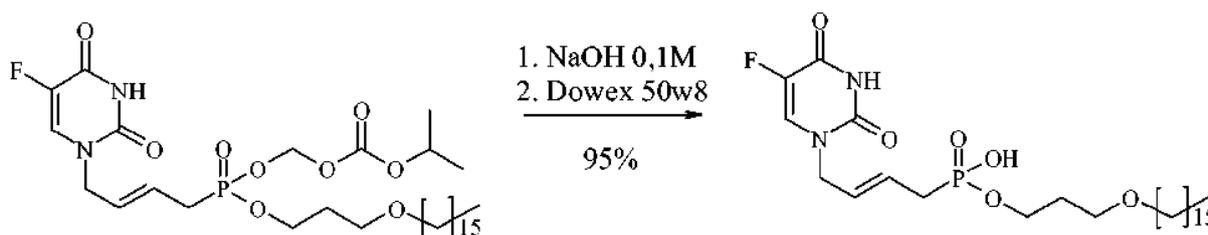


RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7,98$ (s, 1H, H^6), 5,83-5,70 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4,36 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H, U-CH_2), 4,08 (c, $J = 6,5$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,51 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 2,65 (dd, $J = 21,6, 5,4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 1,89 (p, $J = 6,3$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 1,55 (p, 2H, $J = 6,9$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 1,40-1,23 (m, 26H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 0,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 152,1$ (C=O), 146,2 (C=O, C^6), 129,8, 129,6 ($\text{CH}=\text{CH}$), 127,0, 126,9 ($\text{CH}=\text{CH}$), 96,7 (C^5), 72,2 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 67,7 ($\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 64,0 (2C, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 50,6 (2C, U-CH_2), 33,1, 32,0 (2C), 31,9, 30,8 (2C), 30,7, 30,5, 27,4, 23,8 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 14,5 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CD_3OD): $\delta = 25,7$.

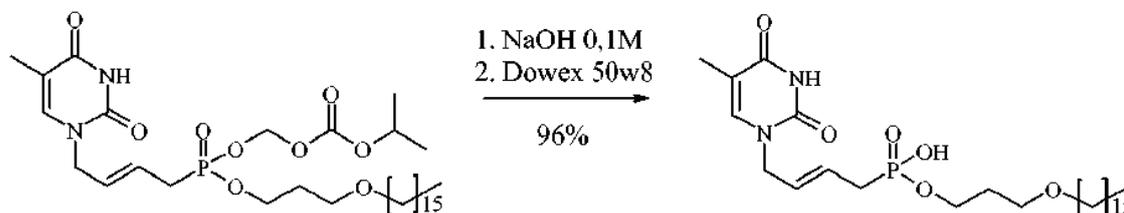
Ejemplo 37: N¹-[(E)-O-hexadeciloxipropil-fosfinil-2-butenil]-5-fluorouracilo



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7,78$ (d, $J = 6,2$ Hz, 1H, H^6), 5,83-5,69 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4,31 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H, U-CH_2), 4,07 (c, $J = 6,4$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,51 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 2,64 (dd, $J = 21,6, 6,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 1,89 (p, $J = 6,3$ Hz, 2H, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 1,55 (p, $J = 6,7$ Hz, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 1,35-1,25 (m, 26H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 0,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): $\delta = 159,9, 159,7$ (C=O), 151,3 (C=O), 142,9, 140,6 (C^5), 130,7, 130,4 (C^6), 129,5, 129,4 ($\text{CH}=\text{CH}$), 127,2, 127,1 ($\text{CH}=\text{CH}$), 72,2 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 67,8 ($\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 63,9, 63,8 ($\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 50,4 (2C, U-CH_2), 33,1, 32,0 (3C), 30,8 (2C), 30,7, 30,5, 27,3, 23,8 ($\text{CH}_2\text{-P}$, $\text{P-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$), 14,5 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{13}\text{-CH}_3$).

RMN ^{31}P (162 MHz, CD_3OD): $\delta = 25,4$.

Ejemplo 38: N¹-[(E)-O-hexadeciloxipropil-fosfinil-2-butenil]timina

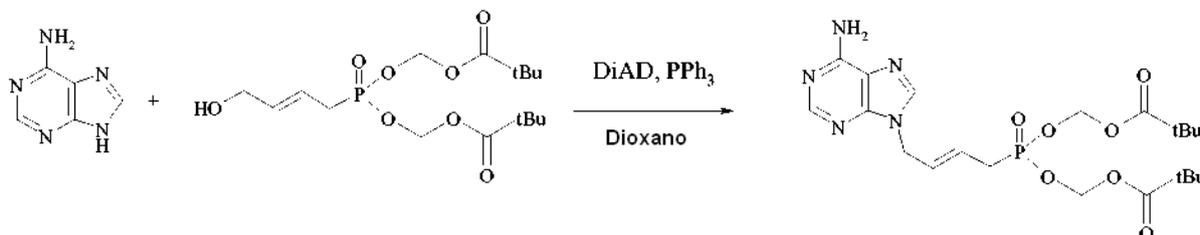
5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,22 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, H⁶), 5,78-5,64 (m, 2H, CH=CH), 4,50 (m, 2H, U-CH₂), 4,05 (m, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,50 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 3,43 (dt, *J* = 6,5 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 2,59 (d, *J* = 18,4 Hz, 2H), 1,94-1,83 (m, 5H, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, CH₃-U), 1,60-1,51 (p, 2H, *J* = 6,9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 1,37-1,24 (m, 26H, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 0,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, CH₃-U).

