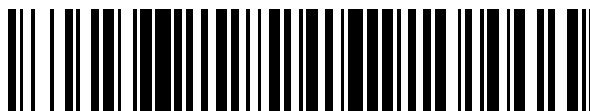


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 158**

51 Int. Cl.:

C07H 19/06	(2006.01) A61K 31/708	(2006.01)
C07H 19/10	(2006.01) C07H 19/207	(2006.01)
C07H 19/16	(2006.01) A61P 31/14	(2006.01)
C07H 19/20	(2006.01)	
C07H 23/00	(2006.01)	
A61K 31/7076	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61K 31/7052	(2006.01)	
A61K 31/706	(2006.01)	
A61K 31/7064	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2011** **E 16152130 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019** **EP 3042910**

54 Título: **2'-spiro-nucleótidos para el tratamiento de hepatitis C**

30 Prioridad:

30.11.2010 US 417946 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.06.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DU, JINFA y
SOFIA, MICHAEL JOSEPH

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 716 158 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

2'-spiro-nucleótidos para el tratamiento de hepatitis C

5 **[0001]** Esta solicitud es una aplicación divisional del documento EP11794350.6.

Prioridad

10 **[0002]** Se reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. 61/417.946, presentada el 30 de noviembre de 2010.

Campo de la invención

15 **[0003]** En el presente documento se describen 2'-espiro-nucleósidos y derivados de los mismos útiles para tratar infecciones por el virus de la hepatitis C y el virus del dengue.

Antecedentes

20 **[0004]** La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un importante problema de salud que conduce a una enfermedad hepática crónica, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, en un número importante de individuos infectados, que se estima que son del 2 al 15% de la población mundial. Según el Centro para el Control de Enfermedades de EE.UU., solo en los Estados Unidos hay aproximadamente 4,5 millones de personas infectadas. Según la Organización Mundial de la Salud, hay más de 200 millones de personas infectadas en todo el mundo, con al menos de 3 a 4 millones de personas infectadas cada año. Una vez infectados, aproximadamente el 20% de las personas eliminan el virus, pero el resto puede albergar el VHC el resto de sus vidas. Diez a veinte por ciento de las personas con infección crónica eventualmente desarrollan cirrosis o cáncer que destruyen el hígado. La enfermedad viral se transmite por vía parenteral a través de sangre y productos sanguíneos contaminados, agujas contaminadas o sexual y verticalmente de madres infectadas o madres portadoras a sus descendientes. Los tratamientos actuales para la infección por VHC, que están restringidos a la inmunoterapia con interferón- α recombinante solo o en combinación con el análogo de nucleósido ribavirina, tienen un beneficio clínico limitado. Además, no existe una vacuna establecida para el VHC. En consecuencia, existe una necesidad urgente de mejores agentes terapéuticos que combatan efectivamente la infección crónica por VHC.

35 **[0005]** El virión del VHC es un virus de ARN de cadena positiva envuelto con una única secuencia genómica de oligorribonucleótido de aproximadamente 9600 bases que codifica una poliproteína de aproximadamente 3.010 aminoácidos. Los productos proteicos del gen del VHC consisten en las proteínas estructurales C, E1 y E2, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A y NS4B, y NS5A y NS5B. Se cree que las proteínas no estructurales (NS) proporcionan la maquinaria catalítica para la replicación viral. La proteasa NS3 libera NS5B, la ARN polimerasa dependiente de ARN de la cadena de la poliproteína. La polimerasa NS5B del VHC es necesaria para la síntesis de un ARN bicatenario a partir de un ARN viral monocatenario que sirve como plantilla en el ciclo de replicación del VHC. Por lo tanto, la polimerasa NS5B se considera un componente esencial en el complejo de replicación del VHC (K. Ishi, et al, Hepatology, 1999, 29: 1227-1235; V. Lohmann, et al., Virology, 1998, 249: 108-118). La inhibición de la polimerasa NS5B del VHC previene la formación del ARN de VHC de doble cadena y, por lo tanto, constituye un enfoque atractivo para el desarrollo de terapias antivirales específicas para el VHC.

45 **[0006]** El HCV pertenece a una familia mucho más grande de virus que comparten muchas características comunes.

50 **[0007]** Las infecciones virales por dengue son problemáticas en las regiones tropicales y subtropicales de la palabra. Shi et al. Top Med. Chem. (2001) 7: 243-276. El virus del dengue (DENV) se transmite a los humanos por parte de ciertos mosquitos, y se ha estimado que se producen alrededor de 50 millones de infecciones cada año. Parkinson et al. Future med. Chem. (2010) 2 (7): 1181-1203. En la actualidad, no existen tratamientos específicos para las infecciones virales del dengue. Fagundes et al. Drug Development Research (2011) 72: 480-500. DENV está compuesto por diez proteínas que incluyen tres proteínas estructurales (C, prM y E) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5). De estas diez proteínas, solo se sabe que NS3 y NS5 poseen actividad enzimática. Una sustancia farmacológica deseable es aquella que interfiere con la acción o función de cualquiera de estas diez proteínas virales.

Virus Flaviviridae

60 **[0008]** La familia de virus Flaviviridae comprende al menos tres géneros distintos: pestivirus, que causan enfermedades en bovinos y cerdos; flavivirus, que son la causa principal de enfermedades como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla; y hepacivirus, cuyo único miembro es el VHC. El género de flavivirus incluye más de 68 miembros separados en grupos en función de la relación serológica (Calisher et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Los síntomas clínicos varían e incluyen fiebre, encefalitis y fiebre hemorrágica (Fields Virology, Editors: Fields, BN, Knipe, DM y Howley, PM, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Capítulo 31, 931-959). Los virus de

la fiebre amarilla, síndrome de choque, síndrome de encefalitis japonesa y virus de la encefalitis japonesa (Halstead, SB, Rev. Infect. Dis., 1984, 6, 251- 264; Halstead, SB, Science, 239: 476-481, 1988; Monath, TP, New Eng. J. Med, 1988, 319, 64 1-643).

[0009] El género de pestivirus incluye el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), el virus de la peste porcina clásica (CSFV, también llamado virus del cólera de cerdo) y el virus de la enfermedad fronteriza (BDV) de las ovejas (Moennig, V. y otros. Adv. Vir. Res 1992, 41, 53-98). Las infecciones por pestivirus de ganado domesticado (ganado vacuno, porcino y ovino) causan pérdidas económicas significativas en todo el mundo. BVDV causa enfermedad de la mucosa en el ganado y tiene una importancia económica significativa para la industria ganadera (Meyers, G. y Thiel, HJ, Advances in Virus Research, 1996, 47, 53-118; Moennig V., y otros, Adv. Vir. Res. 1992, 41, 53-98). Los pestivirus humanos no se han caracterizado tan extensamente como los pestivirus animales. Sin embargo, las encuestas serológicas indican una exposición considerable a los pestivirus en humanos.

[0010] Los pestivirus y hepacivirus son grupos de virus estrechamente relacionados dentro de la familia Flaviviridae. Otros virus estrechamente relacionados en esta familia incluyen el virus A del GB, los agentes similares al virus A del GB, el virus B del GB y el virus C del GB (también llamado virus de la hepatitis G, HGV). El grupo de hepacivirus (virus de la hepatitis C, VHC) consiste en una serie de virus estrechamente relacionados pero genotípicamente distinguibles que infectan a los humanos. Hay al menos 6 genotipos de VHC y más de 50 subtipos. Debido a las similitudes entre los pestivirus y los hepacivirus, combinados con la escasa capacidad de los hepacivirus para crecer de manera eficiente en cultivos celulares, el virus de la diarrea viral bovina (VDVB) se usa a menudo como un sustituto para estudiar el virus del VHC.

[0011] La organización genética de los pestivirus y los hepacivirus es muy similar. Estos virus de ARN de cadena positiva poseen un único marco de lectura abierto (ORF) que codifica todas las proteínas virales necesarias para la replicación del virus. Estas proteínas se expresan como una poliproteína que se procesa de forma conjunta y posterior a la traducción por las proteinasas celulares y codificadas por el virus para producir las proteínas virales maduras. Las proteínas virales responsables de la replicación del ARN del genoma viral están ubicadas dentro de aproximadamente el terminal carboxi. Dos tercios del ORF se denominan proteínas no estructurales (NS). La organización genética y el procesamiento de poliproteínas de la porción de proteína no estructural del ORF para pestivirus y hepacivirus es muy similar. Tanto para los pestivirus como para los hepacivirus, las proteínas no estructurales (NS) maduras, en orden secuencial desde el extremo amino de la región codificante de la proteína no estructural al extremo carboxi del ORF, consisten en p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B.

[0012] Las proteínas NS de pestivirus y hepacivirus comparten dominios de secuencia que son característicos de funciones de proteínas específicas. Por ejemplo, las proteínas NS3 de los virus en ambos grupos poseen motivos de secuencia de aminoácidos característicos de serina proteinasas y de helicasas (Gorbalenya et al., Nature, 1988, 333, 22; Bazan y Fletterick Virology, 1989, 171, 637-639; Gorbalenya et al., Nucleic Acid Res., 1989, 17, 3889-3897). De manera similar, las proteínas NS5B de los pestivirus y hepacivirus tienen los motivos característicos de las ARN polimerasas dirigidas por ARN (Koonin, EV y Dolja, VV, Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol. 1993, 28, 375-430).

[0013] Los roles y funciones reales de las proteínas NS de pestivirus y hepacivirus en el ciclo de vida de los virus son directamente análogos. En ambos casos, la serina proteinasa NS3 es responsable de todo el procesamiento proteolítico de los precursores de poliproteína corriente abajo de su posición en el ORF (Wiskerchen y Collett, Virology, 1991, 184, 341-350; Bartenschlager et al., J. Virol. 1993, 67, 3835-3844; Eckart et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1993, 192, 399-406; Grakoui et al., J. Virol. 1993, 67, 2832-2843; Grakoui et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 10583-10587; Hijikata et al., J. Virol. 1993, 67, 4665-4675; Tome et al., J. Virol., 1993, 67, 4017-4026). La proteína NS4A, en ambos casos, actúa como un cofactor con la serina proteasa NS3 (Bartenschlager et al., J. Virol. 1994, 68, 5045-5055; Failla et al., J. Virol. 1994, 68, 3753). 3760; Xu et al., J. Virol., 1997, 71:53 12-5322). La proteína NS3 de ambos virus también funciona como una helicasa (Kim et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 1995, 215, 160-166; Jin y Peterson, Arch. Biochem. Biophys., 1995, 323, 47 -53; Warrenner y Collett, J. Virol. 1995, 69, 1720-1726). Finalmente, las proteínas NS5B de pestivirus y hepacivirus tienen la actividad de ARN polimerasas dirigida por ARN predicha (Behrens et al., EMBO, 1996, 15, 12-22; Lechmann et al., J. Virol., 1997, 71, 8416). 8428; Yuan et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1997, 232, 231-235; Hagedorn, PCT WO 97/12033; Zhong et al, J. Virol., 1998, 72, 9365-9369).

[0014] Se han identificado varios objetivos moleculares potenciales para el desarrollo de fármacos de antivirales de acción directa como agentes terapéuticos anti-VHC, que incluyen, entre otros, la autoproteasa NS2-NS3, la proteasa NS3, la helicasa NS3 y la polimerasa NS5B. La ARN polimerasa dependiente de ARN es absolutamente esencial para la replicación del genoma de ARN, monocatenario, de sentido positivo, y esta enzima ha provocado un interés significativo entre los químicos farmacéuticos.

[0015] Se han revisado los inhibidores de NS5B del VHC como posibles terapias para la infección por VHC: Tan, S.-L., et al., Nature Rev. Drug Discov., 2002, 1, 867-881; Walker, MP et al., Exp. Opin. Investigational Drugs, 2003, 12, 1269-1280; Ni, Z- J., et al., Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2004, 7, 446-459; Beaulieu, PL, et al., Current Opinion in Investigational Drugs, 2004, 5, 838-850; Wu, J., et al., Current Drug Targets-Infectious

Disorders, 2003, 3, 207-219; Griffith, RC, et al, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2004, 39, 223-237; Carrol, S., et al., Infectious Disorders-Drug Targets, 2006, 6, 17-29. El potencial para la aparición de cepas resistentes del VHC y la necesidad de identificar agentes con una amplia cobertura de genotipos respalda la necesidad de continuar los esfuerzos para identificar nucleósidos novedosos y más efectivos como inhibidores de NS5B del VHC.

[0016] Los inhibidores de nucleósidos de la polimerasa NS5B pueden actuar como un sustrato no natural que produce una terminación de la cadena o como un inhibidor competitivo que compite con la unión de nucleótidos a la polimerasa. Para funcionar como un terminador de cadena, el análogo de nucleósido debe ser absorbido por la célula y convertido in vivo en un trifosfato para competir por el sitio de unión del nucleótido polimerasa. Esta conversión al trifosfato suele estar mediada por quinasas celulares que imparte requisitos estructurales adicionales a un potencial inhibidor de la polimerasa nucleósido. Desafortunadamente, esto limita la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del VHC en ensayos basados en células capaces de fosforilación in situ.

[0017] En algunos casos, la actividad biológica de un nucleósido se ve obstaculizada por sus características de sustrato deficientes para una o más de las quinasas necesarias para convertirlo en la forma de trifosfato activo. La formación del monofosfato por una quinasa de nucleósido se considera generalmente como el paso limitante de la velocidad de los tres eventos de fosforilación. Para evitar la necesidad de la etapa de fosforilación inicial en el metabolismo de un nucleósido al análogo de trifosfato activo, se ha informado la preparación de profármacos de fosfato estables. Se ha demostrado que los profármacos de fosforamidato de nucleósido son precursores del trifosfato de nucleósido activo e inhiben la replicación viral cuando se administran a células completas infectadas con virus (McGuigan, C., et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 1748 -1753; Valette, G., y otros, J. Med. Chem., 1996, 39, 1981-1990; Balzarini, J., y otros, Proc. National Acad Sci EE.UU., 1996, 93, 7295-7299 Siddiqui, AQ, et al., J. Med. Chem., 1999, 42, 4122-4128; Eisenberg, EJ, et al., Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2001, 20, 1091-1098; Lee, WA, et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2005, 49, 1898); US 2006/0241064; y WO 2007/095269.

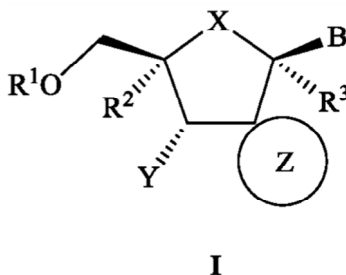
[0018] También limitan la utilidad de los nucleósidos como agentes terapéuticos viables sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas a veces deficientes. Estas malas propiedades pueden limitar la absorción intestinal de un agente y limitar la absorción en el tejido o la célula diana. Para mejorar sus propiedades se han empleado profármacos de nucleósidos. También se conocen profármacos adicionales que contienen fosfato: C. Schultz, Bioorg. Y med. Chem. (2003) 11: 885-898; C. McGuigan y otros, Bioorg. Y med. Chem. Letón. (1994) 4 (3): 427-430; C. Meier, Synlett (1998) 233-242; RJ Jones et al., Antiviral Research (1995) 27: 1-17; GJ Friis et al., Eur. J. Pharm. Sci. (1996) 4: 49-59; C. Meier Mini Reviews in Medicinal Chemistry (2002) 2 (3): 219-234; C. Perigaud et al., Avances in Antiviral Drug Design; DeClerq E., Ed.; Vol. 2; JAI Press, Londres, 1996. Sin embargo, no existe un acuerdo general en cuanto a qué profármaco que contiene fosfato proporciona la mejor actividad.

[0019] En un esfuerzo por mejorar el tratamiento del VHC o DENV, sigue siendo de vital interés identificar compuestos capaces de inhibir la acción de la polimerasa NS5B del VHC o de inhibir la acción o función de una proteína DENV particular.

[0020] El documento WO 2010/130726 A1 se refiere a nucleósidos de uracilo espirooxetano.

Resumen

[0021] Los aspectos y realizaciones de la presente invención se definen en las reivindicaciones. Además, aquí se describe un compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuterida representados por la fórmula I:



en donde

1) R¹ se selecciona de entre

a) hidrógeno,

- b) $-P(O)(OH)_2$,
 c) $-P(O)(O(CH_2)_{1-3}OC(O)O(\text{alquilo}))_2$,
 d) $-P(O)(O(CH_2)_{1-3}OC(O)(\text{alquilo}))_2$,
 e) $-P(O)(O(CH_2)_{1-3}SC(O)(\text{alquilo}))_2$,
 f) $-P(O)(O(CH_2)_{1-3}OCH_2(\text{arilo}))_2$,
 g) $-P(O)(O(CH_2)_{1-3}SCH_2(\text{arilo}))_2$,
 h) $-P^*(O)(OR^{1a})(NHCHR^{1b}C(O)OR^{1c})$,
 donde

R^{1a} es

- i) hidrógeno,
 ii) alquilo,
 iii) cicloalquilo, o
 iv) arilo,

R^{1b} es

- i) hidrógeno,
 ii) C_{1-6} alquilo,
 iii) cicloalquilo,
 iv) alcarilo, o
 v) alq(heteroarilo), y

R^{1c} es

- i) hidrógeno
 ii) alquilo,
 iii) cicloalquilo, o
 iv) alcarilo,

- i) $-P^*(O)(NH(\text{alcarilo})(O(CH_2)_{1-3}SC(O)(\text{alquilo})))$,
 j) un 1,3,2-dioxafosfinano-2-óxido,
 k) un 4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina-2-óxido,
 l) $-P^*(O)(OR^{1c})\sim$, cuando Y es $-O\sim$, donde R^{1c} se define arriba,
 m) $-P(O)(OH)-OP(O)(OH)_2$,
 n) $-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)_2$,
 o) un acilo,
 p) un C_{1-6} -alquilenno-oxi-acilo, y
 q) un $-C(O)-O$ -alquilo;

2) R^2 se selecciona de entre

- a) hidrógeno,
 b) flúor,
 c) azido,
 d) ciano,
 e) un C_{1-6} alquilo
 f) un vinilo, y
 g) un etinilo;

3) R^3 se selecciona de entre

- a) hidrógeno,
 b) metilo, y
 c) ciano,

4) Y se selecciona de entre

- a) hidrógeno,
 b) flúor,
 c) $-OH$,
 d) $-O\sim$, cuando R^1 es $-P(O)(OR^{1c})\sim$, donde R^{1c} se define arriba,
 e) $-O(\text{acilo})$,
 f) $-O(C_{1-6}\text{alquilenno-oxi-acilo})$,

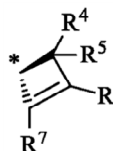
- g) -O-C(O)-O-alquilo,
h) -NH₂,
i) -NH(acilo),
j) -NH-C(O)-O-alquilo, y
k) azido;

5) X se selecciona de entre

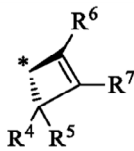
- a) -O-,
b) -S-,
c) -NH-,
d) -CH₂-,
e) >C=CH₂, y
f) -NH-C(O)-O-alquilo;



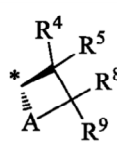
6) es un anillo de cuatro o cinco miembros seleccionado de entre los radicales **a-o** representado por las siguientes estructuras



