

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 020**

51 Int. Cl.:

A61K 31/708 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
C07H 19/04 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/056 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2011 PCT/US2011/052217**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12040124**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2011 E 11827315 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2619215**

54 Título: **Nucleósidos azido y análogos nucleotídicos**

30 Prioridad:

22.09.2010 US 385441 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2019

73 Titular/es:

**ALIOS BIOPHARMA, INC. (100.0%)
 260 E. Grand Avenue, 2nd Floor
 South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**BEIGELMAN, LEONID;
 DEVAL, JEROME;
 SMITH, DAVID, BERNARD;
 WANG, GUANGYI y
 RAJWANSHI, VIVEK, KUMAR**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 701 020 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

Nucleósidos azido y análogos nucleotídicos

Antecedentes

Campo

- 5 La presente solicitud se refiere a los campos de química, bioquímica y medicina. Más particularmente, en la presente memoria se divulgan nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos, y métodos de síntesis de los mismos. En la presente memoria también se divulgan métodos de mejora y/o tratamiento de una infección vírica por paramixovirus y/u ortomixovirus con uno o más nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos.
- 10 La publicación internacional WO 2008/086042 se refiere a métodos de inhibición o prevención de infecciones de mamíferos por un virus del sarampión y un virus respiratorio sincitial.
- El documento EP 0457326 se refiere a compuestos nucleosídicos antivíricos.
- La publicación internacional WO 2009/067409 se refiere a compuestos para el tratamiento de infecciones víricas, tales como infecciones por VIH, VHC y VEH.
- 15 La publicación internacional WO 2007/020193 se refiere a compuestos nucleosídicos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la hepatitis C.

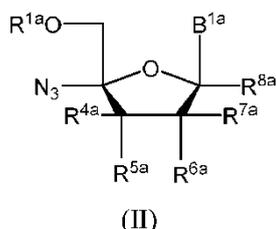
MCGUIGAN, C. *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19, 3122-3124 se refiere a proteínas de fosforamidato antivíricas derivadas de 4'-azidoinosina.

Descripción

- 20 Las infecciones víricas respiratorias, incluyendo infecciones víricas de las vías respiratorias altas y bajas, infectan y son la causa principal de muerte de millones de personas cada año. Las infecciones víricas de las vías respiratorias altas implican la nariz, los senos paranasales, la faringe y/o la laringe. Las infecciones víricas de las vías respiratorias bajas implican el sistema respiratorio por debajo de las cuerdas vocales, incluyendo la tráquea, los bronquios primarios y los pulmones.
- 25 Los análogos nucleosídicos son una clase de compuestos que han demostrado ejercer actividad antivírica *in vitro* e *in vivo* y, por tanto, se han sometido a investigación generalizada para el tratamiento de infecciones víricas. Los análogos nucleosídicos habitualmente son compuestos terapéuticamente inactivos que se convierten por parte del hospedante o por enzimas víricas en sus antimetabolitos activos respectivos que, a su vez, pueden inhibir las polimerasas implicadas en la proliferación vírica o celular. La activación se produce mediante una diversidad de mecanismos, tales como la adición de uno o más grupos fosfato y, o en combinación con, otros procesos metabólicos.
- 30

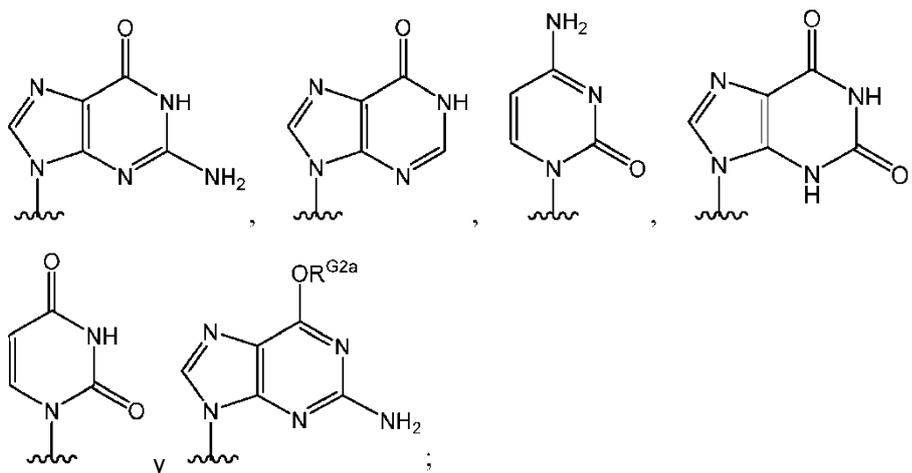
Sumario

- 35 La presente invención se define en las reivindicaciones anejas. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en mejorar o tratar una infección vírica seleccionada de una infección humana por virus respiratorio sincitial y una infección por virus de la gripe, en el que el compuesto de fórmula (II) tiene la estructura:



en la que:

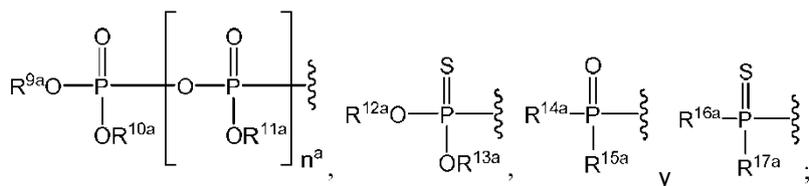
- 40 B^{1a} se selecciona del grupo que consiste en:



en el que:

R^{G2a} es un alquilo C₁₋₆ sin sustituir;

5 R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



n^a es 0, 1 o 2;

R^{4a} es hidrógeno o hidroxilo;

R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxilo;

10 R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y -O-alquilo C₁₋₆;

R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir e hidroxilo;

R^{8a} es hidrógeno o metilo;

R^{9a} y R^{12a} independientemente están ausentes o son hidrógeno;

R^{10a} está ausente o es hidrógeno;

15 cada R^{11a} independientemente está ausente o es hidrógeno;

R^{13a} está ausente o es hidrógeno; y

20 R^{14a} se selecciona del grupo que consiste en un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^{15a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

25 R^{14a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R^{15a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

R^{14a} es O⁻, hidroxilo o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R^{15a} y R^{5a} juntos son O;

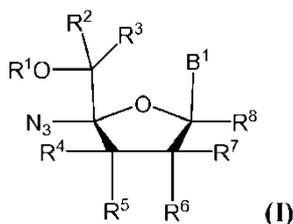
30 R^{16a} se selecciona del grupo que consiste en un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^{17a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

5 R^{16a} es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R^{17a} es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

R^{16a} es O^- , hidroxilo o un -O-alquilo C_{1-6} sin sustituir, y R^{17a} y R^{5a} juntos son O; y

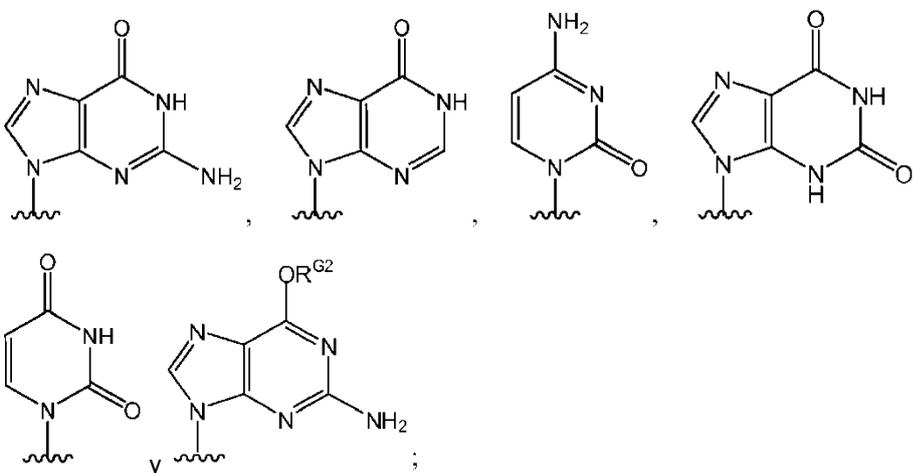
10 cuando un grupo se describe como "opcionalmente sustituido", el grupo indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individualmente e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclico)alquilo, hidroxialcoxi, arilo, acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

15 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

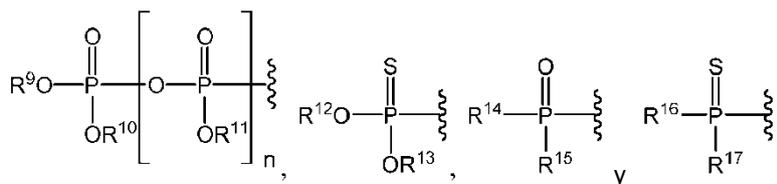


en la que:

20 B^1 se selecciona del grupo que consiste en:



R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



25 n es 0, 1 o 2;

R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o hidroxilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxilo;

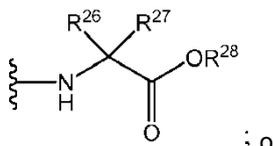
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y -O-alquilo C₁₋₆;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir e hidroxilo;

R⁸ es hidrógeno o metilo;

5 R⁹, R¹⁰, cada R¹¹, R¹² y R¹³ independientemente están ausentes o son hidrógeno;

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R¹⁵ es



10 R¹⁴ es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R¹⁵ es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

R¹⁴ es O⁻, hidroxilo o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R¹⁵ y R⁵ juntos son O;

15 R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R¹⁷ es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

20 R¹⁶ es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R¹⁷ es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

R¹⁶ es O⁻, hidroxilo o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R¹⁷ y R⁵ juntos son O;

25 R²⁶ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ sin sustituir;

R²⁷ es hidrógeno; y

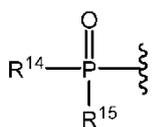
R²⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido y CF₃;

R^{G2a} es un alquilo C₁₋₆ sin sustituir;

30 cuando un grupo se describe como "opcionalmente sustituido", el grupo indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heterocíclico)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, arilo, acilo, mercapto, alquilo, alquilo, ciano, halógeno, tiocarbonylo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, C-carboxilo protegido, O-carboxilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido;

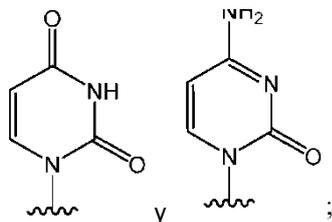
con la condición de que cuando R², R³, R⁴, y R⁸ son todos hidrógeno, R¹ no puede ser hidrógeno;

con la condición de que cuando R¹ es

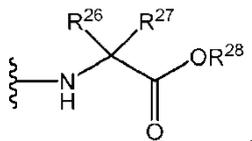


40 R⁵ es OH, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidrógeno e hidroxilo, R⁷ se selecciona del grupo que

consiste en halógeno, hidrógeno, metilo e hidroxilo, B¹ se selecciona del grupo que consiste en

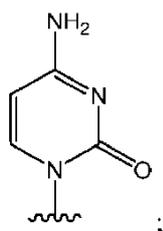


R¹⁴ es un -O-arilo opcionalmente sustituido, entonces R¹⁵ no puede ser

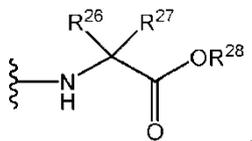


- 5 en el que R²⁶ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ sin sustituir; R²⁷ es hidrógeno; y R²⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ sin sustituir y bencilo sin sustituir; y

con la condición de que cuando B¹ es



y R¹⁴ es un -O-arilo opcionalmente sustituido, entonces R¹⁵ no puede ser



10

en el que R²⁶ es hidrógeno; R²⁷ es hidrógeno; y R²⁸ es un bencilo opcionalmente sustituido.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

- 15 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, para su uso en inhibir la replicación de un virus seleccionado de virus respiratorio sincitial humano y un virus de la gripe; en el que preferiblemente el virus de la gripe es virus de la gripe A, B y/o C.

- 20 La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, para su uso en mejorar o tratar una infección vírica seleccionada de infección humana por virus respiratorio sincitial y una infección por el virus de la gripe; en el que preferiblemente la infección por virus de la gripe es infección por virus de la gripe A, B y/o C.

- 25 En la presente memoria también se divulgan métodos de mejora y/o tratamiento de una infección vírica por paramixovirus, que pueden incluir administrar a un sujeto que padece la infección vírica por paramixovirus una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En la presente memoria también se describe el uso de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus. En la presente memoria también se describen compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden usarse para mejorar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus. En la presente memoria también se divulgan métodos de mejora y/o tratamiento de una infección vírica por paramixovirus, que

- 5 pueden incluir poner en contacto una célula infectada con la infección vírica por paramixovirus con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En la presente memoria también se divulgan métodos de inhibición de la replicación de un paramixovirus, que pueden incluir poner en contacto una infección celular con el paramixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la infección vírica por paramixovirus puede ser una infección por virus respiratorio sincitial.
- 10 En la presente memoria también se divulgan métodos de mejora y/o tratamiento de una infección vírica por ortomixovirus, que pueden incluir administrar a un sujeto que padece la infección vírica por ortomixovirus una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En la presente memoria también se describe el uso de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección vírica por ortomixovirus. En la presente memoria también se describen compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden usarse para mejorar y/o tratar una infección vírica por ortomixovirus. En la presente memoria también se divulgan métodos de mejora y/o tratamiento de una infección vírica por ortomixovirus, que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con la infección vírica por ortomixovirus con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En la presente memoria también se divulgan métodos de inhibición de la replicación de un ortomixovirus, que pueden incluir poner en contacto una infección celular con el ortomixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la infección vírica por ortomixovirus puede ser una infección por virus de la gripe (tal como gripe A, B y/o C).
- 30 En la presente memoria también se divulgan métodos de mejora y/o tratamiento de una infección vírica por paramixovirus y/o una infección vírica por ortomixovirus, que pueden incluir administrar a un sujeto que padece la infección vírica una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, uno o más compuestos de las fórmulas (I) y/o (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria, en combinación con uno o más agentes descrito en la presente memoria. En la presente memoria también se divulgan métodos de mejora y/o tratamiento de una infección vírica por paramixovirus y/o una infección vírica por ortomixovirus, que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con la infección vírica con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente memoria, en combinación con uno o más agentes descritos en la presente memoria.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra agentes de ejemplo contra VRS.

Descripción detallada

- 45 El virus respiratorio sincitial (VRS) humano es un miembro de la familia *Parayxoviridae*. El VRS es un virus de ARN monocatenario. El VRS puede causar infecciones respiratorias, y puede estar asociado con bronquiolitis y neumonía.

- 50 El VRS se transmite de una persona a otra mediante contacto directo o cercano con gotas de la respiración o fómites contaminados. Los síntomas de una infección por VRS incluyen tos, estornudos, rinorrea, fiebre, disminución del apetito y sibilancias. El VRS es la causa más común de bronquiolitis y neumonía en niños menores de un año de edad en todo el mundo, y puede ser la causa de traqueobronquitis en niños mayores y adultos. En los Estados Unidos, entre 75 000 y 125 000 lactantes se hospitalizan cada año con VRS. Entre los adultos mayores de 65 años de edad, se han estimado 14 000 muertes y 177 000 hospitalizaciones atribuidas al VRS.

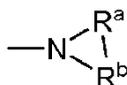
- 55 Las opciones de tratamiento para las personas infectadas con VRS actualmente son limitadas. Los antibióticos, habitualmente prescritos para tratar infecciones bacterianas, y la medicación sin receta no son eficaces en el tratamiento del VRS y únicamente pueden ayudar a aliviar algunos de los síntomas. En los casos graves, puede prescribirse un broncodilatador nebulizado, tal como albuterol, para aliviar algunos de los síntomas, tales como sibilancias. Se han aprobado RespiGram® (IGIV-VRS, MedImmune, aprobado para niños de alto riesgo menores de 24 meses de edad), Synagis® (palivizumab, MedImmune, aprobado para niños de alto riesgo menores de 24 meses de edad) y Virzole® (ribavirina en aerosol, ICN pharmaceuticals) para el tratamiento de VRS.

La gripe es un virus de ARN monocatenario y un miembro de la familia *Orthomyxoviridae*. Actualmente hay tres especies de gripe; gripe A, gripe B y gripe C. La gripe A se ha clasificado además basándose en las proteínas de la superficie del virus en hemaglutinina (H o HA) y neuraminidasa (N). Hay aproximadamente 16 antígenos H (H1 a H16) y 9 antígenos N (N1 a N9). La gripe A incluye varios subtipos, incluyendo H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H9N2, H10N7. Como con el VRS, los virus de la gripe pueden transmitirse de una persona a otra mediante contacto directo con secreciones infectadas y/o superficies u objetos contaminados. Las complicaciones de una infección por virus de la gripe incluyen neumonía, bronquitis, deshidratación e infecciones en los senos paranasales y los oídos. Las medicaciones actualmente aprobadas por la FDA contra una infección por gripe incluyen amantadina, rimantadina, Relenza® (zanamivir, GlaxoSmithKline) y Tamiflu® (oseltamivir, Genentech).

Definiciones

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el comprendido habitualmente por un experto en la materia. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones mencionadas en la presente memoria se incorporan por referencia en su totalidad salvo que se indique lo contrario. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en la presente memoria, los de esta sección prevalecerán salvo que se indique lo contrario.

Tal como se usa en la presente memoria, cualquier grupo o grupos "R" tal como, sin limitación, R*, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, R^{11a}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14a}, R^{15a}, R^{16a}, R^{17a}, R^{18a}, R^{19a}, R^{20a}, R^{21a}, R^{22a}, R^{23a}, R^{24a}, R^{25a}, R^{26a}, R^{27a}, R^{28a}, R^{29a}, R^{30a}, R^{31a}, R^a, R^b, R^A, R^B y R^C representa sustituyentes que pueden estar unidos al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o sin sustituir. Si se describen dos grupos "R" como "tomados juntos" los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si R^{1a} y R^{1b} de un grupo NR^{1a}R^{1b} se indican "tomados juntos," significa que están unidos covalentemente entre sí para formar un anillo:



Siempre que se describe un grupo "opcionalmente sustituido", ese grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Asimismo, cuando se describe un grupo "sin sustituir o sustituido", si está sustituido, el sustituyente o sustituyentes pueden seleccionarse de uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, se entiende que el grupo "opcionalmente sustituido" o "sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclicil)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido, y derivados protegidos de los mismos.

Tal como se usa en la presente memoria, "C_a a C_b" en que "a" y "b" son números entero, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alqueno o alquino, o el número de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo o heteroalíclicilo. Es decir, el alquilo, alqueno, alquino, anillo del cicloalquilo, anillo del cicloalqueno, anillo del cicloalquino, anillo del arilo, anillo del heteroarilo o anillo del heteroalíclicilo puede contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Por tanto, por ejemplo, un grupo "alquilo C₁ a C₄" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-. Si no se indican "a" y "b" con respecto a un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo o heteroalíclicilo, se tiene que asumir el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

Tal como se usa en la presente memoria, "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarbonado completamente saturado (sin dobles o triples enlaces). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparece en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "de 1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la existencia del término "alquilo" donde no se indica ningún intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede denominarse "alquilo C₁-C₄" o denominaciones similares. A modo ejemplo únicamente, "alquilo C₁-C₄" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Tal como se usa en la presente memoria, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más dobles enlaces. Un grupo alquenilo puede estar sin sustituir o sustituido.

5 Tal como se usa en la presente memoria, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más triples enlaces. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido.

10 Tal como se usa en la presente memoria, "cicloalquilo" se refiere a un sistema cíclico de hidrocarburo mono- o multicíclico completamente saturado (sin dobles o triples enlaces). Cuando está compuesto de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos junto de forma condensada. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 10 átomos en el anillo o los anillos o de 3 a 8 átomos en el anillo o los anillos. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

15 Tal como se usa en la presente memoria, "cicloalquenilo" se refiere a un sistema cíclico de hidrocarburo mono- o multicíclico que contiene uno o más dobles enlaces en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizado por todos los anillos (de lo contrario el grupo sería "arilo," como se define en la presente memoria). Cuando está compuesto de dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados juntos de manera condensada. Un grupo cicloalquenilo puede estar sin sustituir o sustituido.

20 Tal como se usa en la presente memoria, "cicloalquinilo" se refiere a un sistema cíclico de hidrocarburo mono- o multicíclico que contiene uno o más triples enlaces en al menos un anillo. Si hay más de un triple enlace, los triples enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizado por todos los anillos. Cuando está compuesto de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos juntos de manera condensada. Un grupo cicloalquinilo puede estar sin sustituir o sustituido.

25 Tal como se usa en la presente memoria, "arilo" se refiere a un sistema cíclico aromático carbocíclico (todo de carbono) monocíclico o multicíclico (incluyendo sistemas cíclicos condensados donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi completamente deslocalizado por todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo arilo C₆-C₁₀ o un grupo arilo C₆. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, aunque sin limitación, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir.

30 Tal como se usa en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a un sistema cíclico aromático monocíclico o multicíclico (un sistema cíclico con sistema de electrones pi completamente deslocalizado) que contiene uno o más heteroátomos, es decir, un elemento diferente de carbono, incluyendo aunque sin limitación, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el anillo o los anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el anillo o los anillos, de 5 a 10 átomos en el anillo o los anillos o de 5 a 6 átomos en el anillo o los anillos. Además, el término "heteroarilo" incluye sistemas cíclicos condensados donde dos anillos, tal como al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, o al menos dos anillos heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir.

45 Tal como se usa en la presente memoria, "heterociclilo" o "heteroalíciclilo" se refiere a sistemas cíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros en el anillo, en el que los átomos de carbono junto con de 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema cíclico. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera, sin embargo, que no se produce un sistema de electrones pi completamente deslocalizado por todos los anillos. El heteroátomo o los heteroátomos son un elemento diferente de carbono incluyendo, aunque sin limitación, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener además una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, para hacer que la definición incluya sistemas oxo y sistema tio tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando está compuesto de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos juntos de manera condensada. Además, cualquier nitrógeno en un heteroalíciclilo puede estar cuaternizado. Los grupos heterociclilo o heteroalíciclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos. Los ejemplos de dichos grupos "heterociclilo" o "heteroalíciclilo" incluyen, aunque sin limitación, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 55 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiino, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, N-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, 60 tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, sulfona de tiamorfolina y sus análogos benzocondensados

(por ejemplo, bencimidazolidinona, tetrahydroquinolina, 3,4-metilenodioxifenilo).

5 Tal como se usa en la presente memoria, "aralquilo" y "aril(alquilo)" se refieren a un grupo arilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y arilo de un aralquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

10 Tal como se usa en la presente memoria, "heteroaralquilo" y "heteroaril(alquilo)" se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y heteroarilo de heteroaralquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo e imidazolilalquilo, y sus análogos benzocondensados.

15 Un "(heteroalícilil)alquilo" y "(heterocicilil)alquilo" se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalíclico conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y el heterocicilo de un (heteroalícilil)alquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo, (piperidin-4-il)etilo, (piperidin-4-il)propilo, (tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metilo y (1,3-tiazinan-4-il)metilo.

20 Los "grupos alquileo inferior" son grupos de anclaje $-CH_2-$ de cadena lineal, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares mediante sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Un grupo alquileo inferior puede sustituirse reemplazando uno o más hidrógenos del grupo alquileo inferior con uno o más sustituyentes enumerados en la definición de "sustituido".

Tal como se usa en la presente memoria, "alcoxi" se refiere a la fórmula $-OR$, en la que R es un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo o un cicloalquinilo definido anteriormente. Una lista no limitante de alcoxi es metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o sin sustituir.

25 Tal como se usa en la presente memoria, "acilo" se refiere a un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o sin sustituir.

30 Tal como se usa en la presente memoria, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxilo. Los grupos hidroxialquilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede estar sustituido o sin sustituir.

35 Tal como se usa en la presente memoria, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (por ejemplo, monohaloalquilo, dihaloalquilo y trihaloalquilo). Dichos grupos incluyen, aunque sin limitación, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluorometilo, 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Tal como se usa en la presente memoria, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (por ejemplo, monohaloalcoxi, dihaloalcoxi y trihaloalcoxi). Dichos grupos incluyen, aunque sin limitación, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 1-cloro-2-fluorometoxi, 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o sin sustituir.

40 Tal como se usa en la presente memoria, "ariloxi" y "ariltio" se refieren a $RO-$ y $RS-$, en que R es un arilo, tal como, aunque sin limitación, fenilo. Tanto un ariloxi como un ariltio puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo $-SR$ en que R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalícililo, aralquilo o (heteroalícilil)alquilo. Un sulfenilo puede estar sustituido o sin sustituir.

45 Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo $-S(=O)-R$ en que R puede ser igual a como se define con respecto a sulfenilo. Un sulfinilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo SO_2R en que R puede ser igual a como se define con respecto a sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o sin sustituir.

50 Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $RC(=O)O-$ en que R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalícililo, aralquilo o (heteroalícilil)alquilo, como se define en la presente memoria. Un O-carboxi puede estar sustituido o sin sustituir.

Las expresiones "éster" y "C-carboxi" se refiere a un grupo $-C(=O)OR$ en que R puede ser igual a como se define con respecto a O-carboxi. Un éster y C-carboxi pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo " $-C(=S)R$ " en que R puede ser igual a como se define con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo " X_3CSO_2- " en el que X es un halógeno.

5 Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo " $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ " en el que X es un halógeno y R_A hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo o (heteroalíclicil)alquilo.

El término "amino", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-NH_2$.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "hidroxi" se refiere a un grupo $-OH$.

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

10 El término "azido", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-N_3$.

Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo $-NCO$.

Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo $-CNS$.

Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo $-NCS$.

Un grupo "mercapto" se refiere a un grupo $-SH$.

15 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $C=O$.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo " $-SO_2N(R_A R_B)$ " en que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo o (heteroalíclicil)alquilo. Un S-sulfonamido puede estar sustituido o sin sustituir.

20 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo " $RSO_2N(R_A)-$ " en que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo o (heteroalíclicil)alquilo. Un N-sulfonamido puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=O)N(R_A R_B)$ " en que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo o (heteroalíclicil)alquilo. Un O-carbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.

25 Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo " $ROC(=O)N(R_A)-$ " en que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo o (heteroalíclicil)alquilo. Un N-carbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.

30 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=S)N(R_A R_B)$ " en que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo o (heteroalíclicil)alquilo. Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $ROC(=S)N(R_A)-$ " en que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo o (heteroalíclicil)alquilo. Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.

35 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo " $-C(=O)N(R_A R_B)$ " en que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo o (heteroalíclicil)alquilo. Un C-amido puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo " $RC(=O)N(R_A)-$ " en que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo o (heteroalíclicil)alquilo. Un N-amido puede estar sustituido o sin sustituir.

40 La expresión "átomo de halógeno" o "halógeno", tal como se usa en la presente memoria, significa uno cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

45 Cuando no se especifican los números de sustituyentes (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo "haloalquilo" pueden incluir uno o más halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, "alcoxilfenilo C_1-C_3 " puede incluir uno o más de los grupos alcoxi iguales o diferentes que contienen uno, dos o tres átomos.

Tal como se usa en la presente memoria, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácido y otros compuestos son, salvo que se indique otra cosa, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o la

Comisión IUPAC-IUB sobre Nomenclatura Bioquímica (véase, Biochem. 11:942-944 (1972)).

5 El término "nucleósido" se usa en la presente memoria en el sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, y se refiere a un compuesto que está compuesto de un resto de pentosa opcionalmente sustituido o resto de pentosa modificado unido a una base heterocíclica o tautómero de la misma mediante un enlace N-glucosídico, tal como unido mediante la posición 9 de una base de purina o la posición 1 de una base de pirimidina. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, un ribonucleósido que comprende un resto de ribosa y un desoxirribonucleósido que comprende un resto de desoxirribosa. Un resto de pentosa modificado es un resto de pentosa en que se ha reemplazado un átomo de oxígeno con un carbono y/o un carbono se ha reemplazado con un átomo de azufre o de oxígeno. Un "nucleósido" es un monómero que puede tener una base y/o resto de azúcar sustituidos. Además, un nucleósido puede incorporarse en polímeros y oligómeros de ADN y/o ARN más grandes. En algunos casos, el nucleósido puede ser un fármaco de análogo nucleosídico.

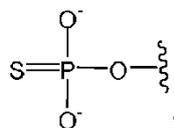
El término "nucleótido" se usa en la presente memoria en el sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, y se refiere a un nucleósido que tiene un éster de fosfato unido al resto de pentosa, por ejemplo, en la posición 5'.

15 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "base heterocíclica" se refiere a un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede unirse a un resto de pentosa opcionalmente sustituido o resto de pentosa modificado. En algunas realizaciones, la base heterocíclica puede seleccionarse de una base de purina opcionalmente sustituida, una base de pirimidina opcionalmente sustituida y una base de triazol opcionalmente sustituida (por ejemplo, a 1,2,4-triazol). La expresión "base de purina" se usa en la presente memoria en el sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, e incluye sus tautómeros. Asimismo, la expresión "base de pirimidina" se usa en la presente memoria en el sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, e incluye sus tautómeros. Una lista no limitante de bases de purina opcionalmente sustituidas incluye purina, adenina, guanina, hipoxantina, xantina, aloxantina, 7-alkilguanina (por ejemplo, 7-metilguanina), teobromo, cafeína, ácido úrico e isoguanina. Los ejemplos de bases de pirimidina incluyen, aunque sin limitación, citosina, timina, uracilo, 5,6-dihidrouracilo y 5-alkilcitosina (por ejemplo, 5-metilcitosina). Un ejemplo de una base de triazol opcionalmente sustituida es 1,2,4-triazol-3-carboxamida. Otros ejemplos no limitantes de bases heterocíclicas incluyen diaminopurina, 8-oxo-N⁶-alkiladenina (por ejemplo, 8-oxo-N⁶-metiladenina), 7-desazaxantina, 7-desazaguanina, 7-desazaadenina, N⁴,N⁴-etanocitosina, N⁶,N⁶-etano-2,6-diaminopurina, 5-halouracilo (por ejemplo, 5-fluorouracilo y 5-bromouracilo), seudoisocitosina, isocitosina, isoguanina y otras bases heterocíclicas descritas en las patentes de Estados Unidos n.º 5 432 272 y 7 125 855, que se incorporan en la presente memoria por referencia con el único fin de divulgar bases heterocíclicas adicionales. En algunas realizaciones, una base heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con una amina o uno o más grupos protectores enol.

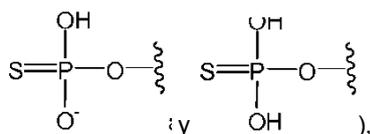
La expresión "aminoácido N-ligado" se refiere a un aminoácido que está unido al resto indicado mediante un grupo amino de la cadena principal o grupo amino monosustituido. Cuando el aminoácido está unido en un aminoácido N-ligado, uno de los hidrógenos que forman parte del grupo amino de la cadena principal o grupo amino monosustituido no está presente y el aminoácido está unido mediante el nitrógeno. Tal como se usa en la presente memoria, el término "aminoácido" se refiere a cualquier aminoácido (tanto aminoácidos convencionales como no convencionales) incluyendo, aunque sin limitación, α-aminoácidos, β-aminoácidos, γ-aminoácidos y δ-aminoácidos. Los ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, aunque sin limitación, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, aunque sin limitación, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. Los aminoácidos N-ligados pueden estar sustituidos o sin sustituir.

45 La expresión "derivado de éster de aminoácido N-ligado" se refiere a un aminoácido en que un grupo ácido carboxílico de la cadena principal se ha convertido en un grupo éster. En algunas realizaciones, el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alkil-O-C(=O)-, cicloalkil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alkil)-O-C(=O)-. Una lista no limitante de grupos éster incluye, metil-O-C(=O)-, etil-O-C(=O)-, n-propil-O-C(=O)-, isopropil-O-C(=O)-, n-butil-O-C(=O)-, isobutil-O-C(=O)-, terc-butil-O-C(=O)-, neopentil-O-C(=O)-, ciclopropil-O-C(=O)-, ciclobutil-O-C(=O)-, ciclopropil-O-C(=O)-, ciclohexil-O-C(=O)-, fenil-O-C(=O)- y bencil-O-C(=O)-. Los derivados de éster de aminoácido N-ligado pueden estar sustituidos o sin sustituir.

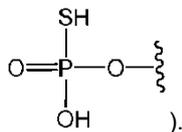
Los términos "fosforotioato" y "fosfotioato" se refieren a un compuesto de fórmula general



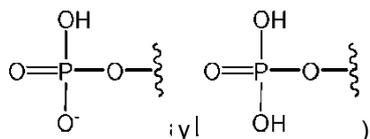
sus formas protonadas (por ejemplo,



y sus tautómeros (tales como



5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "fosfato" se usa en el sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, e incluye sus formas protonadas (por ejemplo



Tal como se usa en la presente memoria, los términos "monofosfato", "difosfato" y "trifosfato" se usan en el sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, e incluyen formas protonadas.

10 Las expresiones "grupo protector" y "grupos protectores", tal como se usan en la presente memoria, se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se añade a una molécula para evitar que los grupos existentes en la molécula experimenten reacciones químicas indeseadas. Se describen ejemplos de restos de grupos protectores en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a Ed. John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, que se incorporan ambos por la presente por referencia con el único fin de divulgar grupos protectores adecuados. El resto de grupo protector puede elegirse de tal manera que sean estables a determinadas condiciones de reacción y se retiren fácilmente en una fase conveniente usando metodología conocida de la técnica. Una lista no limitante de grupos protectores incluye bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcoxicarbonilos (por ejemplo, t-butoxicarbonilo (BOC), acetilo o isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcoxicarbonilos (por ejemplo, benciloxicarbonilo); éter metílico sustituido (por ejemplo, éter metoximetílico); éter etílico sustituido; un éter bencilico sustituido; éter tetrahidropiranílico; sililos (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tri-*iso*-propilsililoximetilo, [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo o t-butildifenilsililo); ésteres (por ejemplo, éster de benzoato); carbonatos (por ejemplo, metoximetilcarbonato); sulfonatos (por ejemplo, tosilato o mesilato); cetal acíclico (por ejemplo, dimetil acetal); cetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos y los descritos en la presente memoria); acetal acíclico; acetal cíclico (por ejemplo, los descritos en la presente memoria); hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; ditiocetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-ditiano o 1,3-ditolano); ortoésteres (por ejemplo, los descritos en la presente memoria) y grupos triarilmetilo (por ejemplo, tritilo; monometoxitritilo (MMTr); 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr); 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr); y los descritos en la presente memoria).

30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido halhídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácido carboxílico alifático o aromático o ácido sulfónico, por ejemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o una de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o una de magnesio, una sal de bases orgánicas tal como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina C₁-C₇, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

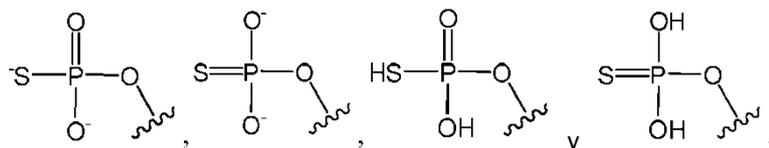
45 Los términos y expresiones usados en esta solicitud, y variaciones de los mismos, especialmente en las reivindicaciones anejas, salvo que se indique expresamente de otro modo, deben interpretarse como indefinidas en lugar de limitantes. Como ejemplos de lo anterior, el término "incluyendo" debe leerse con el significado de "incluyendo, sin limitación", "incluyendo, aunque sin limitación" o similares; el término "comprendiendo", tal como se usa en la presente memoria, es sinónimo de "incluyendo", "conteniendo" o "caracterizado por" y e incluso o indefinido y no excluye elementos o etapas de método no indicados adicionales; el término "teniendo" debe interpretarse como "teniendo al menos"; el término "incluye" debe interpretarse como "incluye, aunque sin limitación"; el término "ejemplo" se usa para proporcionar casos ejemplares del artículo en discusión, no una lista

exhaustiva o limitante del mismo; y no debe entenderse que el uso de términos como "preferiblemente", "preferido", "deseado" o "deseable", y palabras de significado similar implica que determinadas características son críticas, esenciales o incluso importantes para la estructura o función de la invención, sino en su lugar como simplemente destinadas a resaltar características alternativas o adicionales pueden utilizarse o no en una realización particular de la invención. Además, el término "comprendiendo" debe interpretarse como sinónimo de las expresiones "teniendo al menos" o "incluyendo al menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "comprendiendo" significa que el proceso incluye al menos las etapas indicadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, el término "comprendiendo" significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye al menos las características o componentes indicado, pero también puede incluir características o componentes adicionales. Asimismo, un grupo de artículos unidos con la conjunción "y" no debe leerse con el requisito de que todos y cada uno de esos artículos están presentes en la agrupación, sino que en su lugar debe leerse como "y/o" salvo que se indique expresamente lo contrario. Asimismo, un grupo de artículos unido con la conjunción "o" no debe leerse con el requisito de exclusividad mutua dentro de ese grupo, sino que en su lugar debe leerse como "y/o" salvo que se indique expresamente lo contrario.

Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en la presente memoria, los expertos en la materia pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea apropiado al contexto y/o aplicación. Las diversas permutaciones de singular/plural pueden exponerse expresamente en la presente memoria por motivos de claridad. El artículo indefinido "uno" o "una" no excluye una pluralidad. Un único procesador u otra unidad puede cumplir las funciones de varios artículos indicados en las reivindicaciones. El simple hecho de que se indiquen determinadas medidas en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que una combinación de estas medidas no pueda usarse para sacar provecho. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitante del alcance.

Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente memoria que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estequiometría absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Por tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser enantioméricamente puros, estar enantioméricamente enriquecidos, ser una mezcla racémica, ser diastereoméricamente puros, estar diastereoméricamente enriquecidos o ser una mezcla estereoisomérica. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente memoria que tenga uno o más dobles enlaces que generan isómeros geométricos que puedan definirse como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z una mezcla de los mismos.

Asimismo, se entiende que, en cualquier compuesto descrito, también se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas. Por ejemplo, se pretende que todos los tautómeros de un grupo fosfato y uno fosforotioato estén incluidos. Los ejemplos de tautómeros de un fosforotioato incluyen los siguientes:



Además, se pretende que todos los tautómeros de bases heterocíclicas conocidos en la técnica estén incluidos, incluyendo los tautómeros de bases de purina y bases de pirimidina naturales y no naturales.

Debe apreciarse que cuando los compuestos divulgados en la presente memoria tienen valencias insatisfechas, entonces las valencias tienen que satisfacerse con hidrógenos o isótopos de los mismos, por ejemplo, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

Se entiende que los compuestos descritos en la presente memoria pueden marcarse de forma isotópica. La sustitución con isótopos tales como deuterio, puede producir determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Cada elemento químico representado en una estructura de compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura de compuesto, un átomo de hidrógeno puede divulgarse explícitamente o entenderse presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno incluyendo, aunque sin limitación, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por tanto, una referencia en la presente memoria a un compuesto abarca todas las posibles formas isotópicas salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

Se entiende que los métodos y combinaciones descritos en la presente memoria incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes disposiciones de compactación cristalina de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no

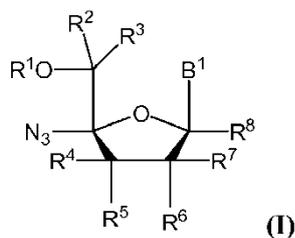
estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente se agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria.

5

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo está abarcado dentro de las realizaciones.

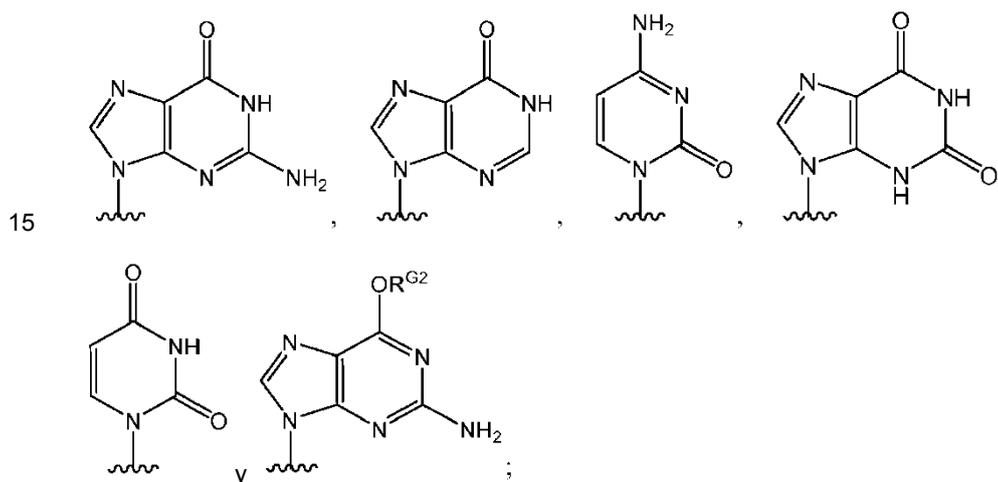
Compuestos

10 Algunas realizaciones divulgadas en la presente memoria se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

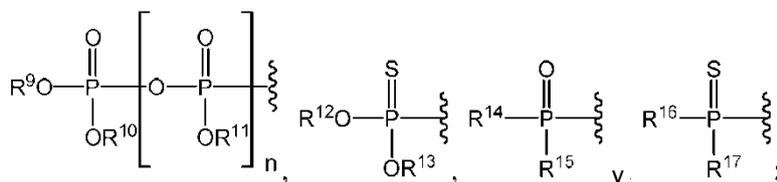


en la que:

B¹ se selecciona del grupo que consiste en:



R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



n es 0, 1 o 2;

20 R² y R³ son cada uno hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o hidroxilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxilo;

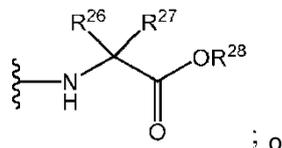
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y -O-alquilo C₁₋₆;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir e hidroxilo;

R⁸ es hidrógeno o metilo;

R⁹, R¹⁰, cada R¹¹, R¹² y R¹³ independientemente están ausentes o son hidrógeno;

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R¹⁵ es



10 R¹⁴ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R¹⁵ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

R¹⁴ es O⁻, hidroxi o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R¹⁵ y R⁵ juntos son O;

15 R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R¹⁷ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

20 R¹⁶ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R¹⁷ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

R¹⁶ es O⁻, hidroxi o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R¹⁷ y R⁵ juntos son O;

R²⁶ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ sin sustituir;

R²⁷ es hidrógeno; y

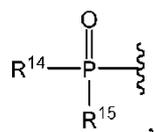
25 R²⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido y CF₃;

R^{G2a} es un alquilo C₁₋₆ sin sustituir;

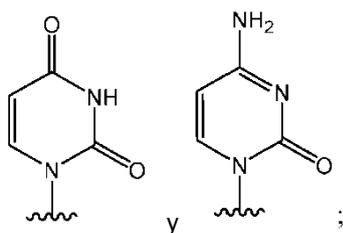
30 cuando un grupo se describe "opcionalmente sustituido" el grupo indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heteroalícicilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalícicil)alquilo, hidroxi, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido;

35 con la condición de que cuando R², R³, R⁴, y R⁸ son todos hidrógeno, R¹ no puede ser hidrógeno;

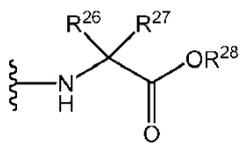
con la condición de que cuando R¹ es



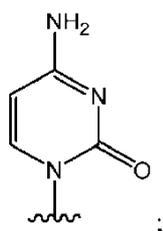
R⁵ es OH, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidrógeno e hidroxi, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidrógeno, metilo e hidroxi, B¹ se selecciona del grupo que consiste en



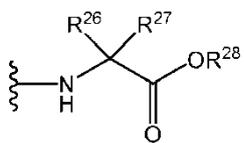
R^{14} es un -O-arilo opcionalmente sustituido, entonces R^{15} no puede ser



5 en el que R^{26} es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} sin sustituir; R^{27} es hidrógeno; y R^{28} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} sin sustituir y bencilo sin sustituir; y con la condición de que cuando B^1 es

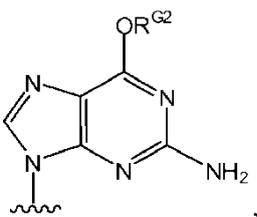


y R^{14} es un -O-arilo opcionalmente sustituido, entonces R^{15} no puede ser



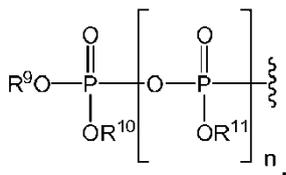
en el que R^{26} es hidrógeno; R^{27} es hidrógeno; y R^{28} es un bencilo opcionalmente sustituido.

10 R^1 puede ser diversos sustituyentes. En algunas realizaciones, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^8 son todos hidrógeno, y B^1 es



como se describe en la presente memoria.

En algunas realizaciones, R^1 puede ser

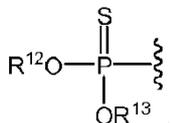


15 en el que n puede ser 0, 1 o 2. Los expertos en la materia entienden que cuando n es 0, R^1 puede ser un monofosfato. Asimismo, cuando n es 1 o 2, los expertos en la materia entienden que R^1 puede ser un difosfato o un trifosfato, respectivamente. En algunas realizaciones, al menos uno de R^9 , R^{10} y R^{11} puede estar ausente. Los expertos en la materia entienden que cuando R^9 , R^{10} y/o R^{11} están ausentes, el oxígeno asociado con R^9 , R^{10} y/o R^{11} puede tener una carga negativa, que puede indicarse como O^- . En algunas realizaciones, al menos uno de R^9 , R^{10} y R^{11} puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, n puede ser 0, y R^9 y R^{10} pueden estar ambos ausentes.

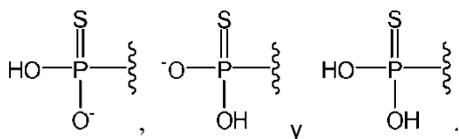
20

En otras realizaciones, n puede ser 0, y R⁹ y R¹⁰ ambos pueden ser hidrógeno. En algunas realizaciones, n puede ser 1, y R⁹, R¹⁰ y R¹¹ pueden estar ausentes. En otras realizaciones, n puede ser 1, y R⁹, R¹⁰ y R¹¹ pueden ser hidrógeno. En algunas realizaciones, n puede ser 2, y R⁹, R¹⁰ y cada R¹¹ pueden estar ausentes. En otras realizaciones, n puede ser 2, y R⁹, R¹⁰ y cada R¹¹ pueden ser hidrógeno.

5 En algunas realizaciones, R¹ puede ser

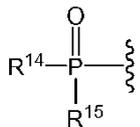


10 En algunas realizaciones, al menos uno de R¹² y R¹³ puede estar ausente. Por ejemplo, R¹² puede estar ausente, R¹³ puede estar ausente o R¹² y R¹³ pueden estar ausentes. Los expertos en la materia entienden que cuando R¹² y/o R¹³ están ausentes, el oxígeno asociado con R¹² y/o R¹³ puede tener una carga negativa, respectivamente, que puede indicarse como O⁻. En algunas realizaciones, al menos uno de R¹² y R¹³ puede ser hidrógeno. Los ejemplos de al menos uno de R¹² y R¹³ que es hidrógeno incluyen los siguientes:

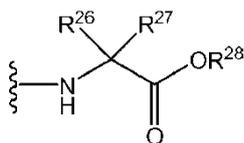


En algunas realizaciones, tanto R¹² como R¹³ can be hidrógeno.

15 En algunas realizaciones, R¹ puede ser



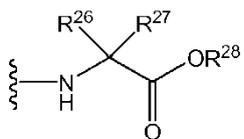
En alguna realización, R¹⁴ puede seleccionarse de un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R¹⁵ puede ser



20 En algunas realizaciones, R¹⁴ puede ser un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R¹⁴ puede ser un -O-heterocicilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R¹⁴ puede ser un -O-arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el -O-arilo opcionalmente sustituido puede ser un -O-fenilo opcionalmente sustituido o un -O-naftilo opcionalmente sustituido. Si R¹⁴ es un -O-fenilo sustituido, el anillo fenilo puede estar sustituido una o más veces. Asimismo, si R¹⁴ es un -O-naftilo sustituido, el anillo naftilo puede estar sustituido una o más veces. Los sustituyentes adecuados que pueden estar presentes en un -O-fenilo opcionalmente sustituido y un -O-naftilo opcionalmente sustituido incluyen grupos donadores de electrones y grupos aceptadores de electrones.