10 RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD): δ = 166,0 (C=O), 153,2 (C=O), 137,5 (C⁶), 110,0 (C⁵), 72,2 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 67,8 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 64,0, 63,9 (P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O), 42,8 (2C, U-CH₂), 33,1, 32,0 (2C), 30,8, 30,7 (2C), 30,5, 27,3, 23,8 (CH₂-P, P-O-CH₂-CH₂-CH₂-O, O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 15,9, 14,5 (O-CH₂-CH₂-(CH₂)₁₃-CH₃), 12,9 (CH₃-U).

Ejemplo 39: Procedimiento general para reacción de Mitsunobu con bases heterocíclicas

15 A una solución en dioxano (5 ml/mmol) de 1-hidroximetil-alilfosfonato de Bis-(POM) (1 eq.) preparado de acuerdo con el ejemplo 13, base heterocíclica (1,5 eq.), trifetilfosfina (1,5 eq.) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,5 eq.) en atmósfera de argón 10 °C. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la evaporación de todos los componentes volátiles, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM).

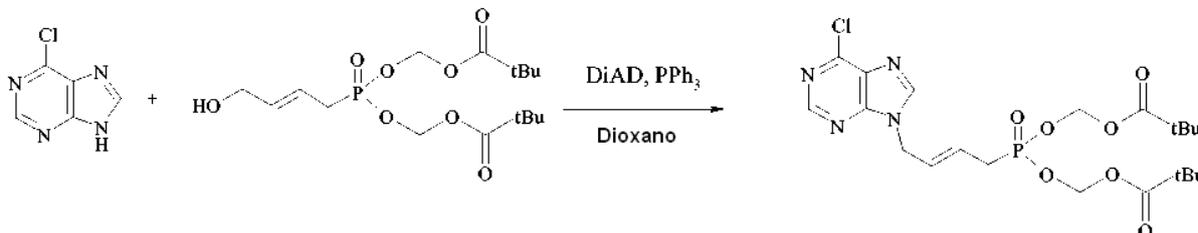
Los compuestos de los ejemplos 40 a 42 se sintetizan de acuerdo con dicho procedimiento general.

Ejemplo 40: N⁹-[(E)-4-bis(pivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]adenina

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,36 (s, 1H, H₂), 7,81 (s, 1H, H₈), 5,95-5,85 (m, 1H, CH=CH), 5,74-5,60 (m, 7H, CH=CH, O-CH₂-O, NH₂), 4,80 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H, B-CH₂), 2,72 (dd, *J* = 22,6, 7,3 Hz, 2H, CH₂-P), 1,23 (s, 18H, C(CH₃)₃).

25 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 176,8 (C=O), 155,4 (C₆), 153,1 (C₂), 149,9 (C₄), 140,1 (C₈), 130,0, 129,8 (CH=CH), 123,4, 123,2 (CH=CH), 119,6 (C₅), 81,6 (2C, O-CH₂-O), 44,9 (2C, B-CH₂), 38,7 (C(CH₃)₃), 31,5, 30,1 (CH₂-P), 26,8 (C(CH₃)₃).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,50.

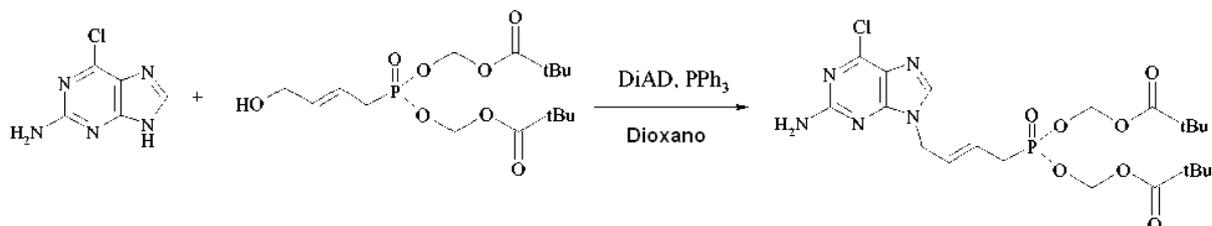
Ejemplo 41: N⁹-[(E)-4-bis(pivaloiloximetilfosfinil-2-butenil]-6-cloropurina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,73 (s, 1H, H₂), 8,14 (s, 1H, H₈), 5,94-5,85 (m, 1H, CH=CH), 5,80-5,71 (m, 1H, CH=CH), 5,71-5,67 (m, 4H, O-CH₂-O), 4,88 (t, J = 5,2 Hz, 2H, B-CH₂), 2,71 (dd, J = 22,8, 7,1 Hz, 2H, CH₂-P), 1,21 (s, 18H, C(CH₃)₃).