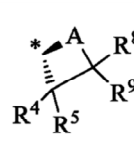
a



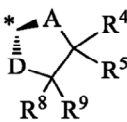
b



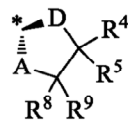
c



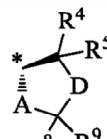
d



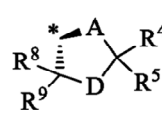
e



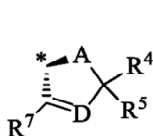
f



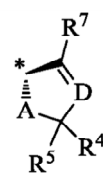
g



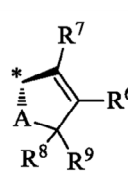
h



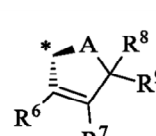
i



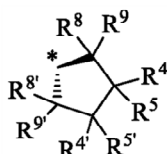
j



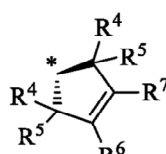
k



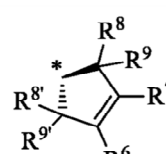
l



m



n



o

donde * representa el punto de unión al 2'-carbono y donde

a) A se selecciona de entre

- i) -O-
ii) -S-
iii) -S(O)-
iv) -S(O)₂-, y
v) -NH-

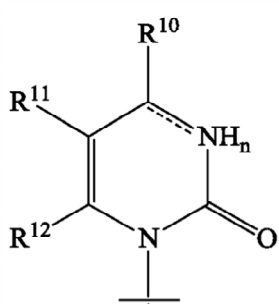
b) D se selecciona de entre

- i) -O-
- ii) -S- excepto los anillos i y j,
- iii) -S(O)- excepto los anillos i y j,
- iv) -S(O)₂- excepto los anillos i y j, y
- v) -NH- excepto los anillos i y j,
- vi) -N-,
- vii) un metileno, excepto los anillos i y j,
- viii) un metino, y
- ix) un vinilideno excepto los anillos i y j,

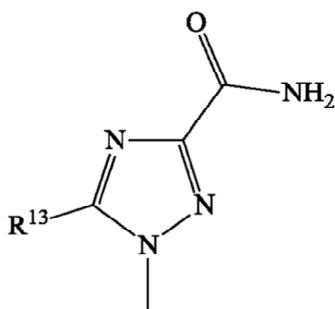
c) R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁶, R⁷, R⁸, R^{8'}, R⁹ y R^{9'} se seleccionan independientemente de entre

- i) hidrógeno,
- ii) halo,
- iii) C₁₋₆alquilo,
- iv) hidroxilo,
- v) alcoxi,
- vi) cicloalcoxi,
- vii) -O(acilo),
- viii) -O(C₁₋₆-alquilenoxiacilo),
- ix) -O-C(O)-O-alquilo,
- x) C₁₋₆alquilenoxi(alquilo),
- xi) alqueno,
- xii) etinilo,
- xiii) -NH₂,
- xiv) -NH(alquilo),
- xv) -NH(cicloalquilo),
- xvi) heterociclilo,
- xvii) arilo, y
- xviii) heteroarilo; y

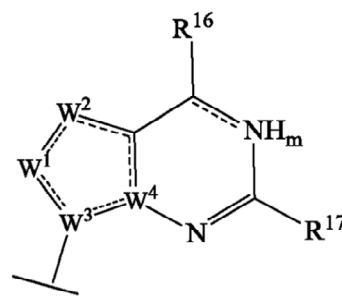
7) B se selecciona entre B1, B2 y B3 representados por las siguientes estructuras:



B1



B2



B3

donde para B1 n es 0 o 1,

a) cuando n es 0, ----- es un enlace doble y R¹⁰ se selecciona de entre

- i) -NH₂,
- ii) -NH(alquilo),
- iii) -NH(acilo),
- iv) -NH-C(O)-O-alquilo,
- v) -cicloheteroalquilo,
- vi) -heteroarilo,
- vii) -O(alquilo),
- viii) -O(acilo),

- ix) -O(C₁₋₆alquilenoxiacilo), y
- x) -O-C(O)-O-alquilo, o

b) cuando n es 1, ----- es un enlace simple y R¹⁰ se selecciona de entre

- i) =O,
- ii) =NH, y
- iii) =N(alquilo), y

c) independientemente del valor de n, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de entre

- i) hidrógeno,
- ii) halo,
- iii) ciano,
- iv) C₁₋₆alquilo,
- v) C₂₋₅alquenoilo, y
- vi) C₂₋₅alquinilo,

donde para B2,

a) R¹³ se selecciona de entre

- i) hidrógeno,
- ii) halo,
- iii) ciano,
- iv) -C(O)NH₂,
- v) C₁₋₆alquilo,
- vi) vinilo y
- vii) etinilo,

donde para B3 m es 0 o 1, y ---- es un enlace simple o doble

a) cuando m es 0, ----- es un enlace doble y R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente de entre

- i) hidrógeno,
- ii) -NH₂,
- iii) -NH(alquilo),
- iv) -NH(acilo),
- v) -NH-C(O)-O-alquilo,
- vi) -O(alquilo),
- vii) -O(acilo),
- viii) -O(C₁₋₆alquilenoxiacilo), y
- ix) -O-C(O)-O-alquilo,
- x) -S(alquilo), o

b) cuando m es 1, ----- es un enlace simple

b1) R¹⁶ se selecciona de entre

- i) =O,
- ii) =NH, y
- iii) =N(alquilo), y

b2) R¹⁷ se selecciona de entre

- i) -NH₂,
- ii) -NH(alquilo),
- iii) -NH(acilo),
- iv) -NH-C(O)-O-alquilo, y
- v) -cicloheteroalquilo,

c) independientemente del valor de m, cada par de enlace, W¹ ---- W², W² ---- C, C ---- W⁴, W⁴ ---- W³ y W³ ---- W¹, contenido en el anillo de cinco miembros comprende un enlace simple o doble y

- i) W¹ es O, S, N, o CR¹⁴,
- ii) W² es N o CR¹⁵,
- iii) W³ es C o N, y
- iv) W⁴ es C o N

y donde R¹⁴ y R¹⁵, si están presentes, se seleccionan independientemente de entre

- i) hidrógeno,
- ii) halo,
- iii) ciano,
- iv) -C(O)NH₂,
- iv) C₁₋₆alquilo,
- vii) vinilo, y
- viii) etinilo.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

[0022] La frase "una" entidad como se usa en el presente documento se refiere a una o más de esas entidades; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "una"), "una o más" y "al menos una" se pueden usar indistintamente en este documento.

[0023] Los términos "opcional" u "opcionalmente", como se usan en este documento, significan que un evento o circunstancia posteriormente descrita puede pero no debe ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede o no estar presente, y que la descripción incluye enlaces simples, dobles o triples.

[0024] El término "estereoisómero" tiene su significado simple y ordinario.

[0025] El término "*" denota la presencia de un centro quiral. Instancias donde "*" no se incluyen explícitamente en un radical no significa necesariamente que el radical no contenga un centro quiral.

[0026] El término "P *" significa que el átomo de fósforo es quiral y que tiene la correspondiente designación Cahn-Ingold-Prelog de "R" o "S" que tienen sus significados simples aceptados. En algunos casos, un radical que contiene fósforo no incluye expresamente un "*" junto al átomo de fósforo, por ejemplo, -P(O)(O(CH₂)₁₋₃OC(O)(alquilo))₂, -P(O)(O(CH₂)₁₋₃SC(O)(alquilo))₂, -P(O)(O(CH₂)₁₋₃OCH₂(arilo))₂, -P(O)(O(CH₂)₁₋₃SCH₂(arilo))₂. En estas (y otras) instancias, se entenderá que la quiralidad en el fósforo será dictada por el patrón sustituyente. Es decir, cuando los sustituyentes unidos al fósforo son iguales, entonces existirá la quiralidad en el fósforo, pero cuando los sustituyentes unidos al fósforo no sean iguales, entonces existirá la quiralidad en el fósforo.

[0027] El término "sales" o "sal del mismo" como se describe en el presente documento, se refiere a un compuesto que comprende un catión y un anión, que pueden prepararse mediante cualquier proceso conocido por un experto en la materia, por ejemplo, por la protonación de un protón. la porción de aceptación y/o la desprotonación de una porción donadora de protones. Alternativamente, la sal se puede preparar mediante una reacción de metátesis de catión/anión. Debe notarse que la protonación de la porción que acepta la acción de protones da lugar a la formación de una especie catiónica en la que la carga se equilibra con la presencia de un anión, mientras que la desprotonación del resto donador de protones da lugar a la formación de una especie aniónica en la que la carga se equilibra con la presencia de un catión. Se entiende que la formación de sal puede ocurrir bajo condiciones sintéticas, tales como la formación de sales farmacéuticamente aceptables, o en condiciones formadas en el cuerpo, en cuyo caso el catión o anión correspondiente está presente en el cuerpo. Ejemplos de cationes comunes que se encuentran en el cuerpo incluyen, pero no se limitan a: H⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, etc. Los ejemplos de aniones comunes que se encuentran en el cuerpo incluyen, pero no están limitados a, Cl⁻, HCO₃⁻, CO₃²⁻, H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻, etc.

[0028] La frase "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es farmacéuticamente aceptable. Se entiende que el término "sal farmacéuticamente aceptable" está comprendido por la expresión "sal". Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formado con ácidos orgánicos tales como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxi-benzoilo)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcorfosulfónico, ácido laurilo sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido salicílico, ácido mucónico y similares. Los ejemplos adicionales de radicales aniónicos de la sal farmacéuticamente aceptable

incluyen, entre otros: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camforsulfonato), carbonato, cloruro, citrato, edetato, edisilato (1,2-etanodisulfonato), estolato (laurilsulfato), esilato (etanosulfonato), fumarato, gluceptato (glucoheptonato), gluconato, glutamato, glicolilacerosanilato (p-glicolucido), hexilresorcinato, hidrabamina (N,N'-di(deshidroabietilo)etilendiamina), hidroxinaftoato, yoduro, isetionato (2-hidroxietanosulfonato), lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato y teocato (8-cloroteofilinato). Sales de adición básicas formadas con las bases conjugadas de cualquiera de los ácidos inorgánicos enumerados anteriormente, en donde las bases conjugadas comprenden un componente catiónico seleccionado entre Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} , NH_4R^{m+} , en donde R^m es un C_{1-3} alquilo y g es un número seleccionado entre 0, 1, 2, 3 o 4. Ejemplos adicionales de radicales catiónicos de la sal farmacéuticamente aceptable, incluyen, entre otros, penzatina, floroprocaína, folina, pietanolamina, ptilenediamina, meglumina, y procaína.

[0029] El término "deuterido", como se describe en el presente documento, se refiere a un análogo deuterado del compuesto representado por la fórmula I donde un átomo de hidrógeno está enriquecido con su ^2H -isótopo, es decir, deuterio (D). La sustitución de deuterio puede ser parcial o completa. La sustitución parcial de deuterio significa que al menos un hidrógeno está sustituido por al menos un deuterio.

[0030] El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, incluye cloro, bromo, yodo y flúor.

[0031] El término "alquilo" se refiere a un residuo de hidrocarburo monovalente, de cadena no ramificada o ramificada, que contiene de 1 a 30 átomos de carbono. El término "alquilo C_{1-M} " se refiere a un alquilo que comprende 1 a M átomos de carbono, donde M es un número entero que tiene los siguientes valores: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30.

[0032] El término " C_{1-6} alquilo" se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo C_{1-6} alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *t*-pentilo y hexilo.

[0033] El término " C_{1-6} alquilenos" se refiere a un radical alquilenos que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de C_{1-6} alquilenos incluyen, pero no se limitan a, un metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), metilo-etileno ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), metilo-propileno ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), etc. Se entiende que un C_{1-6} alquilenos ramificado, como el metilo-etileno o el metilo-propileno, contiene un centro quiral, en cuyo caso se contemplan los estereoisómeros individuales. Se contempla que un metileno puede estar sustituido con uno o dos C_{1-6} alquilos.

[0034] El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo no sustituido o sustituido, en el que el carbociclo contiene de 3 a 10 átomos de carbono; preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono (es decir, un C_{3-8} cicloalquilo); más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono (es decir, un C_{3-6} cicloalquilo). En el caso de un carbociclo sustituido que contenga de 3 a 10, de 3 a 8 o de 3 a 6 átomos de carbono, los sustituyentes no deben contabilizarse para el recuento de carbono del carbociclo. Por ejemplo, un ciclohexilo sustituido con uno o más C_{1-6} alquilo es todavía, dentro del significado contemplado en el presente documento, un C_{3-6} cicloalquilo. Los ejemplos de un C_{3-6} cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, 2-metilo-ciclopropilo, ciclobutilo, 2-metilo-ciclobutilo, ciclopentilo, 2-metilo-ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilo-ciclohexilo, etc.

[0035] El término "cicloalquilamino" se refiere a un carbociclo no sustituido o sustituido que comprende un grupo funcional "amino" ($-\text{NH}-$). El carbociclo contiene de 3 a 10 átomos de carbono; preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono (es decir, un C_{3-8} cicloalquilamino); más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono (es decir, un C_{3-6} cicloalquilamino). En el caso de un carbociclo sustituido que contenga de 3 a 10, de 3 a 8 o de 3 a 6 átomos de carbono, los sustituyentes no deben contabilizarse para el recuento de carbono del carbociclo. Por ejemplo, un ciclohexilo sustituido con uno o más C_{1-6} alquilo es todavía, dentro del significado contemplado en el presente documento, un C_{3-6} cicloalquilamino. Los ejemplos de un C_{3-6} cicloalquilamino (alternativamente referido como $-\text{NHC}_{3-6}$ cicloalquilamino) incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilamino, 2-metilo-ciclopropilamino, ciclobutilamino, 2-metilo-ciclobutilamino, ciclopentilamino, 2-metilo-ciclopentilamino, ciclohexilamino, 2-metilo-ciclohexilamino, etc. Un experto en la materia sabrá que dichos cicloalquilaminos se derivan de cicloalquilaminas, es decir, cicloalquilos sustituidos con un grupo funcional amina ($-\text{NH}_2$).

[0036] El término "alcoxi" se refiere a un grupo $-\text{O}$ -alquilo o un grupo $-\text{O}$ -cicloalquilo, en el que alquilo y cicloalquilo son como se han definido anteriormente. Los ejemplos de grupos $-\text{O}$ -alquilo incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi, etc. Los ejemplos de grupos $-\text{O}$ -cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, $-\text{O}$ -*c*-propilo, $-\text{O}$ -*c*-butilo, $-\text{O}$ -*c*-pentilo, $-\text{O}$ -*c*-hexilo, etc.

[0037] El término " C_{1-6} alcoxi" se refiere a un grupo $-\text{O}$ - C_{1-6} alquilo, en el que C_{1-6} alquilo se define aquí.

[0038] El término " C_{3-6} cicloalcoxi" se refiere a un grupo $-\text{O}$ - C_{3-6} cicloalquilo

[0039] El término "C₁₋₆alquileo-oxi" se refiere a un grupo -O-C₁₋₆alquileo, en donde C₁₋₆alquileo se define como anteriormente. Los ejemplos de un C₁₋₆-alquileo-oxi incluyen, pero no se limitan a, metileno-oxi (-CH₂O-), etileno-oxi (-CH₂CH₂O-), metilo-etileno-oxi (-CH(CH₃)CH₂O-), propileno-oxi (-CH₂CH₂CH₂O-), metilo-propileno-oxi (-CH(CH₃)CH₂CH₂O- o -CH₂CH(CH₃)CH₂O-), etc.

[0040] Los términos "alcarilo" o "alquilarilo" se refieren a un grupo alquileo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono con un sustituyente arilo, tal como bencilo. El término "C₁₋₃alcarilo" se refiere a un grupo C₁₋₃alquileo con un sustituyente arilo. El bencilo está abarcado por el término C₁₋₃alcarilo.

[0041] El término "-OC₁₋₃alcarilo" se refiere a oxígeno (=O~) unido a un grupo C₁₋₃alcarilo. El benciloxi (-OCH₂Ph) está abarcado por el término -OC₁₋₃alcarilo.

[0042] El término "arilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a fenilo (Ph), bifenilo o naftilo sustituido o no sustituido. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados entre alquilo, hidroxilo, F, Cl, Br, I, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, y fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario, como saben los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en TW Greene y PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, 1999.

[0043] El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático no sustituido o sustituido que contiene carbono, hidrógeno y al menos uno de N, O y S. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, entre otros, un pirrol, un imidazol, diazol, triazol, tetrazol, furano, oxazol, indol, tiazol, etc. Se pueden encontrar ejemplos adicionales de heteroarilos en TL Gilchrist, en "Heterocyclic Chemistry", John Wiley & Sons, 1985. El grupo heteroarilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados entre alquilo, hidroxilo, F, Cl, Br, I, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato, ya sea desprotegido o protegido según sea necesario, como saben los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en TW Greene y PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, 1999.

[0044] El término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un radical no sustituido o sustituido que contiene carbono, hidrógeno y al menos uno de N, O y S. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, una aziridina, una azetidina, una pirrolidina, una piperidina, una piperazina, etc. Se pueden encontrar ejemplos adicionales de heterociclos en TL Gilchrist, en "Heterocyclic Chemistry", John Wiley & Sons, 1985. El heterociclo se puede sustituir con uno o más restos seleccionados de entre alquilo, hidroxilo, F, Cl, Br, I, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato, desprotegidos o protegidos según sea necesario, como se sabe a los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en TW Greene y PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, 1999.

[0045] Los términos "alq(heteroarilo)" y "alq(heterociclilo)" se refieren a un grupo C₁₋₆alquileo con un sustituyente heteroarilo y heterociclilo, respectivamente.

[0046] El término "cicloheteroalquilo" se refiere a un heterociclo no sustituido o sustituido, en el que el heterociclo contiene de 2 a 9 átomos de carbono; preferiblemente de 2 a 7 átomos de carbono; más preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloheteroalquilos incluyen, pero no se limitan a, aziridina-1-ilo, aziridina-2-ilo, N-C₁₋₃-alquilo-aziridina-2-ilo, azetidino, azetidino-1-ilo, N-C₁₋₃-alquilo-azetidina-m'-ilo, pirrolidina-m'-ilo, pirrolidina-1-ilo, N-C₁₋₃-alquilo-pirrolidina-m'-ilo, piperidin-m'-ilo, piperidin-1-ilo y N-C₁₋₃-alquilo-piperidin-m'-ilo, donde m' es 2, 3 o 4, dependiendo del cicloheteroalquilo. Los ejemplos específicos de N-C₁₋₃-alquilo-cicloheteroalquilos incluyen, pero no se limitan a, N-metilo-aziridina-2-ilo, N-metilo-azetidina-3-ilo, N-metilpirrolidina-3-ilo, N-metilo-pirrolidina-4-ilo, N-metilo-piperidina-2-ilo, N-metilo-piperidina-3-ilo y N-metilo-piperidina-4-ilo. En el caso de R¹⁰, R¹⁶ y R¹⁷, el punto de unión entre el anillo de carbono del cicloheteroalquilo y el anillo se produce en cualquiera de m'.