25 En algunas realizaciones, R¹⁴ puede ser un -O-para-fenilo sustituido. En otra realización, R¹⁴ puede ser un -O-fenilo sin sustituir o un -O-naftilo sin sustituir.

En algunas realizaciones, cuando R¹⁵ tiene la estructura



30 entonces R²⁶ puede ser hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y R²⁷ puede ser hidrógeno.

En algunas realizaciones, R²⁶ puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R²⁶ puede ser un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituidos adecuados incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En

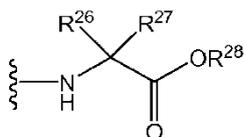
algunas realizaciones, R^{26} puede ser un alquilo C_{1-4} sin sustituir, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una realización, R^{26} puede ser metilo.

5 Dependiendo de los grupos que se seleccionan para R^{26} y R^{27} , el carbono al que R^{26} y R^{27} están unidos puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que R^{26} y R^{27} están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que R^{26} y R^{27} están unidos puede ser un centro quiral (S).

10 En cuanto a R^{28} , en algunas realizaciones, R^{28} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En otras realizaciones, R^{28} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{28} puede ser un ciclopropilo opcionalmente sustituido, un ciclobutilo opcionalmente sustituido, un ciclopentilo opcionalmente sustituido o un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{28} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R^{28} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Aun en otras realizaciones más, R^{28} puede ser un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{28} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{28} puede ser CF_3 . En algunas realizaciones, R^{28} puede ser hidrógeno.

15 En algunas realizaciones, R^{14} puede ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R^{15} puede ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. Pueden usarse diversos α -aminoácidos y derivados de éster de aminoácido, incluyendo los descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, uno de R^{14} y R^{15} o ambos pueden ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido. Los aminoácidos adecuados incluyen, aunque sin limitación, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. En otras realizaciones, uno de R^{14} y R^{15} o ambos pueden ser un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. Por ejemplo, R^{14} y/o R^{15} pueden ser un derivado de éster de cualquiera de los siguientes aminoácidos descritos en la presente memoria: alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. En alguna realización, uno de R^{14} y R^{15} o ambos pueden ser un derivado de éster de alanina. En algunas realizaciones, uno de R^{14} y R^{15} o ambos pueden ser un éster alquílico C_{1-6} de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de R^{14} y R^{15} o ambos pueden ser un éster cicloalquílico C_{3-6} de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o el derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido puede estar en la configuración L. En otras realizaciones, el α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o el derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido puede estar en la configuración D.

En algunas realizaciones, R^{14} y R^{15} pueden tener cada uno la estructura



40 en la que cada R^{26} puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cada R^{27} puede ser hidrógeno.

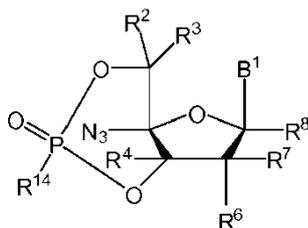
En algunas realizaciones, uno de R^{26} o ambos pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, uno de R^{26} o ambos pueden ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-4} opcionalmente sustituidos adecuados incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una realización, uno de R^{26} o ambos pueden ser metilo.

45 En algunas realizaciones, uno de R^{27} o ambos pueden ser hidrógeno. Dependiendo de los grupos que se seleccionan para R^{26} y R^{27} , el carbono al que R^{26} y R^{27} están unidos puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que R^{26} y R^{27} están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que R^{26} y R^{27} están unidos puede ser un centro quiral (S).

50 En algunas realizaciones, uno de R^{28} o ambos puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En otras realizaciones, uno de R^{28} o ambos pueden ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{28} puede ser un ciclopropilo opcionalmente sustituido, un ciclobutilo opcionalmente sustituido, un ciclopentilo opcionalmente sustituido o un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, uno de

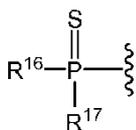
5 R^{28} o ambos pueden ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Aun en otras real más, uno de R^{28} o ambos pueden ser un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de R^{28} o ambos pueden ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de R^{28} o ambos pueden ser un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF_3 . En algunas realizaciones, uno de R^{28} o ambos pueden ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{14} y R^{15} pueden ser iguales. En otras realizaciones, R^{14} y R^{15} pueden ser diferentes.

En algunas realizaciones, R^{14} puede ser O^- , hidroxilo o un -O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y R^{15} y R^5 juntos pueden ser O, de modo que un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tenga la estructura:



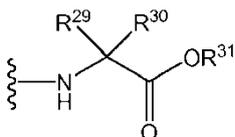
15 En algunas realizaciones, R^{14} puede ser O^- . En algunas realizaciones, R^{14} puede ser hidroxilo. En algunas realizaciones, R^{14} puede ser un -O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por ejemplo, una versión opcionalmente sustituida de metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (ramificado y de cadena lineal) y hexoxi (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R^{14} puede ser un -O-alquilo C_{1-6} sin sustituir.

En algunas realizaciones, R^1 puede ser



25 En alguna realización, R^{16} puede seleccionarse de un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un -O-heterociclilo opcionalmente sustituido, y R^{17} puede ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. En algunas realizaciones, R^{16} puede ser un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{16} puede ser un -O-fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido. Si R^{16} es un -O-fenilo sustituido u -O-naftilo sustituido, el anillo fenilo y naftilo pueden estar sustituidos una o más veces. Los sustituyentes adecuados que pueden estar presentes en un fenilo opcionalmente sustituido y un naftilo opcionalmente sustituido incluyen grupos donadores de electrones y grupos aceptadores de electrones. En algunas realizaciones, R^{16} puede ser un -O-para-fenilo sustituido. En otra realización, R^{16} puede ser un -O-fenilo sin sustituir o un -O-naftilo sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{17} puede ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido de uno cualquiera de los siguientes aminoácidos alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los derivados de éster adecuados incluyen los descritos en la presente memoria, tales como un éster alquílico C_{1-6} opcionalmente sustituido, un éster cicloalquílico C_{3-6} opcionalmente sustituido, un éster arílico C_{6-10} opcionalmente sustituido y un éster aril(alquílico C_{1-6}) opcionalmente sustituido.

35 En algunas realizaciones, R^{16} y R^{17} pueden tener cada uno la estructura



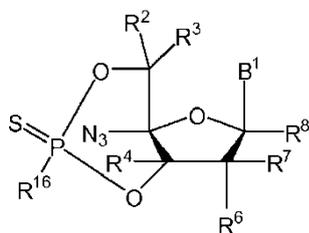
en la que cada R^{29} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; cada R^{30} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; y cada R^{31} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o el R^{29} y el R^{30} unidos al mismo carbono pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, uno de R²⁹ o ambos pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, uno de R²⁹ o ambos pueden ser un opcionalmente sustituido alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de alquilos C₁₋₆ opcionalmente sustituido adecuados incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. Cuando R²⁹ está sustituido, R²⁹ puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En alguna realización, uno de R²⁹ o ambos pueden ser un alquilo C₁₋₆ sin sustituir, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En una realización, uno de R²⁹ o ambos pueden ser metilo.

En algunas realizaciones, uno de R³⁰ o ambos pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, uno de R³⁰ o ambos pueden ser un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una realización, uno de R³⁰ o ambos pueden ser metilo. En algunas realizaciones, uno de R²⁹ y R³⁰ o ambos unidos al mismo carbono pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Dependiendo de los grupos que se seleccionan para R²⁹ y R³⁰, el carbono al que R²⁹ y R³⁰ están unidos puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que R²⁹ y R³⁰ están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que R²⁹ y R³⁰ están unidos puede ser un centro quiral (S).

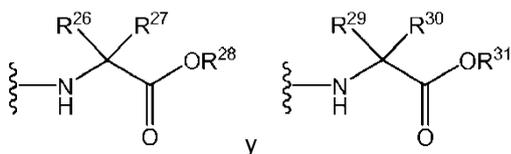
En algunas realizaciones, uno de R³¹ o ambos pueden ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C₁₋₆ opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En otras realizaciones, uno de R³¹ o ambos pueden ser un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R³¹ puede ser un ciclopropilo opcionalmente sustituido, un ciclobutilo opcionalmente sustituido, un ciclopentilo opcionalmente sustituido o un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R³¹ puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, uno de R³¹ o ambos pueden ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Aun en otras realizaciones más, uno de R³¹ o ambos pueden ser un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de R³¹ o ambos pueden ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de R³¹ o ambos pueden ser un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF₃. En algunas realizaciones, uno de R³¹ o ambos pueden ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹⁶ y R¹⁷ pueden ser iguales. En otras realizaciones, R¹⁶ y R¹⁷ pueden ser diferentes.

En algunas realizaciones, R¹⁶ puede ser O⁻, hidroxilo o un -O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y R¹⁷ y R⁵ juntos pueden ser O, de modo que un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tiene la estructura:

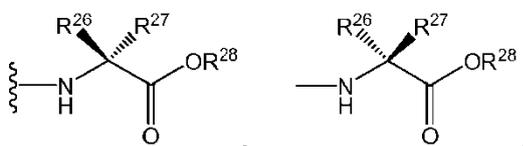


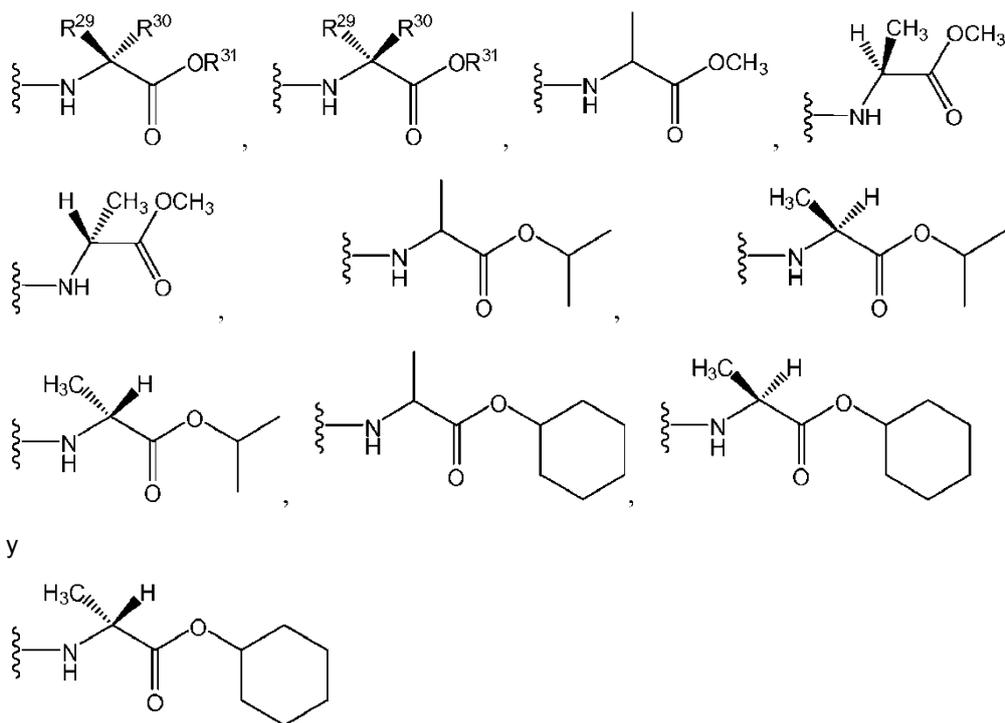
En algunas realizaciones, R¹⁶ puede ser O⁻. En algunas realizaciones, R¹⁶ puede ser hidroxilo. En algunas realizaciones, R¹⁶ puede ser un -O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, por ejemplo, una versión opcionalmente sustituida de metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (ramificado y de cadena lineal) y hexoxi (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R¹⁶ puede ser un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

Ejemplos de grupos

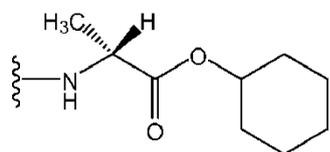


adecuados incluyen los siguientes:





y



5

Los sustituyentes unidos en la posición 5' de un compuesto de fórmula (I) pueden variar.

Los sustituyentes unidos en el carbono 2' y el carbono 3' también pueden variar. En algunas realizaciones, R⁴ puede ser hidrógeno.

10 En algunas realizaciones, R⁵ puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R⁵ puede ser un halógeno. Ejemplos de halógenos incluyen F, Cl, Br y I.

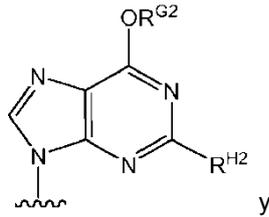
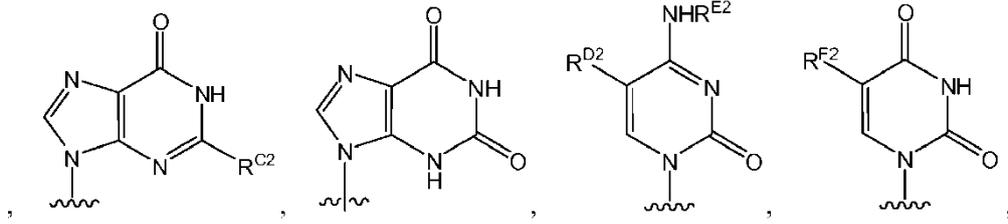
En algunas realizaciones, R⁶ puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R⁶ puede ser un halógeno. En algunas realizaciones, R⁶ puede ser -OR²², en el que R²² puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos de sustituyentes que pueden ser R⁶ incluyen, aunque sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (ramificado o de cadena lineal) y hexoxi (ramificado o de cadena lineal).

15 En algunas realizaciones, R⁷ puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R⁷ puede ser un halógeno. En otras realizaciones más, R⁷ puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C₁₋₆ opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). Una lista no limitante de grupos R⁷ incluye hidroxilo. En algunas realizaciones, R⁷ es hidrógeno o halógeno. En 20 algunas realizaciones, R⁷ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

25 En algunas realizaciones, R⁵ y R⁶ pueden ser ambos hidroxilo. En algunas realizaciones, al menos uno de R⁶ y R⁷ puede ser un halógeno. En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ pueden ser ambos un halógeno. En algunas realizaciones, R⁶ puede ser hidroxilo y R⁷ puede ser un halógeno. En otras realizaciones, R⁵ y R⁶ pueden ser ambos grupos hidroxilo, y R⁷ puede ser un halógeno. En otras realizaciones más, R⁶ puede ser hidrógeno y R⁷ puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Aun en otras realizaciones más, al menos uno de R⁵ y R⁶ puede ser un hidroxilo y R⁷ puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos uno de R⁵ y R⁶ puede ser un hidroxilo y R⁷ puede ser un halógeno. Por ejemplo, R⁵ puede ser hidroxilo, R⁶ puede ser un hidrógeno y R⁷ puede ser un halógeno; o R⁵ puede ser hidrógeno, R⁶ puede ser hidroxilo y R⁷ puede ser un halógeno; R⁵ puede ser hidroxilo, R⁶ puede ser hidroxilo y R⁷ puede ser un halógeno. En otras realizaciones, R⁶ puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R⁵ y R⁷ puede ser hidroxilo y R⁶ puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁵ puede ser un hidroxilo, y tanto R⁶ como R⁷ pueden ser halógeno. En algunas realizaciones, R⁵ puede ser un hidroxilo y R⁶ puede ser halógeno.

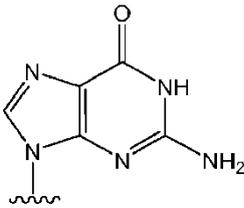
En algunas realizaciones, R⁸ puede ser hidrógeno. Los ejemplos de grupos R⁸ incluyen metilo.

35 Diversas bases heterocíclicas opcionalmente sustituidas pueden unirse al anillo de pentosa ring. En algunas realizaciones, uno o más de los grupos amina y/o amino pueden protegerse con un grupo protector adecuado. Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse transformando el grupo amina y/o amino en una amida o un carbamato. En algunas realizaciones, una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con uno o más grupos amino protegidos puede tener una de las siguientes estructuras:

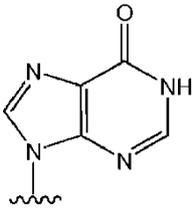


5 en las que: R^{C2} puede ser hidrógeno o NHR^{O2} , en el que R^{O2} es hidrógeno; R^{D2} es hidrógeno; R^{E2} es hidrógeno; R^{F2} es hidrógeno; R^{G2} es un alquilo C_{1-6} sin sustituir; R^{H2} es NHR^{T2} , en el que R^{T2} es hidrógeno.

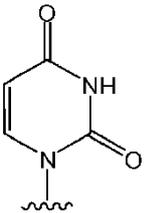
En algunas realizaciones, B^1 puede ser



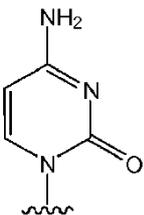
En otras realizaciones, B^1 puede ser



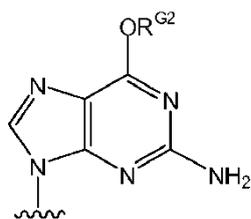
10 En otras realizaciones más, B^1 puede ser



Aun en otras realizaciones más, B^1 puede ser

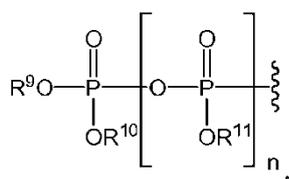


En algunas realizaciones, B^1 puede ser

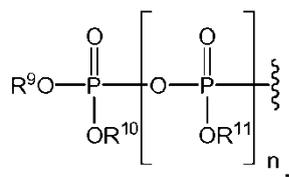


- 5 En otras realizaciones, cuando R^2 , R^3 , R^4 , y R^8 son todos hidrógeno, entonces R^1 no puede ser hidrógeno. En otras realizaciones más, cuando R^2 y R^3 son hidrógeno, entonces R^1 no puede ser hidrógeno. Aun en otras realizaciones más, R^1 no puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 no puede ser hidrógeno cuando B^1 es guanina, uracilo o citosina. En otras realizaciones, cuando R^2 y R^3 son hidrógeno y al menos uno de R^5 y R^6 es hidroxilo, alcoxi o ariloxi, entonces R^1 no puede ser hidrógeno.

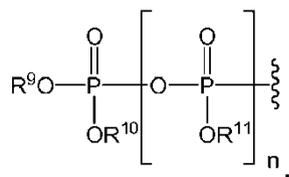
En otras realizaciones más, cuando R^2 y R^3 ambos son hidrógeno, al menos uno de R^5 y R^6 es hidroxilo, entonces R^1 no puede ser



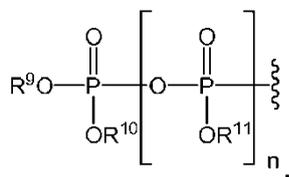
- 10 en el que n es 0, 1 o 2; y R^9 , R^{10} y cada R^{11} independientemente están ausentes o son hidrógeno. Aun en otras realizaciones más, cuando al menos uno de R^5 y R^6 es hidroxilo, entonces R^1 no puede ser



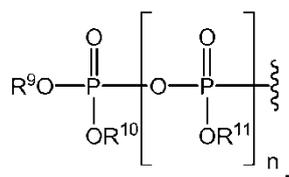
en el que n es 0, 1 o 2; y R^9 , R^{10} y cada R^{11} independientemente están ausentes o son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 no puede ser



- 15 en el que n es 0; y R^9 y R^{10} independientemente están ausentes o son hidrógeno. En otras realizaciones, R^1 no puede ser

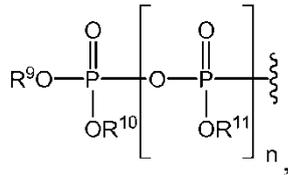


- 20 en el que n es 1; y R^9 , R^{10} y R^{11} independientemente están ausentes o son hidrógeno. En otras realizaciones más, R^1 no puede ser



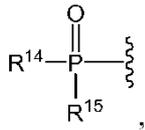
en el que n es 2; y R^9 , R^{10} y cada R^{11} independientemente están ausentes o son hidrógeno. En otras realizaciones

más, cuando al menos uno de R² y R³ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, al menos uno de R⁵ y R⁶ es hidroxilo, entonces R¹ no puede ser

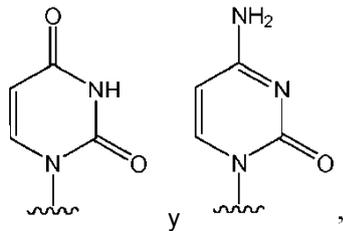


en el que n es 0, 1 o 2; y R⁹, R¹⁰ y cada R¹¹ independientemente están ausentes o son hidrógeno.

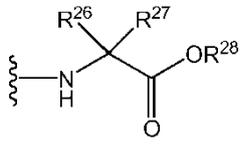
5 En algunas realizaciones, cuando R¹ es



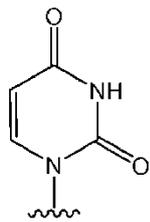
R² y R³ ambos son hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, R⁵ es OH, R⁶ se selecciona de halógeno, hidrógeno e hidroxilo, R⁷ se selecciona de halógeno, hidrógeno, metilo e hidroxilo, R⁸ es hidrógeno, B¹ se selecciona de



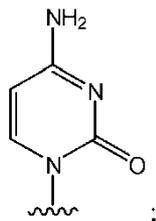
10 R¹⁴ es un -O-fenilo opcionalmente sustituido, entonces R¹⁵ no puede ser



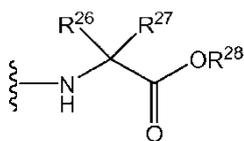
en el que R²⁶ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; R²⁷ es hidrógeno; y R²⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₄ sin sustituir, y bencilo sin sustituir. En algunas realizaciones, cuando B¹ se selecciona de



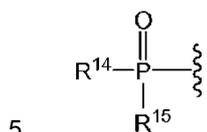
15 y



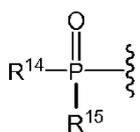
y R¹⁴ es un -O-fenilo opcionalmente sustituido, entonces R¹⁵ no puede ser



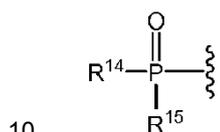
en el que R^{26} se selecciona de hidrógeno y un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; R^{27} es hidrógeno; y R^{28} se selecciona de un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido y un bencilo opcionalmente sustituido. Aun en otras realizaciones más, cuando R^2 y R^3 son hidrógeno, entonces R^1 no puede ser



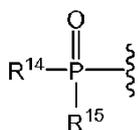
En otras realizaciones, R^1 no puede ser



En otras realizaciones más, cuando R^2 y R^3 son hidrógeno, y al menos uno de R^5 y R^6 es hidroxilo, entonces R^1 no puede ser



Aun en otras realizaciones más, cuando R^5 es hidroxilo, R^1 no puede ser



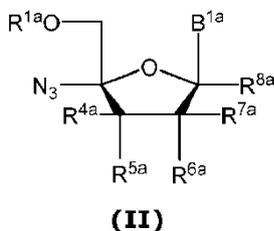
15

En algunas realizaciones, al menos uno de R^2 y R^3 no puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos uno de R^5 y R^6 no puede ser hidroxilo. Por ejemplo, R^5 no puede ser hidroxilo, R^6 no puede ser hidroxilo, o tanto R^5 como R^6 no pueden ser hidroxilo.

Uso médico:

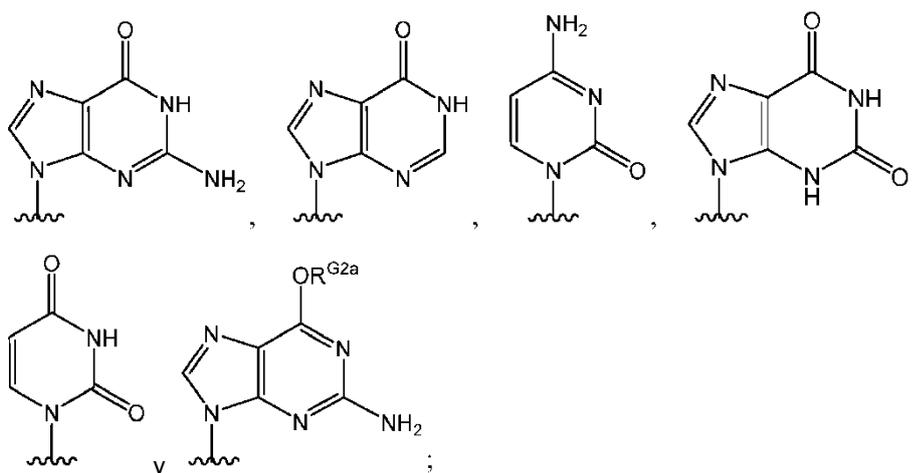
20

Algunas realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en mejorar o tratar una infección vírica seleccionada de una infección humana por el virus respiratorio sincicial y una infección por el virus de la gripe, en el que el compuesto de fórmula (II) tiene la estructura:



en la que:

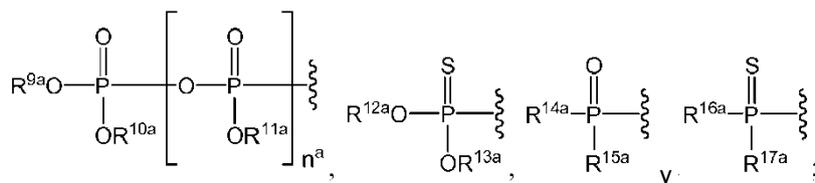
B^{1a} se selecciona del grupo que consiste en:



en el que:

R^{G2a} es un alquilo C_{1-6} sin sustituir;

5 R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



n^a es 0, 1 o 2;

R^{4a} es hidrógeno o hidroxilo;

R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxilo;

10 R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y $-O$ -alquilo C_{1-6} ;

R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir e hidroxilo;

R^{8a} es hidrógeno o metilo;

R^{9a} y R^{12a} independientemente están ausentes o son hidrógeno;

R^{10a} está ausente o es hidrógeno;

15 cada R^{11a} independientemente está ausente o es hidrógeno;

R^{13a} está ausente o es hidrógeno; y

20 R^{14a} se selecciona del grupo que consiste en un $-O$ -fenilo opcionalmente sustituido, un $-O$ -naftilo opcionalmente sustituido y un $-O$ -heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^{15a} es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil- O - $C(=O)$ -, cicloalquil- O - $C(=O)$ -, aril- O - $C(=O)$ - y aril(alquil)- O - $C(=O)$ -; o

25 R^{14a} es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil- O - $C(=O)$ -, cicloalquil- O - $C(=O)$ -, aril- O - $C(=O)$ - y aril(alquil)- O - $C(=O)$ -, y R^{15a} es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil- O - $C(=O)$ -, cicloalquil- O - $C(=O)$ -, aril- O - $C(=O)$ - y aril(alquil)- O - $C(=O)$ -; o

R^{14a} es O^- , hidroxilo o un $-O$ -alquilo C_{1-6} sin sustituir, y R^{15a} y R^{5a} juntos son O ;

30 R^{16a} se selecciona del grupo que consiste en un $-O$ -fenilo opcionalmente sustituido, un $-O$ -naftilo opcionalmente sustituido y un $-O$ -heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^{17a} es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil- O - $C(=O)$ -, cicloalquil- O - $C(=O)$ -, aril- O - $C(=O)$ - y aril(alquil)- O - $C(=O)$ -; o

R^{16a} es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R^{17a} es un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

R^{16a} es O⁻, hidroxilo o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R^{17a} y R^{5a} juntos son O; y

cuando un grupo se describe "opcionalmente sustituido" el grupo indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heteroalícilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalícilil)alquilo, hidroxilo alcoxilo, ariloxilo, acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, C-carboxilo protegido, O-carboxilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinito, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxilo, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

En la presente memoria también se describe un método de inhibición de la replicación vírica de un virus seleccionado de un paramixovirus y un ortomixovirus, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables).

La infección vírica por paramixovirus puede ser una infección por el virus respiratorio sincitial. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección por el virus respiratorio sincitial. Por ejemplo, la infección por el virus respiratorio sincitial puede ser de una infección por una cepa de tipo VRS A y/o una cepa de tipo VRS B. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para prevenir una infección por el virus respiratorio sincitial. Una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para inhibir la replicación de un virus respiratorio sincitial. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para inhibir el complejo polimerasa de VRS. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección vírica de las vías respiratorias altas causada por una infección con el virus VRS. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección vírica de las vías respiratorias bajas causada por una infección con virus VRS. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para tratar y/o mejorar uno o más síntomas de una infección por el virus VRS (tal como las descritas en la presente memoria). Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para tratar y/o mejorar la bronquiolitis y/o traqueobronquitis debida a una infección por el virus VRS. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para tratar y/o mejorar la neumonía debida a una infección por VRS. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para tratar y/o mejorar un brote debido a una infección por el virus VRS.

En algunas realizaciones, la infección vírica por ortomixovirus puede ser una infección por el virus de la gripe. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para prevenir una infección por el virus de la gripe. Una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para inhibir la replicación de un virus de la gripe. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para inhibir el complejo polimerasa de la gripe. En algunas realizaciones, la infección por el virus de la gripe puede ser una infección por el virus de la gripe A. En otras realizaciones, la infección por el virus de la gripe puede ser una infección por el virus de la gripe B. Un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) puede usarse para tratar y/o mejorar uno o más subtipos de gripe. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (incluyendo un compuesto de fórmula (IIa), o una de sus sales

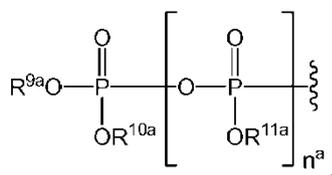
farmacéuticamente aceptables), puede usarse para tratar H1N1 y/o H3N2.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para tratar y/o mejorar una infección por el virus respiratorio sincitial. En otras realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para tratar y/o mejorar una infección por el virus de la gripe. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para prevenir una infección por el virus respiratorio sincitial. En otras realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para prevenir una infección por el virus de la gripe. A cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para inhibir la replicación de un virus respiratorio sincitial. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para inhibir la replicación de un virus de la gripe. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para inhibir el complejo polimerasa de VRS. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para inhibir el complejo polimerasa de la gripe. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para tratar y/o mejorar una infección vírica de las vías respiratorias altas causada por una infección del virus VRS. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para tratar y/o mejorar una infección vírica de las vías respiratorias bajas causada por una infección del virus VRS. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para tratar y/o mejorar uno o más síntomas de una infección por el virus VRS (tal como las descritas en la presente memoria). Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para tratar y/o mejorar la bronquiolitis y/o traqueobronquitis debida a una infección por el virus VRS. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para tratar y/o mejorar la neumonía debida a infección por el virus VRS. Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para tratar y/o mejorar un brote debido a una infección por el virus VRS.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para prevenir una infección por el virus de la gripe. La infección por el virus de la gripe puede ser una infección por el virus de la gripe A. La infección por el virus de la gripe puede ser una infección por el virus de la gripe B. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para tratar y/o mejorar uno o más subtipos de la gripe. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse para tratar H1N1 y/o H3N2. El uno o más compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que puede usarse para tratar, mejorar y/o prevenir una infección vírica por paramixovirus y/o ortomixovirus puede ser un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, proporcionado en cualquiera de las divulgaciones descritas en la discusión desde el párrafo que empieza "algunas realizaciones divulgadas en la presente memoria se refieren a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que" hasta el párrafo que empieza "en algunas realizaciones, al menos uno de R² y R³ no puede ser hidrógeno".

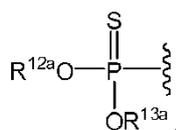
En algunas realizaciones, R^{1a} puede ser hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^{1a} puede ser

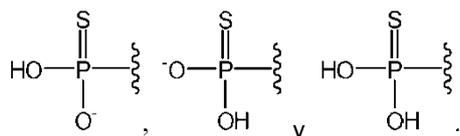


en el que n^a puede ser 0, 1 o 2. Los expertos en la materia entienden que cuando n es 0, R^{1a} puede ser un monofosfato. Asimismo, cuando n^a es 1 o 2, los expertos en la materia entienden que R^{1a} puede ser un difosfato o un trifosfato, respectivamente. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{9a}, R^{10a} y cada R^{11a} puede estar ausente. Los expertos en la materia entienden que cuando R^{9a}, R^{10a} y/o cada R^{11a} está ausente, el oxígeno asociado con R^{9a}, R^{10a} y/o cada R^{11a} puede tener una carga negativa, que como O⁻. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{9a}, R^{10a} y cada R^{11a} puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, n^a puede ser 0, y R^{9a} y R^{10a} ambos pueden estar ausentes. En otras realizaciones, n^a puede ser 0, y R^{9a} y R^{10a} ambos pueden ser hidrógeno. En algunas realizaciones, n^a puede ser 1, y R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} pueden estar ausentes. En otras realizaciones, n^a puede ser 1, y R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} pueden ser hidrógeno. En algunas realizaciones, n^a puede ser 2, y R^{9a}, R^{10a} y cada R^{11a} puede estar ausente. En otras realizaciones, n^a puede ser 2, y R^{9a}, R^{10a} y cada R^{11a} ambos pueden ser hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^{1a} puede ser

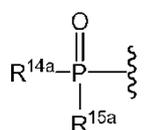


En algunas realizaciones, al menos uno de $\text{R}^{12\text{a}}$ y $\text{R}^{13\text{a}}$ ambos pueden estar ausentes. Por ejemplo, $\text{R}^{12\text{a}}$ puede estar ausente, $\text{R}^{13\text{a}}$ puede estar ausente o $\text{R}^{12\text{a}}$ y $\text{R}^{13\text{a}}$ pueden estar ausentes. Los expertos en la materia entienden que cuando $\text{R}^{12\text{a}}/\text{R}^{13\text{a}}$ están ausentes, el oxígeno asociado con $\text{R}^{12\text{a}}/\text{R}^{13\text{a}}$ puede tener una carga negativa. En algunas realizaciones, al menos uno de $\text{R}^{12\text{a}}$ y $\text{R}^{13\text{a}}$ puede ser hidrógeno. Los ejemplos de al menos uno de $\text{R}^{12\text{a}}$ y $\text{R}^{13\text{a}}$ que es hidrógeno incluyen los siguientes:



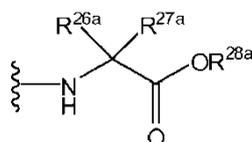
En algunas realizaciones, $\text{R}^{12\text{a}}$ y $\text{R}^{13\text{a}}$ pueden ser hidrógeno.

En algunas realizaciones, $\text{R}^{1\text{a}}$ puede ser



En alguna realización, $\text{R}^{14\text{a}}$ puede seleccionarse de un -O-fenilo opcionalmente sustituido, -O-naftilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y $\text{R}^{15\text{a}}$ puede ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. Pueden usarse diversos aminoácidos y derivados de éster de aminoácido, incluyendo los descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, $\text{R}^{15\text{a}}$ puede ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido. Los aminoácidos adecuados incluyen, aunque sin limitación, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. En otras realizaciones, $\text{R}^{15\text{a}}$ puede ser un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. Por ejemplo, $\text{R}^{15\text{a}}$ puede ser un derivado de éster de cualquiera de los siguientes aminoácidos: alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. En alguna realización, $\text{R}^{15\text{a}}$ puede ser un derivado de éster de alanina. En algunas realizaciones, el éster del derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido puede ser un éster alquílico C_{1-6} . En otras realizaciones, el éster del derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido puede ser un éster cicloalquílico C_{3-6} . En algunas realizaciones, el aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o el derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido puede estar en la configuración L. En otras realizaciones, el α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o el derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido puede estar en la configuración D.

En algunas realizaciones, $\text{R}^{15\text{a}}$ puede tener la estructura:



en la que $\text{R}^{26\text{a}}$ puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; $\text{R}^{27\text{a}}$ puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; y $\text{R}^{28\text{a}}$ puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $\text{R}^{26\text{a}}$ y $\text{R}^{27\text{a}}$ pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, $\text{R}^{26\text{a}}$ puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, $\text{R}^{26\text{a}}$ puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos adecuados incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo

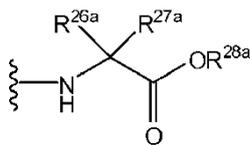
(ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). Cuando R^{26a} está sustituido, R^{26a} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquilitio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En alguna realización, R^{26a} puede ser un alquilo C_{1-6} sin sustituir, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En una realización, R^{26a} puede ser metilo.

En algunas realizaciones, R^{27a} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{27a} puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una realización, R^{27a} puede ser metilo. En algunas realizaciones, R^{26a} y R^{27a} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Dependiendo de los grupos que se seleccionan para R^{26a} y R^{27a} , el carbono al que R^{26a} y R^{27a} están unidos puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que R^{26a} y R^{27a} están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que R^{26a} y R^{27a} están unidos puede ser un centro quiral (S).

En cuanto a R^{28a} , en algunas realizaciones, R^{28a} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En otras realizaciones, R^{28a} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{28a} puede ser un ciclopropilo opcionalmente sustituido, un ciclobutilo opcionalmente sustituido, un ciclopentilo opcionalmente sustituido o un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{28a} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R^{28a} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Aun en otras realizaciones más, R^{28a} puede ser un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{28a} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{28a} puede ser un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF_3 . En algunas realizaciones, R^{28a} puede ser hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^{14a} puede ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquilo)-O-C(=O)-, y R^{15a} puede ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquilo)-O-C(=O)-. Pueden usarse diversos aminoácidos y derivados de éster de aminoácido, incluyendo los descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, uno de R^{14a} y R^{15a} o ambos pueden ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido. Los aminoácidos adecuados incluyen, aunque sin limitación, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. En otras realizaciones, uno de R^{14a} y R^{15a} o ambos pueden ser un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquilo)-O-C(=O)-. Por ejemplo, R^{14a} y/o R^{15a} puede ser un derivado de éster de cualquiera de los siguientes aminoácidos: alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. En alguna realización, uno de R^{14a} y R^{15a} o ambos pueden ser un derivado de éster de alanina. En algunas realizaciones, uno de R^{14a} y R^{15a} o ambos pueden ser un derivado de éster alquílico C_{1-6} de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquilo)-O-C(=O)-. En otras realizaciones, uno de R^{14a} y R^{15a} o ambos pueden ser un derivado de éster cicloalquílico C_{3-6} de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o el derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido puede estar en la configuración L. En otras realizaciones, el α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o el derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido puede estar en la configuración D.

En algunas realizaciones, R^{14a} y R^{15a} pueden tener cada uno la estructura



en la que cada R^{26a} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; cada R^{27a} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; y cada R^{28a} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o el R^{26a} y el R^{27a} unidos al mismo carbono pueden tomarse juntos para formar una cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

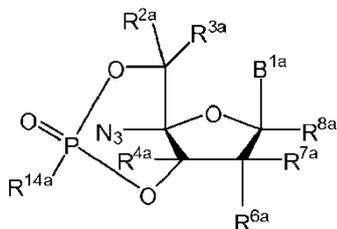
En algunas realizaciones, uno de R^{26a} o ambos pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, uno de R^{26a} o ambos

pueden ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C₁₋₆ opcionalmente sustituidos adecuados incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, y terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). Cuando R^{26a} está sustituido, R^{26a} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En alguna realización, uno de R^{26a} o ambos pueden ser un alquilo C₁₋₆ sin sustituir, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, y terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En una realización, uno de R^{26a} o ambos pueden ser metilo.

En algunas realizaciones, uno de R^{27a} o ambos pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, uno de R^{27a} o ambos pueden ser un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una realización, uno de R^{27a} o ambos pueden ser metilo. En algunas realizaciones, uno de R^{26a} y R^{27a} o ambos unidos al mismo carbono pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Dependiendo de los grupos que se seleccionan para R^{26a} y R^{27a}, el carbono al que R^{26a} y R^{27a} están unidos puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que R^{26a} y R^{27a} están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que R^{26a} y R^{27a} están unidos puede ser un centro quiral (S).

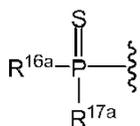
En algunas realizaciones, uno de R^{28a} o ambos puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C₁₋₆ opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En otras realizaciones, uno de R^{28a} o ambos pueden ser un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{28a} puede ser un ciclopropilo opcionalmente sustituido, un ciclobutilo opcionalmente sustituido, un ciclopentilo opcionalmente sustituido o un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{28a} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, uno de R^{28a} o ambos pueden ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Aun en otras realizaciones más, uno de R^{28a} o ambos pueden ser un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de R^{28a} o ambos pueden ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de R^{28a} o ambos pueden ser un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF₃. En algunas realizaciones, uno de R^{28a} o ambos pueden ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{14a} y R^{15a} pueden ser iguales. En otras realizaciones, R^{14a} y R^{15a} pueden ser diferentes.

En algunas realizaciones, R^{14a} puede ser O⁻, hidroxilo o un -O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y R^{15a} y R^{5a} juntos pueden ser O, de modo que un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tiene la estructura:



En algunas realizaciones, R^{14a} puede ser O⁻. En algunas realizaciones, R^{14a} puede ser hidroxilo. En algunas realizaciones, R^{14a} puede ser un -O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, por ejemplo, una versión opcionalmente sustituida de metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (ramificado y de cadena lineal) y hexoxi (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R^{14a} puede ser un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir.

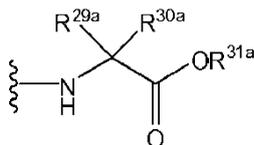
En algunas realizaciones, R^{1a} puede ser



En alguna realización, R^{16a} puede seleccionarse de un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^{17a} puede ser un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. En algunas realizaciones, R^{16a} puede ser un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{16a} puede ser un -O-fenilo opcionalmente sustituido o un -O-naftilo opcionalmente sustituido. Si R^{16a} es un -O-fenilo sustituido o un -O-naftilo opcionalmente sustituido, el anillo fenilo y naftilo pueden estar sustituidos una o más veces. Los sustituyentes adecuados que pueden estar presentes en un -O-fenilo opcionalmente sustituido y un -O-naftilo opcionalmente sustituido incluyen grupos donadores de electrones y grupos aceptadores

de electrones. En algunas realizaciones, R^{16a} puede ser un -O-para-fenilo sustituido. En otra realización, R^{16a} puede ser un -O-fenilo sin sustituir o un -O-naftilo sin sustituir. En algunas realizaciones, R^{17a} puede ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido de uno cualquiera de los siguientes aminoácidos alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los derivados de éster adecuados incluyen los descritos en la presente memoria, tal como un éster alquílico C_{1-6} opcionalmente sustituido, un éster cicloalquílico C_{3-6} opcionalmente sustituido, un éster arílico C_{6-10} opcionalmente sustituido y un éster aril(alquílico C_{1-6}) opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R^{16a} y R^{17a} pueden tener cada uno la estructura



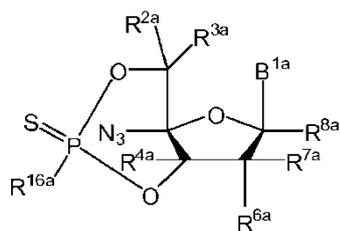
en la que cada R^{29a} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; cada R^{30a} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; y cada R^{31a} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o el R^{29a} y el R^{30a} unidos al mismo carbono pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, uno de R^{29a} o ambos pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, uno de R^{29a} ambos pueden ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos adecuados incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). Cuando R^{29a} está sustituido, R^{29a} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En alguna realización, uno de R^{29a} o ambos pueden ser un alquilo C_{1-6} sin sustituir, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En una realización, uno de R^{29a} o ambos pueden ser metilo.

En algunas realizaciones, uno de R^{30a} o ambos pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, uno de R^{30a} o ambos pueden ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una realización, uno de R^{30a} o ambos pueden ser metilo. En algunas realizaciones, uno de R^{29a} y R^{30a} o ambos unidos al mismo carbono pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Dependiendo de los grupos que se seleccionan para R^{29a} y R^{30a} , el carbono al que R^{29a} y R^{30a} están unidos puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que R^{29a} y R^{30a} están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que R^{29a} y R^{30a} están unidos puede ser un centro quiral (S).

En algunas realizaciones, uno de R^{31a} o ambos puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En otras realizaciones, uno de R^{31a} o ambos puede ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{31a} puede ser un ciclopropilo opcionalmente sustituido, un ciclobutilo opcionalmente sustituido, un ciclopentilo opcionalmente sustituido o un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{31a} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, uno de R^{31a} o ambos pueden ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Aun en otras realizaciones más, uno de R^{31a} o ambos pueden ser un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de R^{31a} o ambos puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de R^{31a} o ambos puede ser un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF_3 . En algunas realizaciones, uno de R^{31a} o ambos pueden ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{16a} y R^{17a} pueden ser iguales. En otras realizaciones, R^{16a} y R^{17a} pueden ser diferentes.

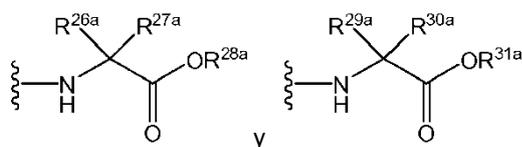
En algunas realizaciones, R^{16a} puede ser O^- , hidroxilo o un -O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, y R^{17a} y R^{5a} juntos pueden ser O, de modo que un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tiene la estructura:



En algunas realizaciones, R^{16a} puede ser O^- . En algunas realizaciones, R^{16a} puede ser hidroxilo. En algunas realizaciones, R^{16a} puede ser un -O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por ejemplo, una versión opcionalmente sustituida de metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (ramificado y de cadena lineal) y hexoxi (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R^{16a} puede ser un -O-alquilo C_{1-6} sin sustituir.

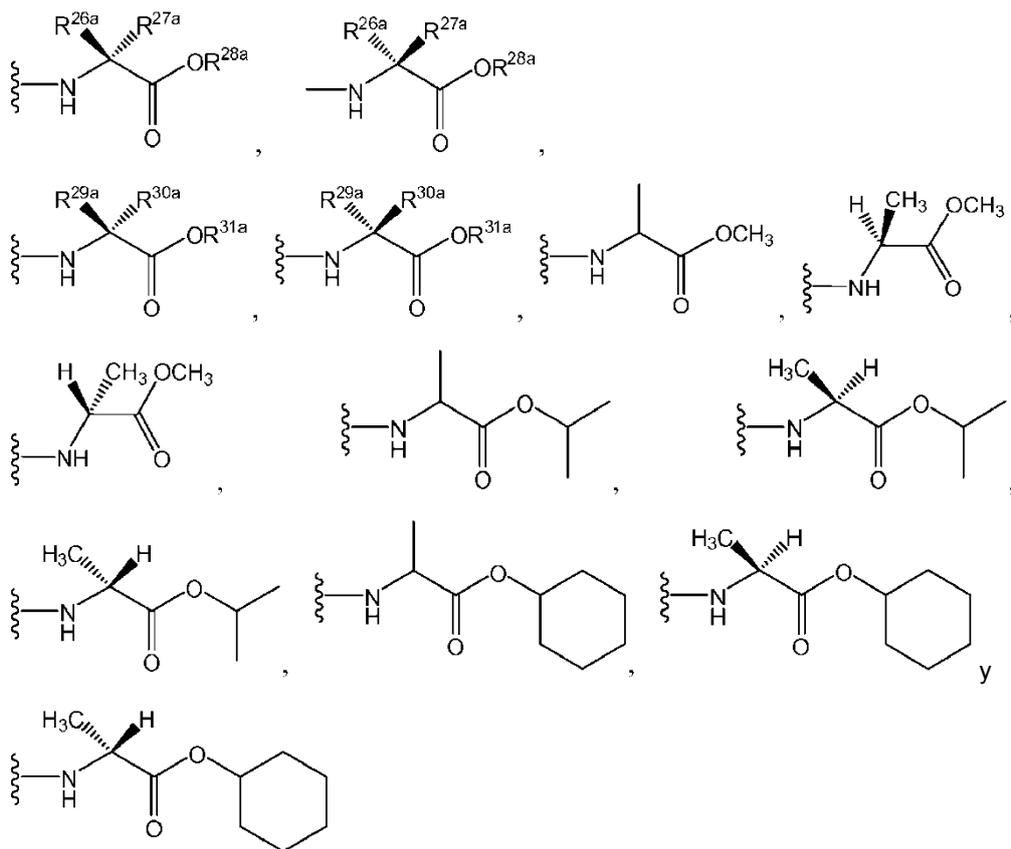
5

Los ejemplos de grupos



adecuados incluyen los siguientes:

10



15

Los sustituyentes unidos al carbono 2' y el carbono 3' también pueden variar. En algunas realizaciones, R^{4a} puede ser hidrógeno. R^{4a} puede ser hidroxilo.