5 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 176,8 (C=O), 152,0 (C₂), 151,6, 151,1 (C₄ y C₆), 144,7 (C₈), 131,6 (C₅), 128,9, 128,7 (CH=CH), 124,6, 124,5 (CH=CH), 81,6, 81,5 (O-CH₂-O), 45,5, 45,4 (B-CH₂), 38,7 (C(CH₃)₃), 31,4, 30,0 (CH₂-P), 26,8 (C(CH₃)₃).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,05.

Ejemplo 42: N⁹-[(E)-4-bis(pivaloiloximetilfosfinil)-2-butenil]-2-Amino-6-cloropurina



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,74 (s, 1H, H₂), 5,88-5,79 (m, 1H, CH=CH), 5,72-5,59 (m, 5H, CH=CH, O-CH₂-O), 5,28 (s, 2H, NH₂), 4,65 (t, J = 5,1 Hz, 2H, B-CH₂), 2,70 (dd, J = 22,7, 7,2 Hz, 2H, CH₂-P), 1,20 (s, 18H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (162 MHz, CDCl₃): δ = 176,8 (C=O), 159,1 (C₆), 153,6 (C₄), 151,3 (C₂), 141,8 (C₈), 129,4, 129,3 (CH=CH), 125,1 (C₅), 123,6, 123,5 (CH=CH), 81,6, 81,5 (O-CH₂-O), 44,9 (B-CH₂), 38,7 (C(CH₃)₃), 31,4, 30,0 (CH₂-P), 26,8 (C(CH₃)₃).

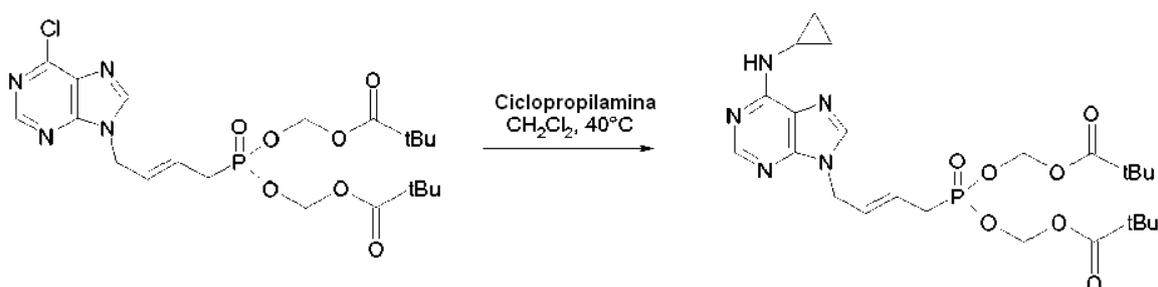
15 RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,35.

Ejemplo 43: Procedimiento general para la conversión de 6-cloropurinas en 6-ciclopropilaminopurinas

Una solución de 6-cloropurina en una mezcla 1:9 de ciclopropilamina y diclorometano (20 ml/mmol) se agita durante 20 h a 40 °C. Después de la evaporación de todos los componentes volátiles, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM).

20 Los compuestos de los ejemplos 44 y 45 se preparan de acuerdo con este procedimiento.

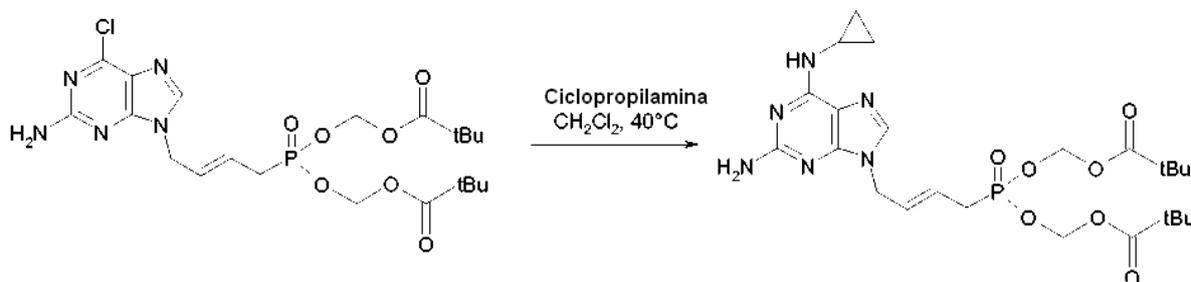
Ejemplo 44: N⁹-[(E)-4-bis(pivaloiloximetilfosfinil)-2-butenil]- 6-ciclopropilaminopurina