[0047] El término "acilo" se refiere a un sustituyente que contiene un resto carbonilo y un resto no carbonilo y se pretende que incluya un amino-acilo. El resto carbonilo contiene un doble enlace entre el carbono carbonilo y un heteroátomo, donde el heteroátomo se selecciona entre O, N y S. Cuando el heteroátomo es N, el N está sustituido por un C₁₋₆. El resto no carbonilo se selecciona de alquilo lineal, ramificado y cíclico, que incluye, pero no se limita a, un C₁₋₂₀alquilo lineal, ramificado o cíclico, C₁₋₁₀alquilo, o un C₁₋₆alquilo; alcoxialquilo, incluyendo metoximetilo; aralquilo, incluyendo bencilo; ariloxialquilo, tal como fenoximetilo; o arilo, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, C₁₋₄alquilo, o C₁₋₄alcoxi, ésteres de sulfonato, tales como alquilo o aralquilo sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo, mono, di o éster trifosfato, trilito o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialquilsililo (por ejemplo, dimetil-t-butilsililo) o difenilmetilsililo. Cuando al menos un grupo arilo está presente en el resto no carbonilo, se prefiere que el grupo arilo comprenda un grupo fenilo.

[0048] El término "C₂₋₇alquilo" se refiere a un grupo acilo en el que el resto no carbonilo comprende un C₁₋₆alquilo. Los ejemplos de un C₂₋₇acilo incluyen, pero no se limitan a: -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₃)CH₂CH₃, -C(O)C(CH₃)₃, etc.

[0049] El término "aminoacilo" incluye derivados N,N-no sustituidos, N,N-monosustituidos y N,N-disustituidos de α , β y δ amino acilos de origen natural, donde los amino acilos se derivan de amino ácidos. El amino-nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido o existir como una sal del mismo. Cuando el amino-nitrógeno está sustituido, el nitrógeno está mono- o di-sustituido, donde el sustituyente unido al amino-nitrógeno es un C₁₋₆alquilo o un alcarilo. En el caso de su uso para el compuesto de fórmula I, se entiende que un átomo apropiado (O o N) está unido al carbono carbonilo del aminoacilo.

[0050] El término "aminoácido" incluye aminoácidos naturales, sintéticos, α , β y γ o synthetic, e incluye, entre otros, aminoácidos encontrados en proteínas, es decir, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina. En una realización preferida, el aminoácido está en la configuración L. Alternativamente, el aminoácido puede ser un derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo, fenilalaninilo, triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaroilo, lisinilo, arginilo, histidinilo, β -alanilo, β -valinilo, β -leucinilo, β -isoleucinilo, β -prolinilo, β -fenilalaninilo, β -triptofanilo, β -metioninilo, β -glicinilo, β -serinilo, β -treoninilo, β -cisteinilo, β -tirosinilo, β -asparaginilo, β glutaminilo, β -aspartoilo, β -glutaroilo, β -lisinilo, β -argininilo o β -histidinilo. Cuando se usa el término aminoácido, se considera una divulgación específica e independiente de cada uno de los ésteres de α , β y δ glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptófano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina en las configuraciones D y L.

[0051] El término "C₁₋₆alquilenoxi-acilo" se refiere a un grupo alquilenoxi-acilo-O-C₁₋₆, en el que el C₁₋₆alquilenoxi y el acilo se definen como anteriormente. Los ejemplos de un C₁₋₆-alquilenoxi-acilo incluyen, pero no se limitan a, metileno-oxi-acilo (-CH₂O-C(O)alquilo), etileno-oxi-acilo (-CH₂CH₂O-C(O)alquilo), metilo-etileno-oxi-acilo (-CH(CH₃)CH₂O-C(O)alquilo), propileno-oxi-acilo (-CH₂CH₂CH₂O-C(O)alquilo), metilo-propileno-oxi-acilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂O-C(O)alquilo o -CH₂CH(CH₃)CH₂O-C(O)alquilo), etc. Como la expresión "acilo" abarca "aminoacilo", los radicales más contemplados incluyen, entre otros, C₁₋₆-alquilo-oxi-aminoacilo, donde el aminoacilo se define anteriormente.

[0052] El término "alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no sustituido o sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que tiene uno o más dobles enlaces olefinicos. El término "alquenilo C_{2-N}" se refiere a un alquenilo que comprende 2 a N átomos de carbono, donde N es un número entero que tiene los siguientes valores: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. Por ejemplo, el término "C₂₋₁₀alquenilo" se refiere a un alquenilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono. El término "C₂₋₄alquenilo" se refiere a un alquenilo que comprende 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo) o 2-butenilo (crotilo). Se entiende que el alquenilo o C_{2-N}-alquenilo puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados entre alquilo, halo, alcoxi, arilo, nitro y ciano.

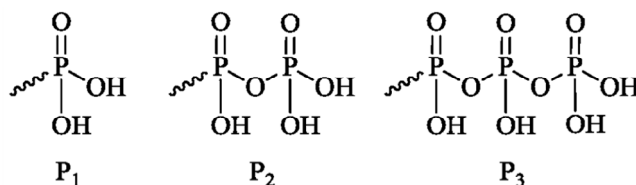
[0053] El término "vinilo", que está abarcado por el término "C₂₋₄alquenilo", se refiere a -CR' = CR''R''', donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, C₁₋₆alquilo, halo y C₁₋₆alcoxi. Los ejemplos de un vinilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo (-CH = CH₂), 2-bromo-etenilo (-CH = CHBr), etc.

[0054] El término "etinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C $\equiv$ CR', donde R' se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₆alquilo, halo y C₁₋₆alcóxido.

[0055] El término "metino", como se usa en el presente documento, se refiere al radical -CR' =, donde R' se selecciona entre hidrógeno, C₁₋₆alquilo, halo y C₁₋₆alcóxido.

[0056] El término "vinilideno", como se usa en el presente documento, se refiere a >C=CRR', donde R y R' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C₁₋₆alquilo, halo y C₁₋₆alcóxido.

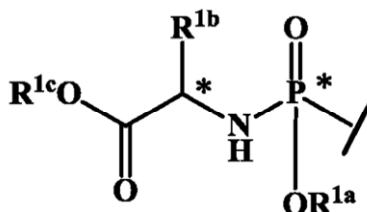
[0057] Las expresiones -P(O)(OH)₂, -P(O)(OH)-OP(O)(OH)₂, y -P(O)(OH)-OP(O)(OH)-O-P(O)(OH)₂, se refieren a los radicales de fosfato mono-(P₁), di-(P₂) y tri-(P₃), respectivamente.



Los radicales fosfato P₁, P₂ y P₃ pueden introducirse en el 5'-OH de un compuesto nucleósido por medios sintéticos en el laboratorio o por medios enzimáticos (o metabólicos) en una célula o fluido biológico (ya sea in vivo o in vitro).

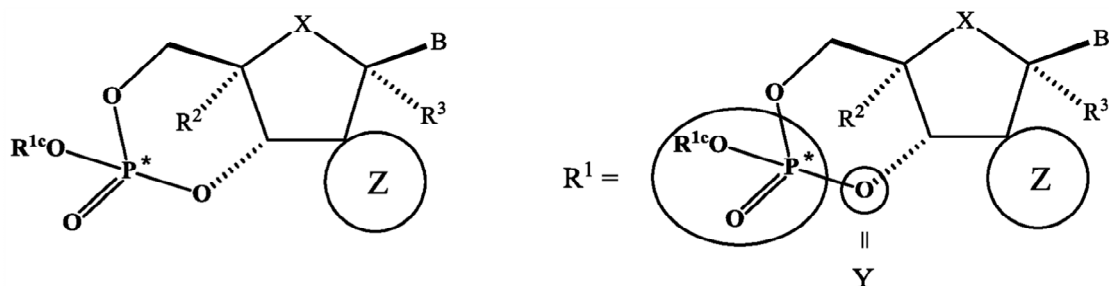
Se entiende que la acidez de los sustituyentes hidroxilo (-OH) varían y que las sales de los radicales fosfato son posibles.

[0058] El término " $-P^*(O)(OR^{1a})(NHCH(R^{1b})C(O)OR^{1c})$ " o "fosforamidato" como se usa en este documento se representa por la siguiente estructura:



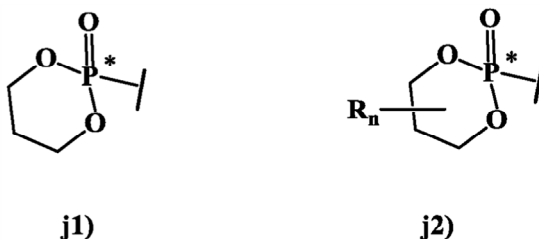
donde R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} son como se definieron anteriormente. Los ejemplos de restos de fosforamidato se describen en la patente de EE.UU. nº 7.964.580. Se entenderá que el fragmento $\sim NHCH(R^{1b})C(O)OR^{1c}$ puede derivarse de un aminoácido, que se define anteriormente.

[0059] En el resumen, ciertas definiciones relacionadas con R^1 , 1)1) e Y, 4)d) incluyen las expresiones " $-P^*(O)(OR^{1c})\sim$ " (ver R^1 , 1)1)) y " $-O\sim$ " (ver Y, 4)d)). Se entiende que cuando R^1 es " $-P^*(O)(OR^{1c})\sim$ " e Y es " $-O\sim$ " o cuando Y es " $-O\sim$ " y R^1 es " $-P^*(O)(OR^{1c})\sim$ ", luego el compuesto I tiene la estructura que se muestra a la izquierda, donde los sustituyentes R^1 e Y se identifican a la derecha. :



Se entiende que el uso de la expresión "ciclofosfato" o "fosfato cíclico" pretende abarcar la estructura de la izquierda. Estas expresiones también tienen los mismos significados cuando se recitan como definiciones para ciertas realizaciones y aspectos de esas realizaciones.

[0060] El término "un 1,3,2-dioxafosfinano-2-óxido", como se usa en este documento, está representado por una forma no sustituida (j 1) o una forma sustituida (j2), como se representa por las siguientes estructuras:

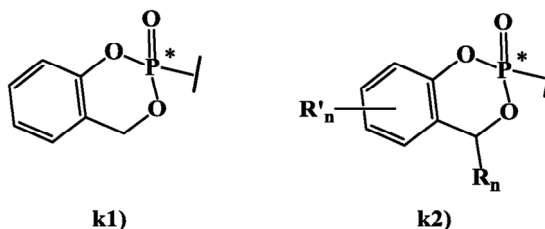


donde R_n se selecciona entre hidroxilo, un alquilo, un hidroxialquilo, un arilóxido, un arilo, tal como fenilo, un heteroarilo, tal como piridinilo, donde el arilo y el heteroarilo pueden sustituirse por 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre uno y otro alquilo, un alcoxi y un halo. Un R_n preferido es piridinilo que puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes independientemente seleccionados entre un C_{1-6} alquilo, un C_{1-6} alcoxi y un halo.

[0061] El término "arilóxido" o "ariloxi" como se usa en el presente documento, y salvo que se especifique lo contrario, se refiere a fenóxido sustituido o no sustituido ($PhO-$), p-fenilo-fenóxido ($p-Ph-PhO-$), o naftoóxido preferiblemente el término arilóxido se refiere a fenóxido sustituido o no sustituido. El grupo arilóxido puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados entre hidroxilo, F, Cl, Br, I, $-C(O)(C_{1-6}alquilo)$, $-C(O)O(C_{1-6}alquilo)$, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato y fosfonato, desprotegidos o protegidos según sea necesario, como saben los expertos en la materia, por ejemplo, como se

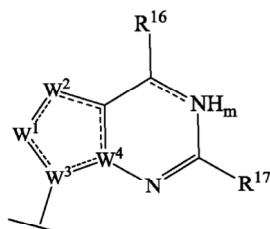
enseña en TW Greene y PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª ed., John Wiley & Sons, 1999.

[0062] El término "4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfina-2-óxido", como se usa en este documento, está representado por una forma no sustituida (k1) o una forma sustituida (k2), tal como está representada por siguientes estructuras:



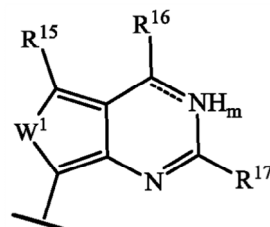
donde R_n y R'_n , donde R_n es hidrógeno y un radical alquilo, o dos radicales alquilo independientes entre sí, y R'_n es uno, dos o tres radicales seleccionados entre alquilo, alcoxi, ariloxi y halo. Preferiblemente, R'_n es uno, dos o tres radicales seleccionados de entre un C_{1-6} alquilo, un C_{1-6} alcoxi y un halo. Más preferiblemente, R'_n es un radical seleccionado entre un C_{1-6} alquilo, un C_{1-6} alcoxi y un halo.

[0063] En la estructura B3, como un posible radical para B, el lenguaje "cada par de enlace, W^1 ---- W^2 , W^2 ---- C, C ---- W^4 , W^4 ---- W^3 , y W^3 ---- W^1 , contenido en el anillo de cinco miembros comprende un enlace simple o doble" se presenta arriba.

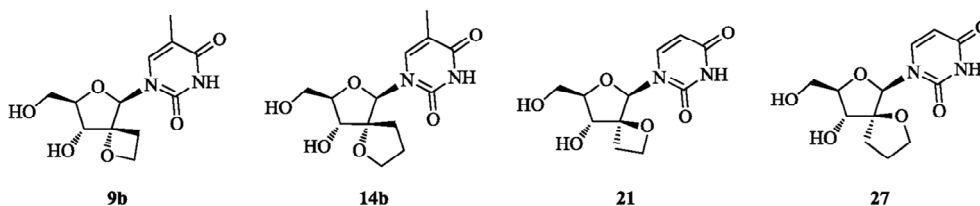


B3

En el caso de que los problemas de resolución o los errores de impresión puedan ocultar la representación pictórica de **B3**, se contempla que exista una configuración de unión representada por "----" entre cada uno de W^1 ---- W^2 , W^2 ---- C, C ---- W^4 , W^4 ---- W^3 y W^3 ---- W^1 , dentro del marco de anillo de cinco miembros, donde se entiende que "----" es un enlace simple o doble. No se contempla que todos los pares de enlaces contenidos en el anillo de cinco miembros en el mismo sean todos los enlaces dobles o todos los enlaces simples. Más bien, se contempla que cuando se selecciona un cierto requisito de definición, entonces la disposición de enlace del anillo de cinco miembros satisface la regla de Hückel, es decir, el número total de electrones de enlace pi y de par solitario para los radicales seleccionados es 6. Para por ejemplo, cuando W^1 es O o S, W^2 es CR^{15} , W^3 es C y W^4 es C (vea **I-3-12** o **I-3-13**), entonces la estructura contemplada es:



[0064] La fórmula I se recita anteriormente. Implícita en la fórmula I está la exclusión de los compuestos descritos en BR Babu et al. Org. Biomol. Chem. (2003) 1: 3514-3526, si dichos compuestos se describen explícita o implícitamente en ellos. Por ejemplo, los compuestos identificados allí como 9b, 14b, 21 y 27, no están contemplados dentro del alcance de la fórmula I (así como la fórmula **I-1** presentada a continuación)



Sin embargo, estos compuestos, así como los derivados abarcados por la fórmula I, se contemplan para tratar a un sujeto infectado por VHC o DENV y se contemplan para composiciones útiles para tratar a un sujeto infectado por VHC o DENV, como se explica con más detalle a continuación. La numeración de compuestos para los compuestos 9b, 14b, 21 y 27 es la que se encuentra en Babu et al. Cabe señalar que los compuestos 21 y 27 se ejemplifican aquí con la numeración aquí de 36 y 32, respectivamente.

[0065] El término "cantidad efectiva" como se usa en este documento significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un sujeto.

[0066] El término "sujeto", como se usa en el presente documento, significa un mamífero.

[0067] El término "medicamento", como se usa aquí, significa una sustancia usada en un método de tratamiento y/o profilaxis de un sujeto que lo necesite.

[0068] El término "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en la técnica apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo de la dosis deseada y la farmacocinética. parámetros

[0069] El término "excipiente", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que se usa para preparar una composición farmacéutica, y es generalmente seguro, no tóxico y no es indeseable biológicamente ni por lo demás e incluye excipientes que también son aceptables para uso veterinario como uso farmacéutico humano.

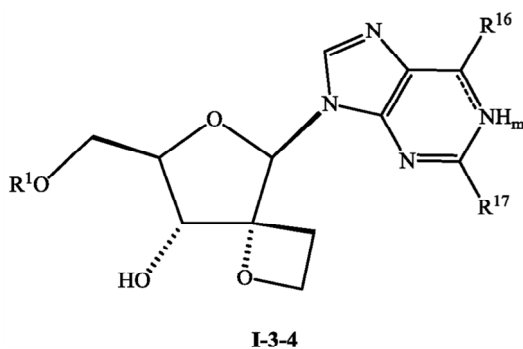
[0070] Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado de la enfermedad estabilizado (es decir, que no empeora), retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejoría o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. "Tratamiento" es una intervención realizada con la intención de prevenir el desarrollo o alterar la patología de un trastorno. El término "tratamiento" de una infección por VHC, como se usa en el presente documento, también incluye el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección asociada o mediada por una infección por VHC, o los síntomas clínicos de la misma.

[0071] El término "grupo protector" que se deriva de un "compuesto protector" tiene su significado simple y ordinario, es decir, al menos un grupo protector o bloqueador está unido a al menos un grupo funcional (por ejemplo, -OH, -NH₂, etc.) que permite la modificación química de al menos otro grupo funcional. Los ejemplos de grupos protectores incluyen, pero no están limitados a, benzoilo, acetilo, benzoilo sustituido con fenilo, tetrahidropirranilo, tritilo, DMT (4,4'-dimetoxitritilo), MMT (4-monometoxitritilo), trimetoxitritilo, 9-fenilxanten-9-ilo), tiopixilo (9-feniltioxanteno-9-ilo) o 9-(p-metoxifenilo)xantina-9-ilo (MOX), etc.; C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, C(O)O(C₁₋₆alquilo), C(O)O(C₁₋₆alquilen) arilo (por ejemplo, -C(O)OCH₂Ph), C(O)Oarilo, CH₂O-alquilo, CH₂O-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, un grupo protector que comprende al menos un átomo de silicio, tal como, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, Si(C₁₋₆alquilo)₂OSi(C₁₋₆alquilo)₂OH, tal como, -Si(Pr)₂OSi(Pr)₂OH o ~OSi(Pr)₂OSi(Pr)₂O~. Se describen ejemplos adicionales en, por ejemplo, Grupos de protección en síntesis orgánica, 3ª ed. TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999).

[0072] El término "grupo saliente" ("LG"), como se usa en el presente documento, tiene su significado simple y ordinario para un experto en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, entre otros, halógeno (Cl, Br o I); tosilato, mesilato, triflato, acetato, etc.