En algunas realizaciones, R^{5a} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{5a} puede ser un halógeno. Los ejemplos de halógenos incluyen F, Cl, Br y I. R^{5a} puede ser -OH.

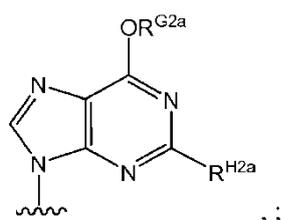
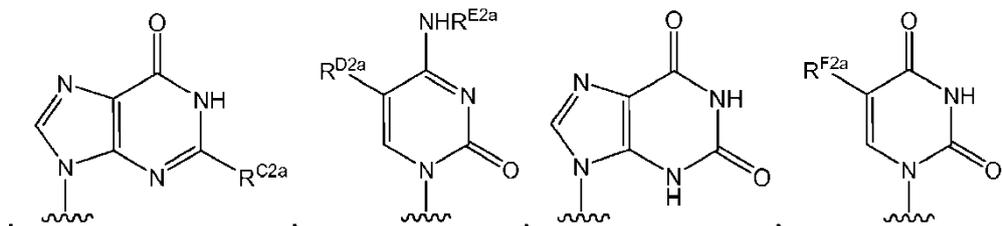
20 En algunas realizaciones, R^{6a} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{6a} puede ser un halógeno. En algunas realizaciones, R^{6a} puede ser -OR^{22a}, en el que R^{22a} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos

de sustituyentes que pueden ser R^{6a} incluyen, aunque sin limitación, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (ramificado y de cadena lineal) y hexoxi (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R^{6a} puede ser hidrógeno, halógeno u $-OR^{22a}$.

- 5 En algunas realizaciones, R^{7a} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{7a} puede ser un halógeno. En otras realizaciones más, R^{7a} puede ser un alquilo C_{1-6} sin sustituir. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} sin sustituir adecuados incluyen variantes sin sustituir de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). Una lista no limitante de grupos R^{7a} incluye hidroxilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi. En algunas realizaciones, R^{7a} es hidrógeno o halógeno.
- 10 En algunas realizaciones, R^{5a} y R^{6a} ambos pueden ser hidroxilo. En otras realizaciones, al menos uno de R^{5a} y R^{6a} no puede ser hidroxilo. Por ejemplo, R^{5a} no puede ser hidroxilo, R^{6a} no puede ser hidroxilo, o tanto R^{5a} como R^{6a} no pueden ser hidroxilo. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{6a} y R^{7a} puede ser un halógeno. En algunas realizaciones, R^{6a} y R^{7a} ambos pueden ser un halógeno. En algunas realizaciones, R^{6a} puede ser hidroxilo y R^{7a} puede ser un halógeno. En otras realizaciones, R^{5a} y R^{6a} ambos pueden ser grupos hidroxilo y R^{7a} puede ser un halógeno. En otras realizaciones más, R^{6a} puede ser hidrógeno y R^{7a} puede ser un alquilo C_{1-6} sin sustituir. Aun en otras realizaciones más, al menos uno de R^{5a} y R^{6a} puede ser un hidroxilo y R^{7a} puede ser un alquilo C_{1-6} sin sustituir. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{5a} y R^{6a} puede ser un hidroxilo y R^{7a} puede ser un halógeno. Por ejemplo, R^{5a} puede ser hidroxilo, R^{6a} puede ser un hidrógeno y R^{7a} puede ser un halógeno; o R^{5a} puede ser hidrógeno, R^{6a} puede ser hidroxilo y R^{7a} puede ser un halógeno; o R^{5a} puede ser hidroxilo, R^{6a} puede ser hidroxilo y R^{7a} puede ser un halógeno. En otras realizaciones, R^{6a} puede ser un alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^{5a} y R^{7a} pueden ser hidroxilo, y R^{6a} puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{5a} puede ser un hidroxilo, y tanto R^{6a} como R^{7a} pueden ser halógeno. En algunas realizaciones, R^{5a} puede ser un hidroxilo y R^{6a} puede ser halógeno.

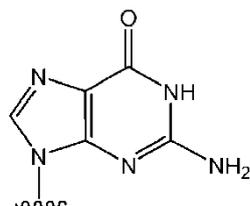
En algunas realizaciones, R^{8a} puede ser hidrógeno. Los ejemplos de grupos R^{8a} incluyen metilo.

- 25 Diversas bases heterocíclicas opcionalmente sustituidas pueden unirse al anillo de pentosa. En algunas realizaciones, una base heterocíclica opcionalmente sustituida puede tener una de las siguientes estructuras:

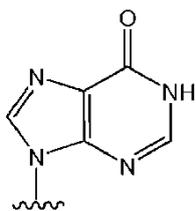


- 30 en la que: R^{C2a} puede ser hidrógeno o NHR^{O2a} , en el que R^{O2a} es hidrógeno; R^{D2a} es hidrógeno; R^{E2a} es hidrógeno; R^{F2a} es hidrógeno; R^{G2a} es un alquilo C_{1-6} sin sustituir; R^{H2a} es NHR^{T2a} , y en el que R^{T2a} es hidrógeno.

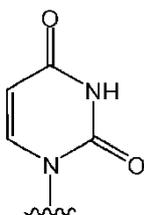
En algunas realizaciones, B^{1a} puede ser



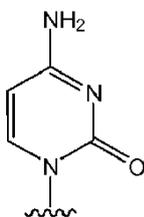
En otras realizaciones, B^{1a} puede ser



En otras realizaciones más, B^{1a} puede ser

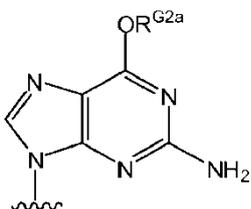


Aun en otras realizaciones más, B^{1a} puede ser

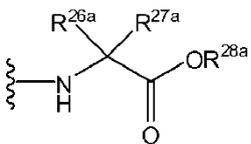


5

En algunas realizaciones, R^{D2a} es hidrógeno. En algunas realizaciones, B^{1a} puede ser

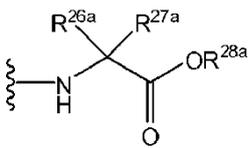


En algunas realizaciones, cuando R^{14a} es un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-heterocicliilo opcionalmente sustituido; y R^{15a} tiene la estructura:



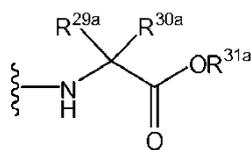
10

entonces R^{26a} y R^{27a} no pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cuando R^{14a} y R^{15a} tienen cada uno la estructura

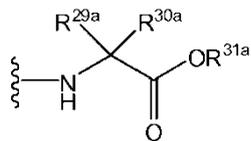


15

entonces uno de R^{26a} y R^{27a} o ambos no pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cuando R^{16a} es un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-heterocicliilo opcionalmente sustituido; y R^{17a} tiene la estructura:

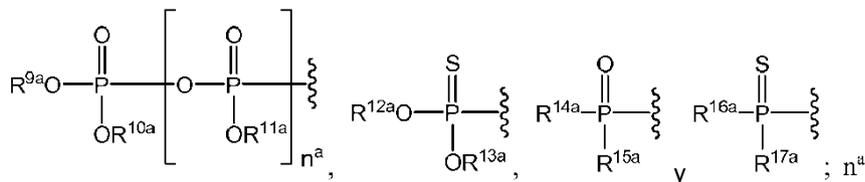


entonces R^{29a} y R^{30a} no pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cuando R^{16a} y R^{17a} tienen cada uno la estructura

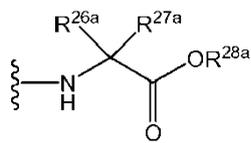


- 5 entonces uno de R^{29a} y R^{30a} ambos no pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^{1a} no puede ser hidrógeno.

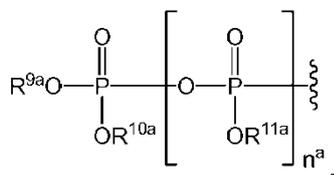
Algunas realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que B^{1a} puede seleccionarse de una base heterocíclica opcionalmente sustituida como se describe anteriormente; R^{1a} puede seleccionarse de hidrógeno,

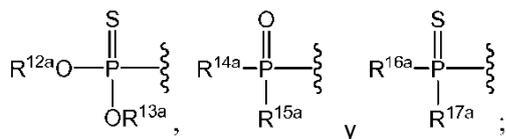


- 10 puede ser 0, 1 o 2; R^{2a} y R^{3a} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^{4a} puede seleccionarse de hidrógeno y OH; R^{5a} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno e hidroxilo; R^{6a} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno y $-OR^{22a}$; R^{7a} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir e hidroxilo; R^{8a} puede seleccionarse de hidrógeno y metilo; cada R^{9a} , R^{10a} , R^{11a} , R^{12a} y R^{13a} independientemente puede estar ausente o es hidrógeno; R^{14a} y R^{16a} pueden seleccionarse independientemente de un $-O$ -fenilo opcionalmente sustituido, $-O$ -naftilo opcionalmente sustituido, un $-O$ -heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{15a} puede ser
- 15



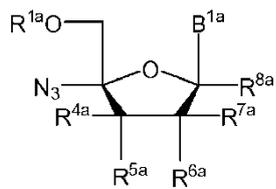
- 20 R^{17a} puede ser un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquilo)-O-C(=O)-; R^{18a} , R^{20a} , R^{22a} y R^{24a} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno y un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^{19a} , R^{21a} , R^{23a} y R^{25a} pueden seleccionarse independientemente de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; R^{26a} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; R^{27a} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido, y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{28a} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido, o R^{26a} y R^{27a} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Algunas realizaciones descritas en la presente memoria se refieren a un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que B^{1a} puede seleccionarse de una base heterocíclica opcionalmente sustituida y una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R^{1a} puede seleccionarse de hidrógeno,
- 25
- 30





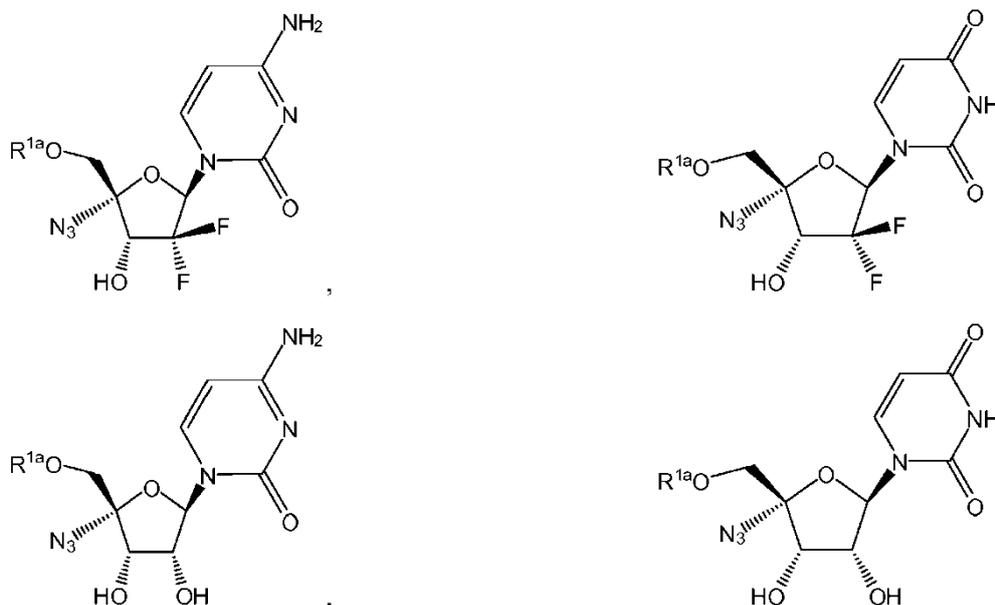
n^{a} puede ser 0, 1 o 2; $R^{2\text{a}}$ y $R^{3\text{a}}$ pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; $R^{4\text{a}}$ puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^{18\text{a}}$ y $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{19\text{a}}$; $R^{5\text{a}}$ puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^{20\text{a}}$ y $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{21\text{a}}$; $R^{6\text{a}}$ puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^{22\text{a}}$ y $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{23\text{a}}$; o $R^{5\text{a}}$ y $R^{6\text{a}}$ ambos pueden ser átomos de oxígeno y estar unidos juntos mediante un grupo carbonilo; $R^{7\text{a}}$ puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-\text{OR}^{24\text{a}}$ y $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{25\text{a}}$; $R^{8\text{a}}$ puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; $R^{9\text{a}}$, $R^{10\text{a}}$, cada $R^{11\text{a}}$, $R^{12\text{a}}$ y $R^{13\text{a}}$ independientemente pueden estar ausentes o ser hidrógeno; $R^{14\text{a}}$ y $R^{16\text{a}}$ pueden seleccionarse independientemente de un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un -O-heterocicilo opcionalmente sustituido; $R^{15\text{a}}$ y $R^{17\text{a}}$ pueden ser independientemente un α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; $R^{18\text{a}}$, $R^{20\text{a}}$, $R^{22\text{a}}$ y $R^{24\text{a}}$ pueden ser independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y $R^{19\text{a}}$, $R^{21\text{a}}$, $R^{23\text{a}}$ y $R^{25\text{a}}$ puede ser independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

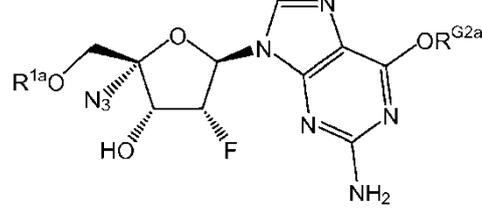
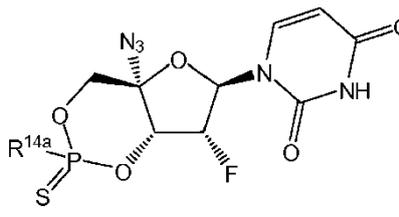
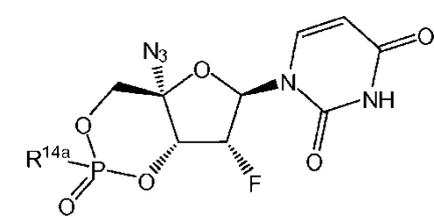
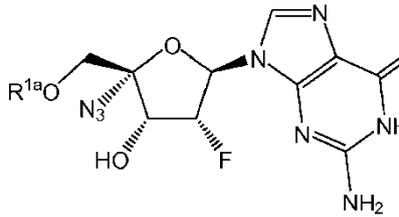
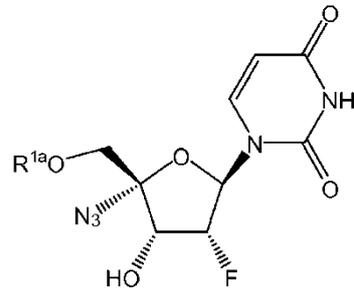
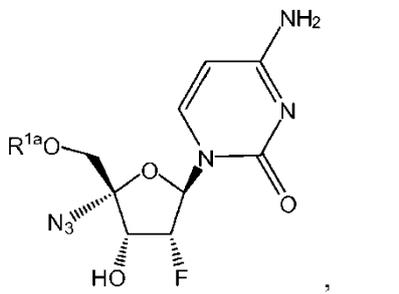
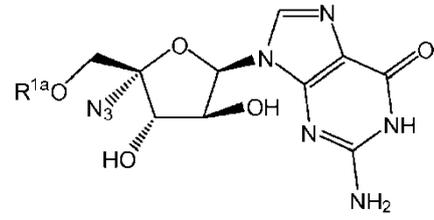
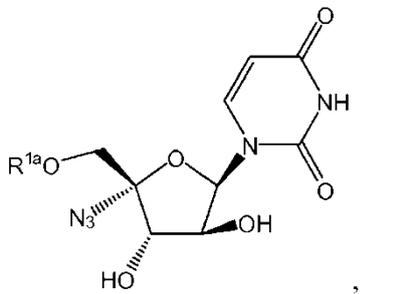
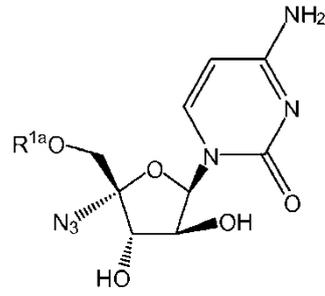
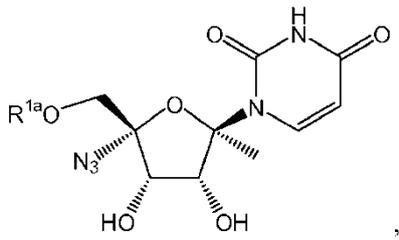
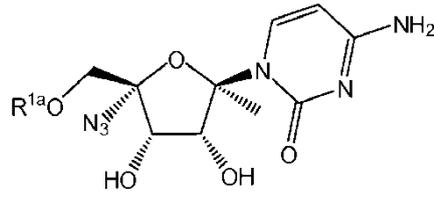
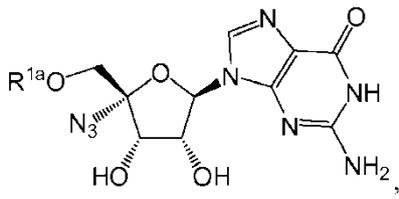
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (II) puede tener la estructura de fórmula (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

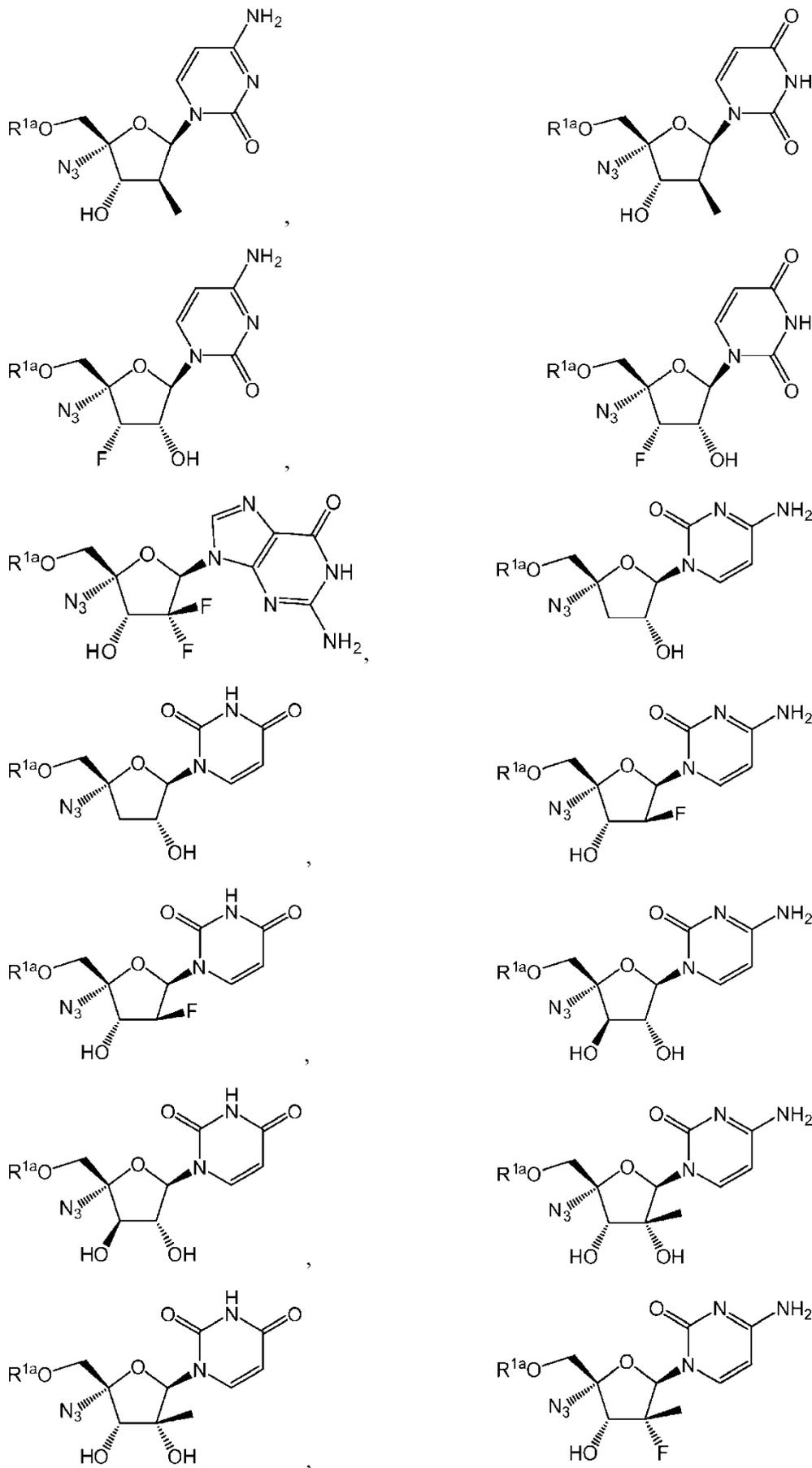


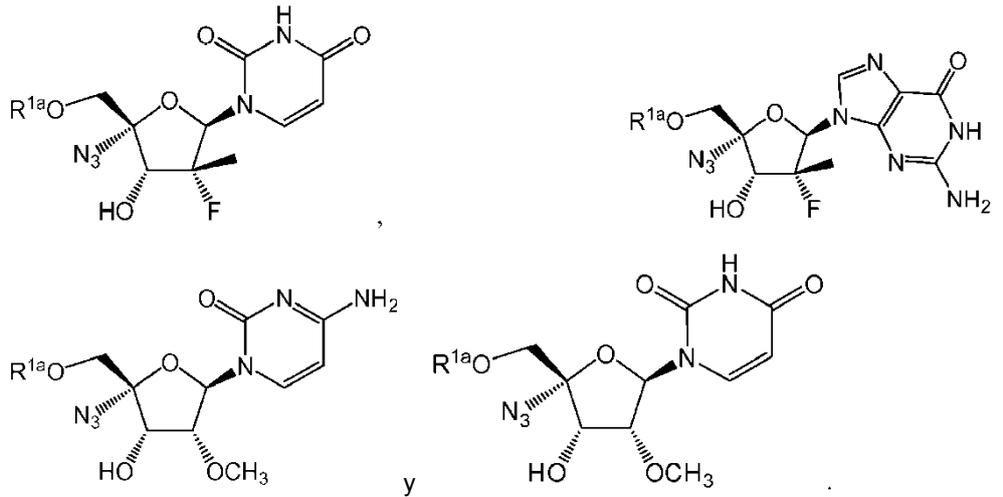
en la que $R^{1\text{a}}$ y $B^{1\text{a}}$ pueden ser iguales que $R^{1\text{a}}$ y $B^{1\text{a}}$ de un compuesto de fórmula (II), incluyendo realizaciones descritas en la presente memoria; $R^{4\text{a}}$ puede ser hidrógeno o hidroxilo; $R^{5\text{a}}$ puede ser hidrógeno, halógeno o hidroxilo; $R^{6\text{a}}$ puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo u -O-alquilo C_{1-6} ; $R^{7\text{a}}$ puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo o un alquilo C_{1-6} sin sustituir; y $R^{8\text{a}}$ puede ser hidrógeno o metilo. En algunas realizaciones para la fórmula (IIa), $B^{1\text{a}}$ puede ser uracilo, guanina o citosina.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (I) y/o (II) incluyen, aunque sin limitación, los siguientes (para la fórmula (I), $R^{1\text{a}}$ es R^1 en los compuestos de este párrafo).

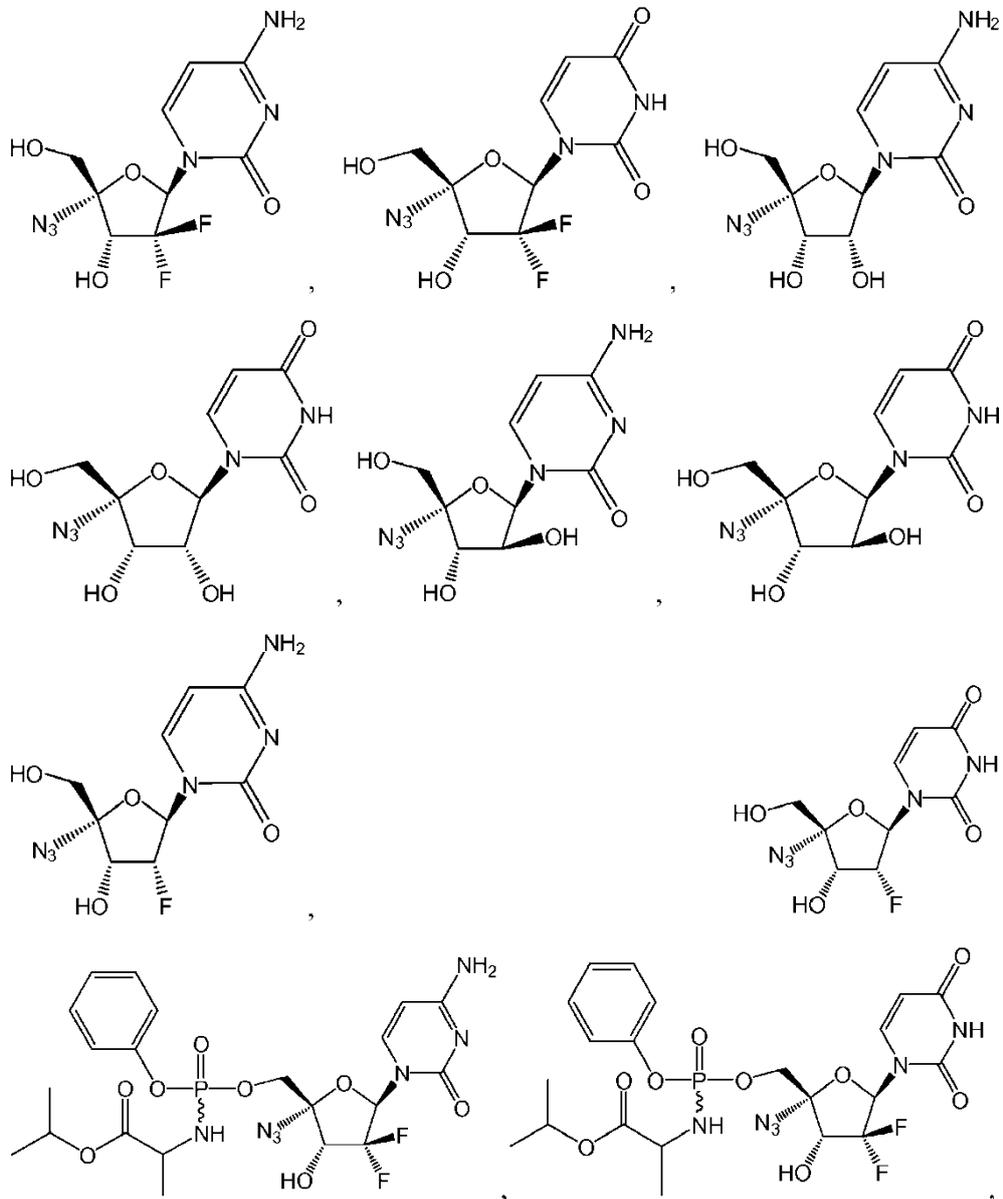


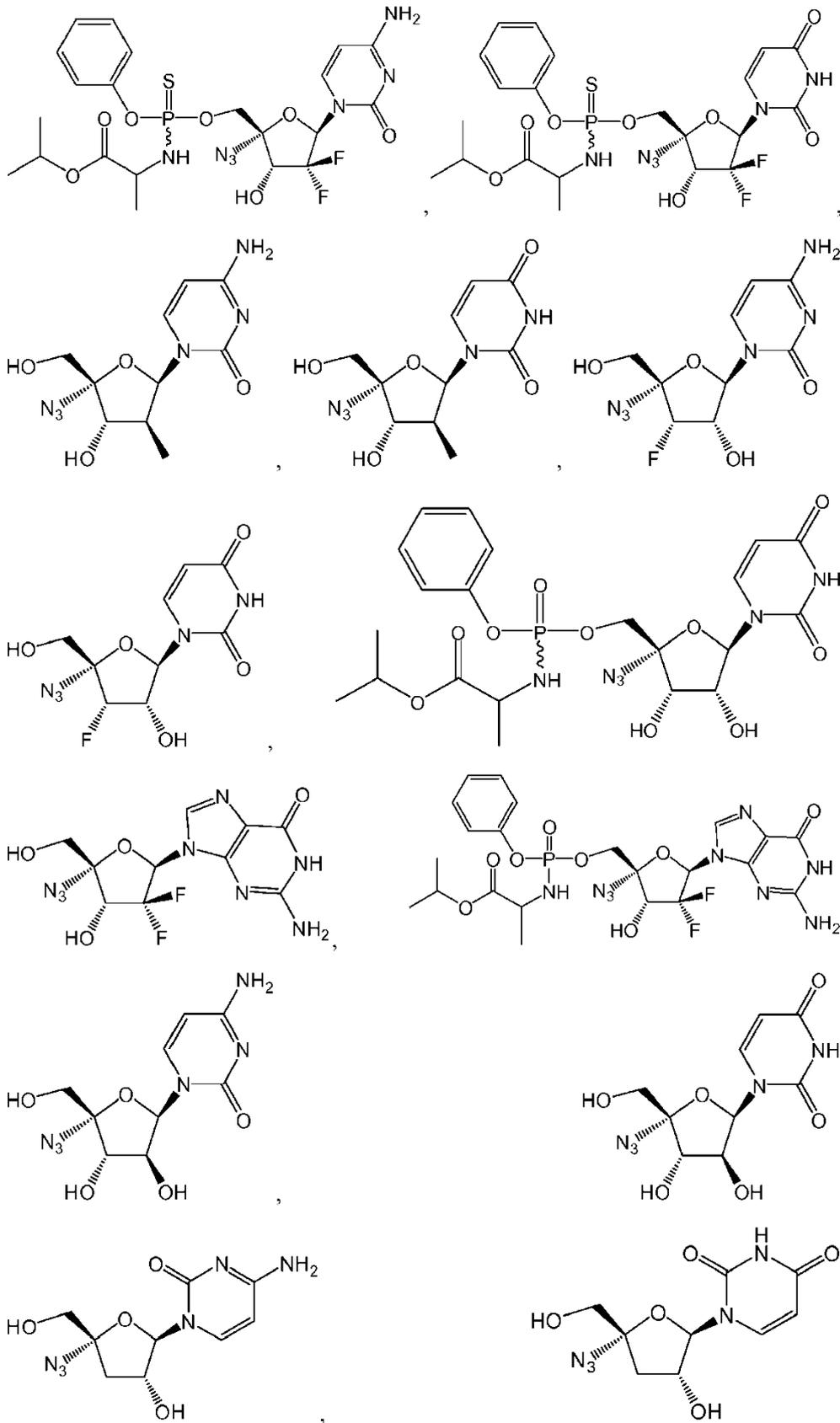


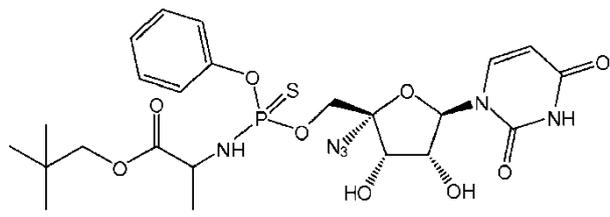
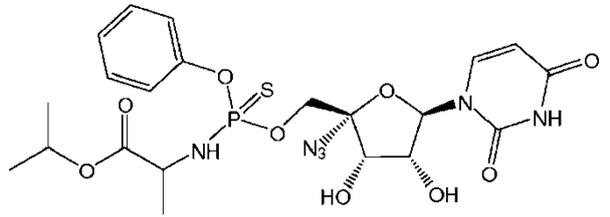
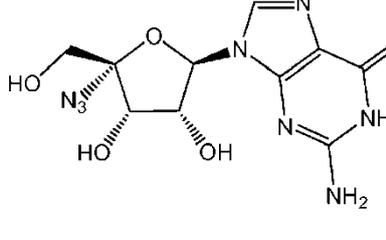
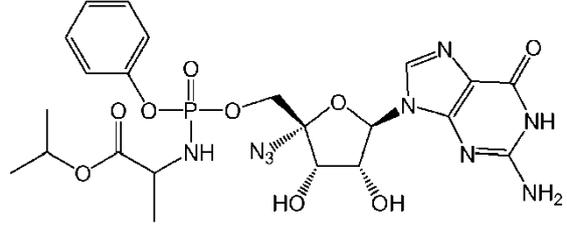
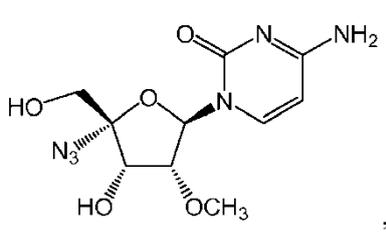
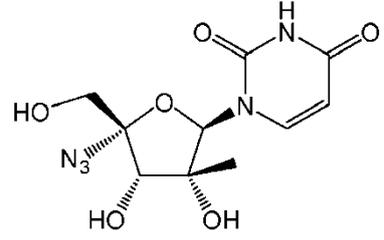
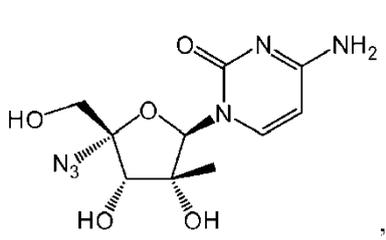
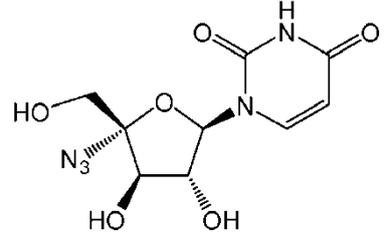
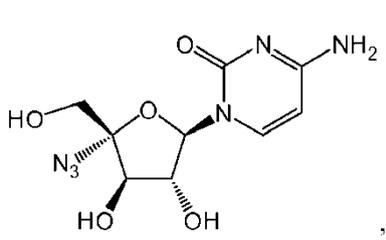
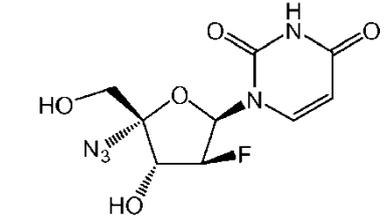


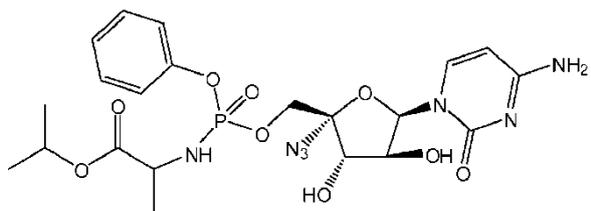
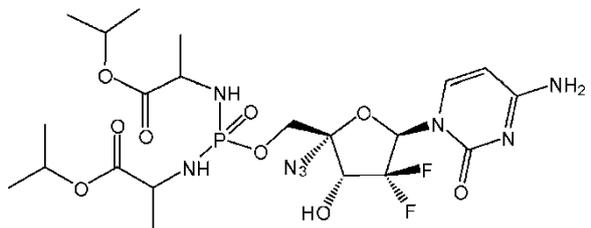
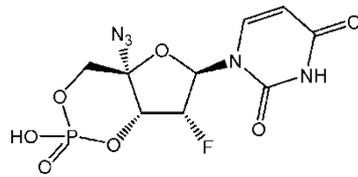
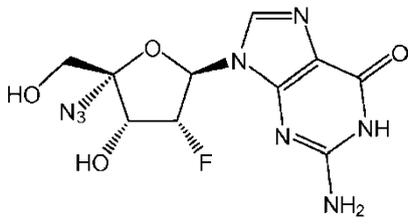
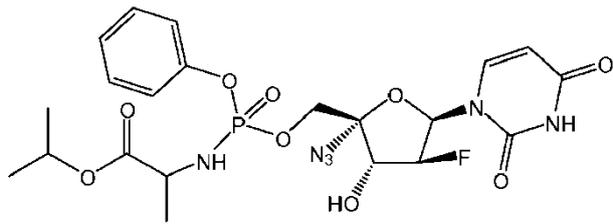
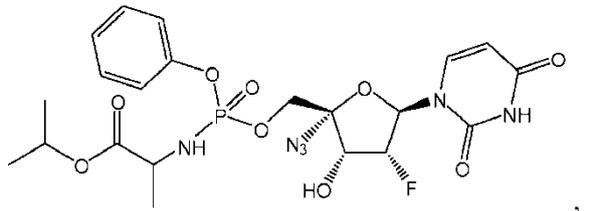
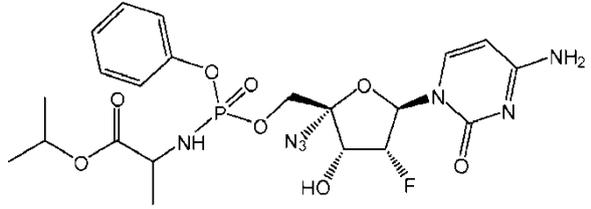
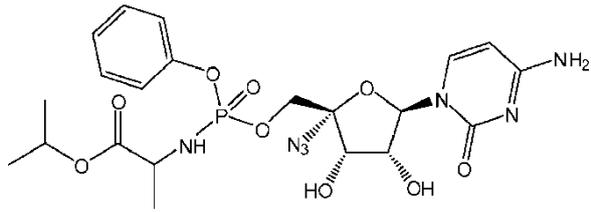


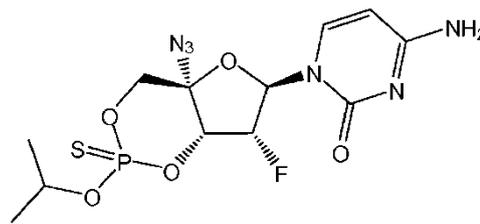
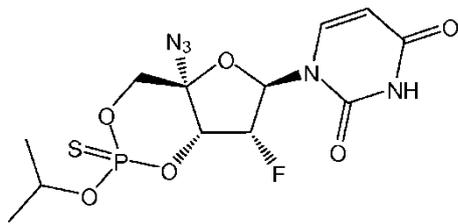
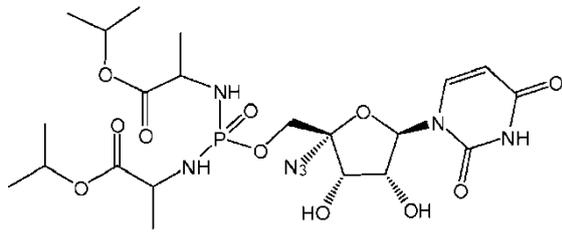
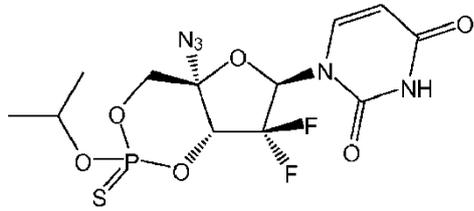
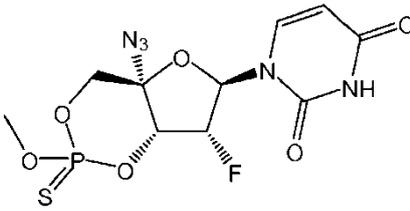
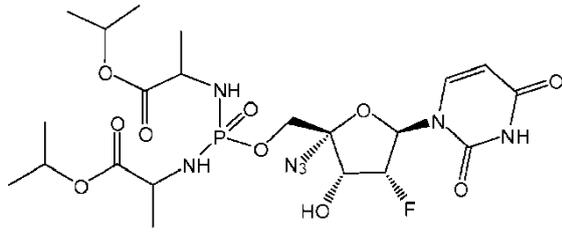
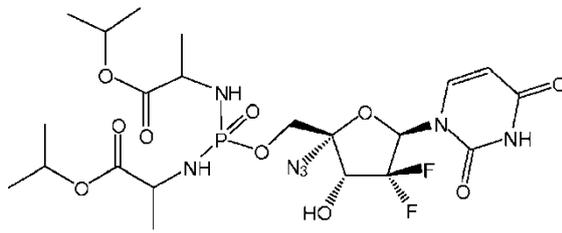
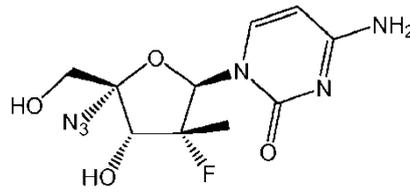
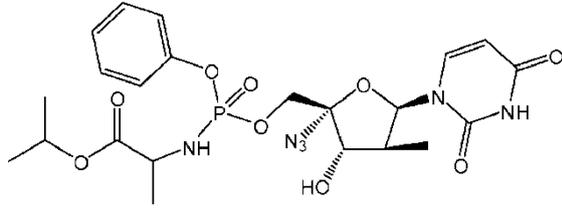
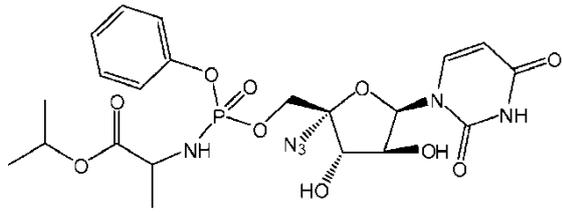
Ejemplos adicionales de compuestos de fórmula (I) y/o (II) incluyen, aunque sin limitación, los siguientes:

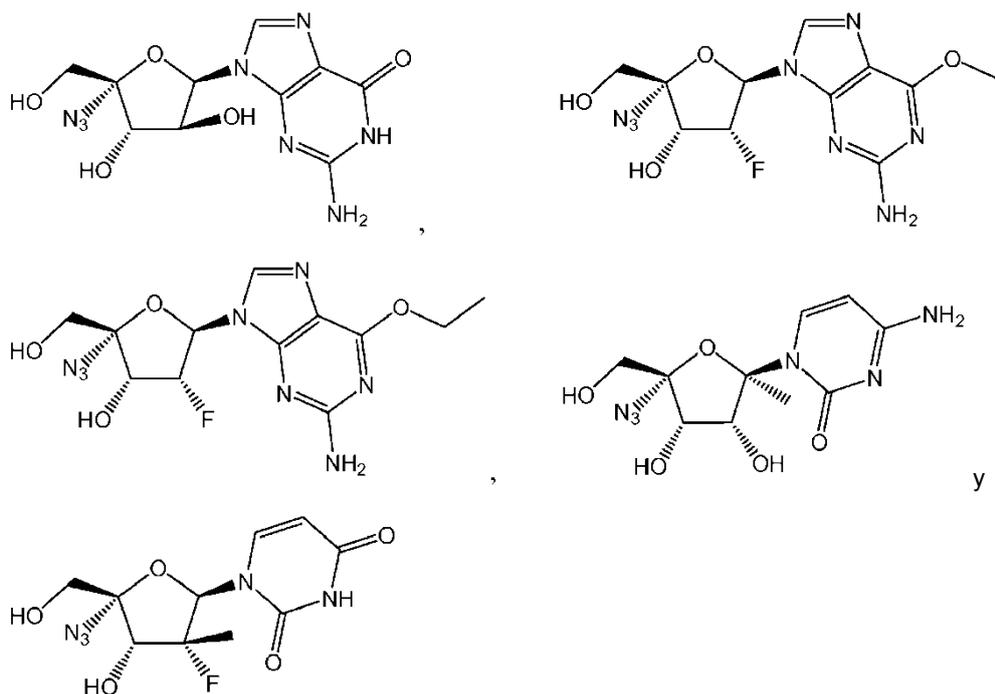












5 Tal como se usan en la presente memoria, los términos "prevenir" y "prevención" significan que un sujeto no desarrolla una infección porque el sujeto tiene inmunidad contra la infección, o si el sujeto llega a infectarse, la gravedad de la enfermedad es menor en comparación con la gravedad de la enfermedad si al sujeto no se le hubiera administrado/no hubiera recibido el compuesto. Los ejemplos de formas de prevención incluyen administración profiláctica a un sujeto que se ha expuesto o puede estar expuesto a un agente infeccioso, tal como un paramixovirus (por ejemplo, VRS) y/o un ortomixovirus (por ejemplo, gripe).

10 Tal como se usan en la presente memoria, los términos "tratar", "tratando", "tratamiento", "terapéutico" y "terapia" no significan necesariamente la cura total o anulación de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma indeseado de una enfermedad o afección, en cualquier medida, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación global del paciente de bienestar o aspecto.

15 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se usa para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o médica indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto puede ser la cantidad necesaria para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. Esta respuesta puede producirse en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz pertenece a las capacidades de los expertos en la materia, en vista de la divulgación proporcionada en la presente memoria. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos divulgados en la presente memoria como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluyendo el ser humano, que se está tratando, y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis puede adaptarse para conseguir un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación concurrente y otros factores que los expertos en las técnicas médicas reconocerán.

25 Los expertos en la materia conocen diversos indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar una infección vírica por paramixovirus. Los ejemplos de indicadores adecuados incluyen, aunque sin limitación, una reducción en la carga vírica, una reducción en la replicación vírica, una reducción en el tiempo hasta seroconversión (virus indetectable en el suero del paciente), una reducción de la morbilidad o mortalidad en el desenlace clínico y/u otro indicado de respuesta a la enfermedad.

30 Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser una cantidad que es eficaz para reducir los títulos de virus hasta niveles indetectables, por ejemplo, hasta aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000, hasta aproximadamente 500 a aproximadamente 1000, o hasta aproximadamente 100 a aproximadamente 500 copias de genoma/ml de suero. Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser una cantidad que es eficaz para reducir la carga vírica en comparación con la carga vírica antes de la administración del compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, en la que la carga vírica se mide antes de la administración del compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de nuevo después de completarse el régimen de tratamiento con el compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, 1 semana después de completarse). Una cantidad

eficaz de un compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser una cantidad que es eficaz para reducir la carga vírica hasta menor de aproximadamente 100 copias de genoma/ml de suero. Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es una cantidad que es eficaz para conseguir una reducción en el título de virus en el suero del sujeto en el intervalo de aproximadamente 1,5 log a aproximadamente a 2,5 log de reducción, aproximadamente 3 log a aproximadamente 4 log de reducción, o más de aproximadamente 5 log de reducción en comparación con la carga vírica antes de la administración del compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, en la que la carga vírica se mide antes de la administración del compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y de nuevo después de completarse el régimen de tratamiento con el compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, 1 semana después de completarse).