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,47 (s, 1H, H₂), 7,75 (s, 1H, H₈), 5,95 (s, 1H, NH), 5,93-5,84 (m, 1H, CH=CH), 5,69-5,61 (m, 5H, CH=CH, O-CH₂-O), 4,78 (t, J = 5,1 Hz, 2H, B-CH₂), 3,04 (d, J = 3,0 Hz, 1H, NHCH), 2,70 (dd, J = 22,6, 7,3 Hz, 2H, CH₂-P), 1,21 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0,94 (td, J = 8,4 Hz, 6,9 Hz, 2H, NHCHCH₂), 0,68-0,64 (m, 2H, NHCHCH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 176,8 (C=O), 155,8 (C₆), 153,3 (C₂), 149,0 (C₄), 139,5 (C₈), 130,1, 129,9 (CH=CH), 123,2, 123,0 (CH=CH), 119,8 (C₅), 81,6, 81,5 (O-CH₂-O), 44,8 (2C, B-CH₂), 38,7 (C(CH₃)₃), 31,5, 30,1 (CH₂-P), 26,8 (C(CH₃)₃), 23,7 (NHCH), 7,4 (NHCHCH₂).

30 RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,57.

Ejemplo 45: N⁹-[(E)-4-bisphivaloiloiloximetilfosfinil-2-butenil]- 6-ciclopropilaminopurina

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,44 (s, 1H, H₂), 5,89-5,81 (m, 1H, CH=CH), 5,76 (s, 1H, NH), 5,67-5,57 (m, 5H, CH=CH, O-CH₂-O), 4,79 (s, 2H, NH₂), 4,61 (t, J = 5,1 Hz, 2H, B-CH₂), 3,05-2,95 (m, 1H, NHCH), 2,69 (dd, J = 23,0, 7,0 Hz, 2H, CH₂-P), 1,22 (s, 18H, C(CH₃)₃), 0,85 (td, J = 6,9, 5,4 Hz, 2H, NHCHCH₂), 0,63-0,58 (m, 2H, NHCHCH₂).

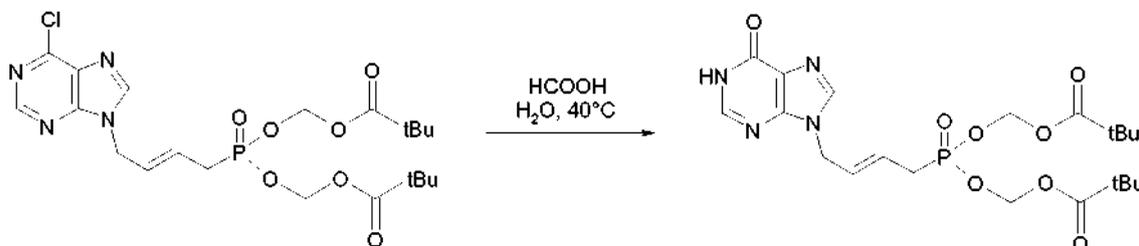
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 176,8 (C=O), 160,1, 156,3 (C₆ y C₂), 151,0 (C₄), 136,9 (C₈), 130,6, 130,4 (CH=CH), 122,4, 122,3 (CH=CH), 114,6 (C₅), 81,6 (2C, O-CH₂-O), 44,4, 44,3 (2C, B-CH₂), 38,7 (C(CH₃)₃), 31,4, 30,0 (CH₂-P), 26,8 (C(CH₃)₃), 23,7 (NHCH), 7,4 (NHCHCH₂).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,77.

10 Ejemplo 46: Procedimiento general para la conversión de 6-cloropurinas en 6-hidroxipurinas

Una solución de 6-cloropurina en una mezcla 1:1 de agua desmineralizada y ácido fórmico (20 ml/mmol) se agita durante 20 h a 40 °C. Después de la evaporación de todos los componentes volátiles, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/DCM).

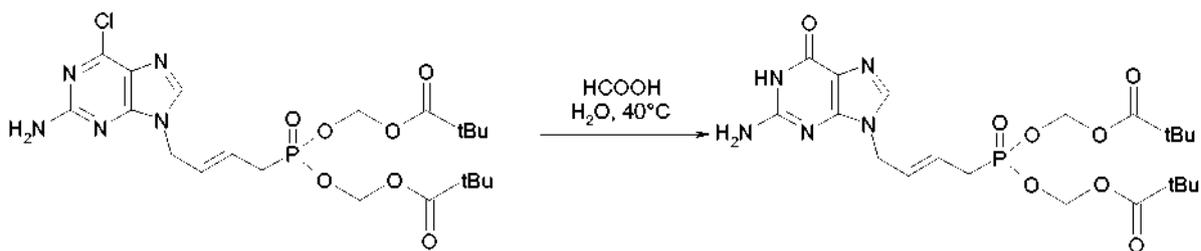
Los compuestos de los **ejemplos 47 y 48** se sintetizan de acuerdo con este procedimiento.