Realizaciones

[0073] Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuterio representado por la fórmula I-3-4.



en donde

1) R^1 se selecciona de entre:

- a) hidrógeno,
- b) $-P(O)(OH)_2$,
- c) $-P^*(O)(OR^{1a})(NHCHR^{1b}C(O)OR^{1c})$,

en donde

R^{1a} es

- i) hidrógeno,
- ii) fenilo,
- iii) p-fluorofenilo,
- iv) p-clorofenilo,
- v) p-bromofenilo, o
- vi) naftilo,

R^{1b} es

- i) hidrógeno o
- ii) C_{1-6} alquilo, y

R^{1c} es

- i) hidrógeno
- ii) C_{1-6} alquilo,
- iii) C_{3-6} cicloalquilo, o
- iv) C_{1-3} alcarilo,

d) $-P(O)(OH)-O-P(O)(OH)_2$,

e) $-P(O)(OH)-O-P(O)(OH)-O-P(O)(OH)_2$,

f) un C_{2-7} alquilo, y

g) un aminoacilo; y

2a) m es 0, ----- es un doble enlace

3a1) R^{16} es $-O(C_{1-6}$ alquilo), $-OC_{1-3}$ alcarilo, $-S(C_{1-6}$ alquilo), $-NH(C_{1-6}$ alquilo), o $-cicloalquilamino$, y

3a2) R^{17} es $-NH_2$ o $-NH(C_{1-6}$ alquilo), o

3a3) R^{16} es $-NH_2$, $-O(C_{1-6}$ alquilo), $-OC_{1-3}$ alcarilo, $-S(C_{1-6}$ alquilo), $-NH(C_{1-6}$ alquilo), o $-cicloalquilamino$ y

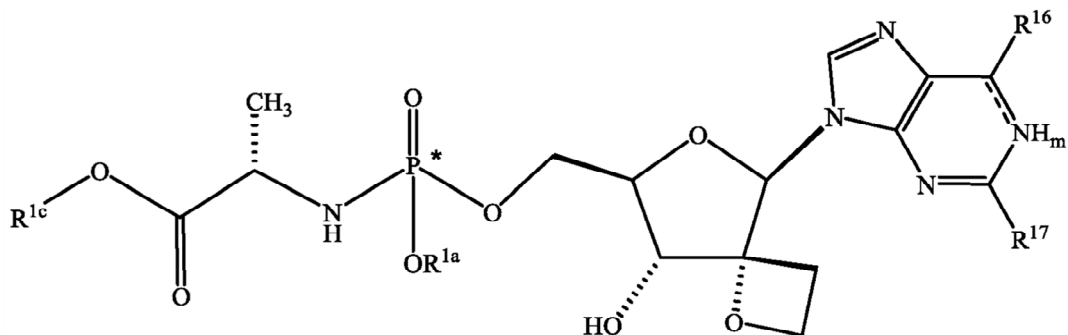
3a4) R^{17} es hidrógeno, o

2b) m es 1, ----- es un enlace simple

3b1) R^{16} es $=O$ y

3b2) R^{17} es $-NH_2$ o $-NH(C_{1-6}$ alquilo).

[0074] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuteruro representado por la fórmula 1-3-5.



I-3-5

en donde

1) R^{1a} es

- a) hidrógeno,
- b) fenilo, o
- c) naftilo, y

2) R^{1c} es

- a) hidrógeno
- b) C₁₋₆alquilo,
- c) C₃₋₆cicloalquilo, o
- d) C₁₋₃alcarilo; y

3a) m es 0, ----- es un enlace doble

- 3a1) R¹⁶ es -O(C₁₋₆alquilo), -OC₁₋₃alcarilo, -S(C₁₋₆alquilo), -NH(C₁₋₆alquilo), o -cicloalquilamino, y
- 3a2) R¹⁷ es -NH₂ o -NH(C₁₋₆alquilo), o
- 3a3) R¹⁶ es -NH₂, -O(C₁₋₆alquilo), -OC₁₋₃alcarilo, -S(C₁₋₆alquilo), -NH(C₁₋₆alquilo), o -cicloalquilamino, y
- 3a4) R¹⁷ es hidrógeno, o

3b) m es 1, ----- es un enlace simple

- 3b1) R¹⁶ es = O y
- 3b2) R¹⁷ es -NH₂ o -NH(C₁₋₆alquilo).

[0075] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuteruro representado por la fórmula **I-3-5**.

en donde

1) R^{1a} es

- a) hidrógeno,
- b) fenilo, o
- c) naftilo, y

2) R^{1c} es

- a) hidrógeno
- b) C₁₋₆alquilo,
- c) C₃₋₆cicloalquilo, o
- d) C₁₋₃alcarilo; y

3a) m es 0, ----- es un enlace doble

3a1) R^{16} es $-O(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-OC_{1-3}\text{alcarilo}$, $-S(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-NH(C_{1-6}\text{alquilo})$, o $-\text{cicloalquilamino}$, y

3a2) R^{17} es $-\text{NH}_2$, o

3a3) R^{16} es $-\text{NH}_2$, $-O(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-OC_{1-3}\text{alcarilo}$, $-NH(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-S(C_{1-6}\text{alquilo})$, o $-\text{cicloalquilamino}$, y

3a4) R^{17} es hidrógeno, o

3b) m es 1, ----- es un enlace simple

3b1) R^{16} es $=O$ y

3b2) R^{17} es $-\text{NH}_2$.

[0076] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuteruro representado por la fórmula **I-3-5**.
en donde

1) R^{1a} es

a) hidrógeno,

b) fenilo, o

c) naftilo, y

2) R^{1c} es

a) hidrógeno

b) $C_{1-6}\text{alquilo}$,

c) $C_{3-6}\text{cicloalquilo}$, o

d) $C_{1-3}\text{alcarilo}$; y

3a) m es 0, ----- es un enlace doble

3a1) R^{16} es $-O(C_{1-6}\text{alquilo})$ o $-OC_{1-3}\text{alcarilo}$, y

3a2) R^{17} es $-\text{NH}_2$, o

3a3) R^{16} es $-\text{NH}_2$, y

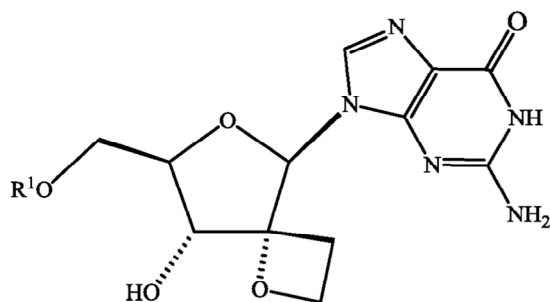
3a4) R^{17} es hidrógeno, o

3b) m es 1, ----- es un enlace simple

3b1) R^{16} es $=O$ y

3b2) R^{17} es $-\text{NH}_2$.

[0077] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto o su sal del mismo representado por la fórmula **I-3-6**.

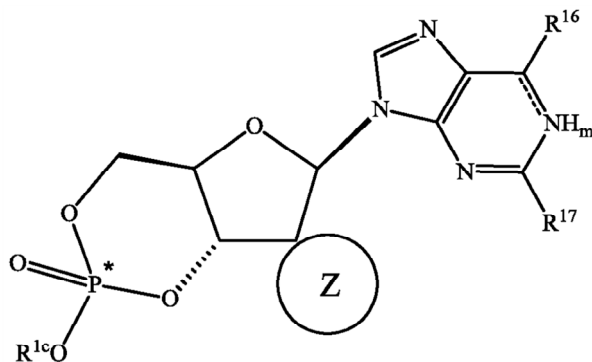


I-3-6

en donde

1) R^1 es hidrógeno, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)-O-P(O)(OH)_2$, o $-P(O)(OH)-O-P(O)(OH)-O-P(O)(OH)_2$.

[0078] En el presente documento también se describe un compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuterio representado por la fórmula **I-3-7**.



I-3-7

1) R^{1c} es

- a) hidrógeno
- b) C_{1-6} alquilo,
- c) C_{3-6} cicloalquilo, o
- d) C_{1-3} alcarilo;

2)  se selecciona de entre



donde * representa el punto de unión al 2'-carbono; y

3a) m es 0, ----- es un enlace doble

3a1) R^{16} es $-O(C_{1-6}$ alquilo), $-OC_{1-3}$ alcarilo, $-S(C_{1-6}$ alquilo), $-NH(C_{1-6}$ alquilo), o -cicloalquilamino, y

3a2) R^{17} es $-NH_2$, o

3b1) R^{16} es $-NH_2$, $-O(C_{1-6}$ alquilo), $-OC_{1-3}$ alcarilo, $-NH(C_{1-6}$ alquilo), $-S(C_{1-6}$ alquilo), o -cicloalquilamino y

3b2) R^{17} es hidrógeno, o

3b) m es 1, ----- es un enlace simple

3b1) R^{16} es $=O$ y

3b2) R^{17} es $-NH_2$ o $-NH(C_{1-6}$ alquilo).

Dosis, administración y uso.

[0079] En esta sección, la expresión "**Compuesto I**" pretende abarcar un compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuterio de los mismos representado por la fórmula I, a pesar de la materia excluida que se encuentra en las Definiciones.

[0080] La presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto representado por la fórmula **1-3-4** o su estereoisómero o su sal o su deuterio y un medio farmacéuticamente aceptable.

[0081] En una realización, la composición es para uso en un método para tratar una infección por el virus de la hepatitis C o una infección por el virus del dengue.

[0082] En el presente documento también se describe una composición que comprende el compuesto I.

[0083] En el presente documento se describe una composición para tratar a un sujeto infectado con cualquiera de los virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, virus de la Hepatitis A, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, rinovirus, virus de polio, virus de la diarrea viral bovina, virus de la encefalitis japonesa o virus pertenecientes a los grupos de Pestivirus, hepacivirus o flavavirus. cantidad efectiva del compuesto I.

[0084] En el presente documento se describe una composición para tratar a un sujeto infectado con un virus de la hepatitis C, que comprende una cantidad eficaz de compuesto I y opcionalmente un medio farmacéuticamente aceptable.

[0085] En el presente documento se describe una composición para tratar a un sujeto infectado con un virus del dengue, que comprende una cantidad eficaz de compuesto I y opcionalmente un medio farmacéuticamente aceptable.

[0086] En este documento se describe una composición para tratar a un sujeto infectado con uno cualquiera de un virus de la hepatitis B, un virus de la Hepatitis A, un virus del Nilo Occidental, un virus de la fiebre amarilla, un rinovirus, un virus de la polio, un virus de la diarrea viral bovina, y un virus de encefalitis japonesa, que comprende una cantidad efectiva de compuesto I y un medio farmacéuticamente aceptable.

[0087] En el presente documento se describe una composición para tratar a un sujeto infectado con un virus de la hepatitis C, que comprende una cantidad eficaz de compuesto I y un medio farmacéuticamente aceptable.

[0088] En el presente documento se describe una composición para tratar a un sujeto infectado con un virus del dengue, que comprende una cantidad eficaz de compuesto I y un medio farmacéuticamente aceptable.

[0089] En el presente documento se describe una composición para tratar a un sujeto infectado con un virus de cualquiera de los virus pertenecientes a los grupos de Pestivirus, hepacivirus o flavavirus, que comprende una cantidad eficaz de compuesto I y un medio farmacéuticamente aceptable.

[0090] El Compuesto I puede formularse independientemente en una amplia variedad de formas de dosificación de administración oral y vehículos. La administración oral puede ser en forma de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. El Compuesto I es eficaz cuando se administra por administración de supositorios, entre otras vías de administración. La forma más conveniente de administración es generalmente oral utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente a la medicación antiviral.

[0091] El Compuesto I, junto con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, puede colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcional al intervalo de dosificación diaria que se pretende emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como suspensiones, emulsiones o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo o compuestos (p/p).

[0092] Como se indicó anteriormente, el término "cantidad efectiva" como se usa en este documento significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un sujeto. La dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Esa dosis puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores, como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos con los que se está tratando al paciente, la vía y la forma de administración y la administración. Preferencias y experiencia del médico implicado. Para la administración oral, una dosis diaria de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10 g, incluidos todos los valores intermedios, como 0,001, 0,0025, 0,005, 0,0075, 0,01, 0,025, 0,050, 0,075, 0,1, 0,125, 0,150, 0,175, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, y 9,5, por día debe ser apropiado en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosis diaria particular es entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 g por día, incluidos todos los valores incrementales de 0,01 g (es decir, 10 mg), una dosis diaria preferida de aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,8 g por día, más preferiblemente aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,6 g por día, y lo más preferiblemente aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,25 g por día, cada uno de los cuales incluye todos los valores incrementales de 0,01 g en medio. En general, el tratamiento se inicia con una gran "dosis de carga" inicial para reducir o eliminar rápidamente el virus, disminuyendo la dosis a un nivel suficiente para evitar el resurgimiento de la infección. Una persona con experiencia ordinaria en el tratamiento de enfermedades descritas en el presente documento será capaz, sin excesiva experimentación y basándose en el conocimiento, la experiencia y las revelaciones de esta solicitud, para determinar una cantidad eficaz del compuesto descrito en el presente

documento para una enfermedad y un paciente dados.

[0093] El Compuesto I puede administrarse solo, pero generalmente se administrará en mezcla con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados seleccionados con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar.

[0094] Las preparaciones en forma sólida incluyen, por ejemplo, polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegración de comprimidos o un material de encapsulación. En los polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el portador que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los vehículos adecuados incluyen, entre otros, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares. Ejemplos de formulaciones sólidas se ilustran en el documento EP 0524579; US 2002/0142050; US 2004/0224917; US 2005/0048116; US 2005/0058710; US 2006/0034937; US 2006/0057196; US 2006/0188570; US 2007/0026073; US 2007/0059360; US 2007/0077295; US 2007/0099902; US 2008/0014228; US 6.267.985; US 6.294.192; US 6.383.471; US 6.395.300; US 6.569.463; US 6.635.278; US 6.645.528; US 6.923.988; US 6.932.983; US 7.060.294; y US 7.462.608.

[0095] Las formulaciones líquidas también son adecuadas para administración oral, incluidas las formulaciones líquidas que incluyen emulsiones, jarabes, elixires y suspensiones acuosas. Estas incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones en forma líquida poco antes de su uso. Ejemplos de formulación líquida se ejemplifican en las patentes de EE.UU. n° 3.994.974; 5.695.784; y 6.977.257. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Las suspensiones acuosas se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes suspensores bien conocidos.

[0096] El compuesto I puede formularse independientemente para administración como supositorios. Primero se funde una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

[0097] El compuesto I puede formularse independientemente para administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del ingrediente activo, los portadores que se conocen en la técnica como apropiados. Algunas de estas formulaciones también se pueden usar junto con un condón con o sin un agente espermicida.

[0098] Las formulaciones adecuadas junto con portadores farmacéuticos, diluyentes y excipientes se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por EW Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un experto en formulaciones científicas puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una vía particular de administración sin hacer que las composiciones que contienen los compuestos contemplados en el presente documento sean inestables o comprometan su actividad terapéutica.

[0099] Adicionalmente, el compuesto I puede formularse independientemente junto con liposomas, micelas, o comprimirse o atraparse en una matriz proteica, tal como albúmina. En cuanto a los liposomas, se contempla que el compuesto I puede formularse de una manera como se describe en las patentes de EE.UU. n° 4.797.285; 5.013.556; 5.077.056; 5.077.057; 5.154.930; 5.192.549; 5.213.804; 5.225.212; 5.277.914; 5.316.771; 5.376.380; 5.549.910; 5.567.434; 5.736.155; 5.827.533; 5.882.679; 5.891.468; 6.060.080; 6.132.763; 6.143.321; 6.180.134; 6.200.598; 6.214.375; 6.224.903; 6.296.870; 6.653.455; 6.680.068; 6.726.925; 7.060.689; y 7.070.801. En cuanto a las micelas, se contempla que el compuesto I puede formularse de una manera como se describe en las patentes de Estados Unidos números 5.145.684 y 5.091.188. En cuanto a una matriz proteica, se contempla que el compuesto I puede complejarse o atraparse en una matriz proteica como se describe en cualquiera de las patentes de EE.UU. Números 5.439.686; 5.498.421; 6.096.331; 6.506.405; 6.537.579; 6.749.868; 6.753.006; y 7.820.788.

[0100] En este documento también se describe el uso del compuesto I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier afección, el resultado de una infección por uno de los siguientes agentes virales: virus de la hepatitis C, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, rinovirus, virus de la polio, virus de la hepatitis A, virus de la diarrea viral bovina y virus de la encefalitis japonesa.

[0101] También se describe en el presente documento el uso del compuesto I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un virus de la hepatitis C.

[0102] También se describe en el presente documento el uso del compuesto I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un virus del dengue.

[0103] En el presente documento también se describe el uso del compuesto I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier afección, el resultado de una infección por cualquiera de los siguientes agentes virales: un virus del Nilo Occidental, un virus de la fiebre amarilla, un rinovirus, un virus de la polio, un virus de la hepatitis A, un virus de la diarrea viral bovina y un virus de la encefalitis japonesa.

[0104] En el presente documento también se describe el uso del compuesto I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier afección, el resultado de una infección por un agente viral de cualquiera de los virus pertenecientes a los grupos de Pestivirus, hepacivirus o flavavirus.

[0105] La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula **I-3-4** o su estereoisómero o su sal o su deutero para usar en un método para tratar un sujeto infectado con uno de los virus de la hepatitis C, un virus del Nilo Occidental, un virus de la fiebre amarilla, un virus de dengue, un rinovirus, un virus de la polio, un virus de la hepatitis A, un virus de la diarrea viral bovina y un virus de la encefalitis japonesa.

[0106] En una realización, el compuesto representado por la fórmula **I-3-4** o su estereoisómero o su sal o su deutero es para uso en un método para tratar una infección por el virus de la hepatitis C o una infección por el virus del dengue.

[0107] También se describe aquí un método para tratar a un sujeto infectado con uno cualquiera de un virus de la hepatitis C, un virus del Nilo Occidental, un virus de la fiebre amarilla, un virus de dengue, un rinovirus, un virus de la polio, un virus de la hepatitis A, un virus de la diarrea viral bovina, un virus de la encefalitis japonesa o aquellos virus que pertenecen a los grupos de Pestivirus, hepacivirus o flavavirus, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de compuesto I al sujeto.

[0108] También se describe en la presente memoria un método para tratar a un sujeto infectado con un virus de la hepatitis C, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de compuesto I al sujeto.

[0109] También se describe en este documento un método para tratar a un sujeto infectado con un virus del dengue, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de compuesto I al sujeto. En el presente documento también se describe un método para tratar a un sujeto infectado con uno de los virus del Nilo Occidental, un virus de la fiebre amarilla, un rinovirus, un virus de la polio, un virus de la hepatitis A, un virus de la diarrea viral bovina, un virus de la encefalitis japonesa o esos virus pertenecientes a los grupos de Pestivirus, hepacivirus, o flavavirus, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de compuesto I al sujeto.

[0110] Se pretende que un sujeto que lo necesite sea uno que tenga cualquier condición como resultado de una infección por cualquiera de los agentes virales descritos en el presente documento, que incluye, entre otros, un virus de la hepatitis C, un virus del Nilo Occidental, un virus de la fiebre amarilla, un virus del dengue, un rinovirus, un virus de la polio, un virus de la hepatitis A, un virus de la diarrea viral bovina o un virus de la encefalitis japonesa; Virus de flaviviridae o pestivirus o hepacivirus o un agente viral que cause síntomas equivalentes o comparables a cualquiera de los virus mencionados anteriormente.

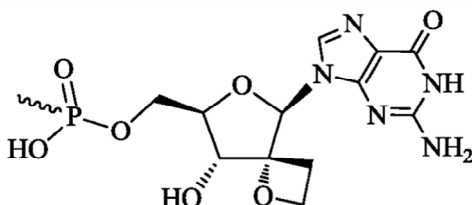
[0111] Como se indicó anteriormente, el término "sujeto" significa un mamífero, que incluye, entre otros, ganado vacuno, cerdos, ovejas, búfalos, llamas, perros, gatos, ratones, ratas, monos y seres humanos, preferiblemente el sujeto es un humano.