Un compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede provocar una reducción de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más en la replicación de un paramixovirus y/o un ortomixovirus respecto a los niveles antes del tratamiento en un sujeto, determinados después de completarse el régimen de tratamiento (por ejemplo, 1 semana después de completarse). Un compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede provocar una reducción de la replicación de un paramixovirus y/o un ortomixovirus respecto a los niveles antes del tratamiento en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces, de 10 a aproximadamente 20 veces, de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 veces, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 veces. Un compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede provocar una reducción de la replicación de un paramixovirus en el intervalo de 1 a 1,5 log, de 1,5 log a 2 log, de 2 log a 2,5 log, de 2,5 a 3 log, de 3 log a 3,5 log o de 3,5 a 4 log más de reducción de la replicación del paramixovirus en comparación con la reducción del paramixovirus conseguida por ribavirina (Virazole®), o puede conseguir la misma reducción que la de terapia con ribavirina (Virazole®) en un periodo más corto de tiempo, por ejemplo, en una semana, dos semanas, un mes, dos meses o tres meses, en comparación con la reducción conseguida después de seis meses de terapia con ribavirina (Virazole®). Un compuesto de fórmula (II) y/o (IIa), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede provocar una reducción de la replicación de un ortomixovirus en el intervalo de 1 a 1,5 log, de 1,5 log a 2 log, de 2 log a 2,5 log, de 2,5 a 3 log, de 3 log a 3,5 log o de 3,5 a 4 log más de reducción de la replicación del ortomixovirus en comparación con la reducción del ortomixovirus conseguida por oseltamivir (Tamiflu®), o puede conseguir la misma reducción que la de la terapia con oseltamivir (Tamiflu®) en un periodo más corto de tiempo, por ejemplo, en una semana, dos semanas, un mes, dos meses o tres meses, en comparación con la reducción conseguida después de seis meses de terapia con oseltamivir (Tamiflu®).

Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (II) y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede ser una cantidad que es eficaz para conseguir una respuesta contra el virus mantenida, por ejemplo, se encuentra ARN indetectable o sustancialmente indetectable de un paramixovirus y/o un ortomixovirus (por ejemplo, menos de aproximadamente 500, menos de aproximadamente 400, menos de aproximadamente 200 o menos de aproximadamente 100 copias de genoma por mililitro de suero) en el suero del sujeto durante un periodo de al menos aproximadamente una semana, dos semanas, un mes, al menos aproximadamente dos meses, al menos aproximadamente tres meses, al menos aproximadamente cuatro meses, al menos aproximadamente cinco meses o al menos aproximadamente seis meses después de cesar la terapia.

Después de un periodo de tiempo, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término "resistencia", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una cepa vírica que presenta una respuesta retardada, reducida y/o nula a uno o más agentes terapéuticos. Por ejemplo, después del tratamiento con un agente antivírico, la carga vírica de un sujeto infectado con un virus resistente puede reducirse hasta un grado menor en comparación con la cantidad en la reducción de carga vírica mostrada por un sujeto infecto con una cepa no resistente. Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede administrarse al sujeto infectado con VRS que es resistente a uno o más agentes anti-VRS diferentes (por ejemplo, ribavirina). El desarrollo de cepas de VRS resistentes puede retardarse cuando los pacientes se tratan con un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en comparación con el desarrollo de cepas de VRS resistentes a otros fármacos contra VRS. Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede administrarse a un sujeto infectado con un virus de la gripe que es resistente a uno o más agentes antigripales diferentes (por ejemplo, amantadina y rimantadina). El desarrollo de cepas de la gripe resistentes puede retardarse cuando los pacientes se tratan con un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en comparación con el desarrollo de cepas de la gripe resistente a otros fármacos antigripales.

Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede disminuir el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones por una infección con virus VRS en comparación con el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones que se están tratando con ribavirina. Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede disminuir el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones por una infección con virus de la gripe en comparación con el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones que se están tratado con oseltamivir. Por ejemplo, el porcentaje de sujetos que se están tratando con un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de

fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que experimentan complicaciones puede ser de un 10 %, 25 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % y 90 % menos en comparación con sujetos que se están tratando con ribavirina u oseltamivir.

- 5 Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente memoria, puede usarse en combinación con uno o más agentes adicionales. Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse en combinación con uno o más agentes actualmente usados en un tratamiento habitual convencional para tratar el VRS. Por ejemplo, el agente adicional puede ser ribavirina, palivizumab e IGIV-VRS. Para el tratamiento del VRS, los agentes adicionales incluyen, aunque sin limitación, ALN-RSV01 (AInylam Pharmaceuticals), BMS-433771 (1-ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxibutil)benzimidazol-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-ona), RFI-641 (ácido (4,4"-bis-{4,6-bis-[3-(bis-carbamoilmetil-sulfamoil)-fenilamino]-1,3,5)triazin-2-ilamino]-bifenil-2,2"-disulfónico)), RSV604 ((S)-1-(2-fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]di-azepin-3-il)-urea), MDT-637 ((4Z)-2-metilsulfanil-4-[(E)-3-tiofen-2-ilprop-2-eniliden]-1,3-tiazol-5-ona), BTA9881, TMC-353121 (Tibotec), MBX-300, YM-53403 (N-ciclopropil-6-[4-[(2-fenilbenzoil)amino]benzoil]-4,5-dihidrotieno[3,2-d][1]benzazepina-2-carboxamida), motavizumab (Medi-524, MedImmune), Medi-559, Medi-534 y Medi-557. Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede usarse en combinación con uno o más agentes actualmente usados en un tratamiento habitual convencional para tratar la gripe. Por ejemplo, el agente adicional puede ser amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir. Para el tratamiento de la gripe, los agentes adicionales incluyen, aunque sin limitación, peramivir (ácido (1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-acetamido-2-etilbutil]-4-(diaminometilidenamino)-2-hidroxiciclopentano-1-carboxílico), laninamivir (ácido (4S,5R,6R)-5-acetamido-4-carbamimidamido-6-[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metoxipropil]-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico), favipirvir (T-705, 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazincarboxamida), fludase (DAS181, NexBio), ADS-8902 (Adamas Pharmaceuticals), IFN- β (Synairgen), beraprost (ácido 4-[2-hidroxi-1-[(E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-inil]-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b][1]benzofuran-5-il]butanoico) y Neugene®.
- 10
- 15
- 20
- 25 Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede administrarse con uno o más agentes adicionales juntos en una única composición farmacéutica. Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede administrarse con uno o más agentes adicionales como dos o más composiciones farmacéuticas diferentes. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede administrarse en una composición farmacéutica, y al menos uno de los agentes adicionales puede administrarse en una segunda composición farmacéutica. Si hay al menos dos agentes adicionales, uno o más de los agentes adicionales puede estar en una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos uno de los otros agentes adicionales puede estar en una segunda composición farmacéutica.
- 30
- 35 El orden de administración de un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más agentes adicionales puede variar. Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede administrarse antes de todos los agentes adicionales. Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede administrarse antes de al menos un agente adicional. Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede administrarse simultáneamente con uno o más agentes adicionales. Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede administrarse después de la administración de al menos un agente adicional. Un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede administrarse después de la administración de todos los agentes adicionales.
- 40
- 45 Una ventaja potencial de utilizar un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que empieza "un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente memoria, puede usarse en combinación con uno o más agentes adicionales" (mencionado a partir de ahora en la presente memoria como el "párrafo de agentes adicionales"; incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos) puede ser una reducción en la cantidad o cantidades requeridas de uno o más compuestos del párrafo de agentes adicionales (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos) que son eficaces en el tratamiento de una afección patológica divulgada en la presente memoria (por ejemplo, VRS y/o gripe), en comparación con la cantidad requerida para conseguir algún resultado terapéutico cuando se administra uno o más compuestos descritos en el párrafo de agentes adicionales (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos) sin un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la cantidad de un compuesto descrito en el párrafo de agentes adicionales (incluyendo una de sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos), puede ser menor en comparación con la cantidad del compuesto descrito en el párrafo de agentes adicionales (incluyendo una de sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos), necesaria para conseguir la misma reducción de carga vírica cuando se administra como monoterapia. Otra ventaja potencial de utilizar un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo de agentes adicionales (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos) es que el uso
- 50
- 55
- 60

de dos o más compuestos que tienen diferentes mecanismos de acción puede crear una barrera superior al desarrollo de cepas víricas resistentes en comparación con la barrera cuando se administra un compuesto como monoterapia.

5 Ventajas adicionales de utilizar un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo de agentes adicionales (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos) pueden incluir de poca a ninguna resistencia cruzada entre un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo de agentes adicionales (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos); diferentes vías de eliminación de un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo de agentes adicionales (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos); poca o ninguna toxicidad solapante entre un compuesto de fórmula (I), y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo de agentes adicionales (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos); pocos o ningún efectos significativo sobre el citocromo P450; y/o pocas o ninguna interacción farmacocinética entre un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo de agentes adicionales (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y profármacos).

20 Como será muy evidente para los expertos en la materia, la dosificación *in vivo* útil a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, peso, gravedad de la afección y especie de mamífero tratada, los compuestos particulares empleados, y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, que son los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, puede realizarla un experto en la materia usando métodos rutinarios, por ejemplo, ensayos clínicos en seres humanos y estudios *in vitro*.

25 La dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Como alternativa las dosificaciones pueden basarse en y calcularse sobre el área superficial del paciente, como comprenden los expertos en la materia. Aunque la dosificación exacta se determinará en una base de fármaco a fármaco, en la mayoría de los casos pueden hacerse algunas generalizaciones respecto a la dosificación. El régimen diario de dosificación para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral entre 0,01 mg y 3000 mg de cada principio activo, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, por ejemplo, de 5 a 200 mg. La dosificación puede ser una única o una serie de dos o más administradas en el transcurso de uno o más días, según lo necesario para el sujeto. Los compuestos pueden administrarse durante un periodo de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

35 En casos donde las dosificaciones para seres humanos para los compuestos se han establecido para al menos una afección, pueden usarse esas mismas dosificaciones, o dosificaciones que están entre aproximadamente un 0,1 % y un 500 %, más preferiblemente entre aproximadamente un 25 % y un 250 % de la dosificación para seres humanos establecida. Cuando no hay una dosificación para seres humanos establecida, como será el caso para las composiciones farmacéuticas recién descubiertas, puede deducirse una dosificación para seres humanos adecuada a partir de los valores de DE_{50} o DI_{50} , u otros valores apropiados obtenidos de estudios *in vitro* o *in vivo*, clasificados por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

40 En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. Como entenderán los expertos en la materia, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos divulgados en la presente memoria en cantidades que exceden, o incluso exceden mucho, el intervalo de dosificación preferido indicado anteriormente para tratar de forma eficaz y agresiva las enfermedades o infecciones particularmente agresivas.

45 La cantidad e intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o la concentración eficaz mínima (CEM). La CEM variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de los datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para conseguir la CEM dependerán de características individuales y de la vía de administración. Sin embargo, pueden usarse ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones en plasma. Los intervalos de dosificación también pueden determinarse usando el valor de CEM. Las composiciones deben administrarse usando un régimen que mantenga los niveles en plasma por encima de la CEM durante un 10-90 % del tiempo, preferiblemente entre un 30 y un 90 % y muy preferiblemente entre un 50 y un 90 %. En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma.

55 Debe apreciarse que el médico a cargo conocería el modo y el momento de terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunción orgánica. Por otra parte, el médico a cargo también sabría ajustar el tratamiento a niveles mayores si la respuesta clínica no fuera adecuada (toxicidad excluyente). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y con la vía de administración. La gravedad de la afección puede evaluarse, por ejemplo, en parte, por métodos convencionales de evaluación del pronóstico. Además, la dosis y quizás la frecuencia de dosis, también variarán de

60

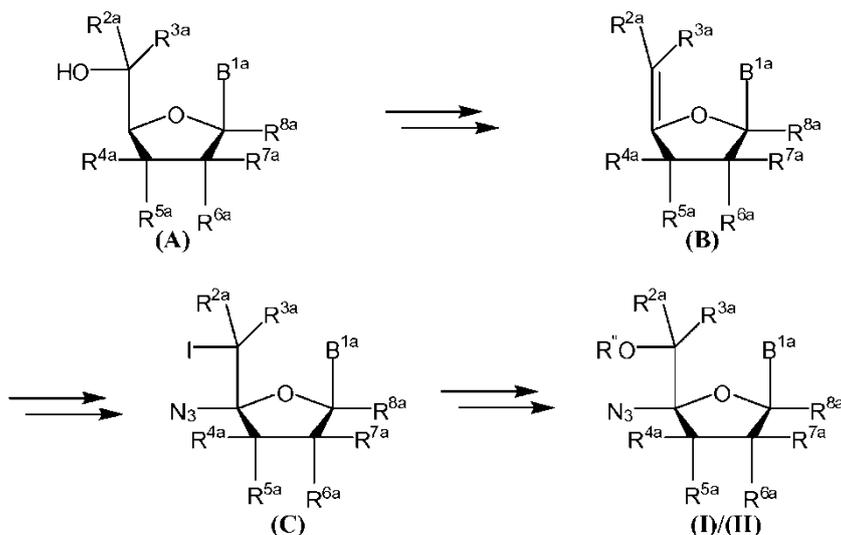
acuerdo con la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. Puede usarse un programa comparable al analizado anteriormente en medicina veterinaria.

Los compuestos divulgados en la presente memoria pueden evaluarse para la eficacia y la toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los compuestos, que comparte determinados restos químicos, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, y preferiblemente humana. Los resultados de dichos estudios a menudo son predictivos de toxicidad en animales, tales como mamíferos, o más específicamente, seres humanos. Como alternativa, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos o monos, puede determinarse usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse usando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en seres humanos. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, los expertos en la materia pueden usarse como guía el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, vía de administración y/o régimen apropiados.

Síntesis

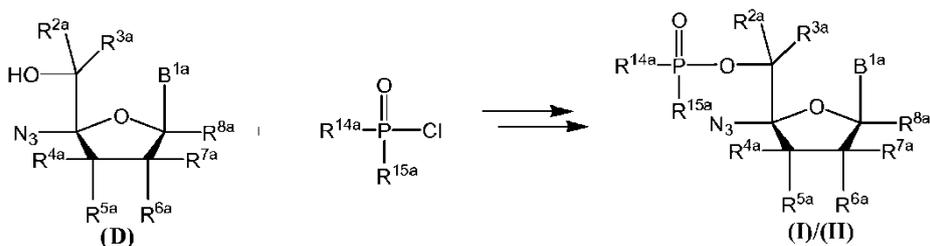
Los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II), y los descritos en la presente memoria pueden prepararse de diversas maneras. Algunos compuestos de fórmula (I) y (II) pueden obtenerse comercialmente y/o prepararse utilizando procedimientos sintéticos conocidos. Las rutas sintéticas generales para los compuestos de fórmula (I) y (II), y algunos ejemplos de materiales de partida usados para sintetizar los compuestos de fórmula (I) y (II) se muestran y describen en la presente memoria. Las rutas mostradas y descritas en la presente memoria son únicamente ilustrativas y no están pretendidas, ni deben interpretarse, para limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera en absoluto. Los expertos en la materia serán capaces de reconocer modificaciones de las síntesis divulgadas y de idear rutas alternativas basándose en las divulgaciones de la presente memoria; todas estas modificaciones y rutas y alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Esquema 1



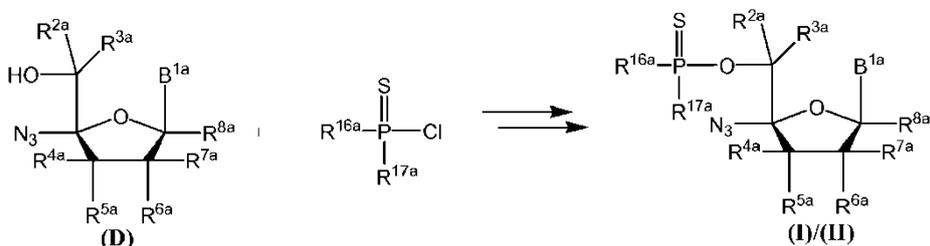
Como se muestra en el esquema 1, los compuestos de fórmula (I) y (II) pueden prepararse a partir de un nucleósido, por ejemplo, un nucleósido de fórmula (A). En el esquema 1, R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} y B^{1a} como se describen en la presente memoria para la fórmula (II), para preparar un compuesto de fórmula (II). Para preparar un compuesto de fórmula (I), R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y B^{1a} como se describen en la presente memoria para la fórmula (I). El nucleósido puede experimentar eliminación y puede formar una olefina que tiene la fórmula general de fórmula (B). Un compuesto de fórmula (B) puede tratarse con un reactivo de yodación en presencia de una fuente de azida para formar un compuesto de fórmula (C). Un compuesto de fórmula (C) entonces puede transformarse en un compuesto de fórmula (I) y/o un compuesto de fórmula (II) mediante desplazamiento del yoduro con un nucleófilo de oxígeno. El desplazamiento puede producirse directamente o después de una oxidación *in situ* del yoduro de un compuesto de fórmula (C).

Esquema 2



El fosforamidato puede prepararse usando diversos métodos conocidos para los expertos en la materia. Un método se muestra en el esquema 2. En el esquema 2, R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{14a} , R^{15a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{14a} , R^{15a} y B^{1a} como se describen en la presente memoria para la fórmula (II), para preparar un compuesto de fórmula (II). Para preparar un compuesto de fórmula (I), R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{14a} , R^{15a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{14} , R^{15} y B^{1a} como se describen en la presente memoria para la fórmula (I).

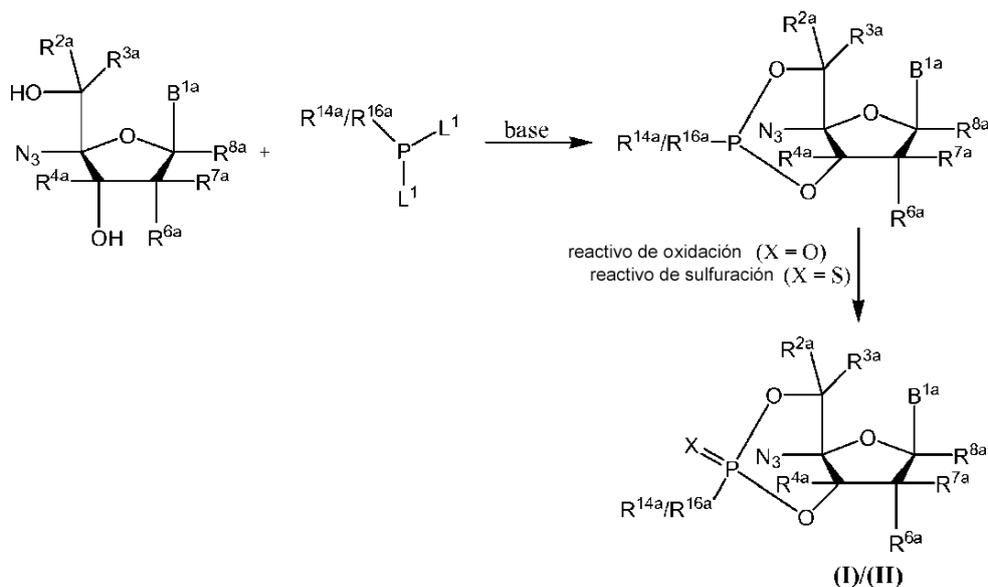
Esquema 3



Los expertos en la materia conocen diversos métodos para preparar un compuesto de fórmula (I) y/o un compuesto de fórmula (II), en los que R^1 es un tiofosforamidato. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y/o un compuesto de fórmula (II) pueden prepararse como se muestra en el esquema 3. En el esquema 3, R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{16a} , R^{17a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{16a} , R^{17a} y B^{1a} como se describen en la presente memoria para la fórmula (II), para preparar un compuesto de fórmula (II). Para preparar un compuesto de fórmula (I), R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{16a} , R^{17a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{16} , R^{17} y B^{1a} como se describen en la presente memoria para la fórmula (I).

Los fosforocloridatos y tiofosforocloridatos adecuados pueden obtenerse comercialmente o prepararse por métodos sintéticos conocidos para los expertos en la materia. Un ejemplo de una estructura general de un fosforocloridato y tiofosforocloridato se muestra en los esquemas 2 y 3, respectivamente. En algunas realizaciones, el fosforocloridato o el tiofosforocloridato puede acoplarse a un compuesto de fórmula (D). En algunas realizaciones, para facilitar el acoplamiento, puede usarse un reactivo de Grignard. Los reactivos de Grignard adecuados son conocidos para los expertos en la materia e incluyen, aunque sin limitación, cloruros de alquilmagnesio y bromuros de alquilmagnesio. En otras realizaciones, el fosforocloridato o el tiofosforocloridato puede añadirse a un compuesto de fórmula (D) usando una base. Las bases adecuadas son conocidas para los expertos en la materia. Los ejemplos de bases incluyen, aunque sin limitación, una base de amina, tal como alquilamina (incluyendo mono-, di- y trialquilaminas (por ejemplo, trietilamina)), piridinas opcionalmente sustituidas (por ejemplo, colidina) e imidazoles opcionalmente sustituidos (por ejemplo, N-metilimidazol)).

Esquema 4:



Un método para formar un compuesto de fórmula (I) y/o un compuesto de fórmula (II), en el que el carbono 5' está unido al carbono 3' se muestra en el esquema 4. En el esquema 4, R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{14a} , R^{16a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{14a} , R^{16a} y B^{1a} como se describen en la presente memoria para la fórmula (II), para preparar un compuesto de fórmula (II), cada L^1 puede ser un halógeno, un éster de sulfonato o una amina (mono- o disustituida), y X puede ser oxígeno o azufre. Para preparar un compuesto de fórmula (I), R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{6a} , R^{7a} , R^{8a} , R^{14a} , R^{16a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{14} , R^{16} y B^{1a} como se describen en la presente memoria para la fórmula (I). Como se ilustra en el esquema 4, un compuesto que tiene un grupo hidroxilo unido al carbono 3' y un grupo hidroxilo unido al carbono 5' puede hacerse reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula $(R^{14a}/R^{16a})P(L^1)_2$, en presencia de una base, para producir un compuesto de fosfito. Las bases adecuadas son conocidas para los expertos en la materia y se describen en la presente memoria. El fósforo entonces puede oxidarse en fósforo (V) usando un agente oxidante adecuado, para producir un compuesto donde X es O (oxígeno). Como alternativa, el compuesto de fosfito puede hacerse reaccionar con un reactivo de sulfuración para producir un compuesto donde X es S (azufre). Los agentes de oxidación y sulfuración adecuados son conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, la oxidación puede realizarse usando yodo como agente oxidante y agua como donador de oxígeno. Los agentes de sulfuración adecuados incluyen, aunque sin limitación, reactivo de Lawesson de azufre elemental, ciclooctaazufre, 1,1-dióxido de 3H-1,2-benzoditioil-3-ona (reactivo de Beaucage), 3-((N,N-dimetilaminometilideno)amino)-3H-1,2,4-ditiazol-5-tiona (DDTT) y bis(3-trietoxisilil)propil-tetrasulfuro (TEST).

Durante la síntesis de cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria, si se desea, cualquier grupo hidroxilo unido al anillo de pentosa, y cualquier grupo -NH y/o NH_2 presente en el B^{1a} puede protegerse con uno o más grupos protectores adecuados. Los grupos protectores adecuados se describen en la presente memoria. Por ejemplo, cuando R^{5a} y R^{6a} ambos son grupos hidroxilo, R^{5a} y R^{6a} pueden protegerse con uno o más grupos triarilmetilo, uno o más grupos sililo o un único grupo protector aquiral o quiral (por ejemplo, formando un ortoéster, acetal cíclico o cetal cíclico). Asimismo, cualquier grupo -NH y/o NH_2 presente en el B^{1a} puede protegerse, tal como con uno o más grupos triarilmetilo y sililo. Los ejemplos de grupos triarilmetilo incluyen, aunque sin limitación, tritilo, monometoxitritilo (MMTr), 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr), 4,4',4''-trimetoxitritilo (TMTr), 4,4',4''-tris-(benzoiloxi)tritilo (TBTr), 4,4',4''-tris (4,5-dicloroftalimido)tritilo (CPTr), 4,4',4''-tris(levuliniloxi)tritilo (TLTr), p-anisil-1-naftilfenilmetilo, di-o-anisil-1-naftilmetilo, p-tolildifenilmetilo, 3-(imidazolilmetil)-4,4'-dimetoxitritilo, 9-fenilxanten-9-ilo (Pixilo), 9-(p-metoxifenil)xanten-9-ilo (Mox), 4-deciloxitritilo, 4-hexadeciloxitritilo, 4,4'-dioctadeciltritilo, 9-(4-octadeciloxifenil)xanten-9-ilo, 1,1'-bis-(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4,4',4''-tris-(terc-butilfenil)metilo (TTTr) y 4,4'-di-3,5-hexadienoxitritilo. Los ejemplos de grupos sililo incluyen, aunque sin limitación, trimetilsililo (TMS), terc-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), tri-*iso*-propilsililoximetilo y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. Los ortoésteres adecuados incluyen metoximetileno acetal, etoximetileno acetal, ortoéster de 2-oxaciclopentilideno, ortoéster de dimetoximetileno, ortoéster de 1-metoxietilideno, ortoéster de 1-etoxietilideno, ortoéster de metilideno, ortoéster de ftalida, ortoéster de 1,2-dimetoxietilideno y ortoéster de alfa-metoxibencilideno; los acetales cíclicos adecuados incluyen metileno acetal, etilideno acetal, t-butilmetilideno acetal, 3-(benciloxi)propil acetal, bencilideno acetal, 3,4-dimetoxibencilideno acetal y p-acetoxibencilideno acetal; y los cetales cíclicos adecuados incluyen 1-t-butiletalideno cetal, 1-feniletalideno cetal, isopropilideno cetal, ciclopentilideno cetal, ciclohexilideno cetal, cicloheptilideno cetal y 1-(4-metoxifenil)etilideno cetal. Los expertos en la materia apreciarán que grupos unidos al anillo de pentosa y cualquier grupo -NH y/o NH_2 presente en el B^{1a} pueden protegerse con diversos grupos protectores, y cualquier grupo protector presente puede intercambiarse por otros grupos protectores. La selección e intercambio de los grupos protectores pertenece a las habilidades de los expertos en la materia. Cualquier grupo o

grupos protectores puede retirarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, con un ácido (por ejemplo, un ácido mineral u orgánico), una base o una fuente de fluoruro.

Composiciones farmacéuticas

5 En la presente memoria se describe una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y/o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

10 La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto divulgado en la presente memoria con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas también pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las composiciones farmacéuticas generalmente se adaptarán a la vía pretendida de administración específica.

15 La expresión "fisiológicamente aceptable" define un vehículo, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto.

Tal como se usa en la presente memoria, un "vehículo" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo habitualmente utilizado que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un sujeto.

20 Tal como se usa en la presente memoria, un "diluyente" se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica, pero puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, un diluyente puede usarse para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para su fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco a administrar mediante inyección, ingesta o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una disolución acuosa tamponada tal como, sin limitación, disolución salina tamponada con fosfato que imita la composición de la sangre humana.

Tal como se usa en la presente memoria, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad aglutinante, lubricación, capacidad de desintegración, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

30 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden administrarse a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros principios activos, como en terapia de combinación, o vehículos, diluyentes, excipientes o combinaciones de los mismos. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Los expertos en la materia conocen técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos en la presente memoria.

35 Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria pueden fabricarse de una manera que es conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulación, incorporación o fabricación de comprimidos. Además, los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir este fin pretendido. Muchos de los compuestos usados en las combinaciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

Existen en la técnica múltiples técnicas de administración de un compuesto incluyendo, aunque sin limitación, suministro oral, rectal, tópico, aerosol, inyección y parenteral, incluyendo inyección intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, inyección intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal e intraocular.

45 Se puede administrar el compuesto de una forma local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en la zona infectada, a menudo en un depósito o formulación de liberación sostenida. Además, se puede administrar el compuesto en un sistema de suministro dirigido de fármacos, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas estarán dirigidos a y se captarán selectivamente por el órgano.

50 Las composiciones pueden presentarse, si se desea, en un envase o dispositivos dispensador que puede contener una o más formas galénicas unitarias que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una hoja de metal o plástico, tal como un envase alveolado. El envase o dispositivo dispensador puede venir acompañado por instrucciones de administración. El envase o dispensador también puede venir acompañado con un aviso asociado al recipiente en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, que es un aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para administración a seres humanos o administración veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para fármacos de prescripción, o el

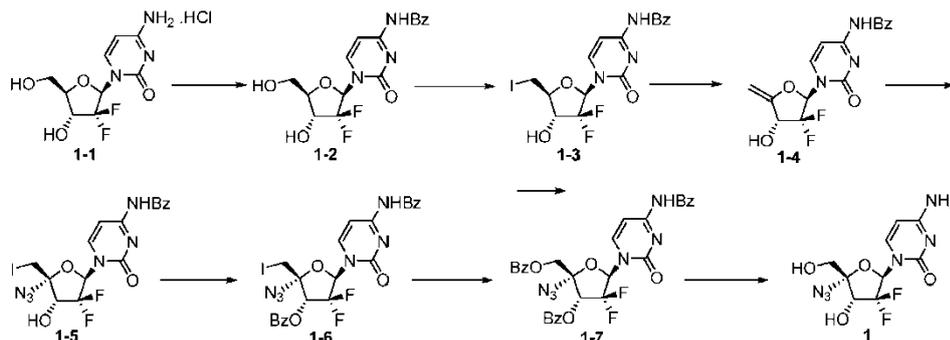
prospecto aprobado. Las composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en la presente memoria formulado en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

Ejemplos

- 5 Se divulgan realizaciones adicionales en mayor detalle en algunos de los siguientes ejemplos, que no son destinados de ninguna manera a limitar el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (1)



- 10 Etapa 1. Compuesto **1-2** - El compuesto **1-1** (30,0 g, 0,1 mol) se suspendió en piridina anhidra (300 ml) y se agitó a temperatura ambiente (T.A.) durante 1 hora. La suspensión se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSCl (27,3 g, 0,25 mmol). Después de completarse la adición, la mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 30 min. La mezcla entonces se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió gota a gota BzCl (15,5 g, 0,11 mol). La mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con H₂O. Se añadió amoníaco acuoso, y la reacción se agitó a T.A. durante 2 horas. La disolución se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo (EA) y H₂O. La fase acuosa se extrajo con EA varias veces, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto **1-2** en forma de un sólido blanco (28,2 g, 76 %). ESI-LCMS: m/z=368 [M+Na]⁺.

- 20 Etapa 2. Compuesto **1-3** - A una suspensión agitada de compuesto **1-2** (18,4 g, 50 mmol), PPh₃ (22,3 g, 85 mmol) y piridina (25 ml) en THF anhidro (300 ml) se añadió una disolución de I₂ (19,05 g, 75 mmol) en THF (80 ml) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 60 horas. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (DCM) y se lavó con disolución acuosa de Na₂S₂O₃ saturado y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para producir el compuesto **1-3** (16,4 g, 69 %). ESI-LCMS: m/z=478 [M+H]⁺.

- 25 Etapa 3. Compuesto **1-4** - A una disolución agitada de compuesto **1-3** (17,0 g, 35,6 mmol) en dimetilformamida anhidra (DMF) (300 ml) se añadió gota a gota una disolución de t-BuOK (10,0 g, 89,1 mmol) en DMF (120 ml) a 0 °C durante 20 min. La agitación se continuó a 0 °C durante 45 min, y después se añadió ácido clorhídrico concentrado (4,5 ml). Se consiguió un valor de pH de 8-9 añadiendo una disolución de NaHCO₃ saturado. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La disolución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para producir el compuesto **1-4** en forma de un sólido blanco (8,6 g, 69 %). ESI-LCMS: m/z=350 [M+H]⁺.

- 30 Etapa 4. Compuesto **1-5** - A una disolución agitada de Bn Et₃NCl (37,4 g, 0,16 mol) en MeCN (600 ml) se añadió NaN₃ (10,8 g, 0,16 mol). La mezcla se sonicó durante 20 min, y después se agitó a T.A. durante 16 horas. La disolución se filtró en una disolución de compuesto **1-4** (11,5 g, 32,9 mmol) y N-metilmorfolina (3,5 g) en THF anhidro (200 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de I₂ (33,6 g, 0,14 mol) en THF (100 ml). La agitación se continuó a 0-10 °C durante 20 horas. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no se produjo gas. Se añadió Na₂S₂O₃ saturado ac. hasta que se consiguió una disolución de color amarillo claro. La disolución se concentró y después se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto **1-5** (14,7 g, 84 %). ESI-LCMS: m/z=519 [M+H]⁺.

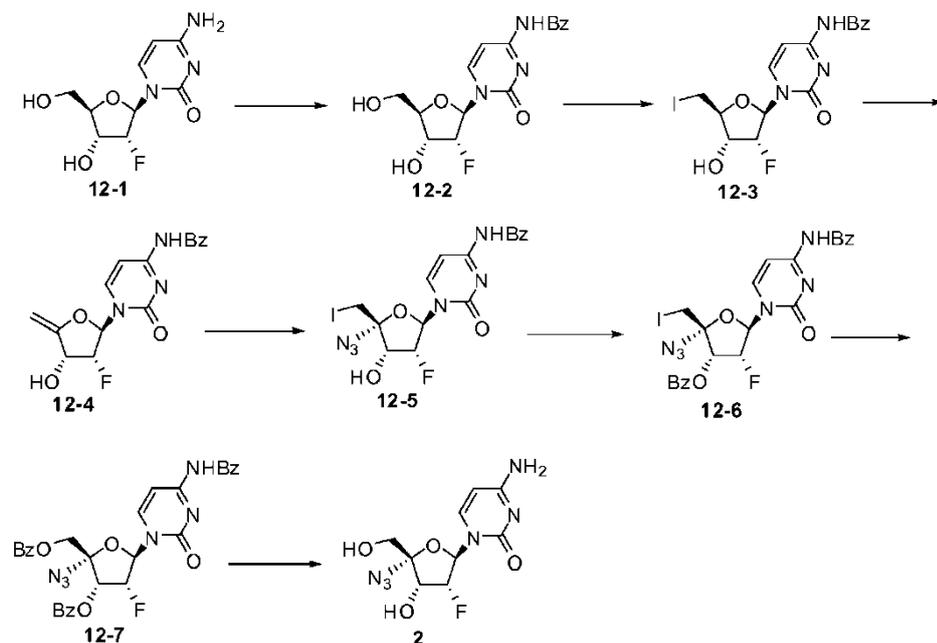
- 35 Etapa 5. Compuesto **1-6** - A una disolución agitada de compuesto **1-5** (12,5 g, 24,8 mmol) en piridina anhidra (200 ml) se añadió BzCl (4,3 g, 30 mmol) gota a gota a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 10 horas. La reacción se interrumpió con H₂O, y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto **1-6** en forma de una espuma blanca (11,2 g). ESI-LCMS: m/z=623 [M+H]⁺.

- 45

5 Etapa 6. Compuesto **1-7** - El compuesto **1-6** (9,43 g, 15,2 mmol), BzONa (21,9 g, 152 mmol) y 15-corona-5 (33,4 g, 152 mmol) se suspendieron en 200 ml de DMF. La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 3 días. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. El disolvente se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para producir el compuesto **1-7** en forma de una espuma blanca (4,4 g, 46 %). ESI-LCMS: m/z=617 [M+H]⁺.

10 Etapa 7. Compuesto (**1**) - compuesto **1-7** (4,4 g, 7,13 mmol) se disolvió en 100 ml de amoniaco metanólico saturado, y la disolución resultante se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para dar (**1**) en forma de un sólido blanco (1,9 g, 88 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 3,88 (dd, J₁ = 12,0 Hz, J₂ = 26,8 Hz, 2H); ESI-MS: m/z=305 [M+H]⁺, 609 [2M+H]⁺.

Ejemplo 2

Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorocitidina (**2**)

15 Etapa 1. Compuesto **12-2** - A una disolución agitada de compuesto **12-1** (21,0 g, 85,7 mmol) en DMF (100 ml) se añadió anhídrido benzoílico (9,66 g, 87 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se trituró con CH₂Cl₂ para dar el compuesto **12-2** en forma de un sólido blanco (29,90 g, 100 %).

20 Etapa 2. Compuesto **12-3** - A una suspensión agitada de compuesto **12-2** (10,0 g, 28,65 mmol), PPh₃ (15,01 g, 57,30 mmol) y piridina (20 ml) en THF anhidro (100 ml) se añadió gota a gota una disolución de I₂ (14,55 g, 57,30 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 14 horas. La reacción se interrumpió con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (150 ml) y se extrajo con EA (100 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para producir el compuesto **12-3** (4,61 g, 35,1 %) en forma de un sólido blanco.

25 Etapa 3. Compuesto **12-4** - A una disolución agitada de compuesto **12-3** (4,6 g, 10,02 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se añadió gota a gota una suspensión de t-BuOK (3,36 g, 30,06 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C durante 10 min. La mezcla se agitó a T.A. durante 2 horas. Las mezclas después se inactivaron con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml), y se extrajeron con THF y EA. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/100 a 1/30) para producir el compuesto **12-4** en forma de un sólido blanco (3,30 g, 99,6 %).

30 Etapa 4. Compuesto **12-5** - A una disolución agitada de BnEt₃NCl (11,69 g, 50,2 mmol) en MeCN (50 ml) se añadió NaN₃ (3,26 g, 50,2 mmol). La mezcla se sonicó durante 20 min y después se agitó a T.A. durante 16 horas. La disolución se filtró en una disolución de compuesto **12-4** (3,31 g, 10,02 mmol) y NMM (5,02 g, 50,2 mmol) en THF anhidro (80 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una disolución de I₂ (12,5 g, 50,2 mmol) en THF (40 ml). La agitación se continuó a 0-10 °C durante 20 horas. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no se produjo gas. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso saturado hasta que se consiguió una disolución de color amarillo claro. La disolución se concentró y después se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE:EA:DCM = 1:1:1) para dar el

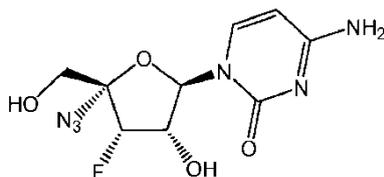
35

compuesto **12-5** (14,7 g, 84 %) en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 11,41 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 20,4$ Hz, 1H), 5,36-5,41 (m, 1H), 4,70-4,76 (m, 1H), 3,72 (dd, $J_1 = 17,6$ Hz, $J_2 = 11,6$ Hz, 2H).

- 5 Etapa 5. Compuesto **12-6** - A una disolución agitada de compuesto **12-5** (3,6 g, 7,20 mmol) en piridina anhidra (80 ml) se añadió BzCl (1,31 g, 9,36 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 10 horas. La reacción se interrumpió con H_2O , y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 1/1) para dar el compuesto **12-6** (3,2 g, 73,7 %) en forma de una espuma amarilla pálida.
- 10 Etapa 6. Compuesto **12-7** - El compuesto **12-6** (2,0 g, 3,31 mmol), BzONa (4,76 g, 33,1 mmol) y 15-corona-5 (7,28 g, 33,1 mmol) se suspendieron en DMF (100 ml). La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 3 días. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. La disolución se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 4/1 a 2/1) para producir el compuesto **12-7** en forma de una espuma amarilla clara (1,0 g, 50,7 %).
- 15 Etapa 7. Compuesto (**2**) - El compuesto **12-7** (0,5 g, 0,84 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico (30 ml), y la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para dar (**2**) en forma de sólidos blancos (0,11 g, 41,8 %). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J_1 = 19,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,10 (ddd, $J_1 = 53,6$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, $J_3 = 1,2$ Hz, 1H), 4,57 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,82 (dd, $J_1 = 38,0$ Hz, $J_2 = 12,4$ Hz, 2H); ESI-MS: $m/z=287$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 573 [$2\text{M} + \text{H}$] $^+$.
- 20

Ejemplo 3

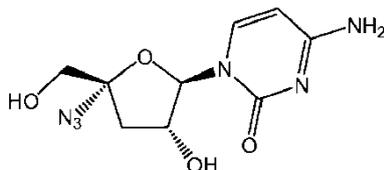
Preparación de 3'-desoxi-3'-alfa-fluoro-4'-azidocitidina (**3**)



- 25 El compuesto (**3**) se preparó usando el procedimiento expuesto en la Journal of Medicinal Chemistry (2009) 52:2971-2978, que se incorpora por la presente por referencia con el único fin de divulgar el procedimiento de preparación de (**3**).

Ejemplo 4

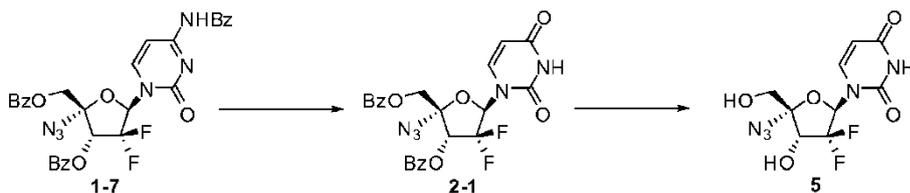
Preparación de 4'-azido-3'-desoxicitidina (**4**)



- 30 El compuesto (**4**) se preparó usando el procedimiento expuesto en la Journal of Medicinal Chemistry (2009) 52:2971-2978, que se incorpora por la presente por referencia con el único fin de divulgar el procedimiento de preparación de (**4**).

Ejemplo 5

Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2',2'-difluorouridina (**5**)



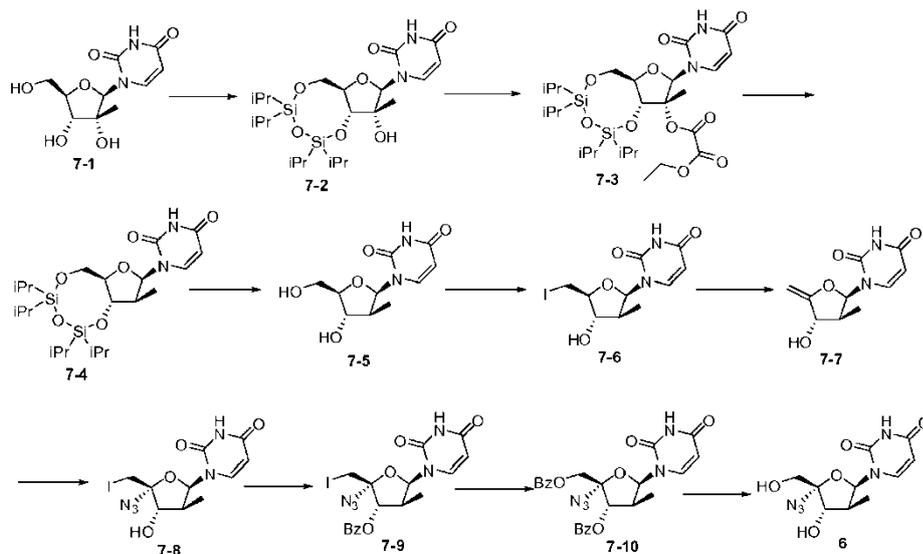
- 35 Etapa 1. Compuesto **2-1** - El compuesto **1-7** (860 mg, 1,40 mmol) se disolvió en disolución acuosa al 80 % de ácido acético (AcOH), y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El

residuo se coevaporó con tolueno y se absorbió sobre gel de sílice. El residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EA = 4:1 a 2:1 para dar el compuesto **2-1** en forma de una espuma blanca (520 mg, 72 %).

5 Etapa 2. Compuesto (**5**) - El compuesto **2-1** (520 mg, 1,01 mmol) se disolvió en amoniaco metanólico saturado, y la disolución resultante se agitó a T.A. durante 12 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para dar (**5**) en forma de un sólido blanco (290 mg, 95 %). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,17 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J_1 = 12,8$ Hz, $J_2 = 26,8$ Hz, 2H). ESI-TOF-MS: $m/z=306$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6

Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2'-metilarabinouridina (**6**)



10 Etapa 1. Compuesto **7-2** - A una disolución agitada de compuesto **7-1** (7,74 g, 11,6 mmol) en piridina anhidra (50 ml) se añadió TIPDSCl₂ (9,45 g, 11,6 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. gradualmente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O, y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EA. La capa orgánica se lavó mediante NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) dos veces, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar el compuesto **7-2** (13,7 g, 91,3 %) en forma de una espuma blanca.

15 Etapa 2. Compuesto **7-3** - A una disolución agitada de compuesto **7-2** (5,3 g, 10,6 mmol) y DMAP (2,5 g, 21,2 mmol) en MeCN anhidro (100 ml) se añadió cloruro de etiloxalilo (CICOCOOEt) (2,16 g, 15,9 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. gradualmente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O. La disolución se diluyó con EA y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 3:1) para dar el compuesto **7-3** (5,9 g, 92,8 %) en forma de una espuma blanca.

20 Etapa 3. Compuesto **7-4** - A una disolución agitada de compuesto **7-3** (5,9 g, 9,8 mmol) y AIBN (322 mg, 1,97 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió n-Bu₃SnH (11,4 g, 39,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 4:1) para producir el compuesto **7-4** (4,3 g, 90,3 %) en forma de una mezcla de epímeros 2'.

25 Etapa 4. Compuesto **7-5** - Una mezcla de compuesto **7-4** (4,3 g, 8,87 mmol) y NH₄F (1,85 g, 50 mmol) en MeOH anhidro (50 ml) se calentó a reflujo durante 10 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 10:1 a 8:1) para dar el compuesto **7-5** (1,96 g, 91,2 %) en forma de una mezcla de epímeros 2' con una relación de 10:1. RMN de ^1H para el principal (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,06 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,83-3,93 (m, 2H), 3,69-3,77 (m, 2H), 2,46-2,55 (m, 1H), 0,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H).

30 Etapa 5. Compuesto **7-6** - A una disolución agitada de compuesto **7-5** (1,96 g, 8,09 mmol), PPh₃ (4,24 g, 16,18 mmol) e imidazol (1,10 g, 16,2 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió gota a gota una disolución de I₂ (3,287 g, 12,94 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. gradualmente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con Na₂S₂O₃ saturado, se extrajo con EA y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto **7-6** (2,14 g, 75,1 %).

35 Etapa 6. Compuesto **7-7** - A una disolución agitada de compuesto **7-6** (2,14 g, 6,07 mmol) en MeOH anhidro (100 ml) se añadió NaOMe (6,56 g, 121,4 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó a

reflujo durante 16 horas. La reacción se interrumpió con AcOH (10 ml) y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para producir el compuesto **7-7** (1,21 g, 89,0 %) en forma de un sólido blanco.

5 Etapa 7. Compuesto **7-8** - A una disolución agitada de BnEt_3NCl (7,44 g, 31,35 mmol) en MeCN anhidro (30 ml) se añadió NaN_3 (2,08 g, 32 mmol). La mezcla se sonicó durante 20 min y después se agitó a T.A. durante 16 horas. La disolución se filtró en una disolución de compuesto **7-7** (1,21 g, 5,4 mmol) y NMM (6 ml) en THF anhidro (70 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de I_2 (7,96 g, 31,3 mmol) en THF (20 ml). La reacción se agitó a T.A. durante 20 horas. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no se produjo gas. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado hasta que se consiguió una disolución de color amarillo claro. La disolución se concentró y se diluyó con EA (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre gel de sílice para dar el compuesto **7-8** (2,01 g, 94,3 %) en forma de una espuma amarilla pálida.

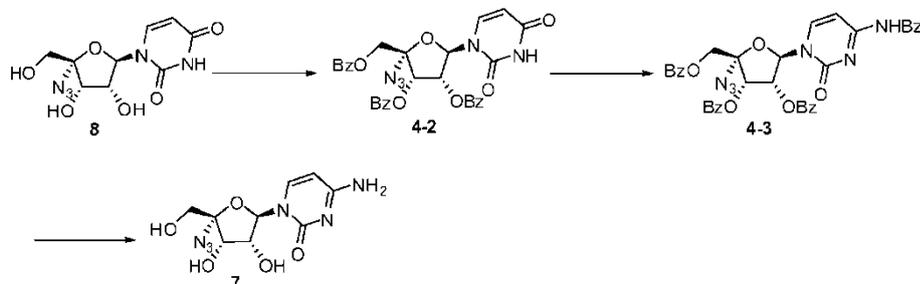
15 Etapa 8. Compuesto **7-9** - A una disolución agitada de compuesto **7-8** (2,01 g, 5,12 mmol) en piridina anhidra (50 ml) se añadió BzCl (1,306 g, 10,01 mmol) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a T.A. durante 12 horas. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La capa orgánica se concentró y se purificó sobre una columna de sílice (PE/EA = 3:1) para dar el compuesto **7-9** (1,73 g, 68,1 %).