15 Ejemplo 47: N⁹-[(E)-4-bisphivaloiloiloximetilfosfinil]hipoxantina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 12,94 (s, 1H, NH), 8,17 (s, 1H, H₂), 7,81 (s, 1H, H₈), 5,94-5,83 (m, 1H, CH=CH), 5,78-5,60 (m, 5H, CH=CH, O-CH₂-O), 4,78 (t, J = 5,2 Hz, 2H, B-CH₂), 2,72 (dd, J = 22,7, 7,2 Hz, 2H), 1,21 (s, 18H, C(CH₃)₃).

20 RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 176,8 (C=O), 159,1 (C₆), 148,9 (C₄), 145,0 (C₂), 139,7 (C₈), 129,7, 129,5 (CH=CH), 124,5 (C₅), 123,8, 123,7 (CH=CH), 81,6 (2C, O-CH₂-O), 45,3 (2C, B-CH₂), 38,7 (C(CH₃)₃), 31,4, 30,0 (CH₂-P), 26,8 (C(CH₃)₃).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃): δ = 26,40.

Ejemplo 48: N⁹-[(E)-4-bis(pivaloiloximetilfosfinil)-2-butenil]guanina

5

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 12,11 (s, 1H, NH), 7,60 (s, 1H, H₈), 6,65 (s, 2H, NH₂), 5,95-5,84 (m, 1H, CH=CH), 5,73-5,62 (m, 5H, CH=CH, O-CH₂-O), 4,60 (t, J = 4,7 Hz, 2H, B-CH₂), 2,72 (dd, J = 22,6, 7,3 Hz, 2H), 1,20 (s, 18H, C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 176,9 (C=O), 159,0 (C₆), 153,9 (C₂), 151,4 (C₄), 137,2 (C₈), 130,6, 130,4 (CH=CH), 122,7, 122,6 (CH=CH), 116,8 (C₅), 81,7, 81,6 (O-CH₂-O), 44,8 (B-CH₂), 38,7 (C(CH₃)₃), 31,4, 30,0 (CH₂-P), 26,8 (C(CH₃)₃).

RMN ³¹P (100 MHz, CDCl₃): δ = 27,04.

10 **Ejemplo 49: Biodisponibilidad de los compuestos de acuerdo con la invención**

Se calculó log D (pH = 7,4) usando MarvinSketch 5.3 (Procedimiento de Weighter) de ChemAxon.

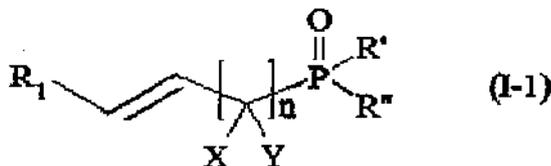
Los resultados se dan en la figura 1, que representa log D, es decir, el logaritmo del coeficiente de reparto agua/octanol a pH = 7,4.

Cuanto mayor es log D, el compuesto será más lipófilo y por lo tanto será mayor su biodisponibilidad.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención (ejemplos 16 a 48) con la fórmula reivindicada R = R' = POM; R = R' = POC; R = POC y R' = HDP, y R = H y R' = HDP) tienen un valor de log D mucho mayor que el correspondiente ácido fosfórico (R = R' = H).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I-1):



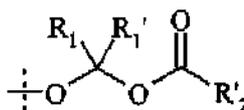
5 en la que R₁ representa H, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo -(CH₂)_m-R₂ seleccionándose R₂ entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, OH, N₃, NH₂, grupos epoxi, grupos salientes seleccionados entre halógeno y grupo sulfonilo y grupos carbonilo y m es un número entero de 0 a 5,

10 X e Y independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo hidroxietilo, y

R' y R'' independientemente entre sí:

(a) representan un grupo seleccionado entre el grupo que comprende

(i) un grupo oximetilcarbonilo de fórmula (2)



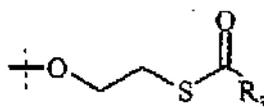
(2)

en la que

15 R₁ y R'₁ son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ y

R'₂ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado

(ii) un grupo tioetilcarbonilo de fórmula (3)



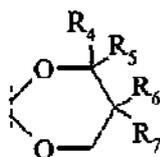
(3)

en la que

20 R₃ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado

(iii) una cadena lipófila seleccionada en el grupo que comprende, pero no se limita a, ésteres de hexadeciloxipilo (HDP), octadeciloxietilo, oleiloxipilo, y oleiloxietilo, o

(b) R' y R'' forman con el átomo del fosfato al que están unidos un grupo cicloalquilo de fórmula (4)