[0112] La eficacia terapéutica puede determinarse a partir de pruebas de la función hepática que incluyen, pero no se limitan a, niveles de proteínas como proteínas séricas (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, γ -glutamyltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica del hígado, que incluye, entre otros, metabolismo de carbohidratos, aminoácido y metabolismo del amoníaco. Alternativamente, la efectividad terapéutica puede controlarse midiendo el ARN del VHC. Los resultados de estas pruebas permitirán optimizar la dosis.

[0113] En el presente documento también se describe un método para tratar a un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C o un sujeto infectado con un virus del dengue, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad eficaz de compuesto I y una cantidad eficaz de otro agente antiviral; En el que la administración es concurrente o alternativa. Se entiende que el tiempo entre la administración alternativa puede oscilar entre 1-24 horas, lo que incluye cualquier sub-rango intermedio, incluyendo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 23 horas. Se entenderá que la cantidad eficaz de compuesto I y la cantidad eficaz de otro agente

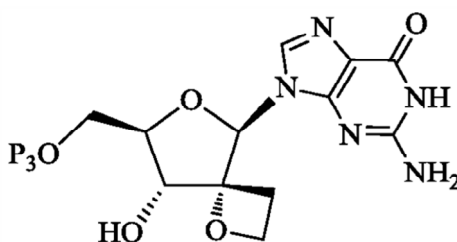
antiviral pueden formularse en la misma forma de dosificación o formularse en formas de dosificación separadas.

[0114] También se describe en el presente documento que se añade al extremo 3' de una cadena de ARN del VHC o una cadena de ARN del DENV un radical o su sal del mismo representado por



en donde está el punto de unión al término 3. Se entiende que la adición de dicho compuesto a la cadena de ARN naciente evitará o aumentará sustancialmente la probabilidad de que llegue a su fin la propagación de la cadena de ARN que tiene dicho compuesto añadido.

[0115] También se describe en el presente documento un aumento de la concentración intracelular de un compuesto de trifosfato (P_3) o su sal del mismo representado por



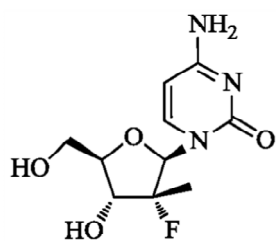
en una célula infectada con VHC o DENV.

[0116] Cuando el compuesto I se administra en combinación con otro agente antiviral, la actividad puede incrementarse con respecto a la actividad exhibida para el compuesto I solo. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, dicha administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados de nucleósidos. La "administración concurrente", como se usa en este documento, incluye la administración de los agentes al mismo tiempo o en diferentes momentos. La administración de dos o más agentes al mismo tiempo se puede lograr mediante una única formulación que contiene dos o más ingredientes activos o mediante la administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un solo agente activo.

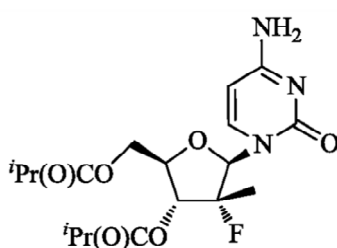
[0117] Se entenderá que las referencias en este documento al tratamiento se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones existentes.

[0118] Los ejemplos de "otro agente antiviral" incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de la proteasa NS3 del VHC (ver EP 1881001, US 2003/0187018, US 2005/0267018, US 2003/0119752, US 2003/0187018, US 2005/0090432, US 2009/0291902, US 2005/0267018, US 2005/0267018, US 2011/0237621, US 2009/0281141, US 2009/0105302, US 2009/0062311, US 2009/0281140, US 2007/0054842, US 2008/0108617, y US 2008/0108617); Inhibidores NS5B de HCV (ver US 2004/0229840, US 2005/0154056, US 2005/0098125, US 2006/0194749, US 2006/0241064, US 2006/0293306, US 2006/0040890, US 2006/0040927, US 2006/0163646, US 2007/0275947, US 6,784,166, US 2007/0275930, US 2002/0147160, US 2002/0147160, US 2003/0176433, US 2004/0024190, US 2005/0043390, US 2005/0026160, US 2004/0171570, US 2005/0130923, US 2008/0146788, US 2007/0123484, US 2007/0024277, US 2007/0004669, US 2004/0142989, US 2004/0142993, US 2006/0004063, US 2006/0234962, US 2007/0231318, US 2007/0142380, WO 2004/096210, US 2007/0135363, WO 2005/103045, US 2008/0021047, US 2007/0265222, US 2006/0046983, US 2008/0280842, WO 2006/065590, US 2006/0287300, WO 2007/039142, WO 2007/039145, US 2007/0232645, US 2007/0232627, WO 2007/088148, WO 2007/092000, y US 2010/0234316); Inhibidores NS4 del VHC (véanse los documentos US 2005/0228013 y US 2007/0265262); Inhibidores NS5A de HCV (véanse los documentos US 2006/0276511, US 2007/0155716, US 2008/0182863, US 2009/0156595, y US 2008/0182863); Agonistas de receptores tipo Toll (ver US 2007/0197478); y otros inhibidores (véanse los documentos US 2003/0207922, US 2006/0094706, US 2006/0122154, US 2005/0069522, US 2005/0096364, US 2005/0069522, US 2005/0096364, y US 2005/0215614); PSI-6130 (US 7,429,572); RG7128 (US 7,754,699); Compuesto A (descrito en el documento US 2010/0081628, véase también el compuesto 19a (PSI-938) y 19b descrito en la misma solicitud, que son diastereómeros individuales del compuesto A); PSI-7977 (US 7,964,580, reclamación 8) y PSI-7976

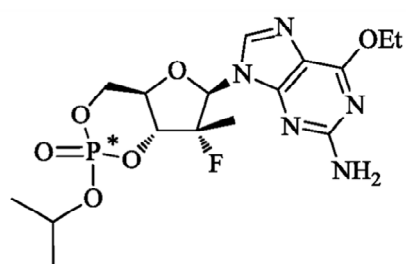
(divulgados en US 2010/0016251 y US 2010/0298257 (12/783,680) (PSI-7977 (Sp-4) y PSI-7976 (Rp-4)) ; PSI-353661 (descrito en el documento US 2010/0279973, ver compuesto 11); telaprevir (también conocido como VX-950, que se describe en el documento US 2010/0015090); boceprevir (descrito en el documento US 2006/0276405); BMS-790052 (revelado en US 2008/0050336, ver también US 2009/0041716); ITMN-191 (divulgado en US 2009/0269305 en el Ejemplo 62-1); ANA-598 (mostrado a continuación e identificado como compuesto 3i en F. Ruebasam et al. Biorg. Med. Chem. Lett. (2008) 18: 3616-3621; y TMC435 (anteriormente conocido como TMC435350).



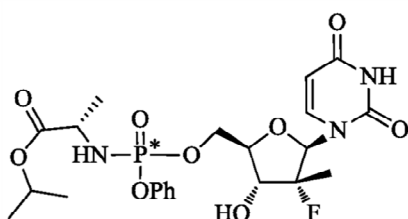
PSI-6130



RG7128

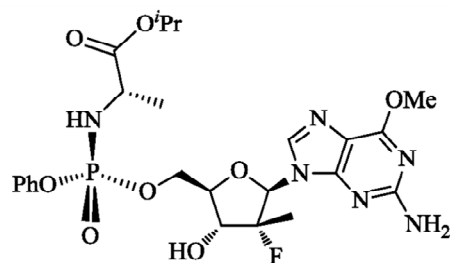


Compuesto A

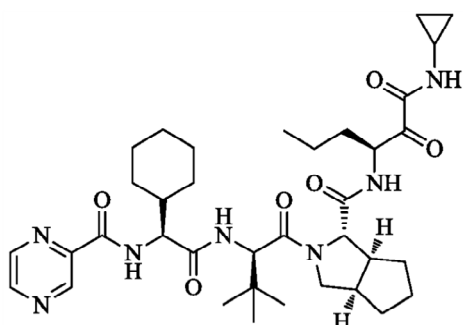


PSI-7977 (Sp-diastereómero)

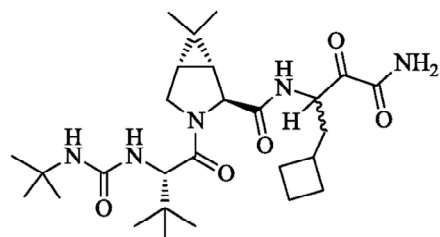
PSI-7976 (Rp-diastereómero)



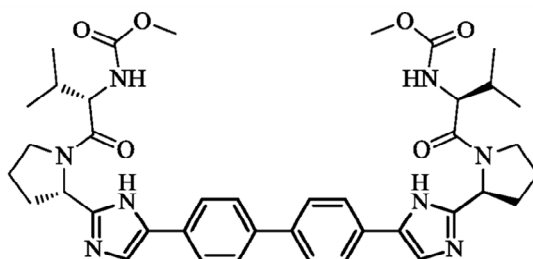
PSI-353661



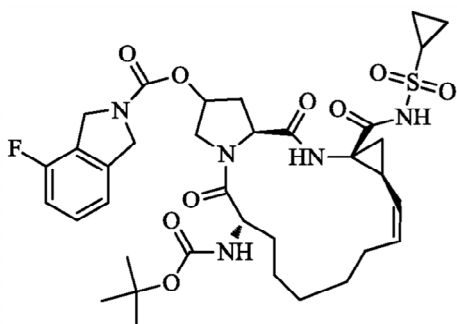
Telaprevir (VX-950)



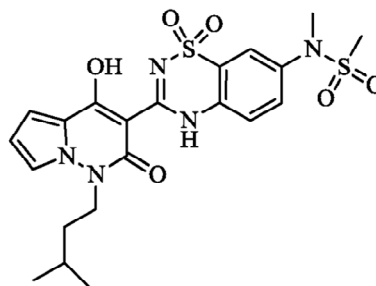
Boceprevir



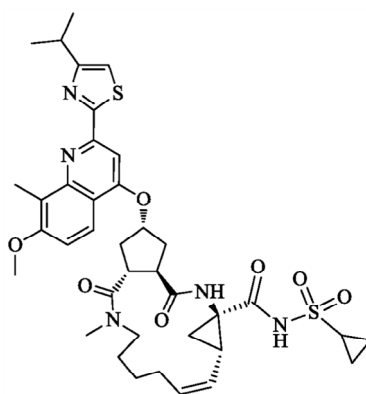
BMS-790052



ITMN-191



ANA-598



TMC435

[0119] Los agentes antivíricos pueden formularse de una manera conocida por un experto en la materia. Los

documentos de patente respectivos proporcionan una guía para las formulaciones respectivas. Las formas de dosificación preferidas de los agentes antivirales son aquellas aprobadas por la FDA. Sin embargo, no se limita, las formas de dosificación contempladas de los agentes antivirales se contemplan como sigue: RG7128 (500 mg, 1000 mg o 1500 mg); Compuesto A (5 mg a 1000 mg y valores intermedios); PSI-7977 (100 mg, 200 mg o 400 mg); Una forma de dosificación para VX-950 se describe en McHutchison et al. N. Engl. J. Med. (2009) 360 (18): 1827-1838; véase también el documento WO 2009/038663; Boceprevir (WO 2009/038663).

[0120] Los ejemplos adicionales de "otro agente antiviral" y las dosis contempladas se identifican en la siguiente tabla.

Nombre del fármaco	Categoría del fármaco	Empresa	Fase clínica	Dosis
RG7128	Inhibidor de polimerasa	Roche en colaboración con Pharmasset	Fase I	500 mg BID, 100 mg BID
RG7227	Inhibidor de proteasa	Roche en colaboración con Pharmasset	Fase I	100 mg TID, 200 mg TID
Telaprevir (VX-950)	Inhibidor de proteasa	Vertex	Fase II	N/A
VX-222	Inhibidor de polimerasa	Vertex	Fase II	N/A
BMS 790052	Inhibidor de NS5a	Bristol-Myers Squibb	Fase II	60 mg una vez al día o 600 mg dos veces al día
BMS 65032	Inhibidor de proteasa	Bristol-Myers Squibb	Fase II	60 mg una vez al día o 600 mg dos veces al día
BMS-824393	Inhibidor de NS5a	Bristol-Myers Squibb	Fase I	N/A
INX-189	HCV Inhibidor de polimerasa	Inhibitex	Fase I	de 3 mg a 100 mg, una vez al día
PSI-938	Inhibidor de polimerasa	Pharmasset	Fase I	300 mg una vez al día
PPI-461	Inhibidor de NS5a	Presidio Pharmaceuticals	Fase I	four single doses followed by a 5-day, once-a-day dose
IDX375	Inhibidor de polimerasa	Idenix	Fase I	25 mg once daily (QD), 50 mg QD, 100 mg QD, 200 mg QD, o 200 mg dos veces al día
ABT-072	Inhibidor de polimerasa	Abbott	Fase I	N/A
Clemizole	NS4B Inhibitor	Eiger BioPharmaceuticals	Fase I	N/A
MK-3281	Inhibidor de polimerasa	Merck	Fase I	N/A
PSI-7851	Inhibidor de polimerasa	Pharmasset	Fase I	50mg, 100mg, 200mg, o 400mg
ABT-450 HCV	Inhibidor de proteasa	Abbott/Enanta	Fase I	N/A
VX-813	Inhibidor de proteasa	Vertex	Fase I	N/A
PHX1766	Inhibidor de proteasa	Phenomix	Fase I	400mg BID o 800mg BID
ABT-333	Inhibidor de polimerasa	Abbott	Fase I	N/A
VX-916	HCV Inhibidor de polimerasa	Vertex	Fase I	N/A
RG7128	Inhibidor de polimerasa	Pharmasset/Genentech	Fase I	500 o 100mg BID
VX-500	HCV Inhibidor de proteasa	Vertex	Fase I	N/A
Filibuvir (PF-00868554)	HCV Inhibidor de polimerasa	Pfizer	Fase II	200,300, o 0500 mg BID (dos veces al día)
ACH-1625	Inhibidor de proteasa	Achillion	Fase II	200 o 600 mg
GS-9256	Inhibidor de proteasa	Gilead	Fase II	N/A

5	Nombre del fármaco	Categoría del fármaco	Empresa	Fase clínica	Dosis
	BI 201335	Inhibidor de proteasa	Boehringer Ingelheim Pharma	Fase II	240mg (una vez al día) o 240 mg (dos veces al día)
10	VX-222	Inhibidor de polimerasa	Vertex	Fase II	250, 500, o 750 mg dos veces al día; 1500 mg una vez al día
	RG7227 (Danoprevir)	Inhibidor de proteasa	InterMune/Genentech	Fase II	N/A
15	ANA598	Inhibidor de polimerasa	Anadys Pharmaceuticals	Fase II	Primer día 800 mg BID, seguido de 200 o 400 mg dos veces al día
	Vaniprevir (MK-7009)	Inhibidor de proteasa HCV	Merck	Fase II	300 o 600 mg dos veces al día; 300 o 600 mg una vez al día
20	A-832	Inhibidor de NS5a	ArrowTherapeutics	Fase II	N/A
	GS 9190	Inhibidor de polimerasa	Gilead	Fase II	N/A
	VX-759	Inhibidor de polimerasa	Vertex	Fase II	400 mg TID, 800 mg BID, o 800 mg TID
25	SCH900518 (Narlaprevir)	Inhibidor de proteasa	Schering/Merck	Fase II	N/A
	BI 207127	Inhibidor de polimerasa	Boehringer Ingelheim Pharma	Fase II	N/A
30	PSI-7977	Inhibidor de polimerasa	Pharmasset	Fase IIa	100, 200, o 400 mg una vez al día
	TMC435	Inhibidor de proteasa	Medivir/Tibotec	Fase IIa	N/A
	BMS 791325	Inhibidor de polimerasa	Bristol-Myers Squibb	Fase IIa	N/A
35	BMS 650032	Inhibidor de proteasa	Bristol-Myers Squibb	Fase IIa/b	N/A
	BMS 790052	Inhibidor de NS5a	Bristol-Myers Squibb	Fase IIb	N/A
40	Boceprevir (SCH 503034)	Inhibidor de proteasa	Schering	Fase III	800 mg tres veces al día
	Telaprevir (VX 950)	Inhibidor de proteasa	Vertex	Fase III	750 mg cada 8 horas; 1125 mg dosis cada 12 horas;
45	BMS-824393	Tipo desconocido	Bristol-Myers Squibb	Fase I	N/A
	SCY-635	Inhibidor de ciclofilina	SCYNEXIS	Fase I	hasta 900 mg/día
	ANA773	Agonista TLR	Anadys Pharmaceuticals	Fase I	800, 1200, 1600, o 200 mg un día sí un día no
50	CYT107	Inmunomodulador	Cytheris	Fase I	N/A
	CF102	Agonista A3AR	CAN-FITE	Fase I	N/A
	IMO-2125	Agonista TLR9	Idera Pharmaceuticals	Fase I	N/A
	Bavituximab (formerly Tarvacin)	Terapia anti-fosfolípido	Peregrine	Fase I	N/A
55	NOV-205	Inmunomodulador	Novelos Therapeutics	Fase I	N/A
	SD-101	Agonista TLR9	Dynavax	Fase Ib	N/A
	Miravirsén antes (SPC3649-LNA-antimiR™ - 122)	microARN	Santaris Pharma	Fase II	hasta 12 mg/kg
60	CTS-1027	Antiinflamatorio	Conatus	Fase II	N/A
	Disodio de oglufanida	Inmunomodulador	Implicit Bioscience	Fase II	N/A
65	Alinia (nitazoxanida)	Thiazolides	Romark	Fase II	500 mg dos veces al día

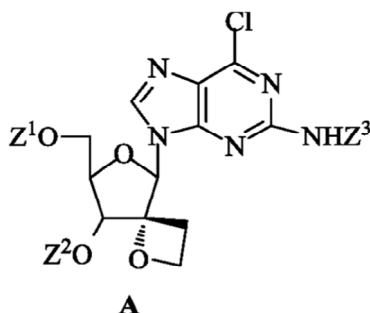
Nombre del fármaco	Categoría del fármaco	Empresa	Fase clínica	Dosis
SCV-07	Estimulador inmune de espectro ancho	SciClone	Fase II	N/A
MitoQ (mitoquinona)	Inhibidor de inflamación/fibrosis	Antipodean Pharmaceuticals	Fase II	N/A
Debio 025	Inhibidor de ciclofilina	Debio	Fase II	600 a 1000 mg/day
PF-03491390 (antes IDN-6556)	Inhibidor de pancaspasa	Pfizer Pharmaceuticals	Fase II	5 mg a 400 mg una vez al día (dado 1 a 3 veces al día)

[0121] Según la etiqueta aprobada por la FDA con fecha del 8 de octubre de 2010, la dosis recomendada de comprimidos de COPEGUS (ribavirina) depende del peso corporal y del genotipo del VHC a tratar, como se muestra en la siguiente tabla.

Genotipo HCV	Dosis PEGASYS*	Dosis COPEGUS	Duración
Genotipos 1, 4	180 mg	<75 kg = 1000 mg ≥75 kg = 1200 mg	48 semanas 48 semanas
Genotipos 2, 3	180 mg	800 mg	24 semanas
Genotipos 2 y 3 no mostraron una respuesta incrementada al tratamiento más allá de las 24 semanas.			
*Ver Inserto de envase PEGASYS para datos adicionales en dosis y administración PEGASYS			

[0122] La etiqueta COPEGUS además describe que la duración recomendada del tratamiento para pacientes sin tratamiento previo con ribavirina e interferón es de 24 a 48 semanas. La dosis diaria de COPEGUS es de 800 mg a 1200 mg administrada por vía oral en dos dosis divididas. La dosis debe ser individualizada para el paciente en función de las características basales de la enfermedad (p. ej., el genotipo), la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad del régimen.