20 Etapa 9. Compuesto **7-10** - El compuesto **7-9** (1,73 g, 3,6 mmol), BzONa (5,183 g, 36 mmol) y 15-corona-5 (7,92 g, 36 mmol) se suspendieron en 100 ml de DMF. La mezcla se agitó a 90-100 °C durante 3 días. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. El disolvente se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 10:1 a 1:1) para producir el compuesto **7-10** (1,1 g, en bruto).

25 Etapa 10. Compuesto (**6**) - El compuesto **7-10** (1,1 g, 2,2 mmol) se disolvió en 100 ml de amoníaco metanólico, y la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para dar (**6**) en forma de sólidos blancos (400 mg, 63 %). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,83-3,92 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H); ESI-MS: m/z =282,09 [M-H] $^-$.

Ejemplo 7

Preparación de 4'-azidocitidina (**7**)



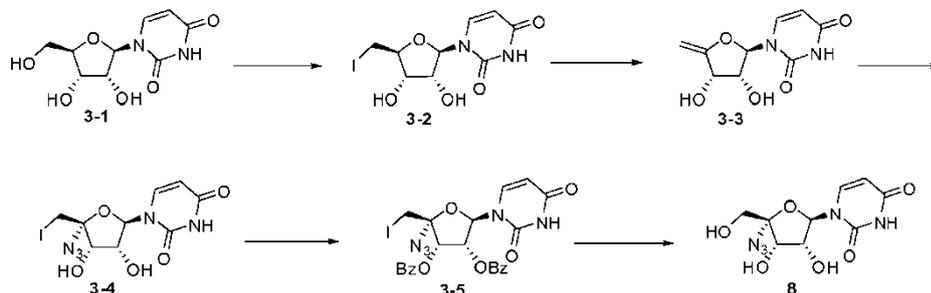
35 Etapa 1. Compuesto **4-2** - A una disolución agitada de compuesto (**8**) (9,8 g, 34,4 mmol) en piridina anhidra (150 ml) se añadió BzCl (15,47 g, 110,08 mmol) gota a gota a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. La reacción se interrumpió con H_2O , y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 3:1) para dar el compuesto **4-2** (19,1 g, 93 %).

40 Etapa 2. Compuesto **4-3** - El compuesto **4-2** (6,12 g, 10 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (1,22 g, 10 mmol), TPSCI (6,04 g, 20 mmol) y Et_3N (5,05 g, 50 mmol) se suspendieron en 100 ml de MeCN. La mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. A la mezcla se le añadió NH_3 en THF (100 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por columna (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el producto en bruto (8,1 g). El producto en bruto se disolvió en piridina y se añadió BzCl (2,05 g, 14,6 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 16 horas y se inactivó con agua. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto **4-3** en forma de una espuma blanca (4,3 g, 61 %).

45 Etapa 3. Compuesto (**7**) - El compuesto **4-3** (4,3 g, 7,2 mmol) se disolvió en 100 ml de amoníaco metanólico saturado, y la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se disolvió en H_2O y se lavó con DCM. La fase acuosa se liofilizó y se purificó adicionalmente por HPLC prep. (ácido fórmico en agua/metanol) para dar (**7**) en forma de un sólido blanco (1,31 g, 64 %). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,29-4,35 (m, 2H), 3,66 (dd, J_1 = 35,2 Hz, J_2 = 12 Hz, 2H); ESI-MS: m/z =307,07 [M+Na] $^+$.

Ejemplo 8

Preparación de 4'-azidouridina (8)



5 Etapa 1. Compuesto **3-2** - A una suspensión agitada de compuesto **3-1** (30,5 g, 125 mmol), PPh₃ (39,3 g, 150 mmol) y piridina (100 ml) en THF anhidro (200 ml) se añadió gota a gota una disolución de I₂ (38,1 g, 150 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 14 horas. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con disolución acuosa de Na₂S₂O₃ saturado y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 20:1) para producir el compuesto **3-2** en forma de un sólido blanco (36,5 g, 83 %).

10 Etapa 2. Compuesto **3-3** - A una disolución agitada de compuesto **3-2** (36,5 g, 103 mmol) en MeOH anhidro (400 ml) se añadió NaOMe. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas a 80 °C. La reacción se interrumpió con CO₂ (gas). El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en THF y se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/100 a 1/10) para producir el compuesto **3-3** en forma de un sólido blanco (21,4 g, 93 %).

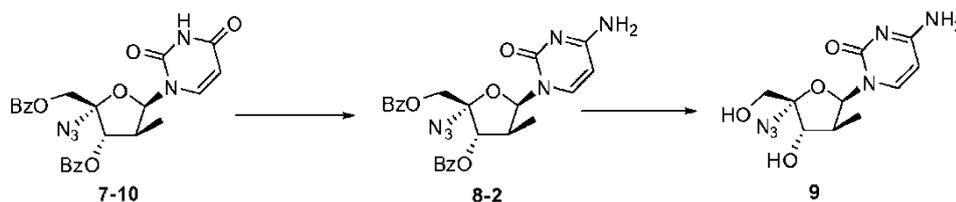
15 Etapa 3. Compuesto **3-4** - A una disolución agitada de BnEt₃NCl (88,3 g, 379 mol) en MeCN (180 ml) se añadió NaN₃ (24,6 g, 379 mmol). La mezcla se sonicó durante 20 min y después se agitó a T.A. durante 16 horas. La disolución se filtró en una disolución de compuesto **3-3** (21,4 g, 94,7 mmol) y N-metilmorfolina (NMM) (7,8 g) en THF anhidro (150 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una disolución de I₂ (96,3 g, 379 mmol) en THF (150 ml). La agitación se continuó a T.A. durante 14 horas. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no se produjo gas. Se añadió Na₂S₂O₃ saturado acuoso hasta que se consiguió una disolución de color amarillo claro. La disolución se concentró y después se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1 a 20/1) para dar el compuesto **3-4** en forma de un sólido blanco (31,8 g, 85 %).

20 Etapa 4. Compuesto **3-5** - A una disolución agitada de compuesto **3-4** (31,8 g, 80,5 mmol) en piridina anhidra (150 ml) se añadió BzCl (24,8 g, 177 mmol) gota a gota a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. La reacción se interrumpió con agua, y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 1/1) para dar el compuesto **3-5** en forma de una espuma blanca (40,8 g, 84 %).

30 Etapa 5. Compuesto (**8**) - El compuesto **3-5** (40,8 g, 67,6 mmol), BzONa (97,3 g, 676 mmol) y 15-corona-5 (148,7 g, 676 mmol) se suspendieron en 1000 ml de DMF. La mezcla se agitó a 90-100 °C durante 5 días. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. El disolvente se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 1/1) para producir el compuesto en bruto (23,8 g), que se trató adicionalmente con amoníaco metanólico y se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar (**8**) en forma de un sólido blanco (8,6 g, 45 % para 2 etapas). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,70 (t, J₁ = 7,6 Hz, J₂ = 0,4 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 12 Hz, 1H). ESI-TOF-MS: m/z=286 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2'-metilarabinocitidina (9)



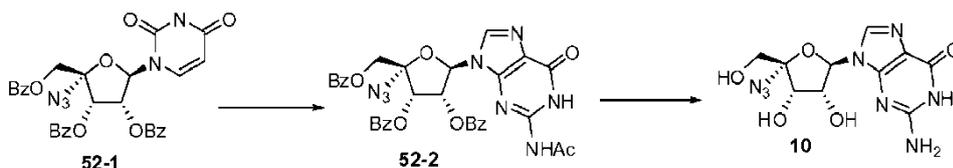
40 Etapa 1. Compuesto **8-2** - El compuesto **8-2** (210 mg, 0,43 mmol), DMAP (52,5 mg, 0,43 mmol), TPSCI (259,72 mg,

0,86 mmol) y Et₃N (219 mg, 2,15 mmol) se suspendieron en MeCN (20 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. A la mezcla se le añadió THF.NH₃ (30 ml), y la mezcla entonces se agitó a T.A. durante 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el compuesto **8-2** (100 mg, 47,6 %).

- 5 Etapa 2. Compuesto (**9**) - El compuesto **8-2** (100 mg, 0,20 mmol) se disolvió en 50 ml de amoniaco metanólico, y la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 20:1 a 10:1) para dar (**9**) en forma de un sólido blanco (21,6 mg, 37,5 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,42 (s a, 1H), 5,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J*₁ = 12,0 Hz, *J*₂ = 26,8 Hz, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); ESI-TOF-MS: *m/z*=565,2 [2M+H]⁺.

10 Ejemplo 10

Preparación de 4'-azidoguanosina (**10**)

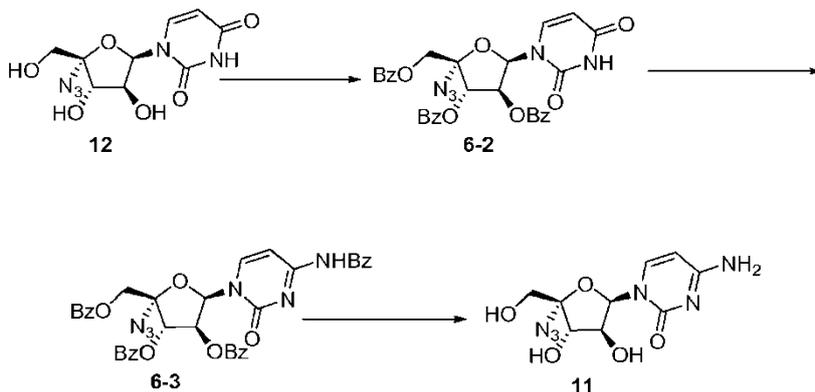


- 15 Etapa 1. Compuesto **52-2** - Una disolución de compuesto **52-1** (300 mg, 0,5 mmol), *N*²-acetilguanina (193 mg, 1,0 mmol) y bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) (0,49 ml, 2,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se agitó a reflujo durante 1,5 horas y se enfrió a T.A. Se añadió gota a gota TMSOTf (0,27 ml, 1,5 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió *N*²-acetilguanina (193 mg), BSA (0,49 ml) y TMSOTf (0,27 ml) adicionales, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 o más días. Después de enfriar a T.A., la mezcla se vertió en disolución de NaHCO₃ en agua enfriada en hielo, se pasó a través de una capa de celite, y se lavó con MeOH/DCM. El filtrado se pasó por otra capa de celite. La cromatografía sobre gel de sílice con un 2-10 % de MeOH en DCM dio 90 mg de compuesto **52-2** y 39 mg de **53-1**, ambos en forma de sólidos.

- 25 Etapa 2. Compuesto (**10**) - Una disolución de compuesto **52-2** (230 mg) en amoniaco 7 M en metanol (30 ml) permaneció a T.A. durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se trituró con MeOH, se filtró, se lavó minuciosamente con metanol para (**10**) (90 mg) en forma de un sólido blanquecino; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 3,49 (ABX, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,66 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 9,9 (a, 1H); MS: *m/z*=298,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

Preparación de 4'-azidoarabinocitidina (**11**)



- 30 Etapa 1. Compuesto **6-2** - A una disolución agitada de compuesto **12** (4,6 g, 16,2 mmol) en piridina anhidra (40 ml) se añadió BzCl (7,3 g, 51,8 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. La reacción se interrumpió con H₂O y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 1/1) para dar el compuesto **6-2** (7,4 g, 84,1 %).

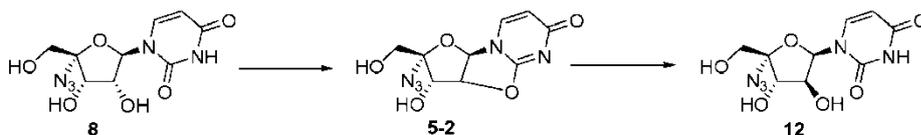
- 35 Etapa 2. Compuesto **6-3** - El compuesto **6-2** (7,4 g, 12,4 mmol), DMAP (3,1 g, 24,8 mmol), TPSCI (7,5 g, 24,8 mol) y Et₃N (2,5 g, 24,8 mmol) se suspendieron en MeCN (50 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se disolvió en NH₃ (200 ml) en THF. La mezcla se agitó a T.A. durante 2 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en piridina anhidra (50 ml), y se añadió gota a gota BzCl (1,7 g, 12,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. La reacción se interrumpió con H₂O, y la disolución

se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 1/1) para dar el compuesto **6-3** en forma de una espuma blanca (4,2 g, 48,4 %).

- 5 Etapa 3. Compuesto (**11**) - El compuesto **6-3** (4,2 g, 6,0 mmol) se disolvió en 200 ml de amoníaco metanólico saturado, y la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró y después se añadió agua. La mezcla acuosa se lavó con DCM varias veces y se liofilizó para dar (**11**) en forma de un sólido blanco (1,5 g, 88 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 5,6 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H). ESI-MS: *m/z*=285 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

- 10 Preparación de 4'-azidoarabinouridina (**12**)

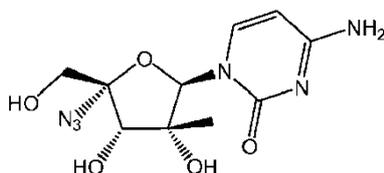


- 15 Etapa 1. Compuesto **5-2** - Una mezcla de compuesto (**8**) (8,4 g, 29,6 mmol), carbonato de difenilo (7,7 g, 35,5 mmol), hidrogenocarbonato de sodio (0,25 g, 2,96 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 100 °C en atmósfera de N₂. Después de 14 h, la mezcla de reacción se enfrió a T.A., y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en MeOH, y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto **5-2** en forma de un sólido blanco (6,8 g, 86 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J*₁ = 3,6 Hz, *J*₂ = 7,6 Hz, 1H), 5,51 (t, *J*₁ = 6,0 Hz, *J*₂ = 5,6 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J*₁ = 2,8 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 5,51 (dd, *J*₁ = 2,4 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 3,38-3,49 (m, 2H).

- 20 Etapa 2. Compuesto (**12**) - Una disolución de **5-2** (4,8 g, 18,0 mmol) y KOH (0,5 g, 9 mmol) en mezcla 9:1 de EtOH/H₂O (10 ml) se agitó a T.A. durante una noche. La disolución se inactivó con HCl. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1 a 10:1) para dar (**12**) (4,6 g, 90,0 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H); ESI-TOF-MS: *m/z*=286 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

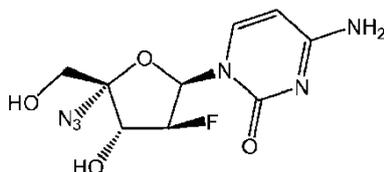
- 25 Preparación de 4'-azido-2'-C-metilcitidina (**13**)



El compuesto (**13**) se preparó usando el procedimiento expuesto en la Journal of Medicinal Chemistry (2009) 52:219-224, que se incorpora por la presente por referencia con el único fin de divulgar el procedimiento de preparación de (**13**).

- 30 Ejemplo 14

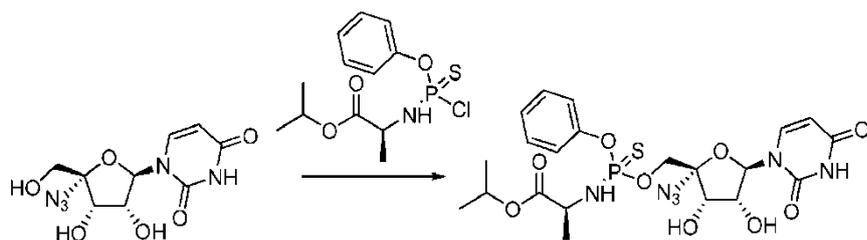
Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2'-beta-fluorocitidina (**14**)



- 35 La 4'-azido-2'-desoxi-2'-beta-fluorocitidina se sintetizó de acuerdo con un procedimiento expuesto en The Journal Of Biological Chemistry (2008) 283:2167-2175 y la Journal of Medicinal Chemistry (2009) 52:2971-2978, que se incorpora por la presente por referencia con el único fin de divulgar el procedimiento de preparación de (**14**).

Ejemplo 15

Preparación de 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)et-1-il)tiofosforamidato de 4'-azidouridina (**15**)



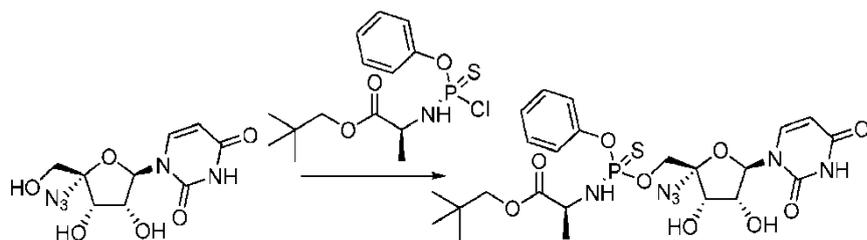
5

10

Una disolución de 4'-azidouridina (76 mg) y cloruro (O-fenil-N-(S)-1-(isopropoxycarbonyl)et-1-yl)ti fosforamidico (220 mg) en 2 ml de acetonitrilo se trató con N-metilimidazol (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 1 día. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera. Después de secar la capa orgánica usando sulfato de sodio, la disolución se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. Después de la cromatografía en columna usando un gradiente de un 2-12 % de metanol en diclorometano, se apreció que había N-metilimidazol significativo presente en el producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó varias veces con ácido cítrico acuoso al 10 %. La capa orgánica se secó y se filtró como se describe previamente, el disolvente se retiró y se realizó otra cromatografía. El producto (**15**) (12 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanquecino (^{31}P RMN (CDCl_3) δ 66,9, 67,8. LCMS: $m/z=599,4$ $[\text{M}-\text{H}]^+$).

Ejemplo 16

Preparación de 5'-(O-fenil-N-(S)-neopentoxycarbonyl-et-1-yl)ti fosforamidato de 4'-azidouridina (16)



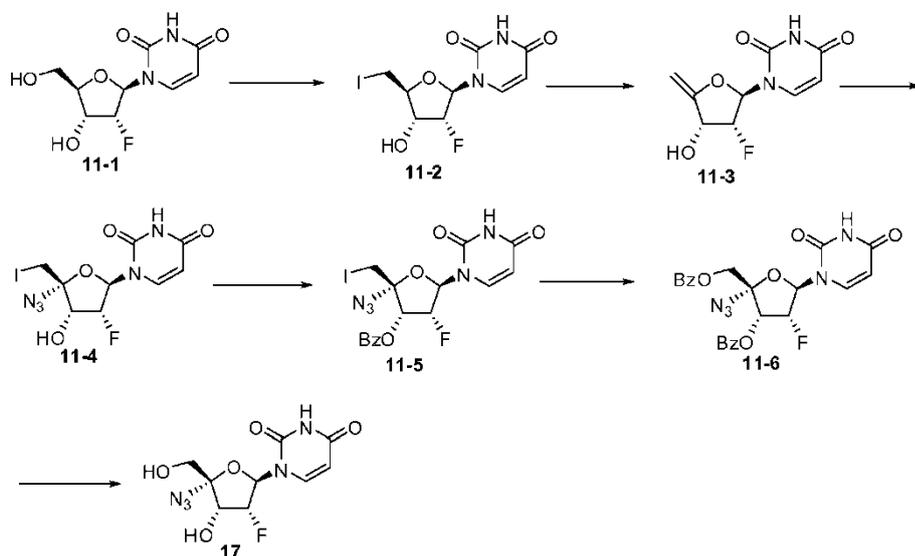
15

20

Una disolución de 4'-azidouridina (140 mg) y cloruro (O-fenil-N-(S)-1-(neopentilcarbonyl)et-1-yl)ti fosforamidico (410 mg) en 5 ml de acetonitrilo se trató con N-metilimidazol (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 2 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso saturado, agua, ácido cítrico acuoso al 10 % y salmuera. Después de secar la capa orgánica usando sulfato de sodio, la disolución se filtró, y el disolvente se retiró a presión reducida. Después de dos cromatografías en columna usando un gradiente de un 3-12 % de metanol en diclorometano y un 2-12 % de metanol en diclorometano, el producto en bruto resultante se sometió a una purificación final usando HPLC. El producto (**16**) (13,5 mg) se obtuvo en forma de un polvo blanquecino (^{31}P RMN (CDCl_3) δ 67,1, 68,1. LCMS: $m/z=597,5$ $[\text{M}-\text{H}]^+$).

Ejemplo 17

Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorouridina (17)



25

Etapa 1. Compuesto **11-2** - A una suspensión agitada de compuesto **11-1** (10,0 g, 40,6 mmol), PPh₃ (20,3 g, 76,4 mmol) y piridina (40 ml) en THF anhidro (50 ml) se añadió gota a gota una disolución de I₂ (24,0 g, 94,8 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 16 horas. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para producir el compuesto **11-2** (8,6 g, 59,3 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 M Hz) δ 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 20,8, 1H), 5,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,24 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,44 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 6,0 Hz, 1H).

Etapa 2. Compuesto **11-3** - A una disolución agitada de compuesto **11-2** (8,6 g, 24,2 mmol) en DMF anhidra (40 ml) se añadió gota a gota una disolución de *t*-BuOK (6,3 g, 55,7 mmol) en DMF (40 ml) a 0 °C durante 20 min. La agitación se continuó durante 20 min a 0 °C. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso, se diluyó con EA, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/100 a 1/50) para el compuesto **11-3** en forma de un sólido blanco (4,2 g, 76,4 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 M Hz) δ 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 17,2 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 4,8 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 4,8 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 3,2 Hz, 1H), 4,41(t, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 3. Compuesto **11-4** - A una disolución agitada de BnEt₃NCl (20,2 g, 86,3 mol) en MeCN (200 ml) se añadió NaN₃ (5,8 g, 69,2 mol). La mezcla se sonicó durante 20 min y después se agitó a T.A. durante 16 horas. La disolución se filtró en una disolución de compuesto **11-3** (4,6 g, 27,2 mmol) y NMM (1,2 g) en THF anhidro (60 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una disolución de I₂ (24,0 g, 94,5 mol) en THF (40 ml). La agitación se continuó durante 16 horas. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no se produjo gas. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso saturado hasta que se consiguió una disolución de color amarillo claro. La disolución se concentró y después se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 200/1 a 50/1) para dar el compuesto **11-4** (6,8 g, 85 %).

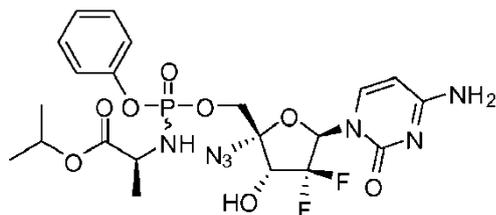
Etapa 4. Compuesto **11-5** - A una disolución agitada de compuesto **11-4** (6,8 g, 17,2 mmol) en piridina anhidra (50 ml) se añadió gota a gota BzCl (2,9 g, 20,6 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 4 horas. La reacción se interrumpió con H₂O, y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 1/1) para dar el compuesto **11-5** (7,4 g, 86 %) en forma de una espuma blanca.

Etapa 5. Compuesto **11-6** - El compuesto **11-5** (7,4 g, 14,9 mmol), BzONa (21,5 g, 149 mmol) y 15-corona-5 (32,8 g, 149 mmol) se suspendieron en DMF (400 ml). La mezcla se agitó a 70-80 °C durante 5 días. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. El disolvente se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 1/1) para producir el compuesto **11-6** (2,4 g, en bruto).

Etapa 6. Compuesto (**17**) - El compuesto **11-6** (2,4 g, 4,8 mmol) se disolvió en amoniaco metanólico (40 ml), y la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para dar (**17**) en forma de un sólido blanco (150 mg). ¹H RMN (CD₃OD, 400 M Hz) δ 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 15,2 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 1H), 5,14 (dd, *J*₁ = 1,2 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J*₁ = 5,6 Hz, *J*₂ = 10,8 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H); ESI-MS: *m/z*=287 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

Preparación de 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosforamidato de 4'-azido-2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (**18**)

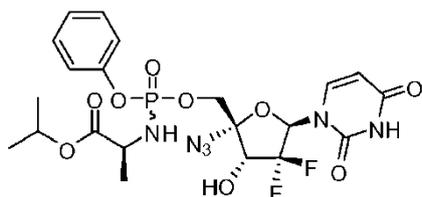


A una mezcla agitada de compuesto (**1**) (61 mg, 0,2 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió una disolución de *t*-BuMgCl (0,44 ml, 1 M en THF) gota a gota a -78 °C. Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se volvió a enfriar a -78 °C. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro *O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etilfosforamídico (122 mg, 0,4 mmol) en THF (1 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La reacción se interrumpió con HCOOH (80 % ac.) a 0 °C. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar (**18**) en forma de un sólido blanco (25 mg, 22 %). ¹H RMN (DMSO-

d_6 , 400 MHz) δ 7,52-7,56 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 3H), 6,94 (s a, 1H), 6,31 (s a, 1H), 6,19 (dd, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,81-4,87 (m, 1 H), 4,66 (s a, 1H), 4,36-4,46 (m, 2H), 3,77-3,84 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H). ^{31}P RMN (DMSO- d_6 , 162 MHz) δ 3,49. ESI-LCMS: $m/z=574,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Ejemplo 19

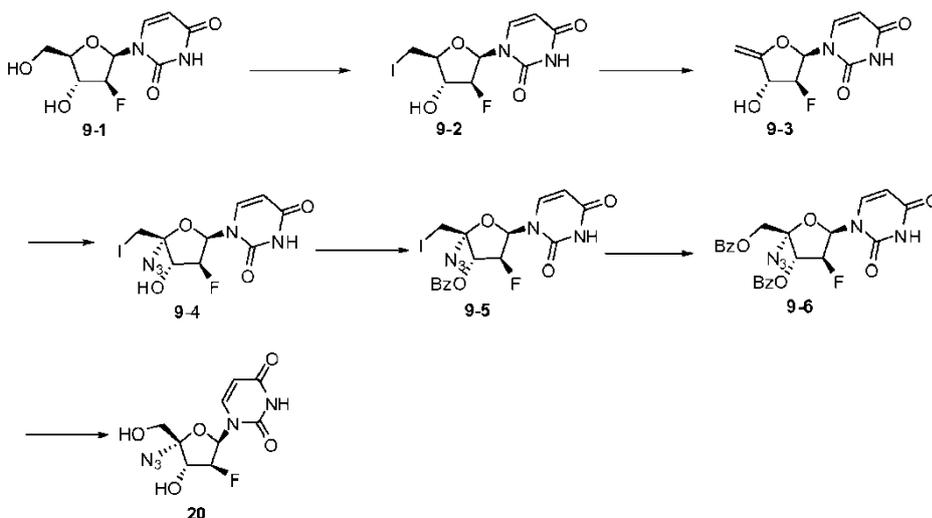
Preparación de 5'-(O-fenil-N-(S)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosforamidato de 4'-azido-2'-desoxi-2',2'-difluorouridina (19)



10 El compuesto **19** (sólido blanco, 29 mg, 25 %) se preparó usando el procedimiento para preparar el compuesto **18** con (compuesto **(2)**, 61 mg, 0,2 mmol) en lugar del compuesto **(1)**. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,10-7,19 (m, 3H), 6,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,86-4,90 (m, 1H), 4,31-4,47 (m, 3H), 4,80-4,86 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,14-1,14 (m, 6H). ^{31}P RMN (CD_3OD , 162 MHz) δ 1,97, 1,86. ESI-LCMS: $m/z=575$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 20

15 Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluoroarabinouridina (20)



20 Etapa 1. Compuesto **9-2** - A una suspensión agitada de compuesto **9-1** (9,0 g, 36,6 mmol), imidazol (15,9 g, 234,0 mmol), PPh_3 (17,96 g, 68,58 mmol) y piridina (90 ml) en THF anhidro (360 ml) se añadió gota a gota una disolución de I_2 (21,67 g, 85,32 mmol) en THF (350 ml) a 0°C . Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 14 horas. La disolución se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado (150 ml) y se extrajo con EA (100 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 10:1) para producir el compuesto **9-2** (7,1 g, 54 %) en forma de un sólido blanco.

25 Etapa 2. Compuesto **9-3** - A una disolución agitada de compuesto **9-2** (0,7 g, 1,966 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se añadió gota a gota una suspensión de t-BuOK (0,660 g, 5,898 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C durante 10 min. La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Después, la mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml), y se extrajo con THF y EA. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/100 a 1/30) para producir el compuesto **9-3** en forma de un sólido blanco (0,4 g, 89,2 %).

30 Etapa 3. Compuesto **9-4** - A una disolución agitada de BnEt_3NCl (17,0 g, 73 mmol) en MeCN (73 ml) se añadió NaN_3 (4,74 g, 73 mmol). La mezcla se sonicó durante 20 min y después se agitó a T.A. durante 16 horas. La disolución se filtró en una disolución de compuesto **9-3** (3,33 g, 14,6 mmol) y NMM (7,37 g, 73 mmol) en THF anhidro (100 ml). La mezcla se enfrió a 0°C . Se añadió gota a gota una disolución de I_2 (18,54 g, 73 mmol) en THF (50 ml). La agitación se continuó a $0-10^\circ\text{C}$ durante 20 horas. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no se produjo gas. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado hasta que se consiguió una disolución de color amarillo claro. La disolución se concentró y después

se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por columna (PE:EA:DCM = 1:1:1) para dar el compuesto **9-4** (3,9 g, 67,2 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 11,59 (s a , 1H), 7,60 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,35 (dd, *J*₁ = 14 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 1H), 5,71 (dd, *J*₁ = 8,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 5,32 (dt, *J*₁ = 53,6 Hz, *J*₂ = 4,8 Hz, 1H), 4,65 (dt, *J*₁ = 21,6 Hz, *J*₂ = 4,2 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J*₁ = 19,2 Hz, *J*₂ = 11,6 Hz, 2H).

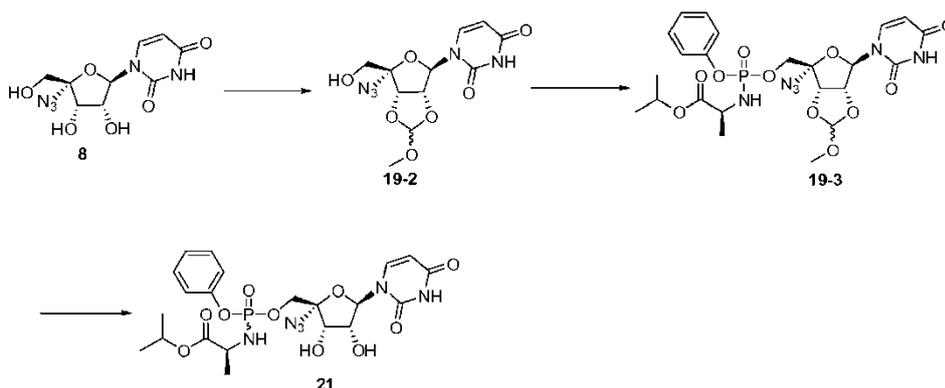
Etapa 4. Compuesto **9-5** - A una disolución agitada de compuesto **9-4** (1,0 g, 2,51 mmol) en piridina anhidra (20 ml) se añadió BzCl (0,528 g, 3,77 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 10 horas. La reacción se interrumpió con H₂O, y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 1/1) para dar el compuesto **9-5** (0,9 g, 72,1 %) en forma de una espuma blanca.

Etapa 5. Compuesto **9-6** - El compuesto **9-5** (0,85 g, 1,69 mmol), BzONa (2,44 g, 16,9 mmol) y 15-corona-5 (3,71 g, 16,9 mmol) se suspendieron en DMF (80 ml). La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 3 días. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. La disolución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 4/1 a 2/1) para producir el compuesto **9-6** (0,6 g, 59,4 %) en forma de una espuma amarilla clara.

Etapa 6. Compuesto (**20**) - El compuesto **9-6** (0,6 g, 1,02 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico saturado (30 ml), y la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por columna (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para dar (**20**) en forma de un sólido blanco (0,1 g, 34,8 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,75 (dd, *J*₁ = 8,0 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J*₁ = 11,2 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 1H), 5,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,21 (dt, *J*₁ = 13,6 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J*₁ = 22 Hz, *J*₂ = 4,8 Hz, 1H); ESI-MS: *m/z*=288 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

Preparación de 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil-1-il)fosforamidato de 4'-azidouridina (**21**)



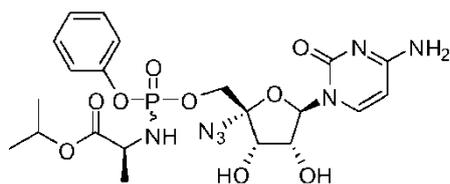
Etapa 1. Compuesto de **19-2** - Una mezcla de compuesto (**8**) (650 mg, 2,3 mmol), ortoformiato de trimetilo (5,0 ml) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0,73 g, 6,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a T.A. durante 24 horas, se enfrió con hielo, se inactivó con trietilamina (2 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto **19-2** en forma de una espuma blanca (168 mg, 22,7 %).

Etapa 2. Compuesto de **19-3** - A una disolución de compuesto **19-2** (186 mg, 0,6 mmol) en THF (10 ml) en atmósfera de argón se añadió *t*-BuMgBr 1,0 M en THF (3,0 ml, 3,0 mmol) a 0 °C. La disolución resultante se agitó a T.A. durante 30 min y se añadió cloruro *O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etilfosforamídico (3 ml, 1 M en THF) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 20 horas y se inactivó con agua a 0 °C. La disolución se diluyó con EA, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Después de la concentración, el residuo se purificó sobre gel de sílice (PE:EA = 2:1 a 1:1) para dar el compuesto **19-3** (192 mg, 58 %) en forma de una espuma blanca.

Etapa 3. Compuesto (**21**) - El compuesto **19-3** (192 mg, 0,35 mmol) se disolvió en ácido fórmico al 80 % (20 ml) y se agitó a T.A. durante una noche. El disolvente entonces se evaporó a T.A. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un 10-15 % de MeOH en DCM, seguido de HPLC en fase inversa con MeCN/agua para dar (**21**) en forma de un sólido blanco (una mezcla de 2 isómeros *P*, 92 mg, 52 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,17-7,25 (3H), 6,14 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,93-4,98 (m, 1H), 4,951 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 2H), 4,09-4,21 (m, 1H), 3,88-3,92 (m, 1H), 1,28-1,31 (m, 3H), 1,19-1,23 (m, 6H); ³¹P RMN (CD₃OD, 162 MHz) δ 3,32, 3,26; ESI-MS: *m/z*=555 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

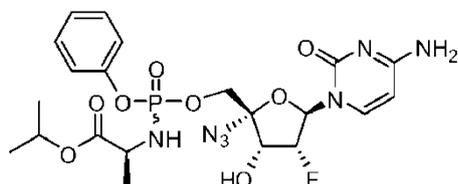
Preparación de 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosforamidato de 4'-azidocitidina (**22**)



A una disolución agitada de compuesto **(7)** (150 mg, 0,53 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió t-BuMgCl (1 M en THF, 1,33 mmol) gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. La disolución después se calentó a T.A., y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió cloruro (*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosforamídico (1 M en THF, 1,06 mmol). La mezcla se calentó a T.A. gradualmente y se agitó durante 3 horas. La reacción se interrumpió con HCOOH y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. para dar **(22)** en forma de un sólido blanco (22,7 mg, 7,9 %). ^1H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,58-7,60 (m, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 3H), 6,07-6,16 (m, 2H), 5,88-5,90 (m, 1H), 5,71-5,75 (m, 1H), 5,59-5,61 (m, 1H), 4,80-4,89 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 2H), 4,07-4,12 (m, 1H), 3,92-4,05 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 1H), 1,18-1,21 (m, 3H), 1,12-1,15 (m, 6H); ^{31}P RMN (DMSO-*d*₆, 162 MHz) δ 3,46, 3,41; ESI-MS: $m/z=553$ [M+H]⁺.

Ejemplo 23

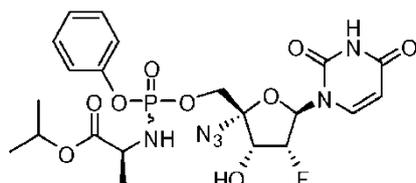
Preparación de 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosforamidato de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorocitidina (**23**)



El compuesto **23** (sólido blanco, 16,2 mg, 5,8 %) se preparó usando el procedimiento para preparar el compuesto **22** con (compuesto **(2)**, 150 mg, 0,52 mmol) en lugar de compuesto **(7)**. ^1H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,65-7,67 (m, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,16-7,22 (m, 3H), 6,00-6,19 (m, 3H), 5,72-5,76 (m, 1H), 5,29-5,30 (m, 1H), 5,16-5,18 (m, 1H), 4,77-4,86 (m, 1H), 4,56-4,66 (m, 2H), 4,11-4,31 (m, 2H), 3,71-4,83 (m, 1H), 1,19-1,21 (m, 3H), 1,12-1,15 (m, 6H); ^{31}P RMN (DMSO-*d*₆, 162 MHz) δ 3,44; ESI-MS: m/z 555 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

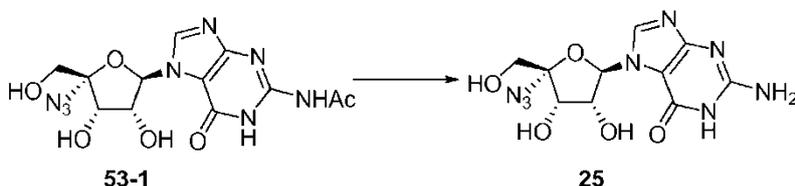
Preparación de 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosforamidato de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorouridina (**24**)



A una disolución agitada de compuesto **(17)** (50 mg, 0,17 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió una disolución de t-BuMgCl (0,35 ml, 1 M en THF) gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 40 min y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro *O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etilfosforamídico (106 mg, 0,35 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a T.A. durante 18 horas. La reacción se interrumpió con HCOOH. Después de la concentración, el residuo se purificó por HPLC prep. para dar **(24)** (11,96 mg, 12,3 %) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,15-7,62 (m, 5H), 6,03 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 54$ Hz, 1H), 4,91-4,95 (m, 1H), 4,66 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 60$ Hz, 1H), 4,21-4,35 (m, 2H), 3,88-3,92 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,18-1,21 (m, 6H); ^{31}P RMN (CD₃OD, 162 MHz) δ 1,77; ESI-MS: $m/z=557$ [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 25

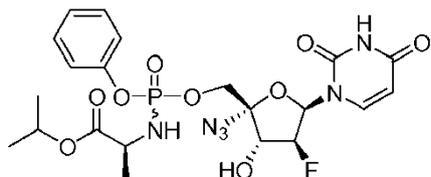
Preparación de 2-amino-7-(4-azido- β -*D*-ribofuranos-1-il)-1*H*-purin-6(7*H*)-ona (**25**)



Una disolución de **53-1** (80 mg) en amoníaco 7 M en metanol (15 ml) permaneció a T.A. durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se trituró con MeOH, se filtró, se lavó minuciosamente con metanol para dar (**25**) (41 mg) en forma de un sólido blanquecino; ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 3,43 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,60 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,60 (dd, $J = 6,4, 8,0$ Hz, 1H), 5,48 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 6,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,9 (a, 1H); MS: m/z 298,7 (M+H) $^+$.

Ejemplo 26

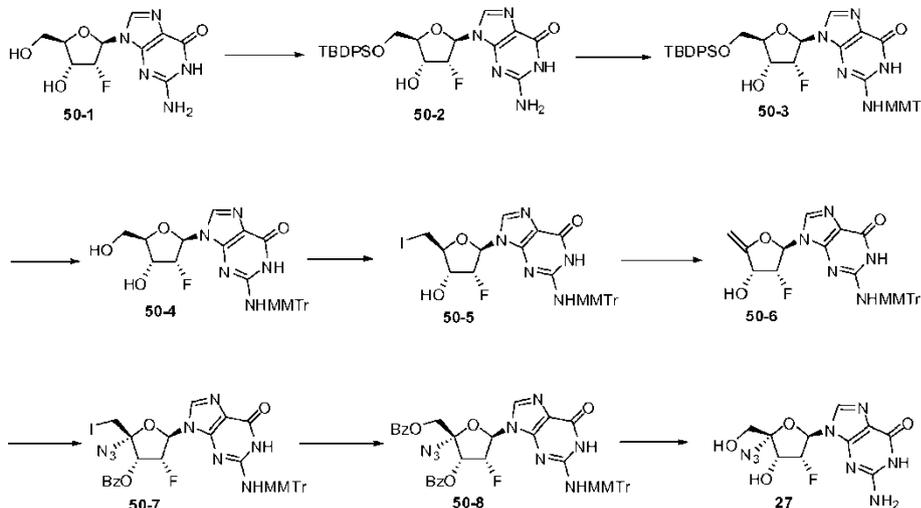
Preparación de 5'-(O-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosoramidato de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorourabinoridina (**26**)



- 10 A una disolución agitada de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorourabinoridina (60 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió una disolución de t-BuMgCl (0,42 ml, 1 M en THF) gota a gota a -78 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 40 min y se volvió a enfriar a -78 °C. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro O-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosoramidico (127 mg, 0,42 mmol) en THF. Después de la adición, la mezcla se agitó a T.A. durante 18 horas que se comprobó por CLEM. Después, la reacción se interrumpió con HCOOH. Después de la concentración, el residuo se purificó por HPLC prep. para dar (**23**) (3,26 mg, 2,7 %) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CD $_3$ OD, 400 MHz) δ 7,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,21-7,42 (m, 5H), 6,51 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 14,8$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,15-5,30 (m, 1H), 4,98-5,02 (m, 1H), 4,54 (dd, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 20$ Hz, 1H), 4,31-4,43 (m, 2H), 3,93-3,97 (m, 1H), 1,35-1,38 (m, 3H), 1,23-1,26 (m, 6H); ^{31}P RMN (CD $_3$ OD, 162 MHz) δ 3,50; ESI-LCMS: m/z 557 [M+H] $^+$.

20 Ejemplo 27

Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluoroguanosina (**27**)



- 25 Etapa 1. Compuesto **50-2** - A una disolución enfriada en hielo de 2'-fluoro-2'-desoxiguanosina comercial (**50-1**) (5,0 g, 17,54 mmol) en DMF anhidra (150 ml) se añadió imidazol (3,0 g, 43,85 mmol) seguido de TBDPSCI (5,8 ml, 21,05 mmol) en atmósfera de N $_2$. La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante una noche. El residuo de la mezcla de reacción resultante se diluyó con EA (300 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta un sólido blanco, que se purificó en columna de gel de sílice (CH $_3$ OH:DCM; 9:1) para dar el compuesto **50-2** (4,1 g, 45 %).

- 30 Etapa 2. Compuesto **50-3** - Se añadió MMTrCl (4,6 g, 15,06 mmol) a una disolución de compuesto **50-2** (3,94 g, 7,53 mmol) en DMF anhidra (40 ml), DMAP (55,0 mg, 0,45 mmol). Se añadió TEA (2,2 ml, 15,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante una noche en atmósfera de N $_2$, hasta que la CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EA (300 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó en columna de gel de sílice usando DCM/MeOH (90:10) para dar el compuesto **50-3** (5,2 g, 87 %).

- 35 Etapa 3. Compuesto **50-4** - Se añadió gota a gota TEA.3HF (4,2 ml, 26,12 mmol), TEA (2,83 ml, 19,6 mmol) en una

disolución de compuesto **36-3** (5,2 g, 6,53 mmol) en THF anhidro (25 ml) y se agitó a T.A. durante una noche hasta que la CCF mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EA (200 ml), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó en columna de gel de sílice usando DCM/MeOH (9:1) para dar el compuesto **50-4** (3,1 g, 85 %).

Etapa 4. Compuesto **50-5** - A una mezcla de compuesto **50-4** (3,5 g, 6,3 mmol), trifetilfosfina (3,3 g, 12,6 mmol) e imidazol (855 mg, 12,6 mmol), se añadió THF anhidro (20 ml). La disolución transparente resultante se agitó durante 5 min. A la disolución se añadió lentamente I₂ (2,44 g, 9,45 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño agua enfriada en hielo, se diluyó con EA (200 ml), se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso 0,5 M y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó en columna de gel de sílice usando DCM/MeOH (93:7 a 90:10) para dar el compuesto **50-5** (2,14 g, 51 %).

Etapa 5. Compuesto **50-6** - A una disolución de compuesto **50-5** (5,0 g, 17,54 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió DBU (0,45 ml, 43,85 mmol), y mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. El residuo de la mezcla de reacción se diluyó con EA (150 ml), y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar, en forma de un sólido blanco, que se purificó en columna de gel de sílice usando DCM/MeOH (95:5) el compuesto **50-6** (1,09 g, 82 %).

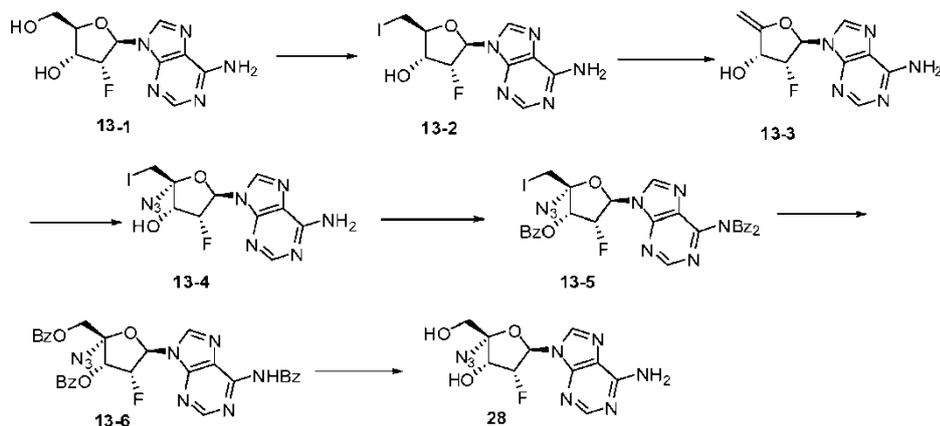
Etapa 6. Compuesto **50-7** - Cloruro de benciltrietilamonio (3,73 mmol, 850 mg) y azida de sodio (3,85 mmol, 250 mg) se suspendieron en CH₃CN anhidro (15 ml). La suspensión se sonicó durante 5 min y se agitó vigorosamente durante 3 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado que contenía azida de amonio cuaternario se añadió a una disolución de compuesto **50-6** (1,0 g, 1,86 mmol) y 4-metilmorfolina (0,64 mmol, 70 µl) en THF anhidro (15 ml). Se añadió gota a gota una disolución de I₂ (3,12 mmol, 790 mg) en THF anhidro (5 ml) durante 1 hora con agitación a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y después 20 horas a T.A. para dar un intermedio 4'-azido. Se añadieron 4-metilmorfolina (8,5 mmol, 0,94 ml) y DMAP (0,26 g, 2,10 mmol), seguido de BzCl (5,55 mmol, 0,65 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 hasta 5 °C (baño de hielo/agua) durante 2 horas a T.A. Se añadió una disolución de Na₂SO₃ 0,1 M en NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml), y la mezcla se agitó. La mezcla se diluyó con EA (250 ml), y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con disolución NaCl acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se evaporó al vacío, y se purificó por gel de sílice (DCM/MeOH; 95:5) para dar el compuesto **50-7** (1,27 g).

Etapa 7. Compuesto **50-8** - El compuesto **50-7** (894 mg, 1,1 mmol) se disolvió en DMF (20 ml), junto con 15-corona-5 (0,88 ml, 4,4 mmol) y benzoato de sodio (635 mg, 4,44 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 16 horas a 110 °C. Se añadió benzoato de sodio (160 mg, 1,1 mmol) y 15-corona-5 (0,22 ml, 1,1 mmol) adicionales, y la mezcla se agitó durante 1 día a 110 °C. La suspensión parda clara resultante se filtró a través de celite, y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se trató con EtOAc, y la mezcla se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó a sequedad a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre una columna de gel de sílice proporcionó compuesto **50-8** en forma de un sólido blanquecino (580 mg, 65 %).