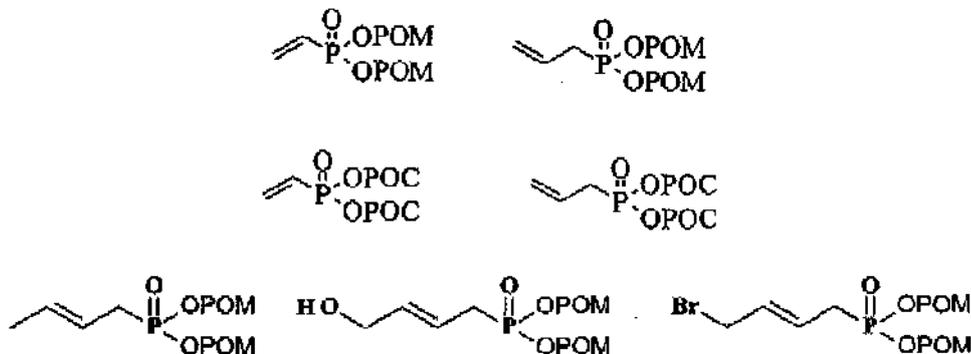


(4)

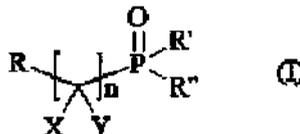
25 en la que R₄, R₅, R₆, y R₇ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₄, y R₇ representan independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₅ y R₆ forman conjuntamente un anillo aromático, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido,

por ejemplo, con un átomo de cloruro.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados entre el grupo que comprende:



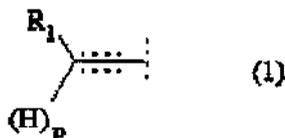
5 3. Procedimiento de fabricación de profármacos lipófilos que comprende la etapa de poner en contacto un fármaco D con un compuesto de fórmula (1):



en la que

R representa

(a) un grupo de fórmula (1)



10

en la que R₁ representa H, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo -(CH₂)_m-R₂ seleccionándose R₂ entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, OH, N₃, NH₂, grupos epoxi, grupos salientes seleccionados entre halógeno y grupo sulfonilo y grupos carbonilo y m es un número entero de 0 a 5,



15

representa un doble o un triple enlace, siendo p igual a 0 cuando



es un triple enlace e igual a 1 cuando



es un doble enlace o,

20

(b) R = R₂ seleccionándose R₂ entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, OH, N₃, NH₂, grupos epoxi y análogos, grupos salientes (sulfonatos, halógenos, etc.), grupos salientes implicados en una etapa de transmetalación catalizada por Pd(0), y grupos carbonilo,

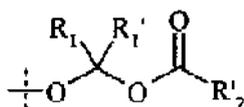
n es un número entero de 0 a 5,

X e Y independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo hidroximetilo, y

R' y R'' independientemente entre sí

5 (a) representan un grupo seleccionado entre el grupo que comprende

(i) un grupo oximetilcarbonilo de fórmula (2)



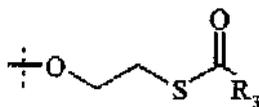
(2)

en la que

R₁ y R'₁ son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, y

10 R'₂ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado

(ii) un grupo tioetilcarbonilo de fórmula (3)



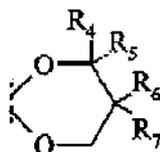
(3)

en la que

R₃ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado

15 (iii) una cadena lipófila seleccionada en el grupo que comprende, pero no se limita a, ésteres de hexadeciloxipropilo (HDP), octadeciloxietilo, oleiloxipropilo, y oleiloxietilo,

(b) R' y R'' forman con el átomo del fosfato al que están unidos un grupo cicloalquilo de fórmula (4)

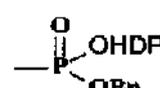
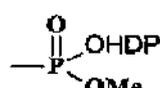
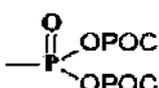
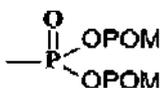


(4)

20 en la que R₄, R₅, R₆, y R₇ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₄, y R₇ representan independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₅ y R₆ forman conjuntamente un anillo aromático, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un átomo de cloruro.

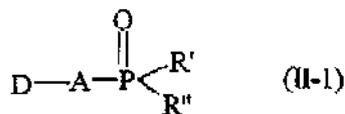
25 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 que es una reacción de metátesis de olefinas que comprende la etapa de poner en contacto al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 con un fármaco D que porta un grupo olefina.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 que comprende la etapa de poner en contacto al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 o un compuesto de fórmula:



con un fármaco D que porta un grupo saliente tal como halógeno, TfO o sulfona.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 de fabricación de un compuesto de fórmula (II-1)

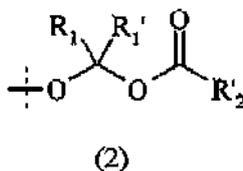


en la que

5 D es un fármaco que porta un grupo olefina,
A es un grupo alqueno C₁-C₆ que comprende uno o más dobles enlaces,
R' y R'' independientemente entre sí:

(a) representan un grupo seleccionado entre el grupo que comprende

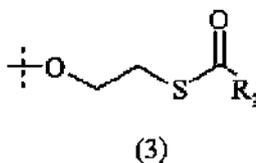
(i) un grupo oximetilcarbonilo de fórmula (2)