[0123] Una realización de la presente invención se dirige a un compuesto o una sal del mismo representado por la fórmula **A**,



en donde cada uno de Z¹, Z² y Z³ es hidrógeno o un grupo protector (PG).

[0124] PG se selecciona entre -C(O)alquilo, -C(O)arilo, -C(O)O(C₁₋₆alquilo), -C(O)O(C₁₋₆alquilen)arilo, -C(O)Oarilo, -CH₂O-alquilo, -CH₂O-arilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo, y un grupo protector que contiene silicio. Un experto en la materia apreciará que Z¹ y Z² pueden ser iguales, mientras que Z³ es diferente o que Z¹ y Z² son parte del mismo radical, como en el caso de ~Si(C₁₋₆alquilo)₂OSi(C₁₋₆alquilo)₂~, que se derivaría de, por ejemplo, un 1,3-dihalo-1,1,3,3-tetra(C₁₋₆alquilo)disiloxano.

[0125] Alternativamente, PG se selecciona entre, benzoilo, acetilo, -C(O)OCH₂Ph, benzoilo sustituido con fenilo, tetrahidropiranilo, tritilo, DMT (4,4'-dimetoxitritilo), MMT (4-monometoxitritilo), trimetoxitritilo, grupo pixilo (9-fenilxanteno-9-ilo), tiopixilo (9-feniltioxanteno-9-ilo), 9-(p-metoxifenilo)xantina-9-ilo (MOX), *terc*-butildimetilsililo, *terc*-

butilo-fenilo y $\sim\text{Si}(\text{C}_{1-6}\text{alquilo})_2\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{alquilo})_2\text{OH}$, tal como, $\sim\text{Si}(\text{Pr})_2\text{OSi}(\text{Pr})_2\text{OH}$ o

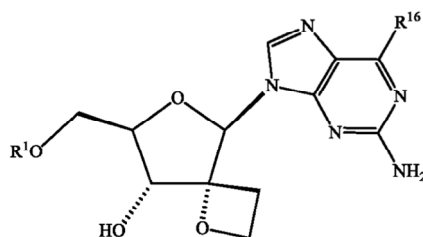
$\sim\text{Si}(\text{Pr})_2\text{OSi}(\text{Pr})_2\sim$.

[0126] En una realización, cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es hidrógeno.

[0127] En una realización, cada uno de Z^1 y Z^2 es hidrógeno y Z^3 es benzoílo.

[0128] En una realización, Z^1 y Z^2 se componen de $\sim\text{Si}(\text{Pr})_2\text{OSi}(\text{Pr})_2\sim$ y Z^3 es hidrógeno o benzoílo.

[0129] Una realización de la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto representado por fórmula **I-3-4'**

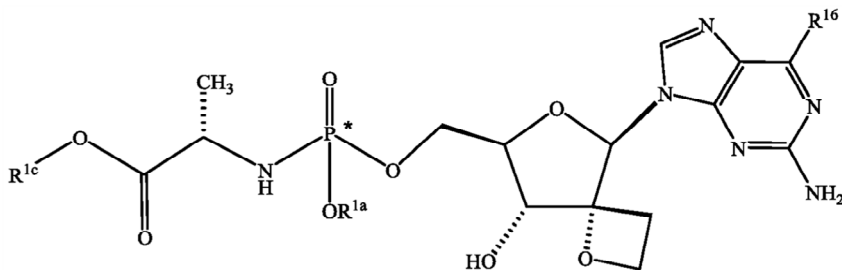


I-3-4'

en donde R^1 es como se define para el compuesto **I-3-4**

o

un compuesto representado por la fórmula **I-3-5'**,

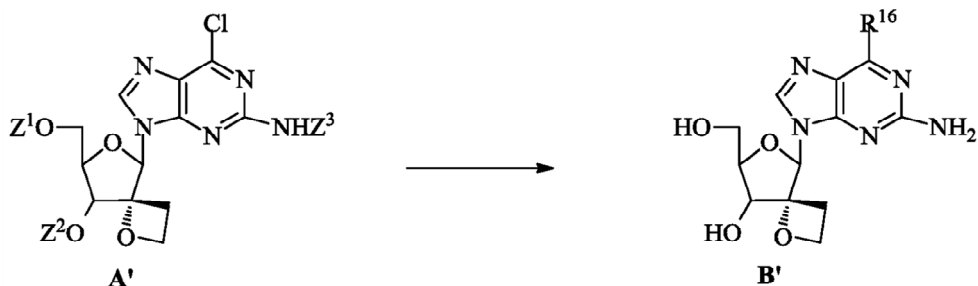


I-3-5'

en donde R^{1a} , R^{1c} son como se definen para el compuesto **I-3-5**

comprendiendo dicho proceso

reaccionar el compuesto **A'** con un nucleófilo y opcionalmente desproteger para obtener el compuesto **B'**



en el que el nucleófilo está compuesto por un radical seleccionado entre $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{alquilo})$, $-\text{OC}_{1-3}\text{alcarilo}$, $-\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{alquilo})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alquilo})$, y $-\text{cicloalquilamino}$, y en donde cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 son hidrógeno o un grupo protector (PG) y reaccionar **B'** con un reactivo apropiado para obtener **I-3-4'** o **I-3-5'**.

[0130] Las condiciones para convertir **B'** en **I-3-4'** son como se describen en este documento. Las condiciones para convertir **B'** en **I-3-5'** son como se describen en este documento, por ejemplo, como se describe a continuación.

[0131] En un primer aspecto de esta realización, el nucleófilo está compuesto por un C₁₋₆alcóxido. El C₁₋₆alcóxido se obtiene a partir de metanol, etanol, propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *i*-butanol, *s*-butanol, *t*-butanol, *n*-pentanol, isopentanol, neopentanol, *t*-pentanol y hexanol.

[0132] En un segundo aspecto de esta realización, el nucleófilo está compuesto por un -OC₁₋₃alcarilo. El -OC₁₋₃alcarilo se obtiene del alcohol de C₁₋₃alcarilo respectivo. Por ejemplo, -OCH₂Ph se obtiene de alcohol bencílico.

[0133] En un tercer aspecto de esta realización, el nucleófilo comprende un C₁₋₆alquiltiolato. El tiolato de C₁₋₆alquilo se obtiene a partir de metiltiol, etiltiol, propiltiol, *i*-propiltiol, *n*-butiltiol, *i*-butiltiol, *s*-butiltiol, *t*-butiltiol, *n*-pentiltiol, isopentiltiol, neopentiltiol, *t*-pentiltiol, y hexiltiol, y hexiltiol.

[0134] En un cuarto aspecto de esta realización, el nucleófilo comprende un -NH(C₁₋₆alquilo). El -NH(C₁₋₆alquilo) se obtiene a partir de metilamina, etilamina, propilamina, *i*-propilamina, *n*-butilamina, *i*-butilamina, *s*-butilamina, *t*-butilamina, *n*-pentilamina, isopentilamina, neopentilamina, *t*-pentilamina, y hexilamina.

[0135] En un quinto aspecto de esta realización, el nucleófilo comprende un cicloalquilamino. El cicloalquilamino se deriva de su cicloalquilamina respectiva.

[0136] En un sexto aspecto de esta realización, el nucleófilo comprende un C₃₋₆cicloalquilamino. El C₃₋₆cicloalquilamino se obtiene a partir de ciclopropilamina, 2-metilo-ciclopropilamina, ciclobutilamina, 2-metilciclobutilamina, ciclopentilamina, 2-metilciclopentilamina, ciclohexilamina, 2-metilciclohexilamina, etc.

[0137] En solución o en estado sólido, el nucleófilo, es decir, el C₁₋₆alcóxido (C₁₋₆alquiloO-), el C₁₋₃alquilóxido (-O(C₁₋₃alcarilo), el C₁₋₆alquiltiolato (C₁₋₆alquiloS-), la C₁₋₆alquilamida (C₁₋₆alquiloNH-), y la cicloalquilamida (cicloalquilo-NH-) (o la C₃₋₆cicloalquilamida CNHC₃₋₆cicloalquilo)), está asociada con una especie catiónica, M. M es generalmente un catión de metal alcalino, como Li⁺, Na⁺, K⁺, etc. o un tetraalquilamonio, como tetra-*n*-butilo-amonio (^tBu₄N⁺). Sin embargo, M puede ser otra especie catiónica siempre que la asociación con el nucleófilo permita la reacción con A.

[0138] En cada uno de los primeros seis aspectos de esta realización, el nucleófilo puede formarse previamente o prepararse in situ. Un nucleófilo preformado puede obtenerse comercialmente o prepararse mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia. El nucleófilo preformado así preparado puede aislarse opcionalmente como un sólido o usarse directamente en la reacción de la novena realización. Un nucleófilo preparado in situ puede ocurrir en presencia o ausencia del compuesto A. En el caso de un nucleófilo preformado o un nucleófilo preparado in situ, el disolvente utilizado depende de las condiciones de la reacción. En ciertos aspectos, un disolvente adecuado es un disolvente aprótico polar. Los ejemplos de disolventes apróticos polares incluyen, pero no se limitan a, DMSO, HMPA, DMF, THF, 2-metilo-THF, dioxano, ciclopentilmetiléter, *t*-butilmetiléter, etc. En otros aspectos, el nucleófilo se obtiene directamente del disolvente. Por ejemplo, el disolvente para el disolvente para el primer aspecto de la novena realización podría ser un alcohol C₁₋₆ (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), en el que el C₁₋₆alcóxido se puede obtener de acuerdo con los procedimientos convencionales. Los disolventes para el segundo y tercer aspecto de esta realización incluyen un disolvente aprótico polar, así como un disolvente alcohólico. El disolvente para el cuarto aspecto de esta realización podría ser una alquilamina C₁₋₆ (p. ej., metilamina, etilamina, etc.), en la que la C₁₋₆alquilamida se obtiene al agregar una base que tiene suficiente basicidad para obtener el nucleófilo deseado. Del mismo modo, el solvente para el quinto y sexto aspecto de esta realización podría ser una cicloalquilamina o una cicloalquilamina C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilamina, ciclobutilamina, etc.), en la cual la cicloalquilamida o la cicloalquilamina C₃₋₆ se obtiene agregando una base que tenga basicidad suficiente para obtener el nucleófilo deseado. El paso de desprotección opcional se realiza por medios convencionales.

[0139] Un séptimo aspecto de esta realización se refiere a un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula **I-3-5'**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **A'** con un nucleófilo para obtener el compuesto **B'**, en donde el nucleófilo está compuesto por un un radical seleccionado entre un -O(C₁₋₆alquilo), un alquilo-OC₁₋₃, un -NH(C₁₋₆alquilo) y un C₃₋₆cicloalquilamino, y en donde para el compuesto **I-3-5'**, R^{1a} y R^{1c} son como se ha definido, y R^{1b} es un -O(C₁₋₆alquilo), un alquilo-OC₁₋₃, un -NH(C₁₋₆alquilo) y un C₃₋₆cicloalquilamino.

[0140] Un octavo aspecto de esta realización está dirigido a un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula **I-3-5'**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **A'** con un nucleófilo para obtener el compuesto **B'**, en donde el nucleófilo está compuesto por un el radical seleccionado entre un -O(C₁₋₆alquilo) y un alquilo-OC₁₋₃, y en donde para el compuesto **I-3-5'**, R^{1a} son R^{1c} son como se definen, y R^{1b} es un -O(C₁₋₆alquilo) o un -OC₁₋₃alcarilo.

[0141] Un noveno aspecto de esta realización se refiere a un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula **I-3-5'**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **A'** con un nucleófilo para obtener el compuesto **B'**, en donde el nucleófilo está compuesto por un -O(C₁₋₆alquilo), y en donde para el compuesto **I-3-5'**, R^{1a} y R^{1c} son

como se definen, y R^{16} es un $-O(C_{1-6}\text{alquilo})$.

[0142] Un décimo aspecto de esta realización se dirige a un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula **I-3-5'**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **A'** con un nucleófilo para obtener el compuesto **B'**, en donde el nucleófilo está compuesto por un $-OC_{1-3}\text{alcarilo}$, y en donde para el compuesto **I-3-5'**, R^{1a} y R^{1c} son como se definen, y R^{16} es un $-OC_{1-3}\text{alcarilo}$.

[0143] En un undécimo aspecto de esta realización, PG se selecciona de entre $-C(O)\text{alquilo}$, $-C(O)\text{arilo}$, $-C(O)O(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-C(O)O(C_{1-6}\text{alquilen})\text{arilo}$, $-C(O)\text{oarilo}$, $-CH_2O\text{-alquilo}$, $-CH_2O\text{-arilo}$, $-SO_2\text{-alquilo}$, $-SO_2\text{-arilo}$, y un grupo protector que contiene silicio. Un experto en la materia apreciará que Z^1 y Z^2 pueden ser iguales, mientras que Z^3 es diferente o que Z^1 y Z^2 son parte del mismo radical, como en el caso de $\sim Si(C_{1-6}\text{alquilo})_2OSi(C_{1-6}\text{alquilo})_2\sim$, que se derivaría de, por ejemplo, un 1,3-dihalo-1,1,3,3-tetra($C_{1-6}\text{alquilo}$)disiloxano.

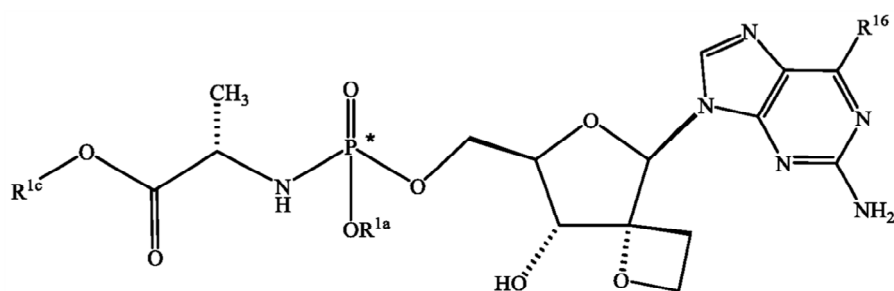
[0144] En un duodécimo aspecto de esta realización, PG se selecciona entre, benzoílo, acetilo, $-C(O)OCH_2Ph$, benzoilo sustituido con fenilo, tetrahidropiranilo, tritilo, DMT (4,4'-dimetoxitritilo), MMT (4-monometoxitritilo), trimetoxitritilo, group pixilo (9-fenilxanteno-9-ilo), tiopixilo (9-feniltioxanteno-9-ilo), 9-(p-metoxifenilo)xantina-9-ilo (MOX), *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo y $\sim Si(C_{1-6}\text{alquilo})_2OSi(C_{1-6}\text{alquilo})_2OH$, tales como, $-Si(Pr)_2OSi(Pr)_2OH$ o $\sim Si(Pr)_2OSi(Pr)_2\sim$.

[0145] En un decimotercer aspecto de esta realización, cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es hidrógeno.

[0146] En un decimocuarto aspecto de esta realización, cada uno de Z^1 y Z^2 es hidrógeno y Z^3 es benzoílo.

[0147] En un aspecto decimoquinto de esta realización, Z^1 y Z^2 se componen de $\sim Si(Pr)_2OSi(Pr)_2\sim$ y Z^3 es hidrógeno o benzoílo.

[0148] Una realización adicional se dirige a un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula **I-3-5''**,



I-3-5''

en donde

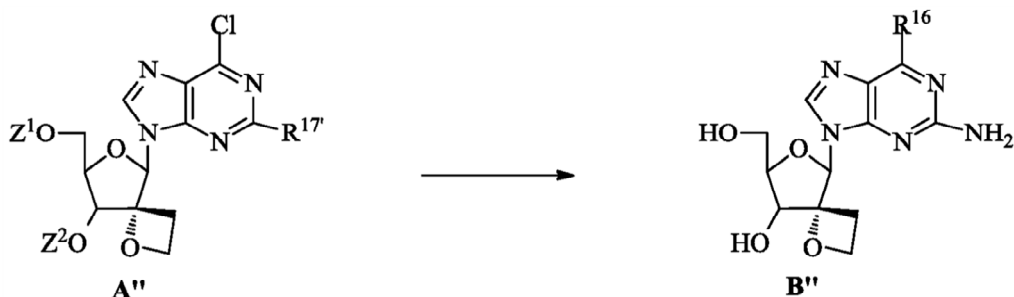
R^{1a} es fenilo o naftilo;

R^{1c} es hidrógeno, $C_{1-6}\text{alquilo}$, $C_{3-6}\text{cicloalquilo}$, o $C_{1-3}\text{alcarilo}$; y

R^{16} es $-O(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-OC_{1-3}\text{alcarilo}$, $-S(C_{1-6}\text{alquilo})$, $-NH(C_{1-6}\text{alquilo})$, o $-cicloalquilamino$;

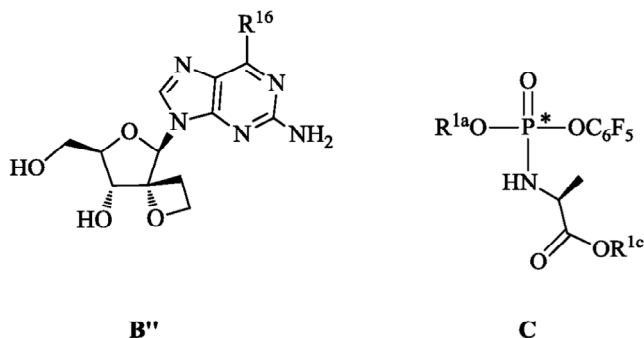
comprendiendo dicho proceso:

reaccionar el compuesto **A''** con un nucleófilo y opcionalmente desproteger para obtener el compuesto **B''**,



en donde

R^{17} es $-NHZ^3$, en donde cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es hidrógeno o un grupo protector (PG); el nucleófilo comprende un radical seleccionado entre, $-O(C_{1-6}alquilo)$, $-C_{1-3}alcarilo$, $-S(C_{1-6}alquilo)$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$ y $-cicloalquilamino$; y reaccionar **B''** con un fosforamidato representado por la fórmula C para obtener **I-3-5''**



en el que el fosforamidato comprende una mezcla de los diastereoisómeros SP y RP.

[0149] La etapa de desprotección opcional se realiza por medios convencionales.

[0150] En un primer aspecto de esta realización adicional, R^{16} es $-O(C_{1-6}alquilo)$, $-OC_{1-3}alcarilo$, $-S(C_{1-6}alquilo)$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$, o $-NHC_{3-6}cicloalquilo$.

[0151] En un segundo aspecto de esta realización adicional, R^{16} es $-O(C_{1-6}alquilo)$,

[0152] En un tercer aspecto de esta realización adicional, R^{16} es $-OC_{1-3}alcarilo$.

[0153] En un cuarto aspecto de esta realización adicional, R^{16} es $-S(C_{1-6}alquilo)$.

[0154] En un quinto aspecto de esta realización adicional, R^{16} es $-NH(C_{1-6}alquilo)$.