Etapa 8. Compuesto (**27**) - Una disolución de compuesto **50-8** (580 mg, 0,72 mmol) en NH₃ 7 N en CH₃OH (30 ml) se agitó a T.A. durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando DCM/MeOH (95:5 a 90:10) para dar 4'-azido-2'-fluoro-N²-(4-metoxitritil)-2'-desoxiguanosina (332 mg, 77 %). La 4'-azido-2'-fluoro-N²-(4-metoxitritil)-2'-desoxiguanosina (80 mg, 0,13 mmol) se disolvió en HCOOH al 80 % (3 ml), se agitó a T.A. durante 3 horas. El disolvente se evaporó a T.A. y se coevaporó con MeOH/tolueno (3 veces). La purificación usando RP-HPLC (agua: acetonitrilo) dio (**27**) (26,0 mg, 61 %) en forma de una espuma blanca después de liofilización. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,55-3,67 (m, 2H), 4,69-4,77 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 2,4, 4,8 Hz, 1H), 5,51 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 5,65 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 2,4, 18,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 10,74 (s, 1H); ¹⁹F RMN δ (-199,0 to -199,25, m); ESI-LCMS m/z=325,3 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 28

Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluoroadenosina (28)



5 Etapa 1. Compuesto **13-2** - A una suspensión agitada de compuesto **13-1** (2,5 g, 9,3 mmol), PPh₃ (7,8 g, 29,8 mmol) y piridina (2 ml) en THF anhidro (50 ml) se añadió gota a gota una disolución de I₂ (7,6 g, 29,9 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 48 horas. La disolución se inactivó con MeOH (50 ml) y se concentró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 10:1) para producir el compuesto **13-2** en forma de un sólido blanco (3,1 g, 87,9 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,36 (s a, 2H), 6,23-6,22 (d, *J* = 19,6 Hz, 1H), 5,93-5,95 (m, 1H), 5,57-5,69 (m, 1H), 4,48-4,54 (m, 1H), 3,89-3,90 (m, 1H), 3,59-3,62 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H).

10 Etapa 2. Compuesto **13-3** - A una disolución agitada de compuesto **13-2** (3,1 g, 8,2 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añadió DBU (3,7 g, 24,0 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se trituró con DCM para producir el compuesto **13-3** en forma de un sólido blanco (1,6 g, 77,7 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,32 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,42 (s a, 2H), 6,54 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 6,04-6,06 (m, 1H), 5,56-5,71 (m, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,26 (s, 1H).

15 Etapa 3. Compuesto **13-4** - A una disolución agitada de BnEt₃NCl (17,0 g, 73 mmol) en MeCN (73 ml) se añadió NaN₃ (4,74 g, 73 mmol). La mezcla se sonicó durante 20 min y después se agitó a T.A. durante 16 horas. La disolución (56 ml) se filtró en una disolución de compuesto **13-3** (1,8 g, 7,2 mmol) y NMM (4,5 g, 56,3 mmol) en THF anhidro (50 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una disolución de I₂ (14,2 g, 55,9 mmol) en THF (10 ml). La agitación se continuó a T.A. durante 20 horas. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no se produjo gas. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso saturado hasta que se consiguió una disolución de color amarillo claro. La disolución se separó, y la capa acuosa se extrajo con EA (50 ml, 2 veces). La capa orgánica combinada se secó y se concentró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto **13-4** (en bruto 3,9 g, >100 %).

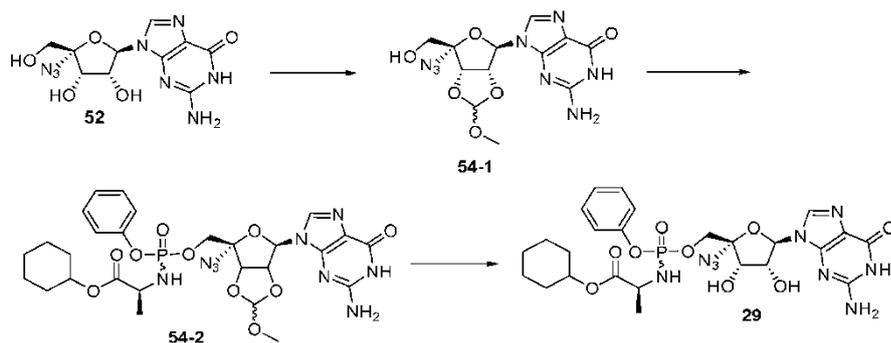
25 Etapa 4. Compuesto **13-5** - A una disolución agitada de compuesto **13-4** (en bruto 3,9 g, 7,2 mmol) en piridina anhidra (30 ml) se añadió BzCl (5,88 g, 42 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 16 horas. La reacción se interrumpió con H₂O, y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 1/1) para dar el compuesto **13-5** (2,1 g, 39,8 % para dos etapas). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,73 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15-8,17 (m, 2H), 7,85-7,87 (m, 4H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 4H), 7,36-7,40 (m, 4H), 6,44-6,49 (m, 1H), 6,29-6,36 (m, 1H), 6,00-6,16 (m, 1H), 3,69-3,78 (m, 2H).

30 Etapa 5. Compuesto **13-6** - El compuesto **13-5** (1,5 g, 2,05 mmol), BzONa (2,9 g, 20,1 mmol) y 15-corona-5 (4,4 g, 20,0 mmol) se suspendieron en DMF (80 ml). La mezcla se agitó a 105 °C durante 16 horas. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. El disolvente se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 4/1 a 2/1) para producir el compuesto **13-6** (en bruto 1,3 g, 73 %).

35 Etapa 6. Compuesto (**28**) - El compuesto **13-6** (1,3 g, 2,1 mmol) se disolvió en amoniaco metanólico (30 ml), y la mezcla se agitó a T.A. durante 16 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para (**28**) en forma de un sólido blanco (450 mg, 69,1 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,67 (dd, *J*₁ = 16,8 Hz, *J*₂ = 2,8 Hz, 1H), 5,56-5,71 (m, 1H), 4,96 (dd, *J*₁ = 20,8 Hz, *J*₂ = 5,4 Hz, 1H), 3,85-3,79 (m, 2H); ESI-MS: *m/z* = 310,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

40 Preparación de 5'-[O-fenil-N-((S)-ciclohexoxicarbonilet-1-il)]fosforamidato de 4'-azidoguanosina (**29**)



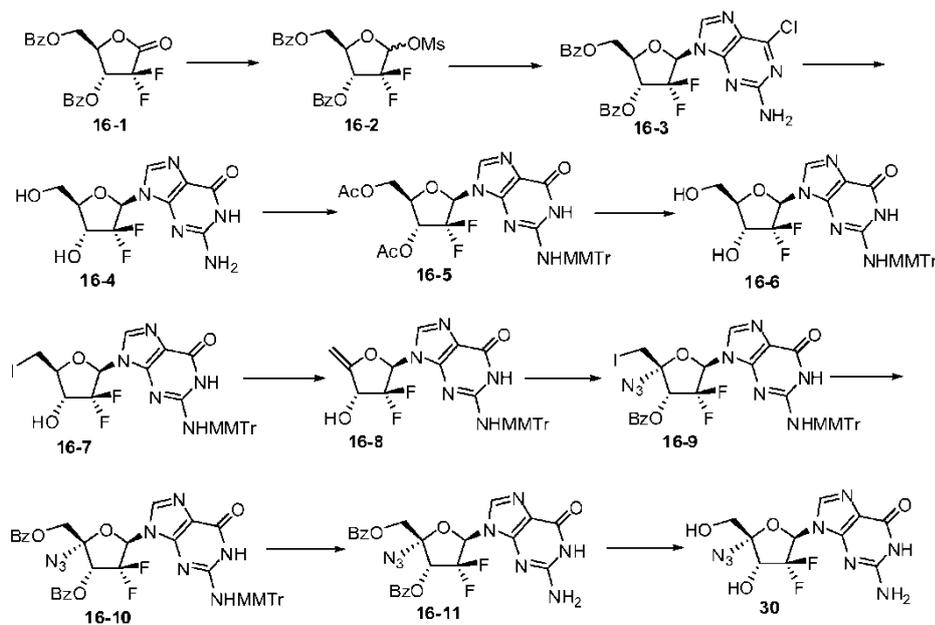
Etapa 1. Compuesto **54-1** - Una mezcla de compuesto **52** (293 mg, 0,9 mmol) y *p*-T₃SOH (257 mg, 1,35 mmol), y trimetilortoformiato (5,4 ml) en 1,4-dioxano se agitó a T.A. durante una noche. Se añadió resina básica Dowex MWA-1 y se agitó durante 3 horas. La resina se filtró y se lavó minuciosamente con MeOH/DCM. La cromatografía sobre gel de sílice con un 7-12 % de MeOH en DCM dio el compuesto **53-1** (245 mg).

Etapa 2. Compuesto **54-2** - Se añadió gota a gota bromuro de terc-butilmagnesio en THF (1,0 M, 0,29 ml) a una disolución agitada de compuesto **54-1** en THF anhidro (0,8 ml). La disolución resultante se agitó a T.A. durante 15 min. Se añadió gota a gota cloruro *O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(ciclohexoxycarbonil)etilfosforamídico (0,29 ml) durante 5 min, y la mezcla resultante se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla se enfrió con hielo, se inactivó con TEA (0,1 ml) y NH₄Cl acuoso, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH₄Cl acuoso cuatro veces, se lavó con NaHCO₃ al 5 % dos veces, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice con un 3-7 % de MeOH en DCM dio el compuesto **53-2** en bruto en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 3. Compuesto (**29**) - El compuesto **54-2** se disolvió en 4 ml de un 80 % de ácido fórmico y un 20 % de agua, y la disolución resultante permaneció a T.A. durante 5 horas. El disolvente se evaporó a 30 °C. La cromatografía sobre gel de sílice con un 10-15 % de MeOH en DCM dio **53** en bruto (63 mg), que se purificó adicionalmente en RP HPLC con acetonitrilo y agua para dar (**29**) (36 mg) en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (CD₃OD, dos *P*-isómeros) δ 1,20-1,56 (m, 9H), 1,65-1,83 (m, 4H), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,29 (ABX, *J* = 5,6 Hz, 1,6 H), 4,30 (ABX, *J* = 5,6 Hz, 0,4H), 4,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 0,8 H), 4,66-4,74 (m, 1H), 4,85 (t, *J* = 5,6 Hz, 0,8H), 4,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 0,2 H), 6,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 0,2H), 6,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 0,8 H), 7,10-7,36 (m, 5H), 7,85 (s, 0,2H), 7,86 (s, 0,8H); MS: *m/z* = 763,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2',2'-difluoroguanosina (30)



Etapa 1. Compuesto **16-2** - A una disolución agitada de compuesto **16-1** (100,0 g, 265,9 mmol) en THF seco (1000 ml) se añadió Li(*O*-*t*-Bu)₃AlH (318,9 ml, 318,9 mmol) a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después a T.A. durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió a -50 °C y se inactivó con hielo y una disolución de NH₄Cl saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el producto en bruto (100,5 g) en forma de un sólido blanco, que se

disolvió en DCM seco (600 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota NEt_3 (110 ml) y MsCl (45,5 g, 298,0 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 2 horas, se inactivó con agua enfriada en hielo a 0 °C, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice para producir el compuesto **16-2** (113,4 g, rendimiento del 93,9 %) en forma de un sólido blanco.

5 Etapa 2. Compuesto **16-3** - A una suspensión de compuesto 6-cloro-9H-purin-2-amina (70,1 g, 414,7 mmol), HMDS (480 ml) y $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0,8 g) se añadió DCE seco (400 ml). La mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 durante 18 horas y después se enfrió a T.A. A la disolución de 2-amino-6-cloropurina sililada se añadió compuesto **16-2** (78,0 g, 171,1 mmol) y TMSOTf (60 ml, 331,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y se concentró y se neutralizó con una disolución de NaHCO_3 . El precipitado resultante se retiró por filtración, y el filtrado se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación sobre una columna de gel de sílice dio el compuesto **16-3** (10,8 g, rendimiento del 11,9 %) en forma de un sólido amarillo claro. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,36-8,05 (m, 4H), 7,68-7,44 (m, 6 H), 6,75 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 1H), 5,77-5,72 (m, 1H), 4,86-4,67 (m, 3H); ESI-MS: $m/z=530$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa 3. Compuesto de **16-4** - A una disolución agitada de compuesto **16-3** (10,8 g, 20,4 mmol) en MeOH seco (100 ml) se añadió NaOMe (5,2 g, 96,3 mmol) y 2-mercaptoetanol (6,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante una noche. El pH entonces se ajustó a 9-10 con AcOH (conc.). El residuo se lavó con MeOH para dar el compuesto **16-4** (puro, 5,1 g, rendimiento del 82,7 %) en forma de sólidos blancos. $^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,28 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,54 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,89-3,64 (m, 3H); ESI-MS: $m/z=304$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Etapa 4. Compuesto **16-5** - A una suspensión agitada de compuesto **16-4** (5,1 g, 16,8 mmol) en piridina anhidra (100 ml) se añadió Ac_2O (6,9 g, 67,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 18 horas. Después, la reacción se concentró, y el residuo se coevaporó con piridina. El residuo se suspendió en piridina anhidra (100 ml). Se añadieron MMTrCl (10,4 g, 33,6 mmol) y AgNO_3 (5,7 g, 33,6 mmol) a T.A. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, después se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por columna de gel de sílice para dar el compuesto **16-5** en forma de sólidos blancos (7,2 g, 65 %).

25 Etapa 5. Compuesto **16-6** - El compuesto **16-5** se disolvió en MeOH/NH_3 a -70 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 18 horas. El disolvente se concentró, y el residuo se purificó por columna de gel de sílice para dar el compuesto **16-6** (5,8 g, rendimiento de 59,9 %) en forma de un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,31 (s, 1H), 7,48-7,6, 8.3 (m, 14H), 6,45 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 3,93-3,98 (m, 2H); 3,77-3,81 (m, 1H), 3,75 (s, 3H); ESI-LCMS: $m/z=576$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Etapa 6. Compuesto **16-7** - A una disolución agitada de compuesto **16-6** (5,8 g, 10,1 mmol) en THF seco (100 ml) se añadieron imidazol (3,4 g, 50,4 mmol) y PPh_3 (13,6 g, 50,4 mmol). Se añadió gota a gota una disolución de I_2 (12,8 g, 50,4 mmol) en THF (30 ml) en atmósfera de N_2 a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 18 horas y después se inactivó con disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se secó mediante Na_2SO_4 y se concentró. La cromatografía sobre columna de gel de sílice dio el compuesto **16-7** (3,4 g, rendimiento del 49,2 %) en forma de un sólido incoloro. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,06 (s, 1H), 7,13-7,36 (m, 12H), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,47 (dd, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 9,2$ Hz, 1H), 4,19-4,26 (m, 1H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3 H), 3,47-3,62 (m, 2H); ESI-MS: $m/z=686$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Etapa 7. Compuesto **16-8** - A una disolución agitada de compuesto **16-7** (3,4 g, 5,0 mmol) en THF seco se añadió DBU (1,2 g, 7,5 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas. La disolución se inactivó con una disolución de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se secó mediante Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice para producir el compuesto **16-8** (2,10 g, rendimiento del 76,1 %) en forma de un sólido incoloro. $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,00 (s, 1H), 7,19-7,68 (m, 12H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,74 (dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 4,95 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 4,74 (s, 1H); 4,55 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H); ESI-MS: $m/z=558$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Etapa 8. Compuesto **16-9** - A una disolución agitada de compuesto **16-8** (2,1 g, 3,8 mmol) en THF seco se añadieron 4-metil-morfolina (2,1 g, 20,8 mmol) y azida de benciltrietilamonio (BnEt_3NN_3) (80,0 ml, 80,0 mmol en CH_3CN). Se añadió gota a gota una disolución de I_2 (20,1 g 78,7 mmol) en THF a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 18 horas. La disolución se inactivó con disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se lavó con una disolución de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en piridina seca y se añadió BzCl (0,9 g, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 18 horas. La disolución se inactivó con disolución de NaHCO_3 , se extrajo con EtOAc . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Después de purificación por columna de gel de sílice, el compuesto **16-9** (2,0 g, rendimiento del 63,3 %) se obtuvo en forma de una espuma blanca.

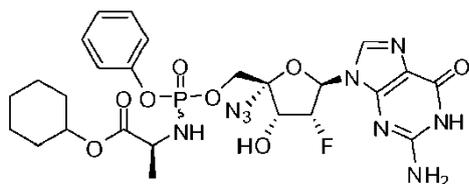
45 Etapa 9. Compuesto **16-10** - A una disolución agitada de compuesto **16-9** (2,0 g, 2,4 mmol) en DMF seca se añadió NaOBz (2,5 g, 17,4 mmol) y 15-corona-5 (3,4 ml, 17,4 mmol). La mezcla se agitó a 100-105 °C durante 48 horas. La disolución se diluyó con EA y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por columna de gel de sílice para producir el compuesto **16-10** (en bruto, 540 mg, rendimiento del 27,1 %).

Etapa 10. Compuesto **16-11** - El compuesto **16-10** (540 mg, 0,66 mmol) se disolvió en disolución de AcOH al 80 %, y la mezcla se agitó a T.A. durante 18 horas. La disolución se concentró y se purificó por columna de gel de sílice para dar el compuesto **16-11** (228 mg, en bruto).

- 5 Etapa 11. Compuesto (**30**) - El compuesto **16-11** (228 mg) se disolvió en MeOH/NH₃. La mezcla se agitó a T.A. durante 18 horas. El disolvente se retiró para dar (**30**) en bruto, que se purificó en RP HPLC con MeOH/agua para dar 73,8 mg de (**30**) en forma de un sólido de color marfil; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,96 (a, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,78 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H); MS *m/z*=343,2 [M-1].

Ejemplo 31

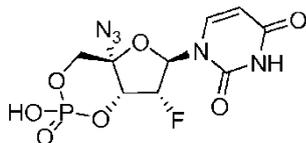
- 10 Preparación de 5'-(*O*-fenil-*N*-((*S*)-ciclohexoxycarbonilet-1-il))fosforamidato de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluoroguanosina (**31**)



- 15 A una disolución de 4'-azido-2'-fluoro-*N*²-(4-metoxitritil)-2'-desoxiguanosina (50 mg, 0,084 mmol) en THF (1,0 ml) en atmósfera de argón se añadió gota a gota *tert*-BuMgCl 1,0 M en THF (0,15 ml). La disolución resultante se agitó a T.A. durante 30 min y se añadió cloruro *O*-fenil-*N*-((*S*)-1-(ciclohexoxycarbonil)etilfosforamidico (1,0 M en THF, 0,13 ml). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante una noche. El progreso de la reacción se controló por CCF. Se añadió *tert*-BuMgCl 1,0 M adicional en THF (0,17 ml) seguido de cloruro (*O*-fenil-*N*-((*S*)-ciclopropoxycarbonilet-1-il))fosforamidico (1,0 M en THF, 0,17 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a T.A. La mezcla de reacción después se enfrió en hielo, se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con amonio acuoso tres veces, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice con un 5-7 % MeOH en DCM dio una mezcla de dos isómeros en forma de una espuma blanquecina (30,1 mg). El producto obtenido se disolvió en ácido fórmico al 80 % (2 ml), y la disolución resultante permaneció a T.A. durante 3 horas. El disolvente se evaporó a T.A. y se coevaporó con MeOH/tolueno tres veces. La purificación en HPLC de fase inversa (C18) usando acetonitrilo y agua, seguido de liofilización, dio (**31**) (6,3 mg) en forma de una espuma blanca; ¹H RMN (CD₃OD, dos isómeros) δ 1,24-1,76 (m, 13H), 3,78-3,88 (m, 1H), 4,28-4,38 (m, 1H), 4,39-4,44 (m, 1H), 4,64-4,66 (m, 1H), 5,09, 5,14 (cada dd, *J* = 2,8, 5,2 Hz, 1H), 5,09, 5,14 (cada dd, *J* = 2,8, 5,2 Hz, 1H), 5,42-5,47 & 5,55-5,6 (2x m, 1H), 6,37, 6,43 (cada dd, *J* = 2,0, 6,0 Hz, 1H), 7,09-7,31 (m, 5H), 7,85 (s, 1H); ³¹P RMN (CD₃OD, dos isómeros) δ 3,53 (s), 3,46 (s); ESI-LCMS *m/z*= 634,5 [M+H]⁺.
- 20
- 25

Ejemplo 32

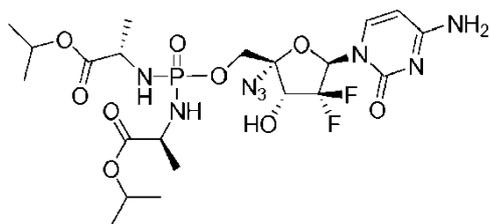
- 30 Preparación de fosfato 3',5'-cíclico de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorouridina (**32**)



- 35 Se suspendió 1,2,4-triazol (21 mg, 0,3 mmol) en 0,7 ml de CH₃CN seco. Se añadió trietilamina (0,046 ml, 0,33 mmol), y la mezcla se agitó en vórtice para obtener una disolución transparente. Después de la adición de POCl₃ (0,01 ml, 0,1 mmol), la mezcla se agitó en vórtice y se dejó apartada durante 20 min, y después se centrifugó. El sobrenadante se añadió a 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorouridina (14 mg, 0,05 mmol), y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua, y el fosfato se aisló por cromatografía IE sobre AKTA Explorer usando columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance. La separación se hizo en un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1 N en tampón TRIS 50 mM (pH 7,5). Las fracciones eluidas a un 50-60 % de NaCl se combinaron, se concentraron y se desalaron por RP HPLC en columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol de un 0 a un 30 % en tampón trietilamonio 50 mM para la elución durante 20 min, flujo de 10 ml/min. Se recogieron tres compuestos correspondientes al 5'-monofosfato, 3',5'-difosfato, y (**32**). ¹H RMN (D₂O) δ 7,50-7,49 (d, 1H), 6,05-6,00 (d, 1H), 5,73-5,71 (d, 1H), 5,50-5,35 (dd, 1H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H); ³¹P RMN: δ 3,45s ; LCMS: *m/z* 348,2 [M-H].
- 40

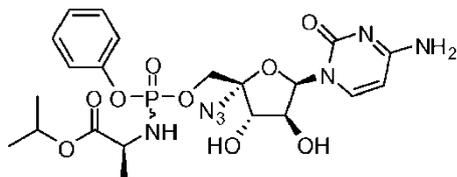
Ejemplo 33

- 45 Preparación de 5'-(*N,N'*-bis((*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil))fosfordiamidato de 4'-azido-2'-desoxi-2'-difluorocitidina (**33**)



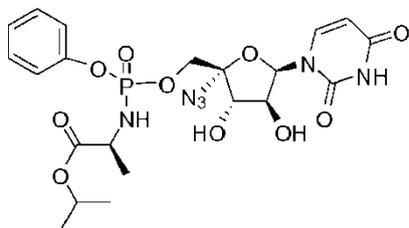
5 A una suspensión agitada de oxiclورو de fósforo (10,0 g, 65,7 mmol) y éster isopropílico de L-anilina (21,97 g, 131,5 mmol) en DCM anhidro (400 ml) se añadió una disolución de TEA (26,57 g, 263 mmol) en DCM (15 ml) gota a gota a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. y después se agitó 6 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se disolvió en éter metilbutílico. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró para dar el compuesto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar cloruro (*N,N'*-bis((*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosfordiamídico (5,6 g, rendimiento: 27,35 %) en forma de un aceite incoloro. A una disolución de compuesto (1) (90 mg, 0,3 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió una disolución de *t*-BuMgCl (0,50 ml, 1 M en THF) gota a gota a -78 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 30 min y se volvió a enfriar a -78 °C. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro *N,N*-bis((*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosfordiamídico (0,50 ml, 1 M en THF). Después de la adición, la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. La reacción se interrumpió con HCOOH. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por HPLC prep. (0,1 % de HCOOH en MeCN y agua) para dar (**33**) (22,6 mg, 12,5 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,45 (s a, 1H), 6,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,97-5,06 (m, 2H), 4,61 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,86-3,97 (m, 2H), 1,35-1,41 (m, 6H), 1,24-1,27 (m, 12H); ³¹P RMN (CD₃OD, 162 MHz) δ 13,81; ESI-LCMS: *m/z* 611 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

Preparación de 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosforamidato de 4'-azidoarabinocitidina (**34**)

20 A una disolución de compuesto (**11**) (90 mg, 0,32 mmol) en THF anhidro (3 ml) se añadió una disolución de *t*-BuMgCl (0,65 ml, 1 M en THF) gota a gota a -78 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 30 min y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro *O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosforamidico (0,65 ml, 1 M en THF). Después de la adición, la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. La reacción se interrumpió con ácido fórmico (3 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto (**34**) (4,5 mg, 2,5 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,17-7,28 (m, 3H), 6,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,94-4,99 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 2H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,90-3,95 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,21-1,23 (m, 6H); ³¹P RMN (CD₃OD, 162 MHz) δ 3,59, 3,44; ESI-LCMS: *m/z* 554 [M+H]⁺.

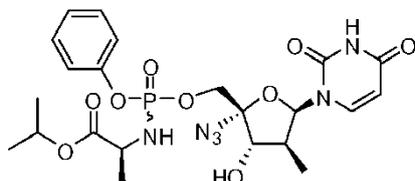
Ejemplo 35

Preparación de 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosforamidato de 4'-azidoarabinouridina (**35**)

30 El compuesto **35** (sólido blanco, 18,3 mg, 11 %) se preparó usando el procedimiento para preparar el compuesto **34** con (compuesto (**12**), 86 mg, 0,30 mmol) en lugar de compuesto (**11**), *t*-BuMgCl (0,60 ml, 1 M en THF), y 5-metil-3-oxohexan-2-ilfosforamidocloridato de (*S*)-fenilo (0,60 ml, 1 M en THF). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 77,61-7,67 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,20-7,29 (m, 3H), 6,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,58-5,67 (m, 1H), 4,96-5,02 (m, 1H), 4,28-4,50 (m, 2H), 4,19 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,92-3,97 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,23-1,26 (m, 6H); ³¹P RMN (CD₃OD, 162 MHz) δ 3,57, 3,45; ESI-LCMS: *m/z* 555 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

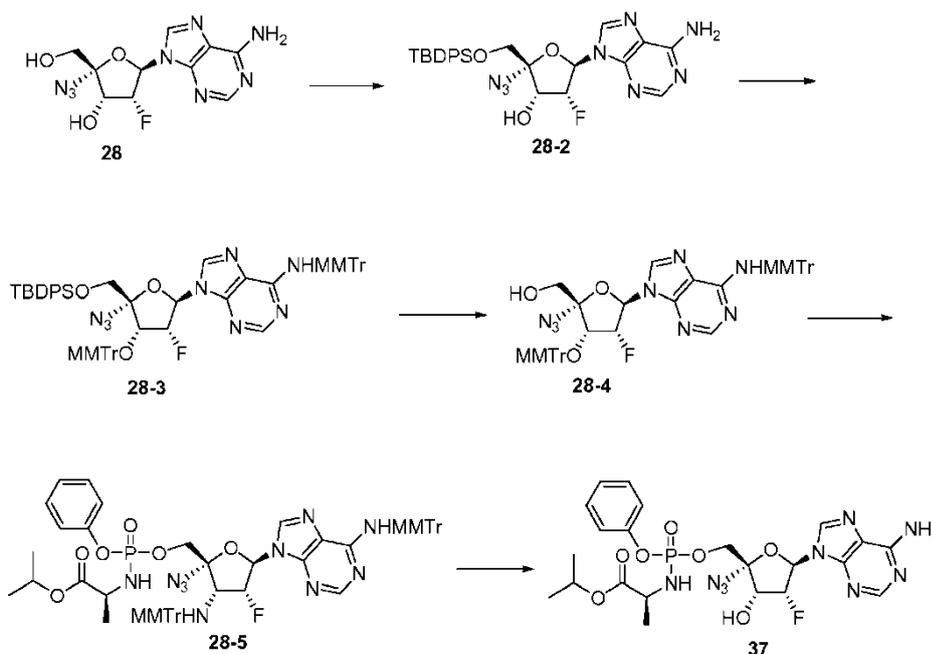
Preparación de 5'-(*O*-fenil-*N*(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosforamidato de 4'-azido-2'-desoxi-2'-metilarabinouridina (36)



5 A una disolución agitada de compuesto **(6)** (56 mg, 0,2 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió t-BuMgCl (1 M en THF, 0,45 ml) gota a gota a -78 °C. La disolución se calentó a T.A., y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió cloruro *O*-fenil-*N*(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etilfosforamídico (1 M en THF, 0,40 ml). La mezcla después se calentó a T.A. gradualmente y se agitó durante 3 horas. La reacción se interrumpió con HCOOH y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar **(36)** en forma de un sólido blanco (8,3 mg, 7,6 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,57-7,59 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 3H), 6,38 (s a, 1H), 5,65-5,67 (m, 1H), 4,95-4,99 (m, 1H), 4,45-4,49 (m, 2H), 4,07 (s a, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 2,73-2,79 (m, 1H), 1,33-1,37 (m, 3H), 1,22-1,23 (m, 6H), 0,98-1,02 (m, 3H); ³¹P RMN (CD₃OD, 162 MHz) δ 3,56, 3,45; ESI-LCMS: m/z=575 [M+Na]⁺.

Ejemplo de referencia 37

Preparación de 5'-(*O*-fenil-*N*(*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosforamidato de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluoroadenosina (37)



15 Etapa 1. Compuesto **28-2** - A una disolución enfriada con hielo de **(28)** (240 mg, 0,77 mmol) en piridina anhidra (10 ml) se añadió TBSCl (318 mg, 1,16 mmol) en pequeñas porciones en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se diluyó con EA (50 ml), y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1 a 50/1) para dar el compuesto **28-2** (233 mg, 52 %). IEN-CLEM: m/z=549 [M+H]⁺.

25 Etapa 2. Compuesto **28-3** - A una mezcla de compuesto **28-2** (233 mg, 0,42 mmol), AgNO₃ (288 mg, 1,70 mmol) y colidina (205 mg, 1,70 mmol) en piridina anhidra (10 ml) se añadió MMTrCl (523 mg, 1,70 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante una noche en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con EA, y se lavó con agua y salmuera. El filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y seguido de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar un residuo que se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el compuesto **28-3** (350 mg, 75 %). IEN-CLEM: m/z=1093 [M+H]⁺.

30 Etapa 3. Compuesto de **28-4** - A la disolución de compuesto **28-3** (350 mg, 0,32 mmol) en THF anhidro se añadió TBAF (167 mg, 0,64 mmol) gota a gota en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EA (200 ml), y se lavó con agua y salmuera. La capa

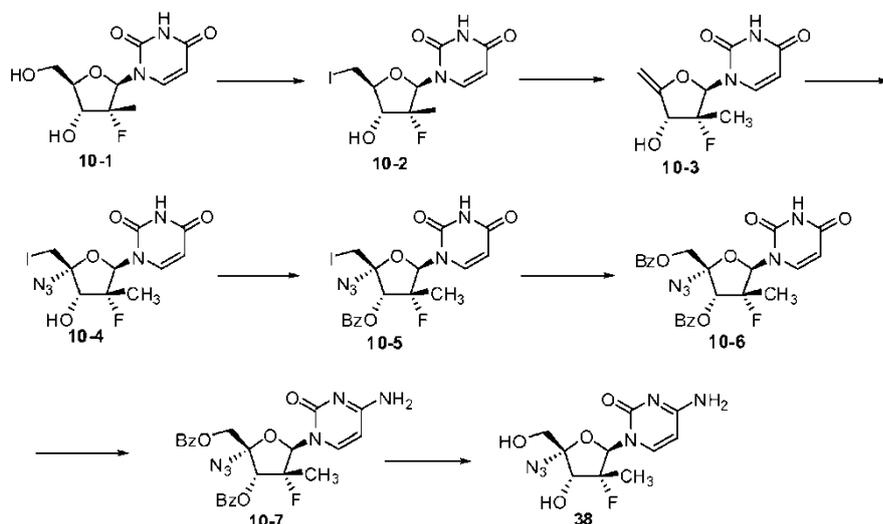
orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1 a 80/1) para dar el compuesto **28-4** (195 mg, 71 %). IEN-CLEM: m/z=855 [M+H]⁺.

5 Etapa 4. Compuesto **28-5** - A un compuesto **28-4** agitado (195 mg, 0,23 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió una disolución de t-BuMgCl (0,70 ml, 0,70 en THF) gota a gota a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 40 min y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro O-fenil-N-(S)-1-(isopropoxicarbonil)etilfosoramídico (0,70 ml, 1 M en THF). Después de la adición, la mezcla se agitó a T.A. durante 12 horas. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (PE:EA = 5:1 a 2:1) para dar el compuesto **28-5** (103 mg, 40 %). IEN-CLEM: m/z=1123 [M+H]⁺.

15 Etapa 5. Compuesto (**37**) - El compuesto **28-5** (103 mg, 0,10 mmol) se disolvió en 5 ml de AcOH/H₂O (v/v = 4:1). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar (**37**) en forma de un sólido blanco (9 mg, 16 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,25~7,29 (m, 2H), 7,11~7,15 (m, 3H), 6,34 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 5,82 (s a, 2H), 5,49~5,64 (m, 1H), 5,29~5,35 (m, 1H), 4,94~4,99 (m, 1H), 4,46~4,51 (m, 1H), 4,33~4,38 (m, 1H), 3,89~3,94 (m, 2H), 1,28~1,32 (m, 3H), 1,21~1,18 (m, 6H). ³¹P RMN (CDCl₃, 162 MHz) δ 2,63, 2,55. ESI-LCMS: m/z=580 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2'-α-fluoro-2'-β-metilcitosina (**38**)



20 Etapa 1. Compuesto **10-2** - A una suspensión agitada de compuesto **10-1** (1,46 g, 5,62 mmol), PPh₃ (4,413 g, 16,84 mmol) y piridina (5 ml) en THF anhidro (40 ml) se añadió gota a gota una disolución de I₂ (2,852 g, 11,23 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 14 horas. La disolución se inactivó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EA (100 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para producir el compuesto **10-2** en forma de un sólido blanco (1,51 g, 72,4 %).

25 Etapa 2. Compuesto **10-3** - El compuesto **10-2** (150 mg, 0,41 mmol) y CH₃ONa (66 mg, 1,22 mmol) se disolvieron en metanol anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La reacción se interrumpió con CO₂. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/50 a 1/10) para producir el compuesto **10-3** en forma de un sólido blanco (52 mg, 50,9 %).

30 Etapa 3. Compuesto **10-4** - A una disolución agitada de BnEt₃NCl (1,169 g, 5,02 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió NaN₃ (0,326 g, 5,02 mmol). La mezcla se sonicó durante 20 min y después se agitó a T.A. durante 16 horas. La disolución se filtró en una disolución de compuesto **10-3** (0,15 g, 0,619 mmol) y NMM (0,626 g, 6,19 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de I₂ (1,574 g, 5,02 mmol) en THF (5 ml). La agitación se continuó a 0-10 °C durante 20 horas. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no se produjo gas. Se añadió Na₂S₂O₃ acuoso saturado hasta que se consiguió una disolución de color amarillo claro. La disolución se concentró y después se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el compuesto **10-4** (0,183 g, 70,8 %) en forma de un sólido blanco.

40 Etapa 4. Compuesto **10-5** - A una disolución agitada de compuesto **10-4** (0,6 g, 1,46 mmol) en piridina anhidra (15 ml) se añadió BzCl (0,408 mg, 2,92 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 10 horas. La reacción se interrumpió con H₂O y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃

acuoso sat. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 1/1) para dar **10-5** (0,22 g, 26,6 %) en forma de una espuma amarilla clara.

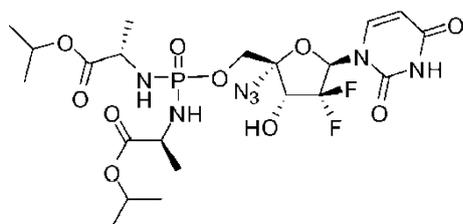
5 Etapa 5. Compuesto **10-6** - El compuesto **5** (100 mg, 0,194 mmol), BzONa (279 mg, 1,94 mmol) y 15-corona-5 (427 mg, 1,94 mmol) se suspendieron en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 1 día. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. La disolución se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 4/1 a 2/1) para producir el compuesto **10-6** (87 mg, 88,1 %).

10 Etapa 6. Compuesto **10-7** - Una disolución de compuesto **10-6** (200 mg, 0,39 mmol), DMAP (95,87 mg, 0,79 mmol) y TEA (79,36 mg, 0,79 mmol) en MeCN (15 ml) se trató con cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (TPSCI, 237,3 mg, 0,79 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 12 horas. A la mezcla se le añadió NH_3 en THF (50 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La disolución se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 10:1) para dar el compuesto **10-7**.

15 Etapa 7. Compuesto (**38**) - El compuesto **10-7** (0,15 g, 0,295 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico (30 ml), y la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para dar (**38**) en forma de un sólido blanco (29 mg, 35,5 %). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 6,56 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,28 (dd, $J_1 = 31,6$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 3H); ESI-MS: $m/z=301,1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 39

Preparación de 5'-(*N,N*-bis((*S*)-isopropoxycarbonilet-1-il))fosfordiamidato de 4'-azido-2'-desoxi-2'-difluorouridina (**39**)

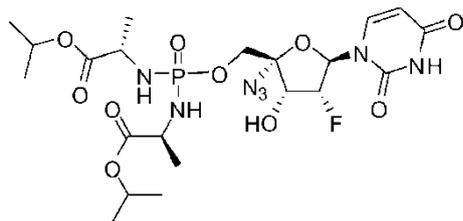


20 A una disolución de compuesto (**5**) (90 mg, 0,29 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió una disolución de *t*-BuMgCl (0,5 ml, 1 M en THF) gota a gota a -78 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 30 min y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro *N,N'*-bis((*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosfordiamídico (0,5 ml, 1 M en THF). Después de la adición, la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. La reacción se interrumpió con HCOOH . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar (**39**) (27,1 mg, 14,3 %) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,95-5,01 (m, 2H), 4,64 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,27-4,36 (m, 2H), 3,82-3,98 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,23-1,26 (m, 6H); ^{31}P RMN (CD_3OD , 162 MHz) δ 13,83. ESI-LCMS: $m/z=612$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

25

Ejemplo 40

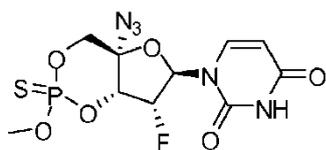
30 Preparación de 5'-(*N,N'*-bis((*S*)-1-isopropoxycarbonil)etil))fosfordiamidato de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorouridina (**40**)



35 El compuesto **40** (sólido blanco, 24,8 mg, 13,93 %) se preparó usando el procedimiento para preparar el compuesto **39** con (compuesto (**17**), 86 mg, 0,3 mmol) en lugar de compuesto (**5**), *t*-BuMgCl (0,55 ml, 1 M en THF), y cloruro (*N,N*-bis((*S*)-isopropoxycarbonilet-1-il))fosfordiamídico (0,55 ml, 1 M en THF). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,09 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 20,4$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,30 (ddd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, $J_3 = 53,6$ Hz, 1H), 4,94-5,01 (m, 2H), 4,70 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 20,4$ Hz, 1H), 4,13-4,27 (m, 2H), 3,81-3,90 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,22-1,25 (m, 6H); ^{31}P RMN (CD_3OD , 162 MHz) δ 13,69. ESI-LCMS: $m/z=594$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Ejemplo 41

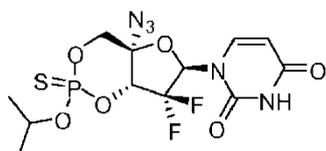
Preparación de éster metílico del ácido tiofosfórico 3',5'-cíclico de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorouridina (**41**)



A una suspensión enfriada en hielo de compuesto (**17**) (150 mg, 0,52 mmol) en piridina seca (4 ml) se añadió tetrazol (0,37 M en MeCN, 4 ml, 1,48 mmol), seguido de la adición de *N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfordiamidita de metilo (204 mg, 0,78 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de añadir bis(3-trietoxisilil)propil-tetrasulfuro (TEST) (0,42 ml, 0,8 mmol). La suspensión de color amarillo claro resultante se agitó durante 3 horas a T.A. La mezcla de reacción se enfrió (baño de hielo/agua), y se diluyó con EA (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado y seguido de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar en un residuo del producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y después se purificó adicionalmente en HPLC para dar (**41**) (21,2 mg, 11 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 22,0 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,67-5,52 (dd, *J* = 55,6 Hz, 5,6 Hz, 1H), 5,35-5,26 (dt, *J* = 25,6 Hz, 4,0 Hz, 1H), 4,66 (m, 2H), 3,85 (d, *J* = 13,6 Hz, 3H). ³¹P RMN (CD₃OD, 162 MHz) δ 62,66. ESI-LCMS: *m/z*=402 [M+Na]⁺.

Ejemplo 42

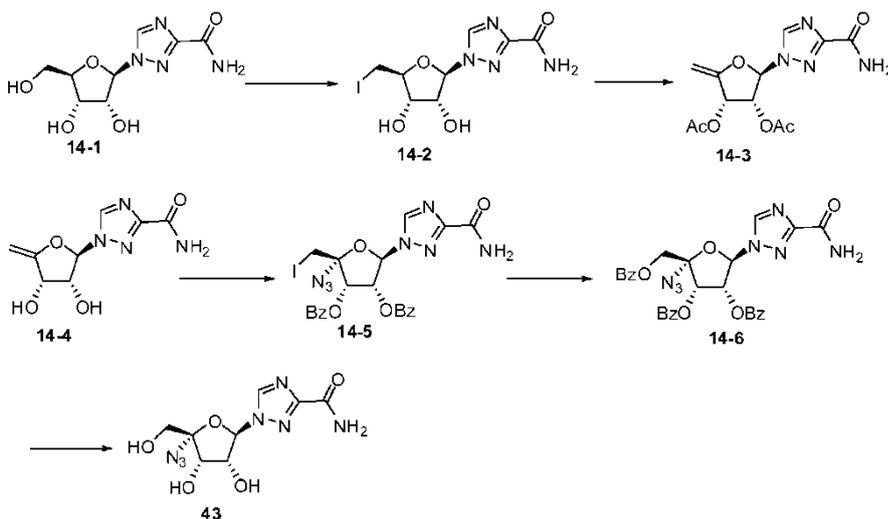
Preparación de éster isopropílico del ácido tiosfórico 3',5'-cíclico de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorouridina (**42**)



El compuesto **42** (sólido blanco, 15,5 mg, 7,4 %) se preparó usando el procedimiento para preparar el compuesto **41** usando (compuesto (**5**), 150 mg, 0,49 mmol) en lugar de compuesto (**17**), y *N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfordiamidita de isopropilo (213 mg, 0,74 mmol). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,35 (a, 1H), 5,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,35 (a, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 1,40 (t, 6H). ³¹P RMN (CD₃OD, 162 MHz) δ 58,53. ESI-LCMS: *m/z* 426 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 43

Preparación de 4'-azidorribavirina (**43**)



Etapa 1. Compuesto **14-2** - Una disolución de PPh₃ (17,48 g, 66,6 mmol) y I₂ (15,61 g, 61,5 mmol) en piridina (100 ml) se agitó a T.A. durante 20 min y después se añadió compuesto **14-1** (10,0 g, 41,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 12 horas, se concentró a sequedad, y se coevaporó con tolueno dos veces. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 20:1 a 7,5:1) para producir el compuesto **14-2** (8,21 g, 56,5 %).

Etapa 2. Compuesto **14-3** - El compuesto **14-2** (200 mg, 0,56 mmol) y CH₃ONa (305 mg, 5,65 mmol) se disolvieron en metanol anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. El disolvente se retiró, y el residuo se coevaporó con MeCN. El residuo se volvió a disolver en MeCN y se añadió Ac₂O (1,15 g, 11,298 mmol). La

suspensión se calentó a 60 °C y se agitó durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, la disolución se ajustó a pH = 7,5 mediante adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EA y salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/50 a 1/10) para producir el compuesto **14-3** en forma de un sólido blanco (102 mg, 57,1 %).

- 5 Etapa 3. Compuesto **14-4** - El compuesto **14-3** (0,10 g, 0,32 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico (30 ml), y la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para dar el compuesto **14-4** en forma de un sólido blanco (51 mg, 68,7 %).

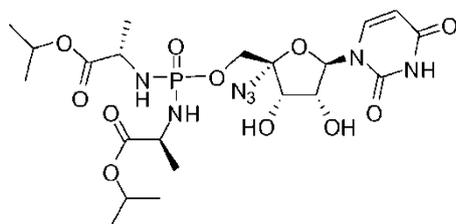
- 10 Etapa 4. Compuesto **14-5** - A una disolución agitada de BnEt₃NCl (1,169 g, 5,02 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió NaN₃ (0,326 g, 5,02 mmol). La mezcla se sonicó durante 20 min y después se agitó a T.A. durante 16 horas. La disolución se filtró en una disolución de compuesto **14-4** (0,20 g, 0,885 mmol) y NMM (0,447 g, 4,424 mmol) en THF anhidro (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una disolución de I₂ (1,123 g, 4,43 mmol) en THF (5 ml). La agitación se continuó a 0-10 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadieron DMAP (90 mg, 0,885 mmol) y BzCl (619 mg, 4,42 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 4 horas y después se diluyó con EA. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no se produjo gas. Se añadió Na₂S₂O₃ saturado en NaHCO₃ acuoso hasta que se consiguió una disolución de color amarillo claro. La disolución se concentró y después se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el compuesto **14-5** (0,351 g, 57,2 %) en forma de un sólido blanco.

- 20 Etapa 5. Compuesto **14-6** - El compuesto **14-5** (300 mg, 0,498 mmol), BzONa (716 mg, 4,98 mmol) y 15-corona-5 (1,094 g, 4,98 mmol) se suspendieron en DMF (60 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 1 día. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. El disolvente se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por columna (PE/EA = 4/1 a 2/1) para producir el compuesto **14-6** (199 mg, 67,3 %).

- 25 Etapa 6. Compuesto (**43**) - El compuesto **14-6** (1,51 g, 2,49 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico (50 ml), y la disolución se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para dar (**43**) en forma de un sólido blanco (403 mg, 56,4 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,93 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,59 (q, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J*₁ = 6,0 Hz, *J*₂ = 5,2 Hz, 1H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H); ESI-MS: *m/z*=308 [M+Na]⁺.

- 30 Ejemplo 44

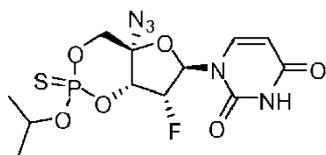
Preparación de 5'-(*N,N'*-bis((*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosfordiamidato de 4'-azidouridina (44)



- 35 A una disolución agitada de **19-2** (100 mg, 0,3 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió una disolución de t-BuMgCl (0,6 ml, 1 M en THF) gota a gota a -78 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 30 min y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro *N,N'*-bis((*S*)-1-(isopropoxycarbonil)etil)fosfordiamídico (0,6 ml, 1 M en THF). Después de la adición, la mezcla se agitó a T.A. durante 16 horas. La reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con EA. El disolvente se concentró, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (PE:EA = 2:1) para dar un intermedio (80 mg, 41,4 %). El intermedio (80 mg, 0,13 mmol) se disolvió en disolución acuosa de ácido fórmico al 60 %, y la mezcla resultante se agitó a T.A. durante 50 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó en HPLC para dar (**44**) (6,5 mg, 8,3 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,03 (s a, 1H), 5,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,66 (s a, 1H), 4,95-5,04 (m, 2H), 4,86-4,88 (m, 2H), 4,26 (s a, 2H), 3,72-3,85 (m, 4H), 1,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17-1,20 (m, 6H). ³¹P RMN (DMSO-*d*₆, 162 MHz) δ 12,82. ESI-LCMS: *m/z*=592 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

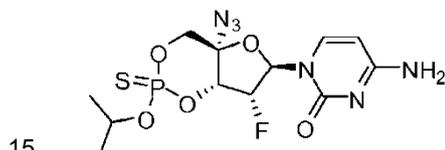
- 45 Preparación de éster isopropílico del ácido tiosfórico 3',5'-cíclico de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorouridina (45)



5 A una suspensión enfriada en hielo de compuesto **(17)** (100 mg, 0,35 mmol) en piridina seca (3 ml) se añadió tetrazol (0,37 M en MeCN, 3 ml, 1,11 mmol), seguido de la adición de *N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfordiamidita de isopropilo (151 mg, 0,52 mmol) gota a gota después de 5 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de añadir TEST (0,42 ml, 0,8 mmol). La suspensión de color amarillo claro resultante se agitó durante 3 horas a T.A. La mezcla de reacción se enfrió (baño de hielo/agua), se diluyó con EA (100 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. saturado y seguido de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo de producto en bruto. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (DCM/MeOH; 95:5) y después se purificó adicionalmente en HPLC para dar **(45)** (30,5 mg, 21,6 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 22,4 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J*₁ = 5,2 Hz, *J*₂ = 55,6 Hz, 1H), 5,38-5,47 (m, 1H), 4,80-4,85 (m, 1H), 4,59-4,71 (m, 2H), 1,39-1,41 (m, 6H); ³¹P RMN (CD₃OD, 162 MHz) δ 59,36; ESI-LCMS: *m/z*=430 [M+Na]⁺.