10 en la que

R₁ y R'₁ son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ y
R'₂ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado

(ii) un grupo tioetilcarbonilo de fórmula (3)

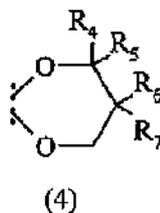


15 en la que

R₃ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado

(iii) una cadena lipófila seleccionada en el grupo que comprende, pero no se limita a, ésteres de hexadeciloxipropilo (HDP), octadeciloxietilo, oleiloxipropilo, y oleiloxietilo, o

(b) R' y R'' forman con el átomo del fosfato al que están unidos un grupo cicloalquilo de fórmula (4)

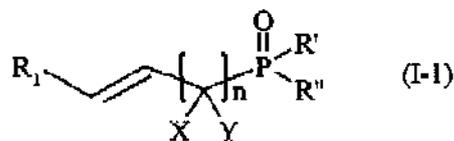


20 en la que R₄, R₅, R₆, y R₇ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₄, y R₇ representan independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo
o R₅ y R₆ forman conjuntamente un anillo aromático, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido,
por ejemplo, con un átomo de cloruro
25 que comprende las etapas de:

a. proporcionar un compuesto de fórmula (5):

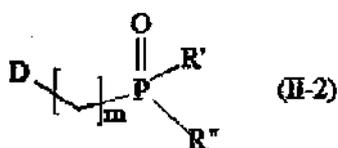


en la que A es un grupo alqueno C₁-C₆ que comprende uno o más dobles enlaces,
 b. hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con un compuesto de fórmula (I-1)



5 en la que R', R'', R₁, n, X e Y son como se definen en la reivindicación 1 para producir un compuesto de fórmula (II-1), y
 c. aislar el compuesto de fórmula (II-1).

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 para fabricar un compuesto de fórmula (II-2)

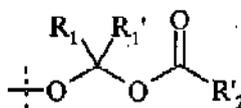


en la que

10 m = 0 o 1
 D es un fármaco,
 R' y R'' independientemente entre sí:

(a) representan un grupo seleccionado entre el grupo que comprende:

(i) un grupo oximetilcarbonilo de fórmula (2)



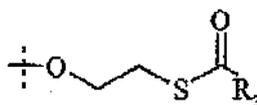
(2)

15

en la que

R₁ y R'₁ son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ y
 R'₂ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado

(ii) un grupo tioetilcarbonilo de fórmula (3)



(3)

20

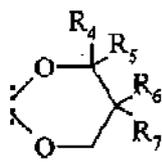
en la que

R₃ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado

(iii) una cadena lipófila seleccionada en el grupo que comprende, pero no se limita a, ésteres de hexadeciloxipropilo (HDP), octadeciloxietilo, oleiloxipropilo, y oleiloxietilo, o

25

(b) R' y R'' forman con el átomo del fosfato al que están unidos un grupo cicloalquilo de fórmula (4)



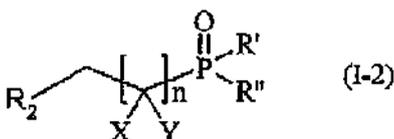
(4)

en la que R₄, R₅, R₆, y R₇ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₄, y R₇ representan independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₅ y R₆ forman conjuntamente un anillo aromático, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un átomo de cloruro que comprende las etapas de:

a. proporcionar un compuesto de fórmula (6)



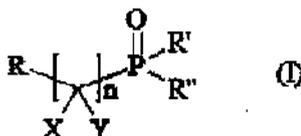
b. hacer reaccionar en una reacción de sustitución nucleófila el compuesto de fórmula (6) con un compuesto de formula (I-2)



en la que R', R'', R₂, n, X e Y son como se definen en la reivindicación 3 para producir un compuesto de fórmula (II-2) y

c. aislar el compuesto de fórmula (II-2).

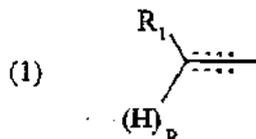
8. Uso de los compuestos de fórmula (I):



en la que

R representa

(a) un grupo de fórmula (1)



en la que R₁ representa H, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo -(CH₂)_m-R₂ seleccionándose R₂ entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, OH, N₃, NH₂, grupos epoxi, grupos salientes seleccionados entre halógeno y grupo sulfonilo y grupos carbonilo y m es un número entero de 0 a 5, representa un



doble o un triple enlace, siendo p igual a 0 cuando



es un triple enlace e igual a 1 cuando es un



doble enlace, o

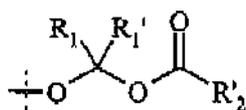
- 5 (b) $R = R_2$ seleccionándose R_2 entre el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, OH, N_3 , NH_2 , grupos epoxi y análogos, grupos salientes (sulfonatos, halógenos, etc.), grupos salientes implicados en una etapa de transmetalación catalizada por Pd(0), y grupos carbonilo,

n es un número entero de 0 a 5

- 10 X e Y independientemente entre sí representan hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un grupo hidroximetilo, y R' y R'' independientemente entre sí