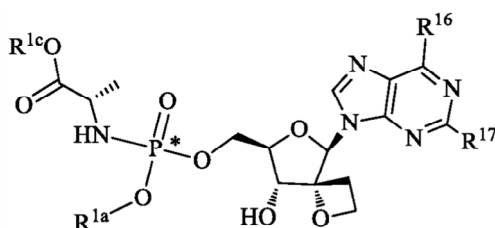
[0155] En un sexto aspecto de esta realización adicional, R^{16} es $-NHC_{3-6}cicloalquilo$.

[0156] En un séptimo aspecto de esta realización adicional, la relación molar del diastereómero SP al diastereómero RP de aproximadamente 2 a aproximadamente 99,99 y todos los valores intermedios, incluidos 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 99,9 y 99,99.

[0157] En un octavo aspecto de esta realización adicional, la relación molar del diastereoisómero RP al diastereómero SP de aproximadamente 2 a aproximadamente 99,99 y todos los valores intermedios, incluidos 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 99,9 y 99,99.

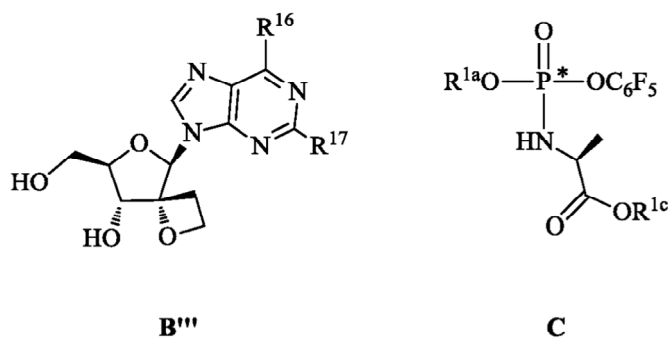
[0158] En un noveno aspecto de esta realización adicional, los significados del grupo protector para **A''** son los descritos para **A**.

[0159] Otra realización se refiere a un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula **I-3-5'''**



I-3-5'''

en donde R^{1a} es fenilo o naftilo; R^{1c} es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, o C_{1-3} alcarilo; R^{16} es $-O(C_{1-6}$ alquilo), $-OC_{1-3}$ alcarilo, $-S(C_{1-6}$ alquilo), $-NH(C_{1-6}$ alquilo), o $-cicloalquilamino$; y R^{17} es $-H$ o $-NH_2$ comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula **B** con un fosforamidato representado por la fórmula C para obtener **I-3-5**"



en el que el fosforamidato comprende una mezcla de los diastereoisómeros SP y RP.

[0160] En un primer aspecto de esta realización, R^{16} es $-O(C_{1-6}$ alquilo), $-OC_{1-3}$ alcarilo, $-S(C_{1-6}$ alquilo), $-NH(C_{1-6}$ alquilo), o $-NHC_{3-6}$ cicloalquilo y R^{17} es H o NH_2 .

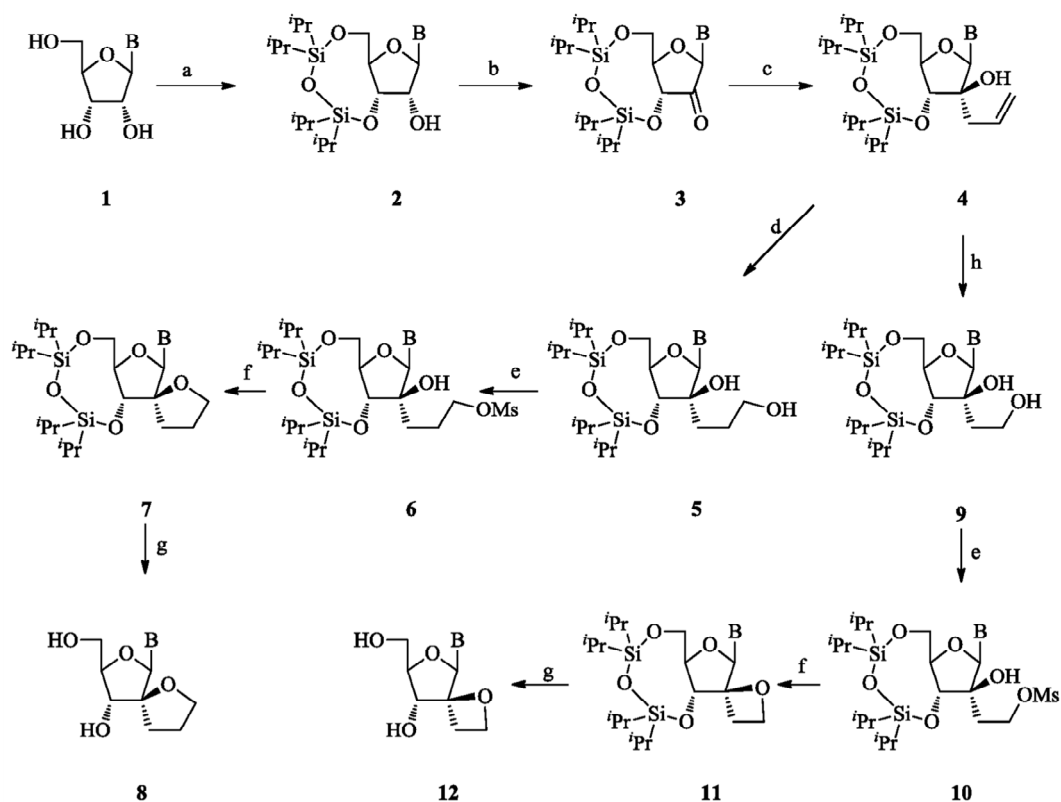
[0161] En un segundo aspecto de esta realización, la relación molar del diastereoisómero SP al diastereómero RP varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 99,99 y todos los valores intermedios, incluidos 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 99,9 y 99,99.

[0162] En un tercer aspecto de esta realización, la relación molar del diastereómero RP al diastereómero SP varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 99,99 y todos los valores intermedios, incluidos 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, 99,9 y 99,99.

Preparación

[0163] Los esquemas 1-2 proporcionan procedimientos generales para preparar 2'-espiro-ara y 2'-espiro-ribo-nucleósidos.

Esquema 1. Síntesis general de 2'-Espiro-ara-nucleósidos

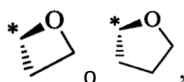


Reactivos y condiciones: a) TIPSCl/Pir.; b) $\text{CrO}_3/\text{AcO}_2$; c) AliloMgX (X = Cl o Br); d) $\text{BH}_3/\text{H}/\text{O}_2$; e) MsCl/Pir; f) NaH; g) NH_4F ; h) 1. O_3 , 2. NaBH_4 .

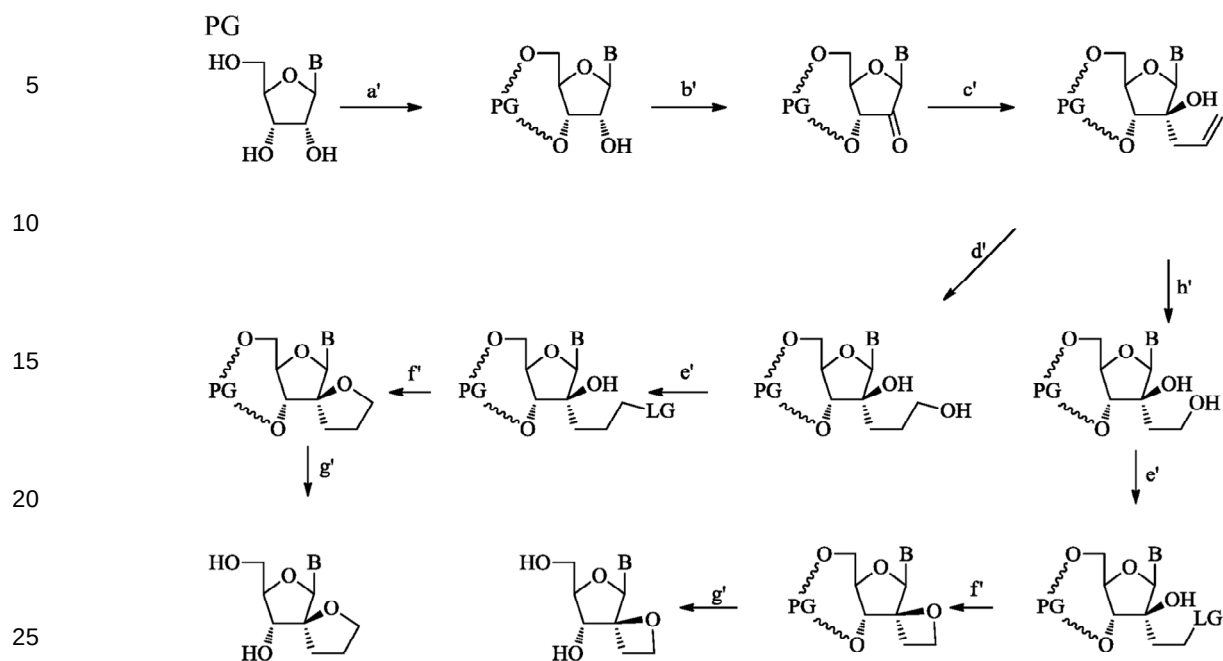
[0164] Los reactivos divulgados están destinados a ser solo ejemplares y no deben limitarse al alcance de las realizaciones descritas a continuación.

[0165] En este documento se describe un proceso para preparar un compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuterio representado por la fórmula I, por cualquiera de los procesos descritos en este documento. En este documento también se describe un proceso para preparar un compuesto o su estereoisómero o su sal o su

deuterio en el que Z es

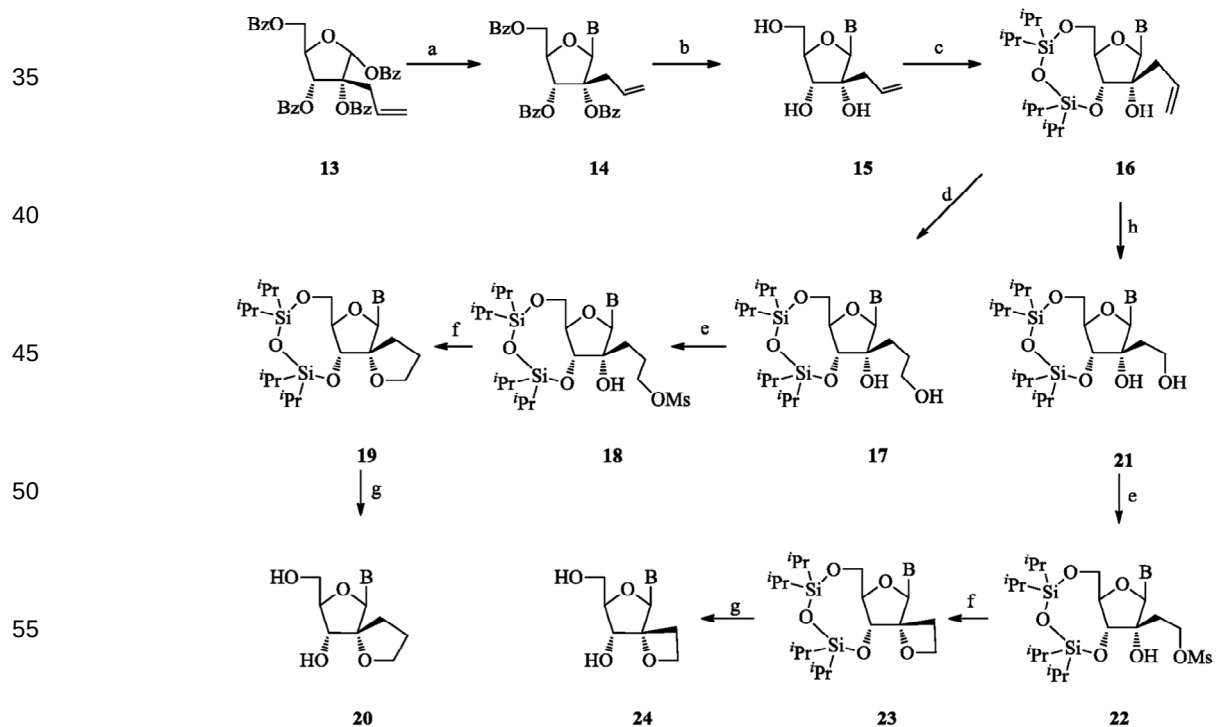


comprendiendo dicho proceso cualquiera de los siguientes pasos de reacción a'-h'



en donde B se define anteriormente, PG es un grupo protector y LG es un grupo saliente.

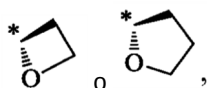
Esquema 2. Síntesis general de 2'-Espiro-ribo-nucleósidos



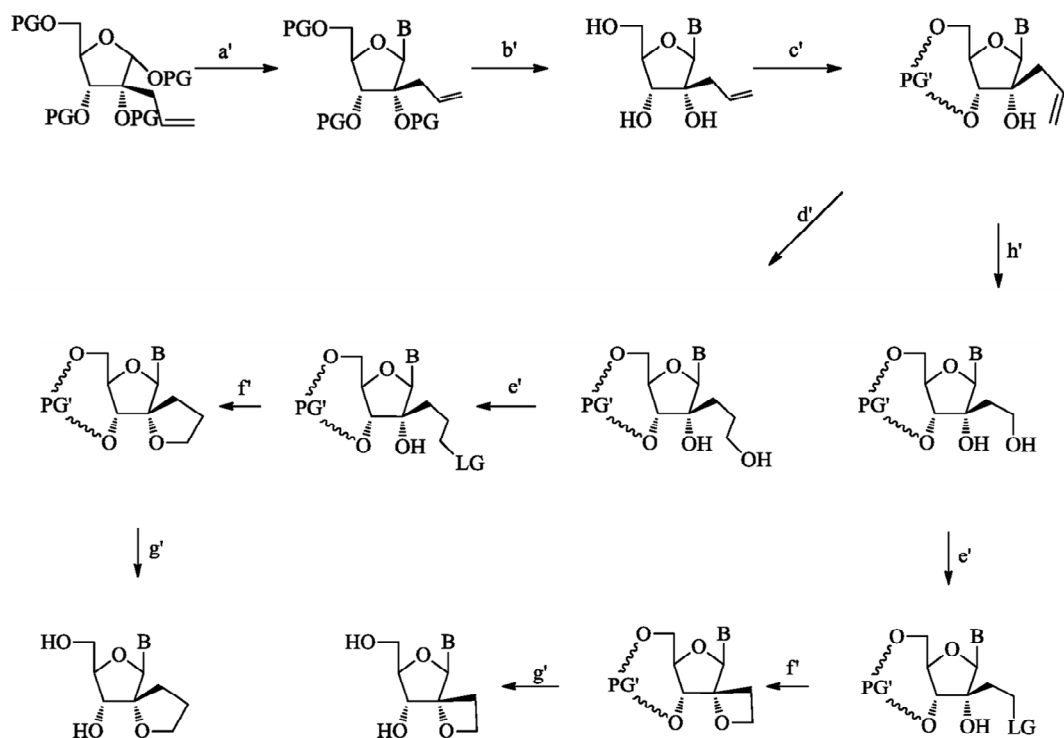
Reactivos y condiciones: a) Base sililada/TMSOT o Sn Cl_4 o base/TMSOTf/DBU; b) NH_3/MeOH ; c) TIPSCl/pir.; d) $\text{BH}_3/\text{H}_2\text{O}_2$; e) $\text{MsCl}/\text{Pir.}$; f) NaH ; g) NH_4F ; h) 1. OsO_4/NMO , 2. NaIO_4 , 3. NaBH_4 .

[0167] En el presente documento también se describe un proceso para preparar un compuesto o su estereoisómero

o su sal del mismo representado por la fórmula I, en donde $\textcircled{Z}$ es



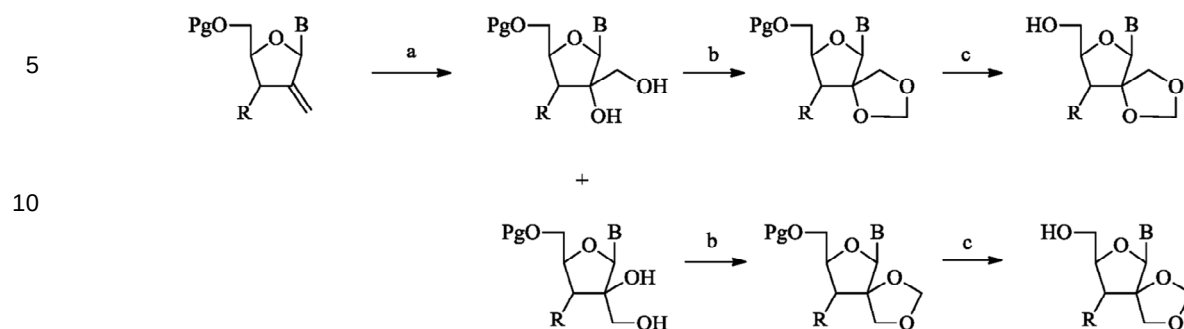
comprendiendo dicho proceso cualquiera de los siguientes pasos de reacción a'-h'



en donde B es como se definió anteriormente, PG y PG' son independientes entre sí de grupos salientes, y LG es un grupo saliente.

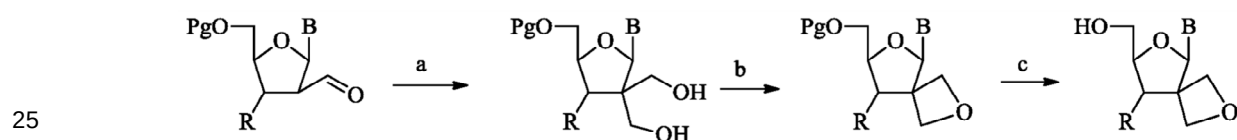
[0168] El esquema 3-6 proporciona procedimientos generales para preparar compuestos adicionales de fórmula I. En estos esquemas, Pg, representa un grupo protector, que se define en el presente documento. R es un sustituyente que proporciona o está definido por el sustituyente "Y" como se define aquí. Como se describió anteriormente, los ejemplos de grupos protectores se definen aquí y se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed. TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999. Un experto ordinario apreciará las condiciones disponibles para proteger y desproteger un intermedio sintético dado. Adicionalmente, se contempla que un experto en la materia emplee procedimientos conocidos para los pasos de desoxigenación descritos a continuación.