Ejemplo 46

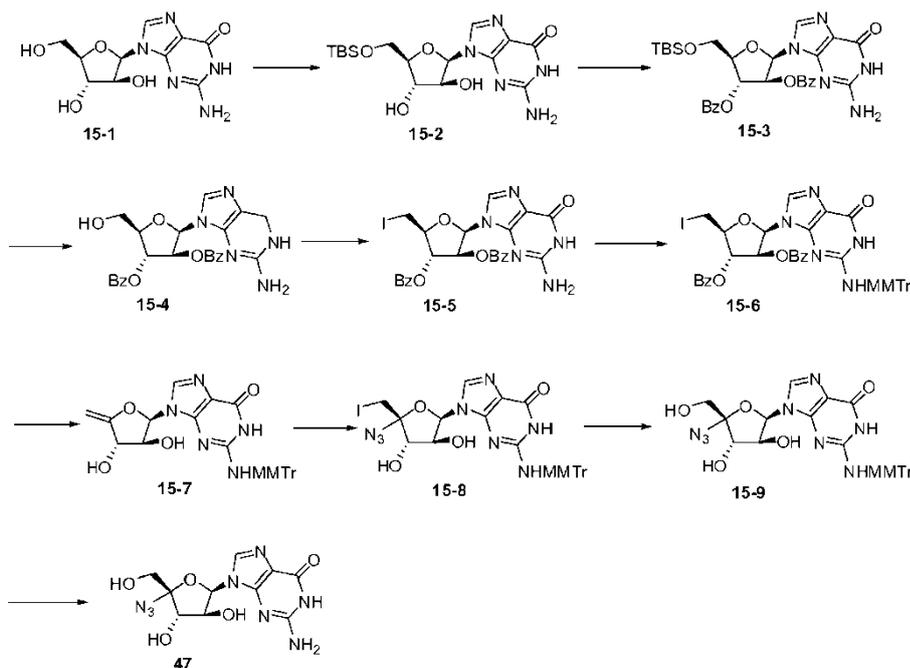
Preparación de éster isopropílico del ácido tiosulfónico 3',5'-cíclico de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorocitidina (46)



15 El compuesto **46** (sólido blanco, 7,2 mg, 8,5 %) se preparó usando el procedimiento para preparar el compuesto **45** usando (compuesto **(2)**), 60 mg, 0,21 mmol) en lugar de compuesto **(17)**, y *N,N,N',N'*-tetraisopropilfosfordiamidita de isopropilo (92 mg, 0,32 mmol). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,87-5,93 (m, 2H), 5,58-5,67 (m, 1H), 5,50-5,54 (m, 1H), 4,81-4,84 (m, 1H), 4,62-4,69 (m, 2H), 1,41 (t, *J* = 6,0 Hz, 6H); ³¹P RMN (CD₃OD, 162 MHz) δ 59,58; ESI-LCMS: *m/z* 407 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

Preparación de 4'-azidoarabinoguanosina (47)



25 Etapa 1. Compuesto **15-2** - A una disolución agitada de compuesto **15-1** (5,0 g, 17,7 mmol) en DMF seca (30 ml) se añadieron imidazol (2,4 ml, 35,4 mmol) y TBSCl (5,3 g, 35,4 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua enfriada en hielo. El precipitado resultante se recogió y se lavó con agua y acetona para dar el compuesto **15-2** (6,3 g, rendimiento del 89,8 %) en

forma de un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,58 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,99 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,04-4,09 (m, 2H), 3,71-3,85 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); ESI-MS: $m/z=398$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Etapa 2. Compuesto **15-3** - A una suspensión agitada de compuesto **15-2** (6,3 g, 182,39 mmol) en piridina seca (80 ml) se añadió Bz₂O (42,0 g, 185,8 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 ml). El precipitado se recogió y se lavó con DCM para dar el compuesto **15-3** (7,8 g, rendimiento del 81,4 %) en forma de un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,60 (s, 1H), 7,44-8,04 (m, 11H), 6,44-6,46 (m, 3H), 5,99 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,89 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,98-4,05 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H); ESI-MS: $m/z=606$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Etapa 3. Compuesto **15-4** - A una disolución agitada de compuesto **15-3** (7,8 g, 12,9 mmol) en DCM seco (100 ml) se añadió TsOH (monohidratado, 3,3 g, 19,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió con disolución de NaHCO₃, se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para producir el compuesto **15-4** (5,2 g, rendimiento del 82,1 %) en forma de un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,59 (s, 1H), 7,41-8,01 (m, 11H), 6,39-6,44 (m, 3H), 5,86 (dd, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 5,78 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 4,30-4,32 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 2H); ESI-MS: $m/z=492$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Etapa 4. Compuesto **15-5** - A una disolución agitada de compuesto **15-4** (5,2 g, 10,6 mmol), imidazol (2,9 g, 42,4 mmol) y PPh₃ (8,3 g, 31,8 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió gota a gota una disolución de I₂ (8,1 g, 31,8 mmol) en THF seco (50 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante una noche. La reacción se interrumpió con disolución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación sobre una columna de gel de sílice dio el compuesto **15-5** (4,6 g, rendimiento del 72,3 %) en forma de un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,66 (s, 1H), 7,46-8,06 (m, 11H), 6,49-6,51 (m, 3H), 5,98 (t, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 5,81 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,43-4,47 (m, 1H), 3,69-3,81 (m, 2H); ESI-MS: $m/z=602$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Etapa 5. Compuesto **15-6** - Una mezcla de MMTrCl (3,09 g, 10 mmol) y nitrato de plata (2,83 g, 11 mmol) en 20 ml de piridina se agitó a T.A. durante 1 hora. Se añadió compuesto **15-5** (2,67 g, 4,45 mmol) en DMF (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a T.A. durante 6 horas. Se añadió MMTrCl (3,09 g) y nitrato de plata (2,83 g) adicionales, y la mezcla se agitó a T.A. durante 3 días. La mezcla se diluyó con EA, y el precipitado se filtró. El filtrado se lavó con salmuera 5 veces, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. La purificación sobre una columna de gel de sílice con un 3-6 % de *i*-PrOH en DCM dio el compuesto **15-6** (2,64 g) en forma de una espuma blanca.

35 Etapa 6. Compuesto **15-7** - Una disolución de compuesto **15-6** (2,64 g, 3,02 mmol) y DBU (3,93 mmol) en THF (30 ml) se calentó a 55-57 °C durante 6 horas. Después, la mezcla se enfrió a T.A., se diluyó con EA, se lavó con salmuera (3 veces), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. La purificación sobre una columna de gel de sílice con un 3-6 % de *i*-PrOH en DCM dio un intermedio de olefinilo, que se disolvió en NH₃ 7 M en MeOH. La disolución permaneció a T.A. durante una noche y se concentró. La purificación sobre una columna de gel de sílice con un 5-7 % de *i*-PrOH en DCM dio el compuesto **15-7** (1,20 g) en forma de una espuma blanca.

40 Etapa 7. Compuesto **15-8** - Una mezcla de BnEt₃NCl (1,03 g, 4,5 mmol) y NaN₃ (306 mg, 4,95 mmol) en MeCN anhidro (50 ml) se sonicó durante 10 min y después se agitó a T.A. durante 6 horas. La disolución se recogió mediante una jeringa a otro matraz y se concentró a aproximadamente 20 ml. La disolución se añadió a una disolución agitada de compuesto **15-7** (730 mg, 1,34 mmol) y NMM (50 μ l, 0,45 mmol) en THF (15 ml). La disolución se enfrió con hielo, y se añadió una disolución de I₂ (590 mg, 2,3 mmol) en THF (13 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a T.A. durante 16 horas. Después de enfriarse la mezcla con hielo, se añadió un 5 % de Na₂S₂O₃ acuoso (95 ml). La mezcla se diluyó con EA, se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 5 % dos veces y con salmuera una vez, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para dar una espuma (en bruto). Una disolución del crudo y piridina (1,1 ml, 13,4 mmol) se añadió a una mezcla de BzCl (0,64 ml, 5,36 mmol) y nitrato de plata (1,4 g, 5,36 mmol) en DMF (15 ml) previamente agitado a T.A. durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se agitó a T.A. durante una noche, se diluyó con EA, y se filtró para retirar el precipitado. El filtrado se lavó con salmuera 5 veces, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. La purificación sobre una columna de gel de sílice con un 0-3 % de *i*-PrOH en DCM dio el compuesto **15-8** (0,72 g, en bruto).

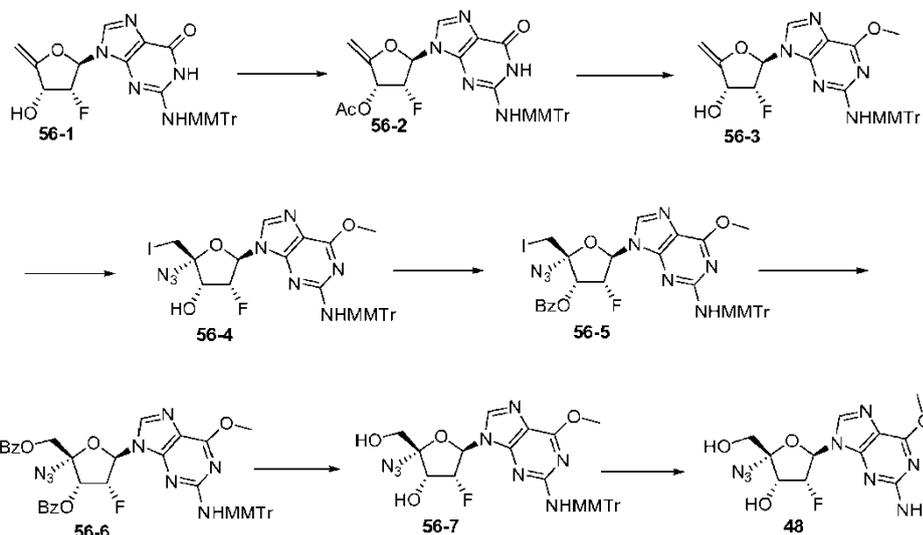
50 Etapa 8. Compuesto **15-9** - Una mezcla de compuesto **15-8** (en bruto, 0,72 g) y acetato de sodio (0,55 g, 6,7 mmol) en HMPA (5 ml) y DMF (5 ml) se calentó a 100-105 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a T.A., se diluyó con EA, se lavó 5 veces, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El crudo resultante se disolvió en NH₃ 7 N en MeOH y se agitó a T.A. durante 3 días. El disolvente se evaporó, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con un 5-12 % de MeOH en DCM para dar 5'-cloro-5'-desoxi-*N*²-(4-metoxitritil)arabinosilguanosa (111 mg) y el compuesto **15-9** (102 mg).

55 Etapa 9. Compuesto (**47**) - El compuesto **15-9** (42 mg) se disolvió en ácido fórmico acuoso al 80 %, y la disolución resultante permaneció a T.A. durante 30 min. El disolvente se evaporó, y el residuo se coevaporó con MeOH/tolueno tres veces. El residuo se trituró con EA caliente cinco veces. El precipitado se filtró y se lavó con EA para dar (**47**) (18,4 mg) en forma de un sólido de color marfil; RMN (DMSO-*d*₆) δ 10,6 (a, 1H), 7,713 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,17 (d,

$J = 4,8$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,50 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,68 (m, 2H); EM $m/z = 323,3$ [M-1].

Ejemplo 48

Preparación de 2-amino-9-(4-aido-2-desoxi-2-fluoro-1-ribofuranosil)-6-metoxipurina (48)



5

Etapa 1. Compuesto **56-2** - A una disolución agitada de **56-1** (2,7 g, 4,9 mmol) en piridina (25 ml) se añadió Ac_2O (3,5 ml, 36 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 saturado, se extrajo con EA y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 2:1 a 1:1) para producir **56-2** (2,6 g, rendimiento del 92,7 %) en forma de una espuma blanca. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 7,23-7,37 (m, 13H), 6,85-6,89 (m, 2H), 5,98 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 13,2$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J_1 = J_2 = 5,2$ Hz, 1H), 5,11 (ddd, $J_1 = J_2 = 5,2$ Hz, $J_3 = 40,4$ Hz, 1H), 4,52 (dd, $J_1 = J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

10

Etapa 2. Compuesto **56-3** - El compuesto **56-2** (2,6 g, 4,7 mmol), BOP (4,1 g, 9,4 mmol) y DBU (1,4 g, 9,4 mmol) se disolvieron en THF seco (50 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió MeOH anhidro (50 ml) y DBU (1,4 g, 9,4 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 10 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se volvió a disolver en EA. La disolución se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró, y los residuos se purificaron por cromatografía en columna (PE/EA = 3:1 a 2:1) para producir el compuesto **56-3** en forma de una espuma blanca (1,5 g, 54,3 %).

15

Etapa 3. Compuesto **56-4** - A una disolución agitada de compuesto **56-3** (1,5 g, 2,6 mmol) en THF seco (50 ml), 4-metilmorfolina (2,7 g, 26 mmol) y BnEt_3NN_3 (27 ml, 27 mmol en CH_3CN) se añadió una disolución de I_2 (6,1 g, 24 mmol) en THF (100 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 18 horas. La disolución se inactivó con disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con disolución de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Los productos en bruto se purificaron por cromatografía en columna (PE/EA = 4:1 a 2:1) para producir el compuesto **56-4** en forma de una espuma blanca (1,45 g, rendimiento del 76,7 %).

20

Etapa 4. Compuesto **56-5** - A una disolución agitada de compuesto **56-4** (1,4 g, 1,9 mmol) en piridina seca (15 ml) se añadió BzCl (650 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 horas. La disolución se inactivó con disolución de NaHCO_3 y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA = 7:1 a 3:1) para producir el compuesto **56-5** (1,3 g, rendimiento del 81,3 %) en forma de un sólido blanco.

30

Etapa 5. Compuesto **56-6** - A una disolución agitada de compuesto **56-5** (1,2 g, 1,5 mmol) en DMF seca (50 ml) se añadieron NaOBz (1,5 g, 10,6 mmol) y 15-corona-5 (2,64 g, 17,6 mmol). La mezcla se agitó a 105 °C durante 24 horas. La disolución se diluyó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 7:1 a 3:1) para producir el compuesto **56-6** en bruto (960 mg) en forma de un sólido blanco.

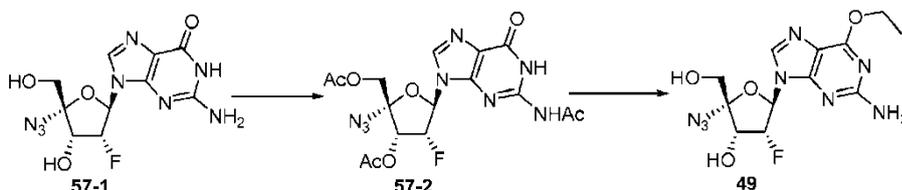
35

Etapa 6. Compuesto **56-7** - El compuesto **56-6** (950 mg) se disolvió en NH_3 metanólico (saturado). La mezcla se agitó a T.A. durante 12 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 3:1 a 1:2) para producir para dar el compuesto **56-7** (350 mg, rendimiento del 48,8 %) en forma de sólidos blancos.

Etapa 7. Compuesto **(48)** - El compuesto **56-7** (350 mg, 0,57 mmol) se disolvió en ácido fórmico al 80 % (5 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 30 minutos. La disolución se coevaporó con tolueno 5 veces. El residuo se purificó por CCF prep. para dar **(48)** (60 mg, 30,9 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (MeOD, 400 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 6,43 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 17,2$ Hz, 1H), 5,53 (ddd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, $J_3 = 53,2$ Hz, 1H), 4,94 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 18,8$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,86 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H); ESI-MS: m/z 341 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

Preparación de 2-amino-9-(4-aido-2-desoxi-2-fluoro-1-ribofuranosil)-6-metoxipurina (49)

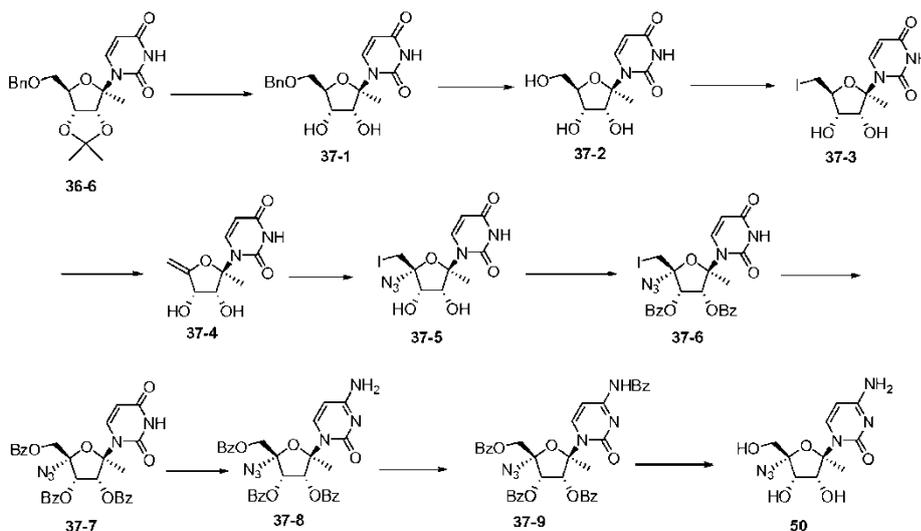


Etapa 1. Compuesto **57-2** - 4'-Azido-2'-desoxi-2'-fluoroguanosina (**57-1**, 750 mg, 2 mmol) se suspendió en 50 ml de piridina seca, se añadieron anhídrido acético (1 ml, 10 mmol) y DMAP (122 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en la mezcla de acetato de etilo y NaHCO₃ al 10 %. La fracción orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El compuesto **57-2** se aisló por cromatografía en columna en el gradiente lineal de metanol en DCM de un 0 a un 10 %.

Etapa 2. Compuesto **(49)** - El compuesto **57-2** (500 mg, 1 mmol) se disolvió en 10 mg de CHCl₃ seco, se añadieron TPSCI (1,5 mmol, 450 mg), trietilamina (2 mmol, 0,28 ml) y DMAP (0,1 mmol, 13 mg), y la mezcla de reacción se dejó a T.A. durante 20 h. Cuando no se detectó material de partida, el disolvente se evaporó y se añadió etilato de sodio (5 mmol, 340 mg). La mezcla de reacción se dejó durante una noche a T.A. El análisis de CLEM demostró una mezcla de derivados monoacetilados y **(49)**. Se añadió metilato de sodio adicional (3 mmol, 200 mg), y la mezcla se calentó durante 4 h a 37 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con Dowex 50(H⁺). La Dowex se filtró, se lavó con etanol y el líquido combinado se evaporó. La purificación se realizó por RP HPLC en columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex), y se usó un gradiente lineal de metanol de un 15 a un 75 % en tampón trietilamonio 50 mM para la elución. Las fracciones que contenían **(49)** se evaporaron, se liofilizaron 4 veces con agua para retirar el tampón, y se purificaron de nuevo por cromatografía sobre una columna de gel de sílice en gradiente lineal de metanol en DCM de un 0 a un 10 % para producir **(49)** (46 mg) en forma de un sólido; ¹H RMN (CD₃OD,₂) δ 8,03 (s, 1H), 6,42-6,40 (d, 1H), 5,60-5,45 (dd, 1H), 4,96-4,95 (dd, 1H), 4,54-4,51 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 1,43-1,40 (t, 3H); MS: 355,4 (M+H).

Ejemplo 50

Preparación de 4'-azido-1'-metilcitidina (50)



Etapa 1. Compuesto **37-1** - El compuesto **36-6** (2,5 g, 6,44 mmol) se disolvió en disolución acuosa de TFA al 80 % (4 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 8 min y después se inactivó con amoníaco acuoso. La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (0,8-1,5 % de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **37-1** (1,8 g, 81 %) en forma de una espuma incolora.

Etapa 2. Compuesto **37-2** - A una disolución agitada de compuesto **37-1** (3,2 g, 9,20 mmol) en acetona (80 ml) se añadieron formiato de amonio (6,5 g, 103 mmol) y Pd al 10%/C (12,4 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con acetona. El filtrado combinado se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (2-3,3 % de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **37-2** (2,1 g, 88 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10,01 (s, 1H), 5,21 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,80 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,96-4,01 (m, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 3,77-3,817 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 1,39 (s, 3H).

Etapa 3. Compuesto **37-3** - A una suspensión agitada de compuesto **37-2** (1,40 g, 5,51 mmol), PPh₃ (4,33 g, 16,53 mmol) y piridina (3 ml) en THF anhidro (30 ml) se añadió una disolución de I₂ (2,80 g, 11,02 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. y se agitó durante 4 horas. La disolución se inactivó con disolución ac. de Na₂S₂O₃ sat. (10 ml) y se extrajo con EA (30 ml, 3 veces). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para producir el compuesto **37-3** (1,40 g, 69,3 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 4. Compuesto **37-4** - El compuesto **37-3** (400 mg, 1,08 mmol) y CH₃ONa (176 mg, 3,26 mmol) se disolvieron en metanol anhidro (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. La reacción se interrumpió con hielo seco, y el disolvente se retiró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice. (MeOH:DCM = 1:100 a 1:30) para producir el compuesto **37-4** en forma de un sólido blanco (231 mg, 88,8 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,59-4,84 (m, 2H), 4,42-4,45 (m, 1H), 4,33 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H);

Etapa 5. Compuesto **37-5** - A una disolución agitada de compuesto **37-4** (2,10 g, 8,75 mmol) y NMM (4,42 g, 43,75 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió BnEt₃NN₃ (43,7 ml, 43,8 mmol, 1 M en MeCN). La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una disolución de I₂ (11,12 g, 43,75 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 10 horas. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no se produjo gas. Se añadió disolución ac. de Na₂S₂O₃ saturado hasta que se consiguió una disolución de color amarillo claro. La disolución se concentró y después se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 30:1) para dar el compuesto **37-5** (2,43 g, 68,1 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 6. Compuesto **37-6** - A una disolución agitada de compuesto **37-5** (0,46 g, 1,11 mmol) en piridina anhidra (8 ml) se añadió BzCl (0,31 mg, 2,78 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 10 horas. La reacción se interrumpió con H₂O, y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 1:1) para dar el compuesto **37-6** (0,43 g, 62,9 %) en forma de un sólido blanco.

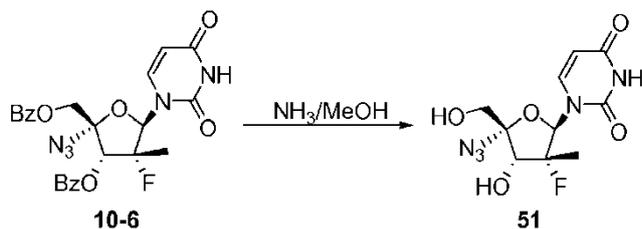
Etapa 7. Compuesto **37-7** - El compuesto **37-6** (1,80 g, 2,91 mmol), BzONa (4,20 g, 29,10 mmol) y 15-corona-5 (6,40 g, 29,10 mmol) se suspendieron en DMF (100 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 día. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. La disolución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 2:1) para producir el compuesto **37-7** (1,52 g, 85,3 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,83-7,95 (m, 5H), 7,82 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,40-7,47 (m, 5H), 7,31-7,35 (m, 2H), 6,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H);

Etapa 8. Compuesto **37-8** - Una disolución de compuesto **37-7** (485 mg, 0,79 mmol), DMAP (193 mg, 1,58 mmol) y TEA (160 mg, 1,58 mmol) en MeCN (5 ml) se trató con cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (TPSCI, 479 mg, 1,58 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió THF/NH₃ (50 ml, saturado a 0 °C). La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 70:1) para dar el compuesto **37-8** (351 mg, 71,2 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 9. Compuesto **37-9** - A una disolución agitada de compuesto **37-8** (0,41 g, 0,66 mmol) en piridina anhidra (8 ml) se añadió BzCl (0,18 g, 1,32 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 10 horas y después se inactivó con H₂O. La disolución se concentró, y el residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1 a 2/1) para dar el compuesto **37-9** (0,31 g, 76,7 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,75-7,98 (m, 6H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,41-7,53 (m, 6H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,01 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 12,4 Hz, H), 4,59 (d, *J* = 12,4 Hz, H), 2,15 (s, 3H).

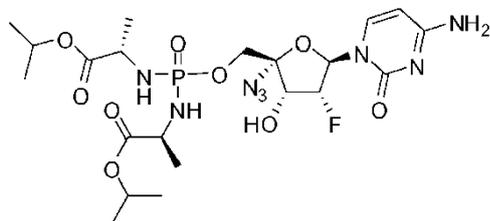
Etapa 10. Compuesto **50** - El compuesto **37-9** (0,41 g, 0,56 mmol) se disolvió en amoniaco metanólico (30 ml, saturado), y la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para dar (**50**) en forma de un sólido blanco (40 mg, 23,5 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J*₁ = 38 Hz, *J*₂ = 12 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H); ESI-MS: *m/z* = 321,1 [M + Na]⁺, 619,1 [2M + Na]⁺.

Ejemplo 51

Preparación de 4'-azido-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metiluridina (**51**)

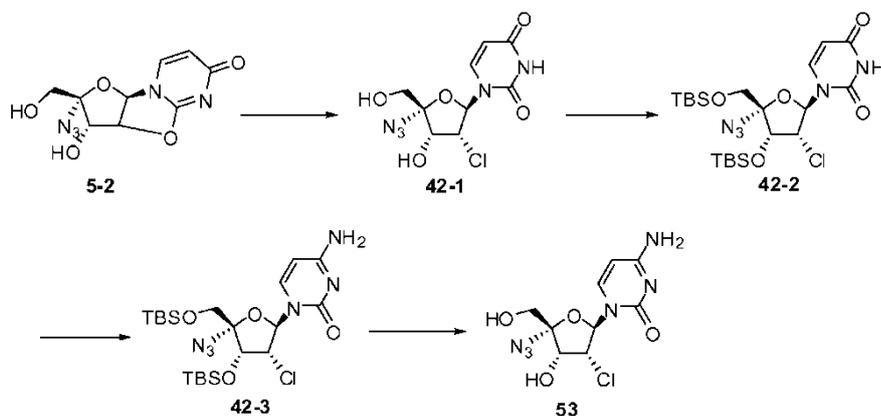
El compuesto **10-6** (0,22 g, 0,43 mmol) se disolvió en 100 ml de amoníaco metanólico (saturado a 0 °C), y la mezcla se agitó a T.A. durante 12 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (2~5 % de MeOH en DCM) para dar (**51**) en forma de un sólido blanco (47 mg, 36,4 %). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 24,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, J_1 = 46,4 Hz, J_2 = 12,0 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 22,4 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 324,07 [M+Na]⁺.

Ejemplo 52

Preparación de 5'-(*N,N*-bis((*S*)-isopropoxycarbonilet-1-il))fosforodiamidato de 4'-azido-2'-desoxi-2'-fluorocitidina (**52**)

A una suspensión agitada de oxiclورو de fósforo (10,0 g, 65,7 mmol) y éster isopropílico de L-anilina (21,97 g, 131,5 mmol) en DCM anhidro (400 ml) se añadió una disolución de TEA (26,57 g, 263 mmol) en DCM (15 ml) gota a gota a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a T.A. y después se agitó 6 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se disolvió en éter metilbutílico. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró para dar el compuesto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar cloruro (*N,N*-bis((*S*)-isopropoxycarbonilet-1-il))fosforodiamídico (5,6 g, rendimiento: 27,35 %) en forma de un aceite incoloro. A una disolución de compuesto (**2**) (90 mg, 0,3 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió una disolución de t-BuMgCl (0,50 ml, 1 M en THF) gota a gota a -78 °C. Después, la mezcla se agitó a T.A. durante 30 min y se volvió a enfriar a -78 °C. Se añadió gota a gota una disolución de cloruro (*N,N*-bis((*S*)-isopropoxycarbonilet-1-il))fosfordiamídico (0,50 ml, 1 M en THF). Después de la adición, la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. La reacción se interrumpió con HCOOH. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por HPLC prep. (0,1 % de HCOOH en MeCN y agua) para dar (**52**) (22,6 mg, 12,53 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,45 (s a, 1H), 6,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97-5,06 (m, 2H), 4,61 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,86-3,97 (m, 2H), 1,35-1,41 (m, 6H), 1,24-1,27 (m, 12H); ³¹P RMN (CD₃OD, 162 MHz) δ 13,81; ESI-LCMS: m/z =611 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

Preparación de 4'-azido-2'-cloro-2'-desoxicitidina (**53**)

Etapa 1. Compuesto **42-1** - A una suspensión agitada de compuesto **5-2** (1,1 g, 4,2 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se añadió AlCl₃ (1,4 g, 10,5 mmol) en atmósfera de N₂. La reacción se agitó a 120 °C durante 3 horas. La disolución

se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (1-20 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto **42-1** (870 mg, 68,2 %) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,74 (dd, $J_1 = 5,6$, $J_2 = 7,2$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 30,8$ Hz, 2H).

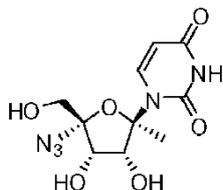
- 5 Etapa 2. Compuesto **42-2** - A una disolución agitada de compuesto **42-1** (870 mg, 2,9 mmol) en piridina anhidra (10 ml) se añadió TBSCl (1,3 g, 8,7 mmol) a T.A. La mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (10 %-50 % de EA en PE) para dar el compuesto **42-2** (400 mg, 26 %) en forma de un sólido blanco.

- 10 Etapa 3. Compuesto **42-3** - El compuesto **42-2** (400 mg, 0,7 mmol), DMAP (171 mg, 1,4 mmol), TPSCI (430 mg, 14,4 mol) y Et_3N (141 mg, 1,4 mmol) se disolvieron en MeCN (20 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. La reacción se interrumpió con amoníaco acuoso, y la mezcla se agitó a T.A. durante 2 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (1-20 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto **42-3** (175 mg, 47 %) en forma de una espuma blanca.

- 15 Etapa 4. Compuesto (**53**) - Una mezcla de compuesto **42-3** (175 mg, 0,31 mmol) y NH_4F (100 mg, 2,7 mmol) en MeOH (15 ml) se calentó a reflujo durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (5 %-10 % de MeOH en DCM) para dar (**53**) (64,8 mg, 35,4 %) en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz, 1H), 4,47-4,48 (m, 1H), 3,64 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 30,8$ Hz, 2H); ESI-MS: $m/z=303$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 Ejemplo 54

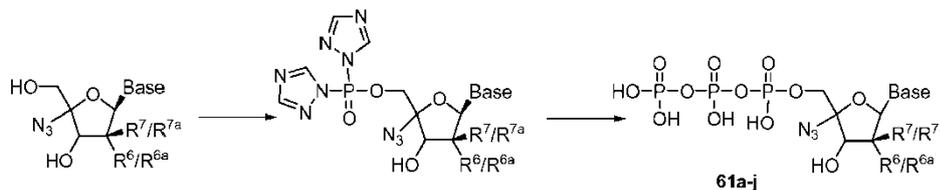
Preparación de 4'-azido-1'-metiluridina (**54**)



- 25 Se disolvió 4'-azido-1'-metil-2',3',5'-O-tribenzoiluridina (**37-7**) (0,20 g, 0,34 mmol) en amoníaco metanólico saturado (50 ml), y la mezcla se agitó a T.A. durante 14 horas. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1 a 30:1) para dar (**54**) en forma de un sólido blanco (47 mg, 46,0 %). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,76 (s, 3H); ESI-negativo-MS: $m/z=298,1$ $[\text{M} - \text{H}]^+$, 597,2 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

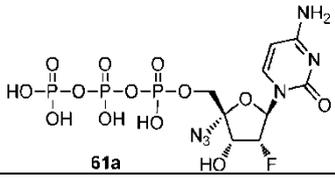
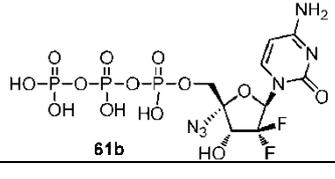
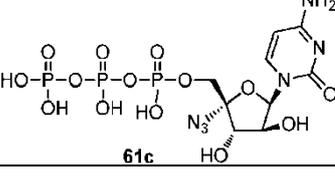
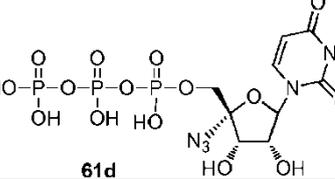
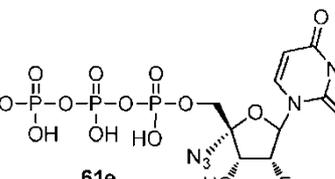
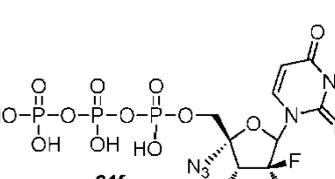
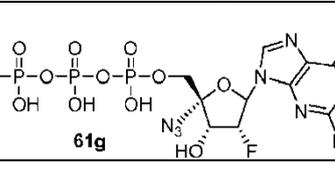
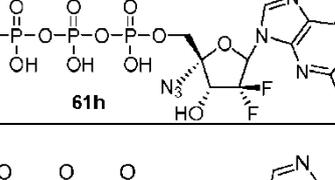
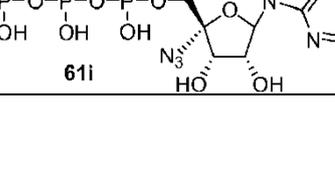
Ejemplo 55

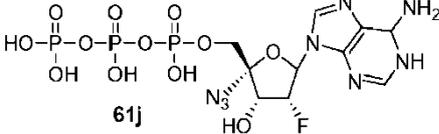
- 30 Preparación de 5'-trifosfatos de 4'-azidonucleósido (**61a-j**)



- 35 Se suspendió 1,2,4-triazol (42 mg, 0,6 mmol) en 1 ml de CH_3CN seco. Se añadió trietilamina (0,088 ml, 0,63 mmol), y la mezcla se agitó en vórtice para obtener una disolución transparente. Después de la adición de POCl_3 (0,01 ml, 0,1 mmol), la mezcla se agitó en vórtice y se dejó aparte durante 20 min, y después se centrifugó. El sobrenadante se añadió al nucleósido (0,05 mmol), y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hidrogenopirofosfato de tris(tetrabutilamonio) (180 mg, 0,2 mmol), y la mezcla se mantuvo durante 2 horas más a T.A. La reacción se interrumpió con agua, y el 5'-trifosfato (**61a-j**) se aisló por cromatografía IE sobre AKTA Explorer usando columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance. La separación se hizo en un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1 N en tampón TRIS 50 mM (pH 7,5). Las fracciones que contenían 5'-trifosfato se combinaron, se concentraron y se desalaron por RP HPLC en columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol de un 0 a un 20 % en tampón acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución.
- 40

Tabla 1. Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento anterior:

Compuesto	RMN de ^{31}P $P\alpha$	RMN de ^{31}P $P\beta$	RMN de ^{31}P $P\delta$	EM (M)
 <p>61a</p>	-12,33d	-23,04	-9,95	525,3
 <p>61b</p>	-12,34d	-23,15	-10,50d	543,1
 <p>61c</p>	-11,70	-20,64	-5,53	523,3
 <p>61d</p>	-12,31d	-23,09	-9,58	524,4
 <p>61e</p>	-12,29d	-22,97	-10,71	526,1
 <p>61f</p>	-12,40d	-23,25t	-10,92d	544,2
 <p>61g</p>	-12,13d	-22,93	-10,49	565,3
 <p>61h</p>	-12,17d	-22,20t	-7,47d	583,1
 <p>61i</p>	-12,15d	-22,51t	-9,35	563,1

 <p>61j</p>	-12,26	-22,99	-10,75	549,2
--	--------	--------	--------	-------

En la que el compuesto 61j es un compuesto de referencia.

Ejemplo 56

Ensayos antivíricos de VRS

- 5 Se realizaron ensayos de reducción de ECP como se describe por Sidwell y Huffman et al., *Appl Microbiol.* (1971) 22(5):797-801 con ligeras modificaciones. Se infectaron células HEp-2 (ATCC) a una concentración de 6000 células/pocillo con la cepa Long de VRS (ATCC) a una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 0,01, y cada uno de los compuestos de ensayo se proporcionó a pocillos duplicados a concentraciones finales partiendo de 100 µM usando diluciones por etapas de 1/3. Para cada compuesto, se dejaron dos pocillos aparte como controles de células no tratadas y no infectadas (CC), y dos pocillos por compuesto de ensayo recibieron virus únicamente como control para la replicación del virus (VC). El ensayo se detuvo después de 6 días, antes de que todas las células en los pocillos de control no tratados infectados con virus mostraran signos de citopatología del virus (formación de gigantocitos, sincitios). Al final de la incubación, se añadieron 20 µl de reactivo kit-8 de recuento celular (CCK-8, Dojindo Molecular Technologies, Inc.) a cada pocillo. Después de 4 horas de incubación, se midió la absorbancia en cada pocillo de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y se calculó la concentración eficaz para el 50 % (CE₅₀) usando análisis de regresión, basado en la media de la D.O. a cada concentración de compuesto.

20 Se realizaron ensayos basados en RT-PCR en células HEp-2 (ATCC: CCL-23) a una concentración de 20 000 células/pocillo, que se sembraron en placas de 96 pocillos y se incubaron durante una noche. Cada uno de los compuestos de ensayo se diluyó en serie 1/3 y se dosificó a las células HEp-2 por duplicado. La concentración final máxima para cada compuesto fue 100 µM. Después de 24 horas de preincubación con el compuesto, se añadió VRS A2 (ATCC: VR-1540) a MOI de 0,1. Dos pocillos por compuesto se dejaron aparte como controles de células no tratadas y no infectadas (CC), y cuatro pocillos por compuesto de ensayo recibieron virus únicamente como control para la replicación del virus (VC). El ensayo se detuvo 4 días después de la infección del virus y se retiró el medio acondicionado para el aislamiento del ARN vírico. Las cantidades del virus VRS se midieron por PCR en tiempo real usando un conjunto de cebadores específicos de VRS y sonda. Los datos se analizaron con el programa informático Prism con la CE₅₀ definida como la concentración de fármaco que reducía la carga vírica a un 50 % del control vírico (VC).

30 Los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) son activos en el ensayo como se indica en las tablas 2 y 3, donde "A" indica una CE₅₀ < 1 µM, "B" indica una CE₅₀ de ≥ 1 µM y < 10 µM, "C" indica una CE₅₀ ≥ 10 µM y < 100 µM, y "D" indica una CE₅₀ ≥ 100 µM.

Tabla 2 - Actividad de los compuestos determinada por ensayo de ECP

N.º	CE ₅₀										
1	A	11	A	21	A	31	A	41	D	51	D
2	A	12	D	22	A	32	D	42	C	52	-
3	-	13	-	23	B	33	A	43	C	53	-
4	-	14	-	24	D	34	D	44	D	54	-
5	D	15	A	25	D	35	A	45	D	-	-
6	D	16	-	26	D	36	D	46	D	-	-
7	C	17	D	27	A	37	B	47	D	-	-
8	D	18	B	28	D	38	D	48	B	-	-
9	D	19	D	29	A	39	D	49	D	-	-
10	A	20	D	30	-	40	D	50	D	-	-

Tabla 3 - Actividad de los compuestos determinada por ensayo de RT-PCR

N.º	CE ₅₀										
1	A	11	A	21	A	31	A	41	D	51	D
2	A	12	D	22	A	32	-	42	D	52	-
3	-	13	-	23	B	33	A	43	C	53	B
4	-	14	-	24	D	34	D	44	D	54	-
5	D	15	A	25	D	35	A	45	D	-	-

N.º	CE ₅₀										
6	-	16	-	26	D	36	D	46	D	-	-
7	B	17	D	27	A	37	B	47	D	-	-
8	-	18	B	28	D	38	D	48	A	-	-
9	-	19	D	29	A	39	D	49	D	-	-
10	A	20	D	30	D	40	D	50	D	-	-

Ejemplo 57

Ensayo antivirico de gripe

5 Para ensayar los compuestos representativos de la invención para sus potencias contra el virus de la gripe A/WSN/33 (ATCC: VR-1520), se sembraron células A549 (ATCC: CCL-185, carcinoma pulmonar humano) a 5000 células por pocillo en 100 µl de medio F12 de Ham complementado con suero bovino fetal (FBS) al diez por ciento y penicilina y estreptomicina (Pen/Estrep) al uno por ciento en una placa de 96 pocillos. Veinticuatro horas después de la siembra en placa, el medio se descartó y las células se lavaron una vez con disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se reemplazó con medio F12 de Ham con FBS al 0,3 por ciento y Pen/Estrep al uno por ciento. Cada 10 uno de los compuestos de ensayo se diluyó en serie de factor tres y se dosificó a células A549 por duplicado. La concentración final máxima para cada compuesto fue 100 µM. Después de 24 horas de preincubación con el compuesto, se añadió virus de la gripe A/WSN/33 a MOI de 0,01 y se incubó durante 72 horas. Dos pocillos por compuesto se dejaron aparte como controles de células no tratadas y no infectadas, y cuatro pocillos por compuesto recibieron virus únicamente como control para la replicación del virus (VC). Las cantidades del virus de la gripe en 15 cada pocillo se midieron por PCR en tiempo real usando un conjunto de cebadores específicos de la cepa de la gripe A/WSN/33 y sonda. Los datos se analizaron con el programa informático Microsoft Excel con el porcentaje de inhibición definido en comparación con el control de vehículo. Como se muestra en la tabla 4, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) son activos en el ensayo.

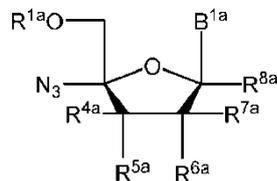
Tabla 4 - Actividad de compuestos representativos determinada por ensayo de RT-PCR.

<u>N.º</u>	<u>Concentración de compuesto</u>	<u>Porcentaje de inhibición</u>
2	30 µM	99,8%
10	30 µM	83,3%
27	30 µM	91%
28	30 µM	94,6%
30	30 µM	99,9%
50	30 µM	90,9%

20 Además, aunque lo anterior se ha descrito de forma algo detallada mediante ilustraciones y ejemplos con fines de claridad y comprensión, los expertos en la materia entenderán que pueden hacerse modificaciones numerosas y diversas sin alejarse de la presente divulgación. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las formas divulgadas en la presente memoria son ilustrativas únicamente y no están destinadas a limitar el alcance de la presente 25 divulgación, sino que en su lugar cubren todas las modificaciones y alternativas que vienen con el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

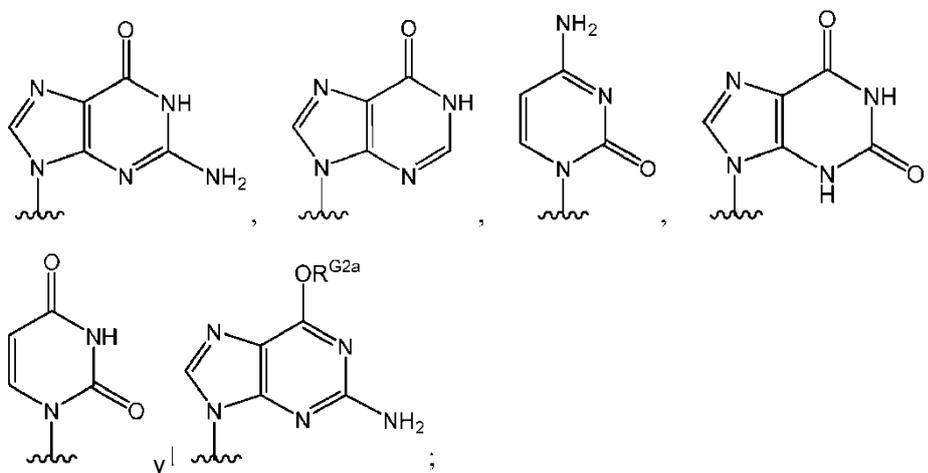
1. Un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en mejorar o tratar una infección vírica seleccionada de una infección humana por el virus respiratorio sincitial y una infección por el virus de la gripe, en el que el compuesto de fórmula (II) tiene la estructura:



5 (II)

en la que:

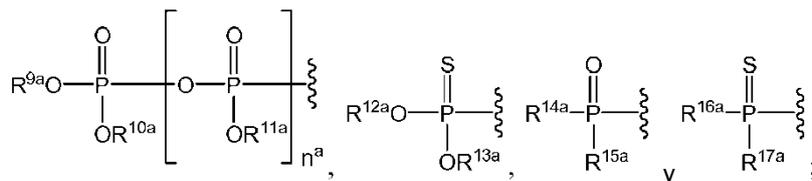
B^{1a} se selecciona del grupo que consiste en:



10 en la que:

R^{G2a} es un alquilo C₁₋₆ sin sustituir;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



n^a es 0, 1 o 2;

15 R^{4a} es hidrógeno o hidroxilo;

R^{5a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxilo;

R^{6a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo y -O-alquilo C₁₋₆;

R^{7a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir e hidroxilo;

R^{8a} es hidrógeno o metilo;

20 R^{9a} y R^{12a} independientemente están ausentes o son hidrógeno;

R^{10a} está ausente o es hidrógeno;

cada R^{11a} independientemente está ausente o es hidrógeno;

R^{13a} está ausente o es hidrógeno; y

5 R^{14a} se selecciona del grupo que consiste en un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^{15a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

10 R^{14a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R^{15a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

R^{14a} es O⁻, hidroxilo o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R^{15a} y R^{5a} juntos son O;

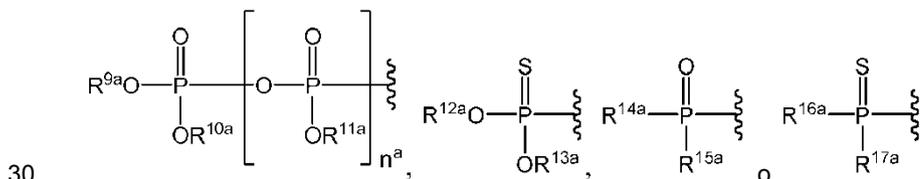
15 R^{16a} se selecciona del grupo que consiste en un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^{17a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

20 R^{16a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R^{17a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

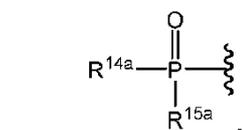
R^{16a} es O⁻, hidroxilo o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R^{17a} y R^{5a} juntos son O; y

25 cuando un grupo se describe "opcionalmente sustituido", el grupo puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heterocíclico)alquilo, hidroxilo alcoxilo, ariloxilo, acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfenilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxilo, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{1a} es hidrógeno,

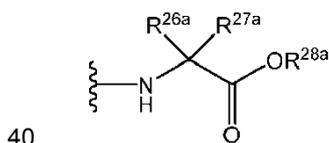


3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^{1a} es



35 y en el que R^{14a} es un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; y R^{15a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

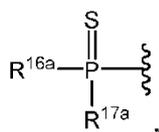
en el que R^{14a} y R^{15a} tienen cada uno independientemente la estructura:



en la que R^{26a} es hidrógeno; R^{27a} es hidrógeno o metilo; y R^{28a} es un alquilo C₁₋₆ sin sustituir, un cicloalquilo C₃₋₆ sin sustituir, un fenilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido o un bencilo opcionalmente sustituido.