(a) representan un grupo seleccionado entre el grupo que comprende

- (i) un grupo oximetilcarbonilo de fórmula (2)



(2)

- 15 en la que

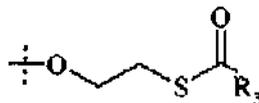
R_1 y R'_1 son independientemente entre sí hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 y

R'_2 es un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un grupo alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado

con la condición de que cuando R es cis-propenilo



- 20 n = 0 y R'_2 es metilo, entonces R_1 y R'_1 no son simultáneamente hidrógeno,
(ii) un grupo tioetilcarbonilo de fórmula (3)



(3)

en la que

R_3 es un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado

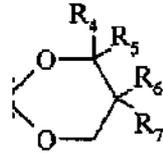
- 25 (iii) una cadena lipófila seleccionada en el grupo que comprende, pero no se limita a, ésteres de hexadeciloxipropilo (HDP), octadeciloxietilo, oleiloxipropilo, y oleiloxietilo,

con la condición de que cuando n = 0 entonces R no sea cis-propenilo



o

(b) R' y R'' forman con el átomo del fosfato al que están unidos un grupo cicloalquilo de fórmula (4)

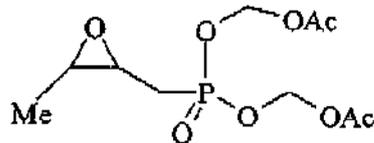
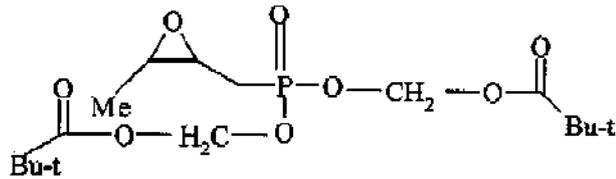
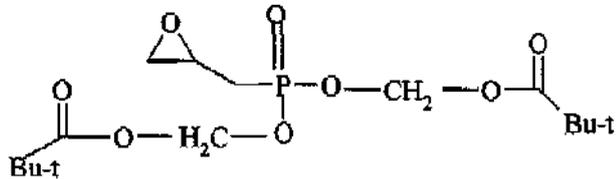


(4)

5

en la que R₄, R₅, R₆, y R₇ representan cada uno independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₄, y R₇ representan independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o arilo o R₅ y forman conjuntamente un anillo aromático, estando dicho anillo aromático opcionalmente sustituido, por ejemplo, con un átomo de cloruro.

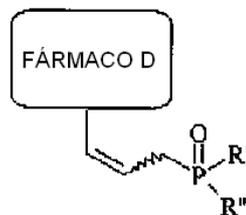
Incluyendo compuestos de fórmulas:



10

como compuestos intermedios en la síntesis de derivados de fosfonato útiles como profármacos.

9. Compuestos de fórmula:



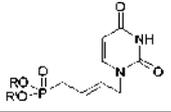
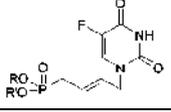
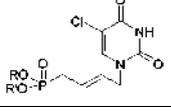
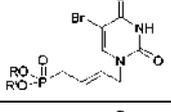
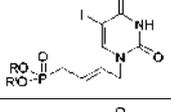
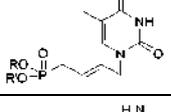
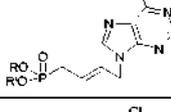
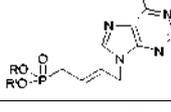
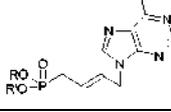
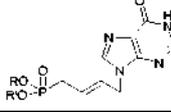
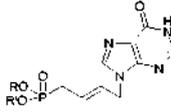
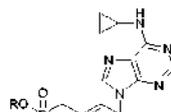
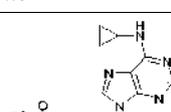
en la que

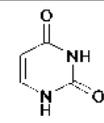
15

R' y R'' son como se definen en la reivindicación 1, y el fármaco D es un acilonucleótido,

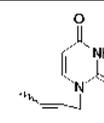
para su uso como fármacos.

FIGURA 1

Moléculas	c log D (pH = 7,4)				
	R = R' = H	R = R' = POM	R = R' = POC	R = POC ; R' = HDP	R = H ; R' = HDP
	-3,53	3,43	2,61	7,53	3,34
	-3,37	3,58	2,77	7,69	3,49
	-2,91	4,04	3,23	8,25	3,95
	-2,70	4,26	3,44	8,36	4,17
	-2,58	4,37	3,56	8,48	4,28
	-3,18	3,78	2,96	7,88	3,69
	-3,49	3,46			
	-2,48	4,48			
	-2,59	4,36			
	-4,21	2,74			
	-4,30	2,65			
	-2,72	4,24			
	-2,85	4,10			



c log D = -0,86



c log D = 0,49