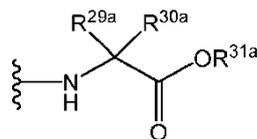
5 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^{14a} es O⁻, hidroxi o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R^{15a} y R^{5a} juntos son O; o en el que R^{16a} es O⁻, hidroxi o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R^{17a} y R^{5a} juntos son O.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^{1a} es



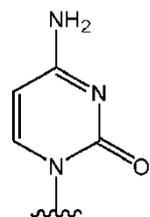
10 y en el que R^{16a} es un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; y R^{17a} es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

15 en el que R^{16a} y R^{17a} tienen cada uno independientemente la estructura:



en la que R^{29a} es hidrógeno; R^{30a} es hidrógeno o metilo; y R^{31a} es un alquilo C₁₋₆ sin sustituir, un cicloalquilo C₃₋₆ sin sustituir, un fenilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido o un bencilo opcionalmente sustituido.

20 6. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que B^{1a} es



7. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^{7a} es hidroxi o metilo; o en el que R^{7a} es hidrógeno o un halógeno; preferiblemente el halógeno es flúor.

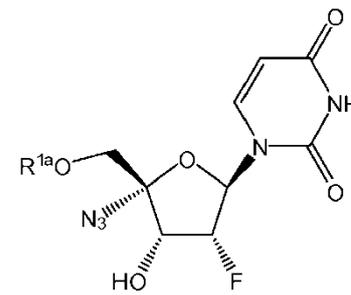
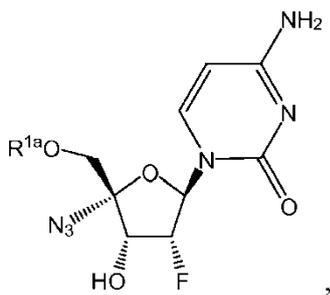
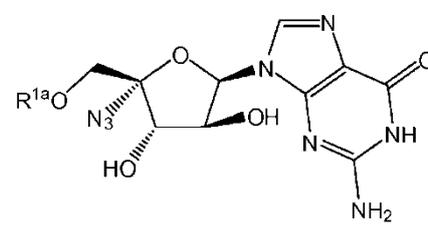
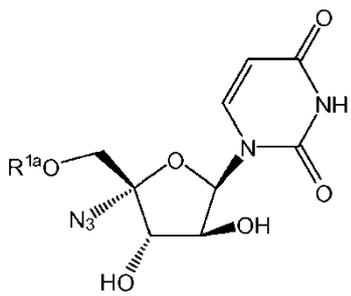
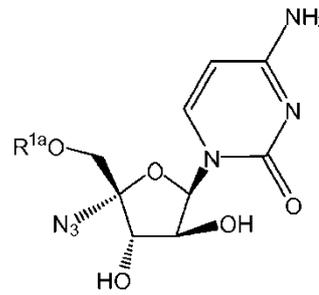
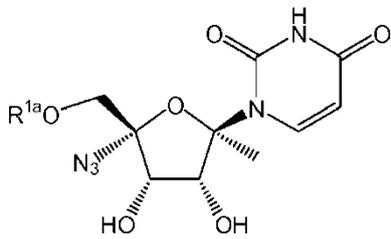
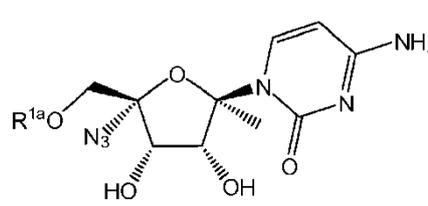
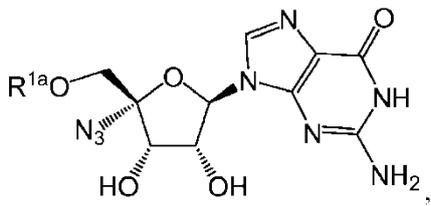
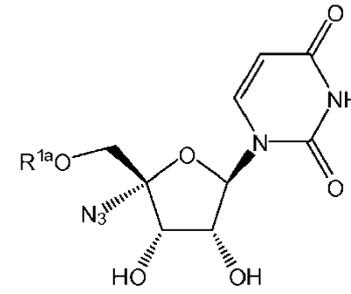
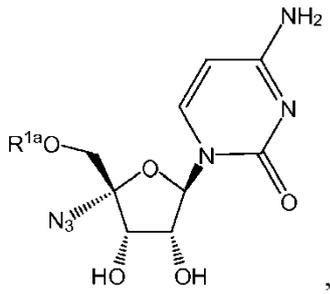
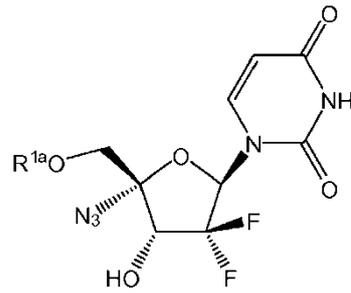
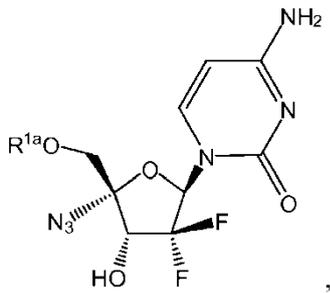
25 8. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^{5a} es hidroxi.

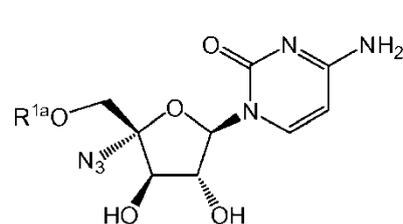
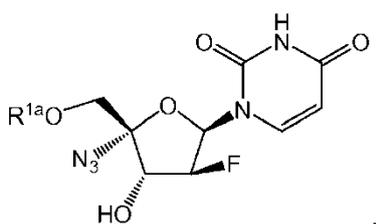
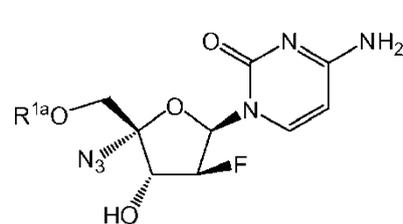
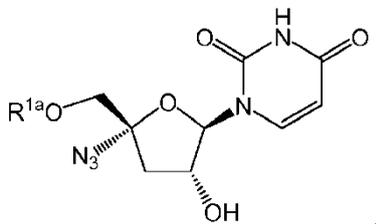
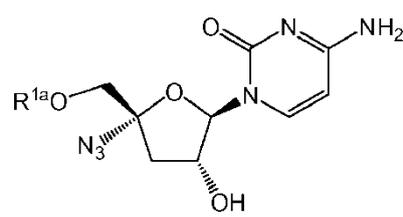
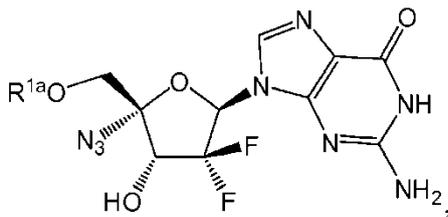
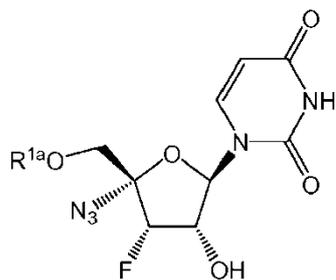
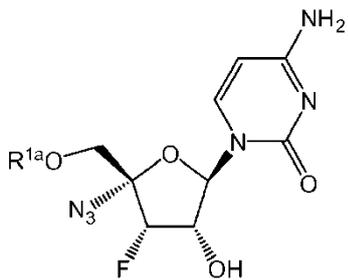
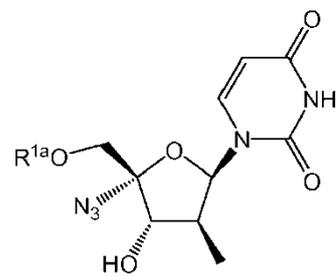
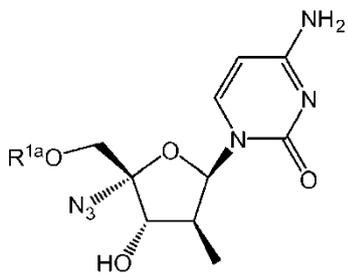
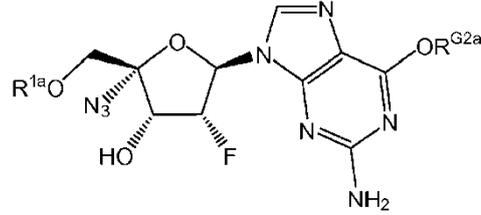
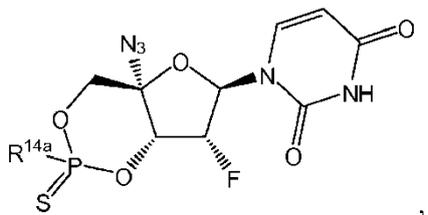
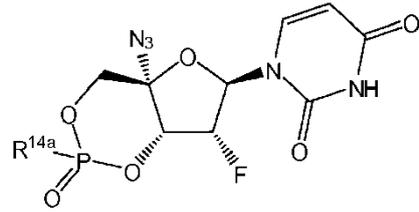
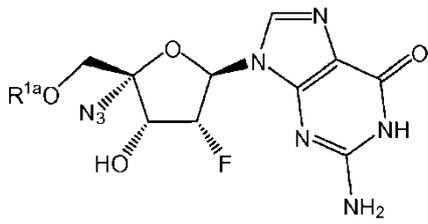
9. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^{6a} es hidroxi, hidrógeno o un halógeno; preferiblemente el halógeno es flúor.

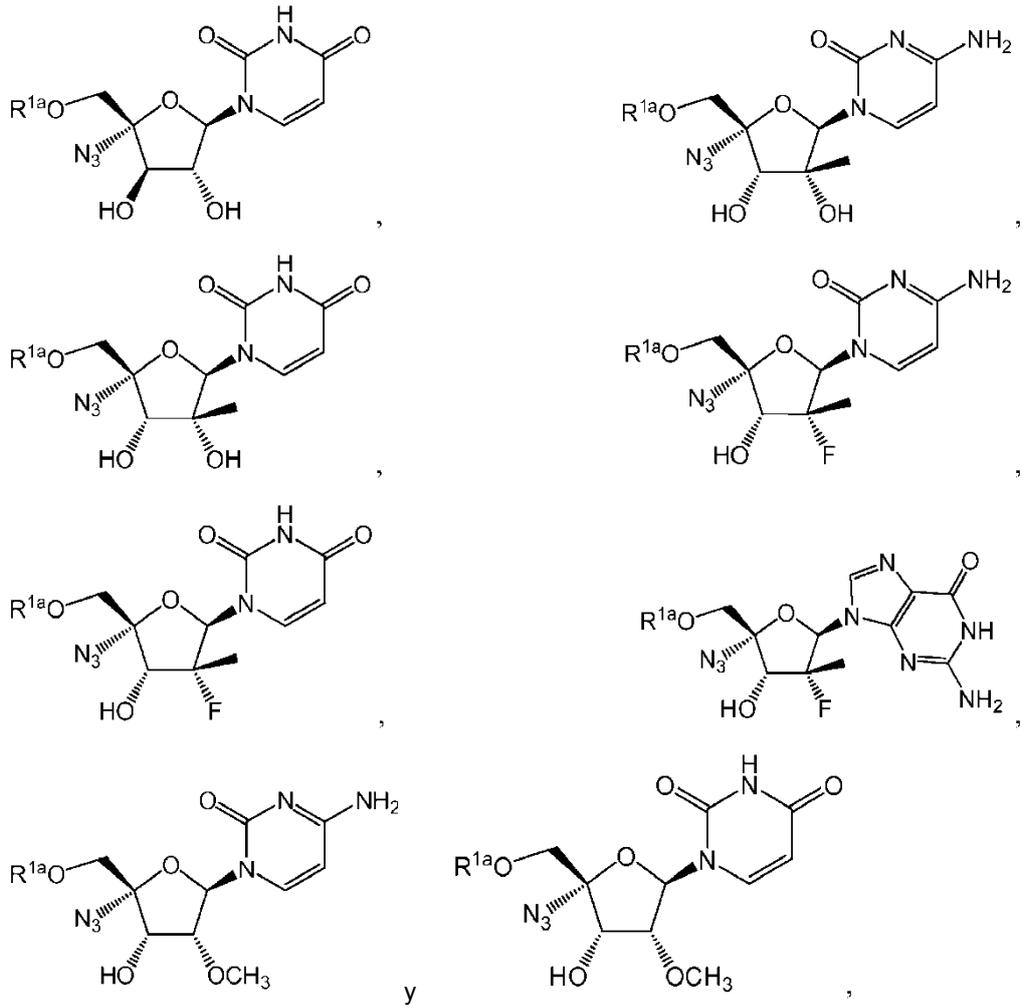
10. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^{8a} es hidrógeno.

30 11. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^{4a} es hidrógeno.

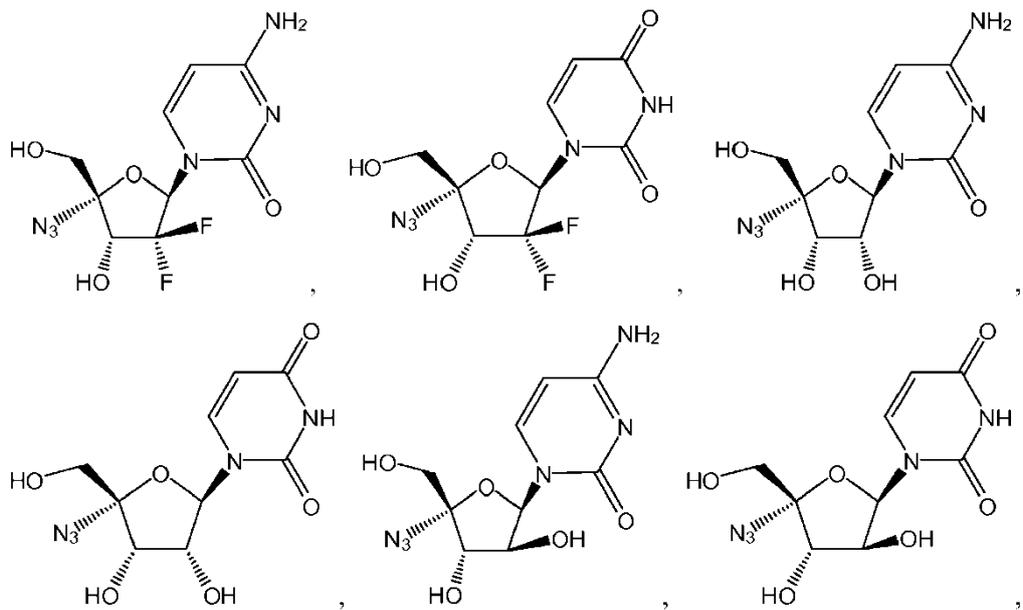
12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

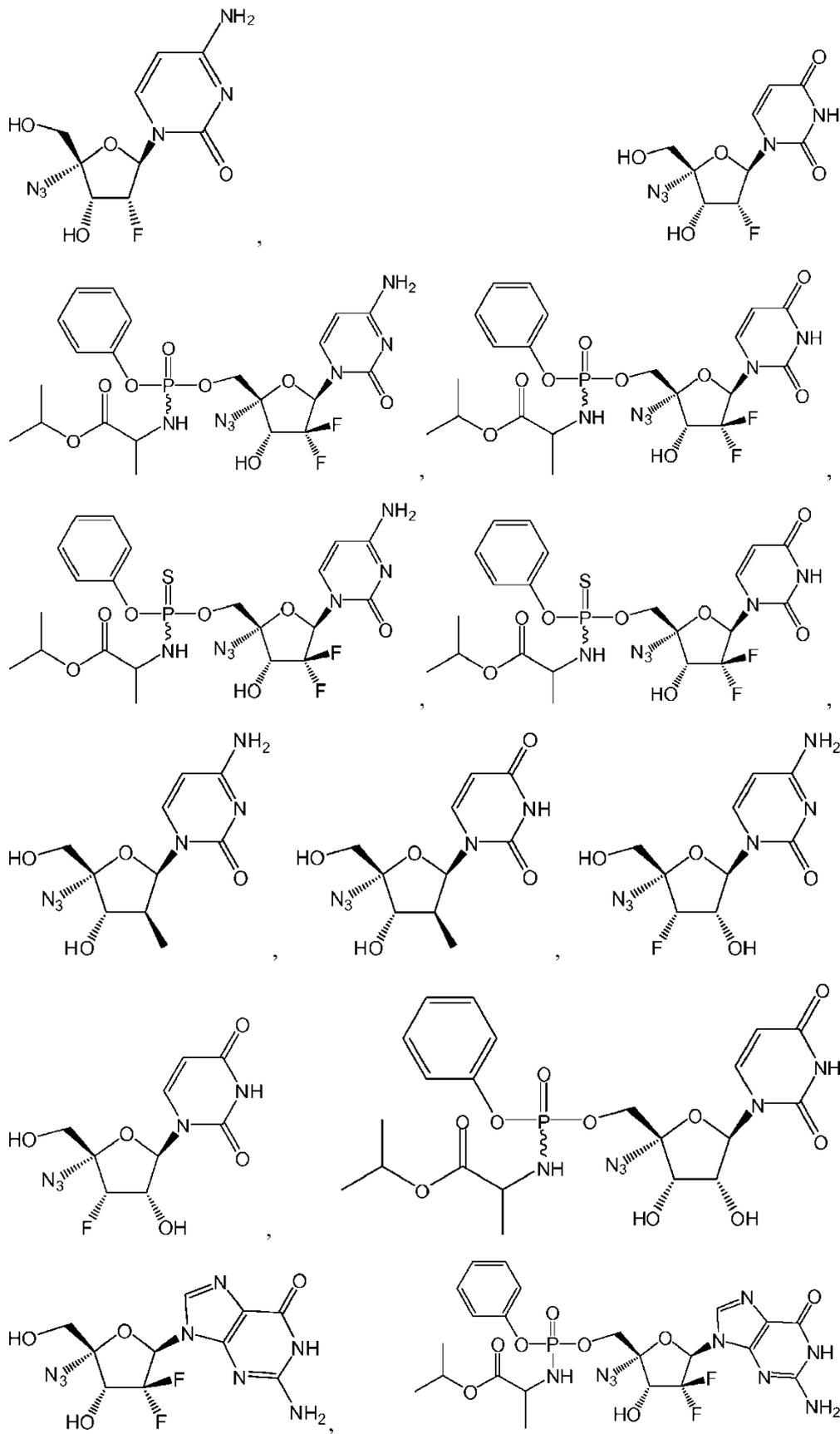


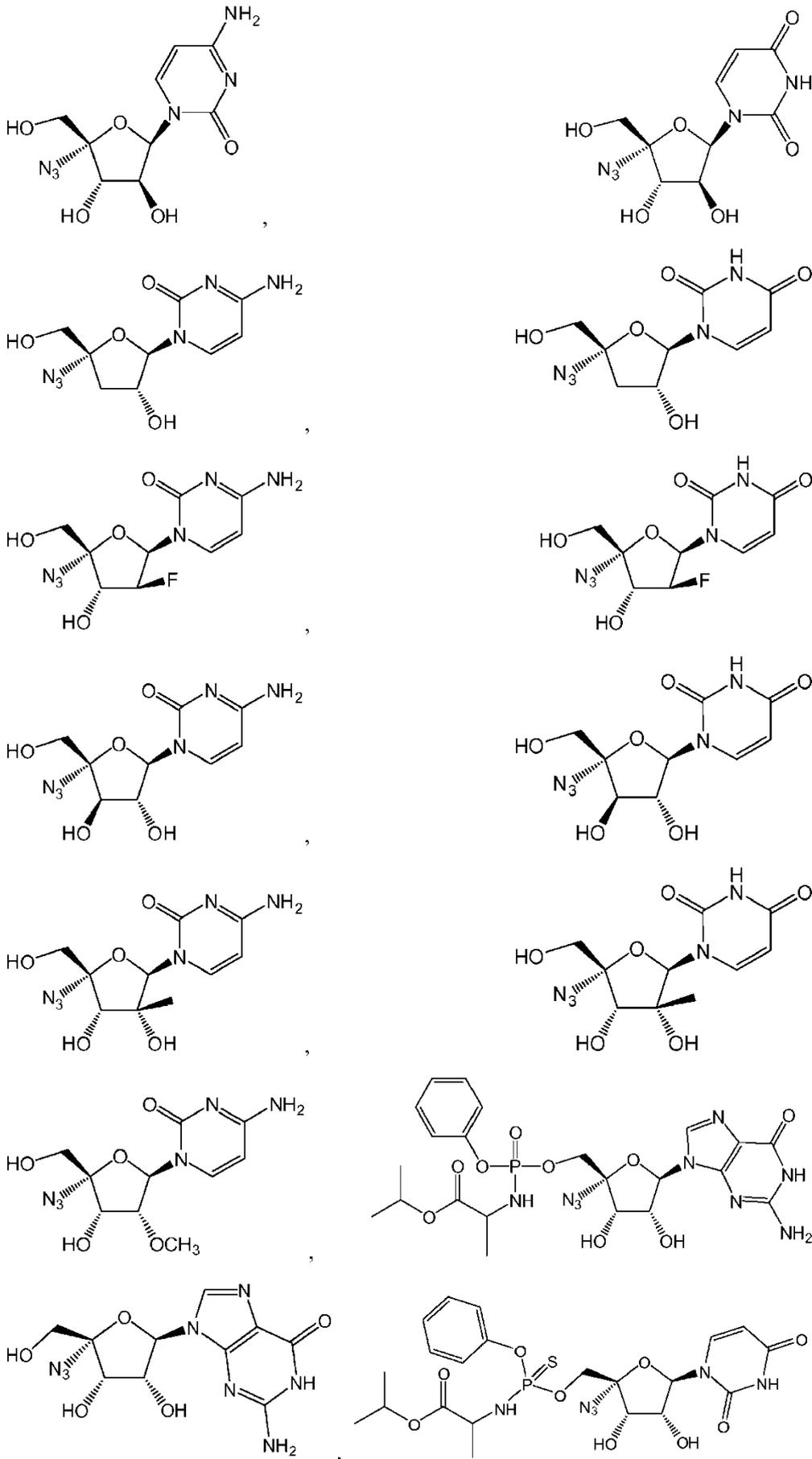


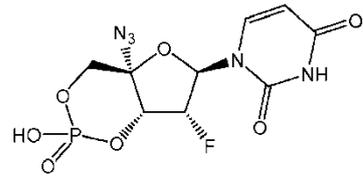
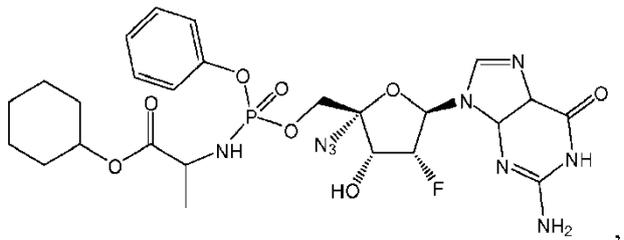
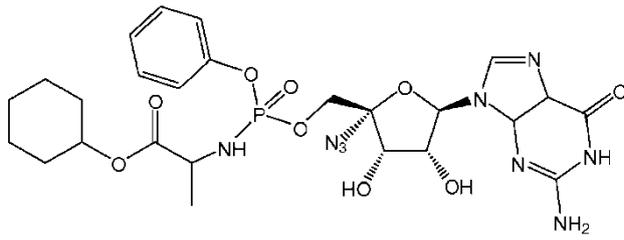
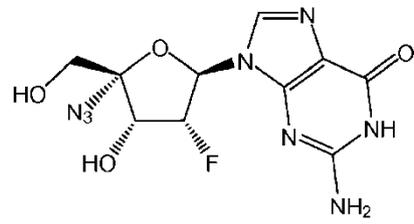
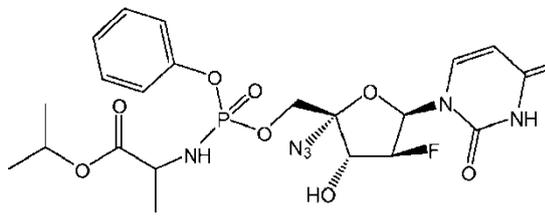
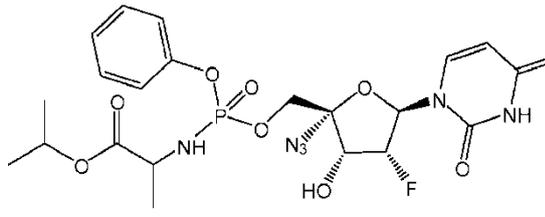
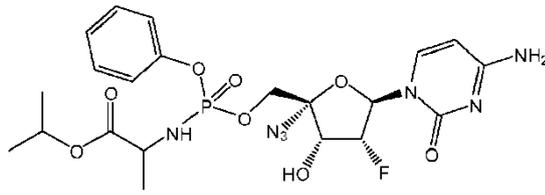
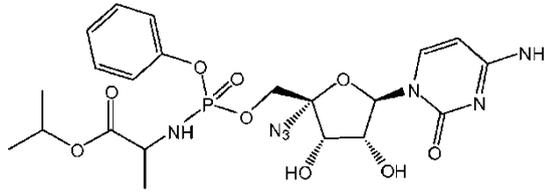
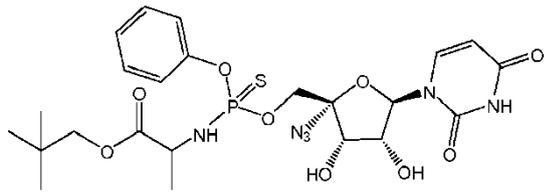


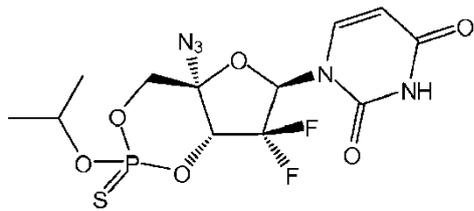
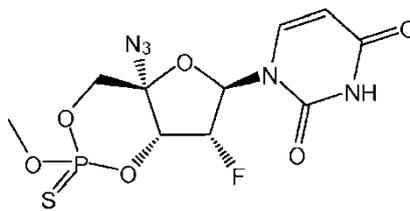
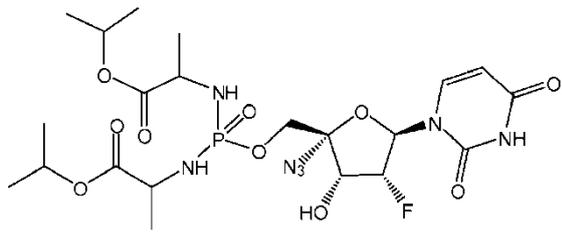
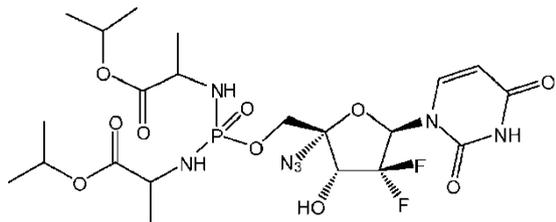
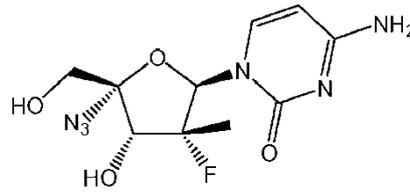
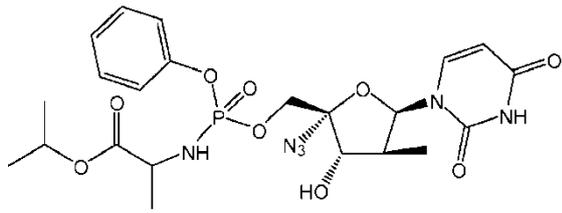
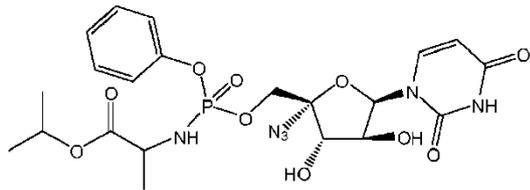
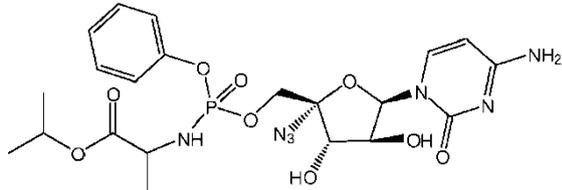
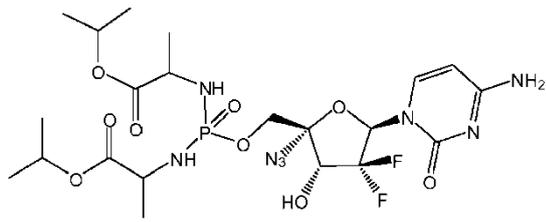
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; en el que preferiblemente el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

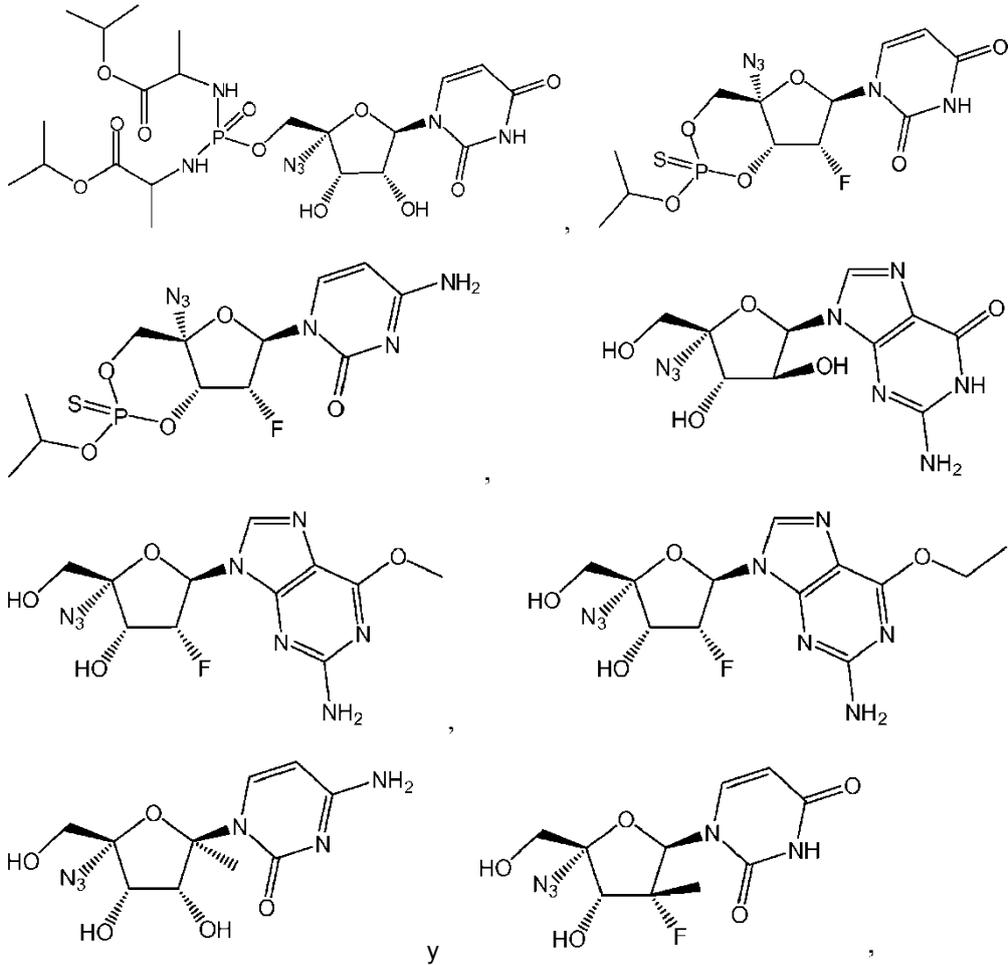






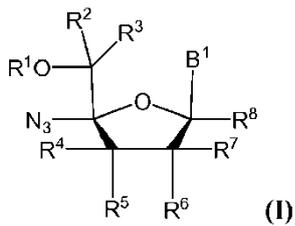






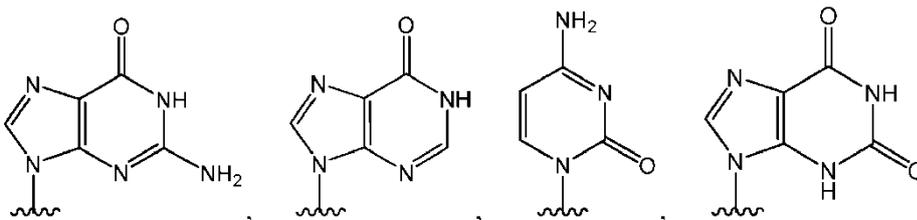
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

13. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

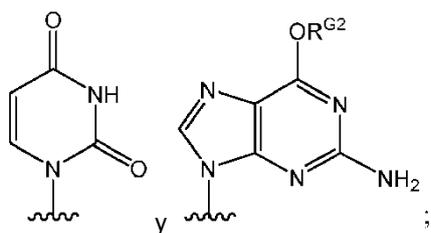


en el que:

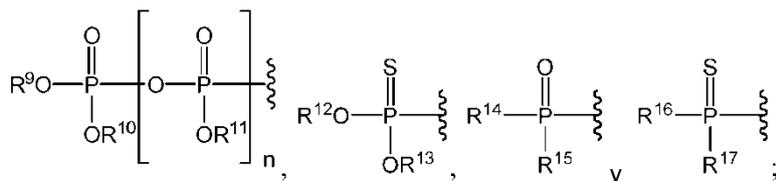
B¹ se selecciona del grupo que consiste en:



10



R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



n es 0, 1 o 2;

5 R² y R³ cada uno es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o hidroxil;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno e hidroxil;

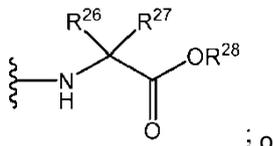
R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxil y -O-alquilo C₁₋₆;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir e hidroxil;

10 R⁸ es hidrógeno o metilo;

R⁹, R¹⁰, cada R¹¹, R¹² y R¹³ independientemente están ausentes o son hidrógeno;

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R¹⁵ es



15 R¹⁴ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R¹⁵ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

20 R¹⁴ es O⁻, hidroxil o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R¹⁵ y R⁵ juntos son O;

R¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un -O-naftilo opcionalmente sustituido y un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, y R¹⁷ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

25 R¹⁶ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-, y R¹⁷ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

30 R¹⁶ es O⁻, hidroxil o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R¹⁷ y R⁵ juntos son O;

R²⁶ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ sin sustituir;

R²⁷ es hidrógeno; y

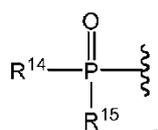
R²⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido y CF₃;

R^{G2} es un alquilo C₁₋₆ sin sustituir;

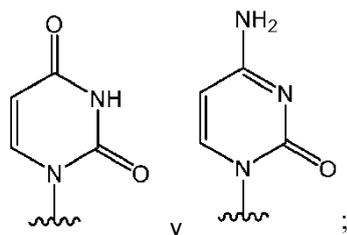
5 cuando un grupo se describe "opcionalmente sustituido", el grupo indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalíclico)alquilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, arilo, acilo, mercapto, alquilo, arilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido;

con la condición de que cuando R², R³, R⁴, y R⁸ son todos hidrógeno, R¹ no puede ser hidrógeno;

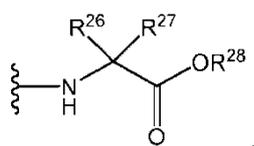
con la condición de que cuando R¹ es



15 R⁵ es OH, R⁶ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidrógeno e hidroxilo, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, hidrógeno, metilo e hidroxilo, B¹ se selecciona del grupo que consiste en

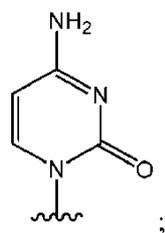


R¹⁴ es un -O-arilo opcionalmente sustituido, entonces R¹⁵ no puede ser

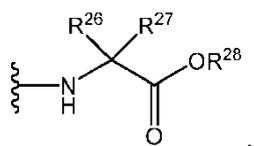


20 en el que R²⁶ es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ sin sustituir; R²⁷ es hidrógeno; y R²⁸ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ sin sustituir y bencilo sin sustituir; y

con la condición de que cuando B¹ es



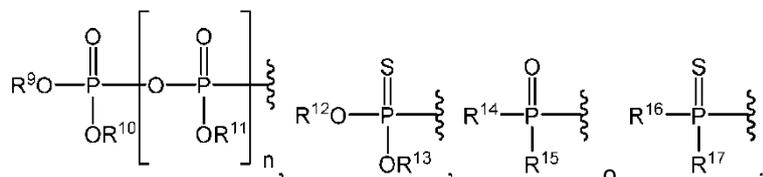
y R¹⁴ es un -O-arilo opcionalmente sustituido, entonces R¹⁵ no puede ser



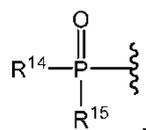
25 en el que R²⁶ es hidrógeno;

R²⁷ es hidrógeno; y R²⁸ es un bencilo opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R¹ es hidrógeno,



15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R¹ es



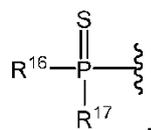
5

y en el que R¹⁴ es un -O-fenilo opcionalmente sustituido; y R²⁶ es hidrógeno; R²⁷ es hidrógeno o metilo; y R²⁸ es metilo o bencilo; o en el que R¹⁴ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; y R¹⁵ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-.

10

16. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R¹⁴ es O⁻, hidroxilo o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R¹⁵ y R⁵ juntos son O; o en el que R¹⁶ es O⁻, hidroxilo o un -O-alquilo C₁₋₆ sin sustituir, y R¹⁷ y R⁵ juntos son O.

17. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R¹ es

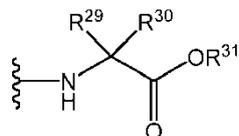


15

y en el que R¹⁶ es un -O-fenilo opcionalmente sustituido, un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; y R¹⁷ es un α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α-aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, en el que el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-; o

20

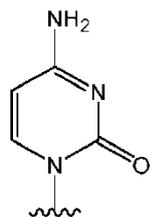
en el que R¹⁶ y R¹⁷ tienen cada uno independientemente la estructura:



25

en la que R²⁹ es hidrógeno; R³⁰ es hidrógeno o metilo; y R³¹ es un alquilo C₁₋₆ sin sustituir, un cicloalquilo C₃₋₆ sin sustituir, un fenilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido o un bencilo opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en el que B¹ es



30

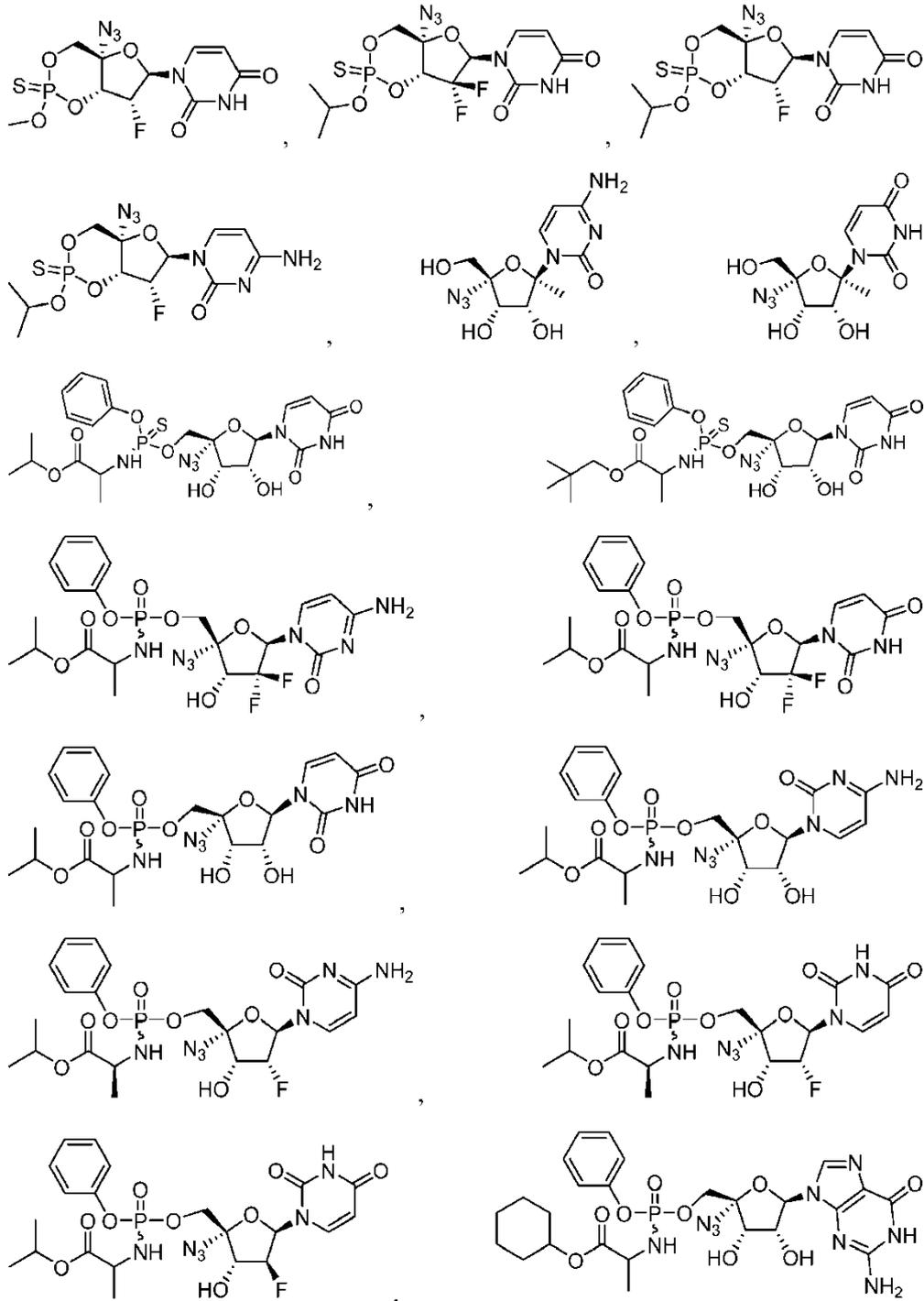
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, en el que R⁷ es hidroxilo o metilo; o en el que R⁷ es hidrógeno o un halógeno; preferiblemente el halógeno es flúor.

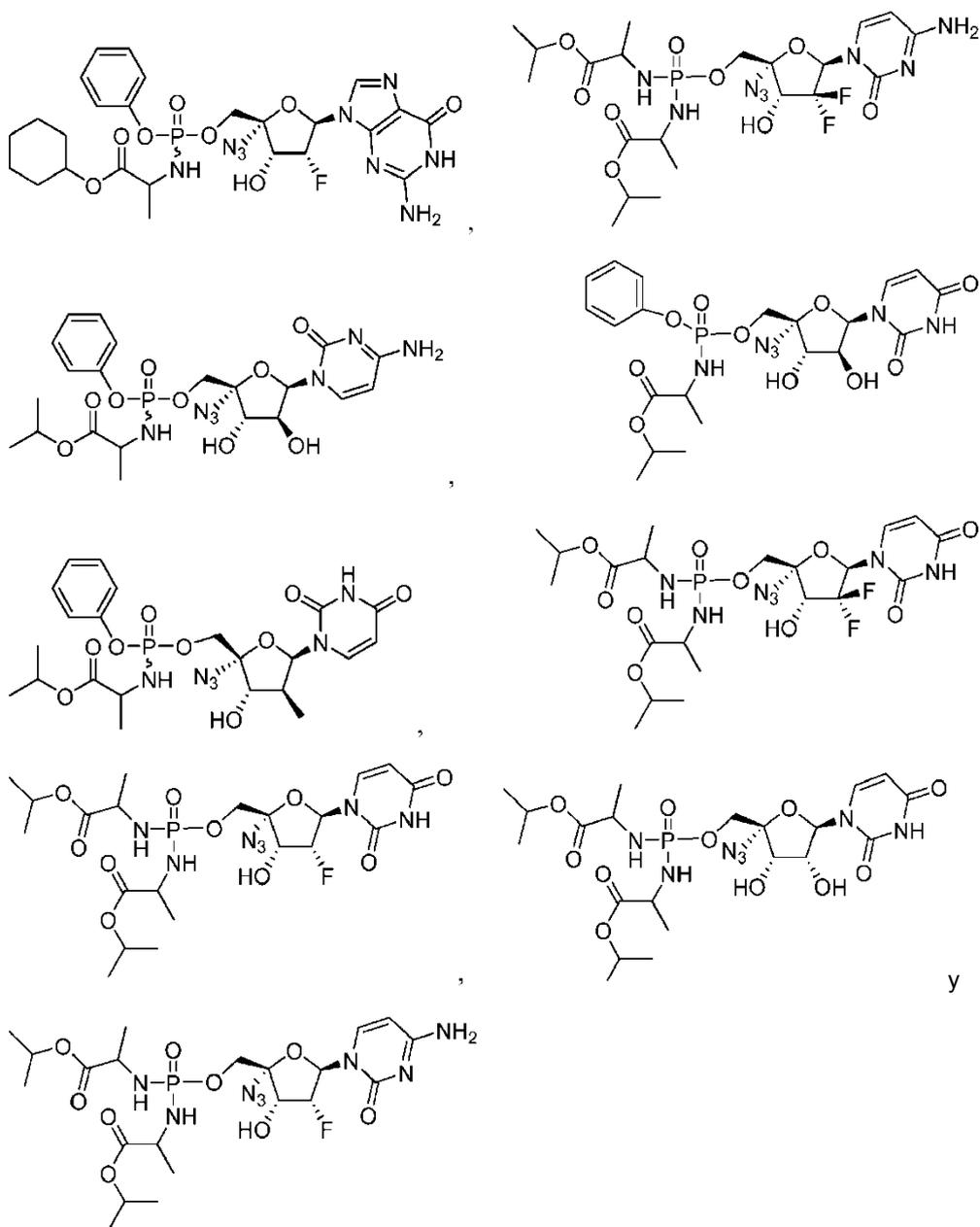
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, en el que R^5 es -OH o R^6 es -OH; o en el que R^5 es -OH y R^6 es halógeno; preferiblemente el halógeno es flúor.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, en el que R^8 es hidrógeno.

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 21, en el que R^4 es hidrógeno.

5 23. El compuesto de la reivindicación 13, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





y

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 23, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

10 25. Un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en inhibir la replicación de un virus seleccionado del virus respiratorio sincitial humano y un virus de la gripe; en el que preferiblemente el virus de la gripe es virus de la gripe A, B y/o C.

15 26. Un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en mejorar o tratar una infección vírica seleccionada de infección humana por el virus respiratorio sincitial y una infección por el virus de la gripe; en el que preferiblemente la infección por el virus de la gripe es infección con virus de la gripe A, B y/o C.

20 27. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 25 o 26, en el que el compuesto se usa en combinación con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en amantadina, rimantadina, zanamivir, oseltamivir, peramivir, laninamivir, favipirvir, fludase, ADS-8902, IFN- β y beraprost, y en el que el virus es un virus de la gripe, preferiblemente el virus de la gripe es infección por virus de la gripe A, B y/o C; o en el que el compuesto se usa en combinación con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en ribavirina, palivizumab, IGIV-

ES 2 701 020 T3

RSV, ALN-RSV01, BMS-433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX-300 e YM-53403, y en el que el virus es un virus respiratorio sincitial humano.