Esquema 3. Procedimiento general para la preparación de nucleósidos 2'-espiro-(1,3-dioxolano-5-ilo)



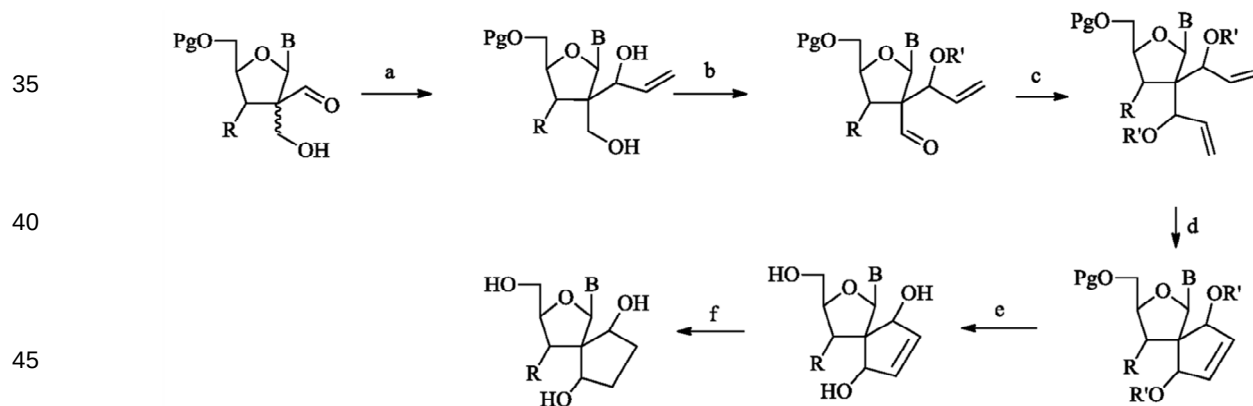
Esquema 3: Reactivos: a) OsO_4/NMO ; b) $\text{HCHO}/\text{ácido}$; c) desprotección

Esquema 4. Procedimiento general para la preparación de nucleósidos 2'-espiro-(oxetano-3-ilo)



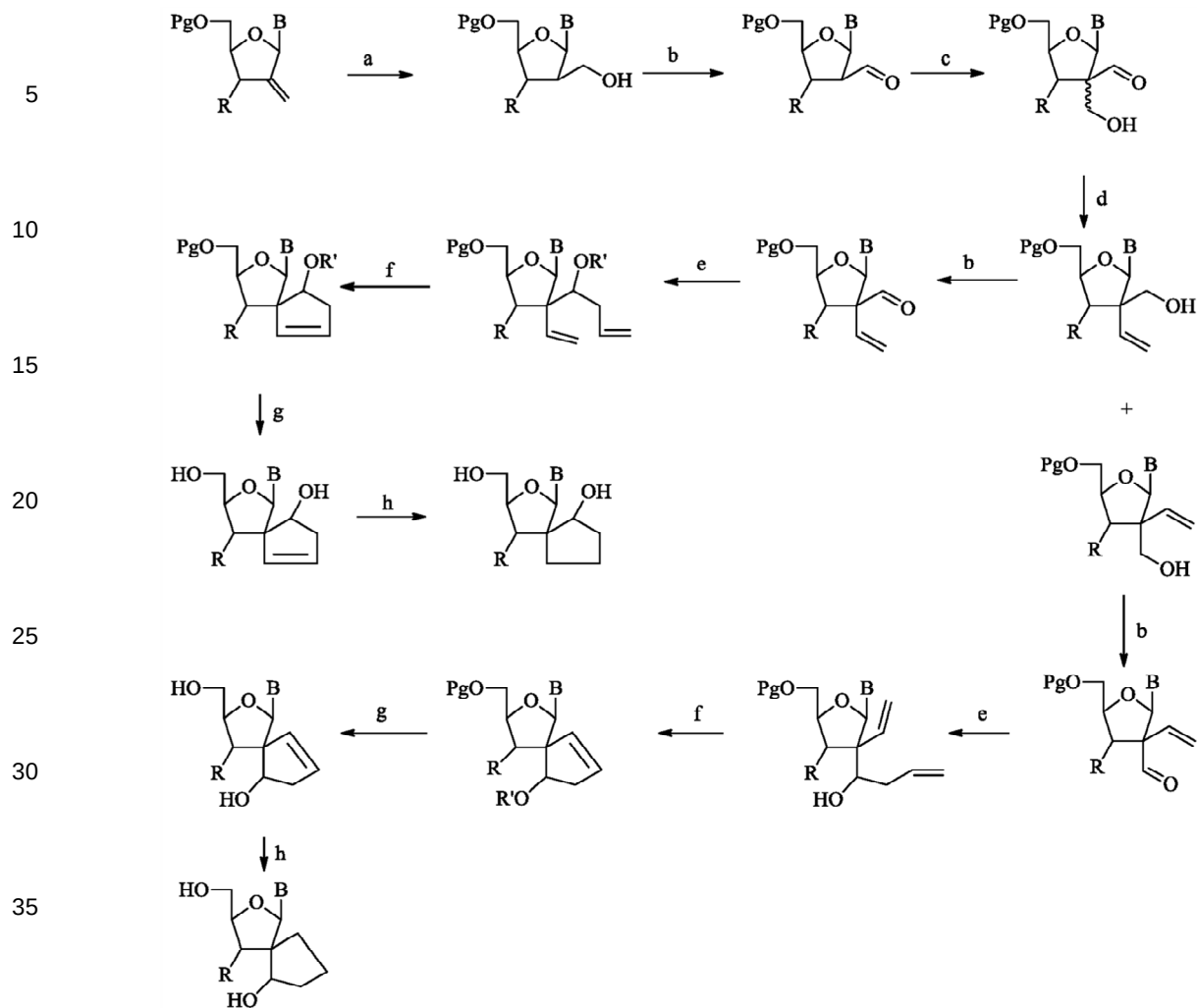
Esquema 4: Reactivos: a) 1. HCHO/NaOH , 2. NaBH_4 ; b) Reactivos Mitsunobu; c) desprotección

Esquema 5. Procedimiento general para la preparación de nucleósidos 2'-espiro-(ciclopentano disustituido) y 2'-espiro-(ciclopentano disustituido)



Esquema 5. Reactivos: a) viniloMgBr, b) 1. O-protección selectiva, 2. CrO_3 ; c) 1. viniloMgBr, 2. O-protección selectiva; d) Cierre de anillo de Grubb; e) desprotección; Pd/H_2 . Grupo de hidroxilo en el anillo espiro puede ser eliminado mediante el método de desoxigenación general.

Esquema 6. Procedimiento general para la preparación de nucleósidos 2'-espiro-(ciclopentano monosustituido) y 2'-espiro-(ciclopentano monosustituido)



Esquema 6. Reactivos: a) 1. BH_3 , 2. $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$; b) CrO_3 ; c) HCHO/NaOH ; d) $\text{CH}_2=\text{PPh}_3$; e) aliloMgBr; f) Cierre de anillo de Grubb; g) desprotección; g) Pd/H_2 . Grupo de hidroxilo en el anillo espiro puede ser eliminado mediante métodos de desoxigenación general.

Ver, por ejemplo, Kim C. M. F. Tjen, et al Chem. Commun., 2000, 699-700.

[0169] Un experto en la técnica apreciará que son posibles otros métodos para preparar un compuesto de fórmula I.

[0170] Los procedimientos para introducir sustituyentes en las posiciones 1' o 4' se describen en el documento WO 2009/132135, así como US 2009/0318380.

[0171] Los procedimientos para preparar nucleósidos y nucleótidos se describen en las patentes de EE.UU. Números 3.798.209, 4.138.547, 4.458.016, 7.285.659 y 7.285.660.

[0172] Los procedimientos para preparar nucleósidos y nucleótidos se describen en cualquiera de los documentos WO 2010/075517, WO 2010/075549 y WO 2010/075554.

[0173] Los procedimientos para preparar nucleósidos y nucleótidos se describen en cualquiera de los documentos WO 2010/002877 y WO 2009/132135.

[0174] Los procedimientos para preparar nucleósidos y nucleótidos se describen en cualquiera de los documentos WO 2010/036407, WO 2009/132135 y WO 2009/132123.

[0175] Los procedimientos para preparar nucleósidos y nucleótidos se describen en el documento WO 2009/132123.

[0176] Los procedimientos para preparar nucleósidos y nucleótidos se describen en el documento WO 2010/036407.

[0177] Los procedimientos para preparar nucleósidos y nucleótidos se describen en el documento WO 2010/093608.

5 [0178] Los procedimientos para preparar deuteridos son conocidos por un experto en la materia y se puede hacer referencia al documento US 2010/0279973 y los procedimientos descritos en el mismo.

10 [0179] Los procedimientos para preparar el compuesto **1-3-5** se describen en el presente documento. Los procedimientos adicionales para preparar y aislar el compuesto **C** se describen en el documento US 13/076.552 (US 2011/0251152), presentado el 31 de marzo de 2011 y el documento US 13/076,842 (US 2011/0245484), presentada el 31 de marzo de 2011.

Ejemplos

15 [0180] Sin limitación a modo de ejemplo, los siguientes ejemplos sirven para facilitar una mejor comprensión de la divulgación.

20 [0181] En los ejemplos que siguen, se han usado ciertas abreviaturas. La siguiente tabla proporciona un número seleccionado de abreviaturas. Se cree que un experto en la materia sabría o sería capaz de deducir fácilmente el significado de cualquier abreviatura no identificada específicamente aquí.

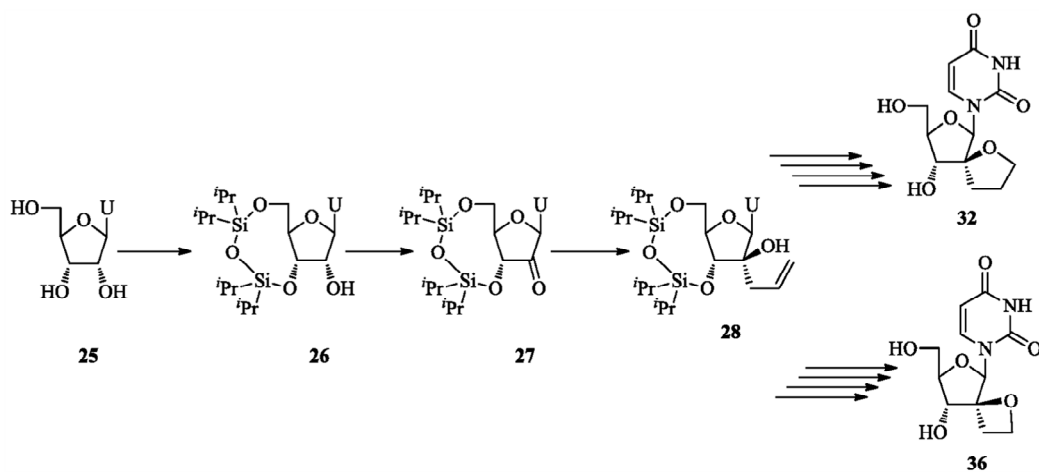
Abreviatura	Sentido
TMSCI	Cloruro de trimetilsililo
TIPSCI	1,3 dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano
EtOAc	Acetato de etilo
Pyr	Piridina
Ac ₂ O	Anhídrido acético
THF	Tetrahidrofurano
DCM	(α CH ₂ Cl ₂) Diclorometano
MsCl	Mesilcloruro
HMDS	Hexametildisiloxano
MeCN	Acetonitrilo
NMO	N-Metilmorfolina-N-óxido
p-TsOH	ácido para-tolueno-sulfónico
MOPS	ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico
HCHO	formaldehído
NaHMDS	Sodio bis(trimetilsililo)amida
NMI	N-metilimidazol
DTP	1,3-dimetilo-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona

I. Preparación de análogos 2'-Spiro-ara-uracilo y 2'-Espiro-ribo-uracilo

A. Preparación 2'-espiro-ara-uridinas

50 [0182] El siguiente esquema describe una posible ruta sintética para la preparación de los análogos de 2'-espiro-ara-uracilo, **32** y **36**. Un intermedio sintético común a los compuestos **32** y **36** es el compuesto **28**, que se obtiene al proteger la uridina **25** con 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano (TIPSCI) seguido de oxidación del carbono 2' para formar el compuesto **27**. El compuesto **28** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **27** con un reactivo apropiado que contiene alilo.

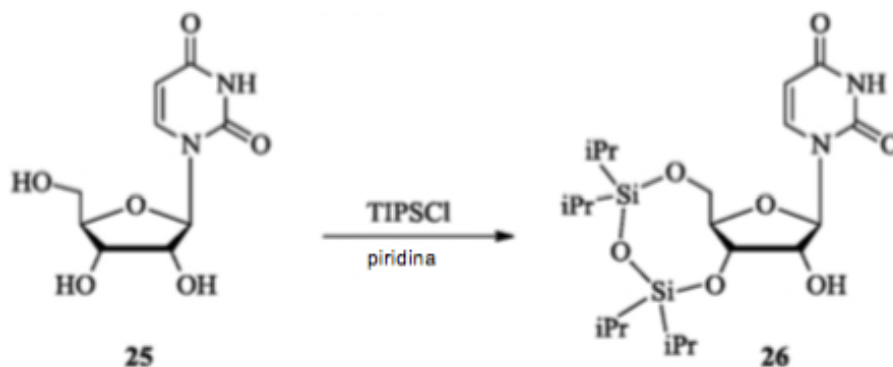
55



Ejemplo de referencia 1. Preparación de 1-((6aR, 8R, 9S, 9aR)-9-alilo-9-hidroxi-2,2,4,4-tetraisopropiltetrahidro-6H-furo[3,2-f][1, 3,5,2,4]trioxadisilocina-8-ilo)pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona, **28**.

Paso 1. Preparación del compuesto 26.

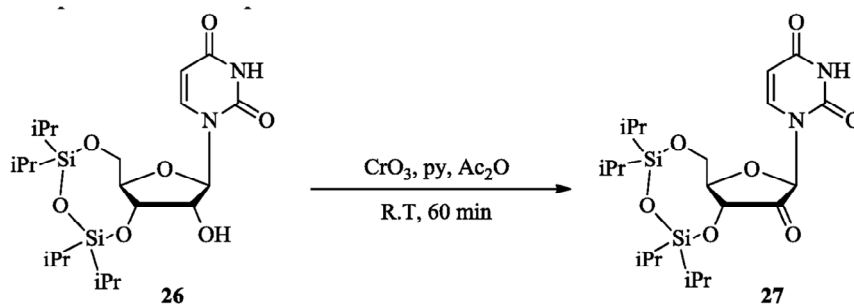
[0183]



[0184] A una solución del compuesto **25** (20,0 g, 82,58 mmol) en piridina anhidra (150 ml) se le añadió 1,3 dicloro 1,1,3,3 tetraisopropildisiloxano (TIPSCl, 27,35 g, 86,71 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con H₂O y el disolvente se evaporó para dar un producto bruto **26** que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): = 10,11 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,07-4,38 (m, 4H), 3,96-4,00 (m, 2H), 0,91-1,21 (m, 28H).

Paso 2. Preparación del compuesto 27

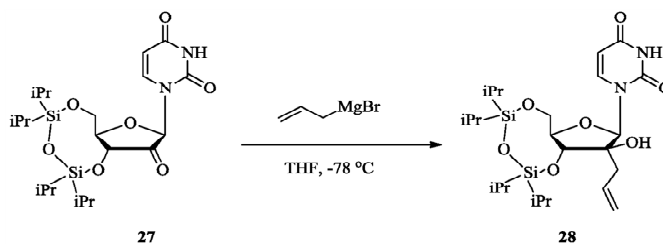
[0185]



[0186] A una solución agitada de CrO_3 (13,0 g, 130,0 mmol), piridina anhidra (22 mL) y Ac_2O (13 mL) se agregó una solución del compuesto **26** (20,0 g, 41,28 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL). La mezcla se agitó durante 60 min. La solución se filtró a través de una columna corta de gel de sílice. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: EtOAc = 2:1) para dar el compuesto **27** (9,0 g, 45%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): = 8,63 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,72-5,74 (m, 1H), 5,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,09-4,17 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 1H), 1,00-1,21 (m, 28H).

Paso 3. Preparación del compuesto 28.

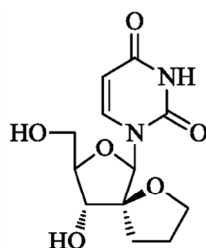
[0187]



[0188] A una solución del compuesto **27** (5,0 g, 10,32 mmol) en THF (200 ml) se le agregó una solución de bromuro de alilmagnesio (20,63 ml, 20,63 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura. durante 2 h. Luego la temperatura se elevó a -10°C y la reacción se detuvo con H_2O . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y la solución orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 3:1) para dar el compuesto **28** (4,0 g, 74%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): = 8,82 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,04-5,6,14 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,28-5,37 (m, 2H), 4,24 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,97-4,01 (m, 1H), 3,78-3,80 (m, 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,48-2,53 (m, 1H), 2,44 (s, 1H), 1,04-1,09 (m, 28H).

Ejemplo de referencia 2. Preparación de 1-((5S, 6R, 8R, 9R)-9-hidroxi-8-(hidroximetilo)-1,7-dioxaspiro[4.4]nonano-6-ilo)pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona, **32** (2'-espiro-THF-ara-uracilo)

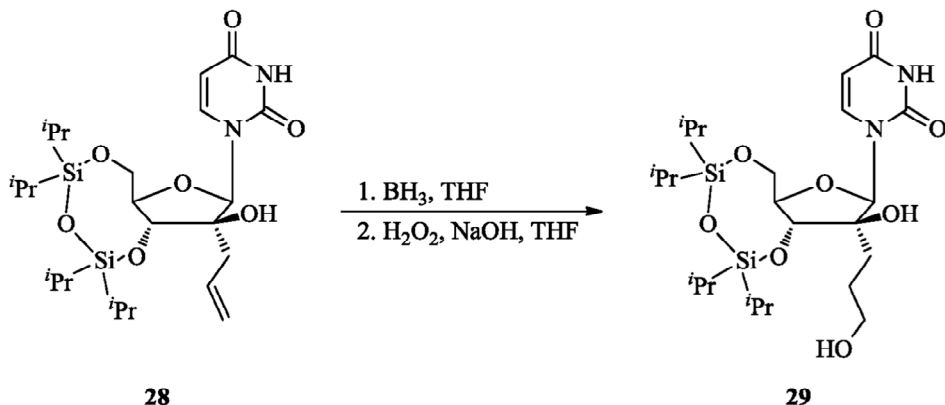
[0189]



32

Paso 1. Preparación del compuesto 29.

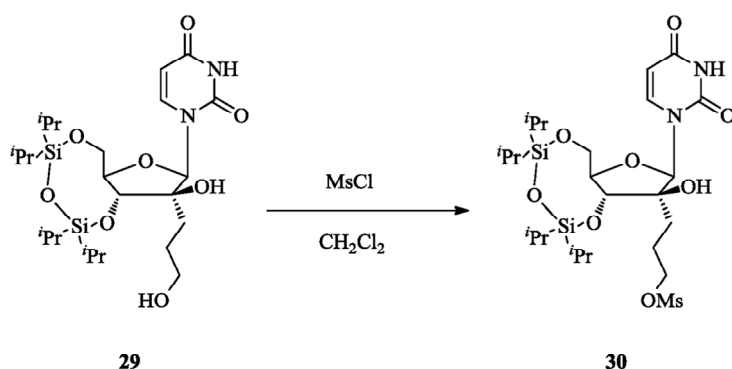
[0190]



[0191] A una solución de compuesto **28** (2,0 g, 3,80 mmol) en THF (200 ml) se le añadió BH_3 (0,57 ml, 5,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente NaOH acuoso 2 M (3,8 ml, 7,6 mmol) y H_2O_2 acuoso al 30% (1,72 ml, 15,21 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y luego se vertió en una mezcla de éter dietílico (150 ml) y H_2O (150 ml). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (50 ml) y la solución orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 X 40 ml) y H_2O (2 X 40 ml), sucesivamente. La solución se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 1:1) para dar el compuesto **29**. (1,1 g, 53%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 10,39 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,14-4,17 (m, 2H), 3,96-3,99 (m, 2H), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,47-3,52 (m, 1H), 2,02-2,17 (m, 2H), 1,97-2,00 (m, 1H), 1,89-1,90 (m, 1H), 0,99-1,11 (m, 28H).

Paso 2. Preparación del compuesto 30.

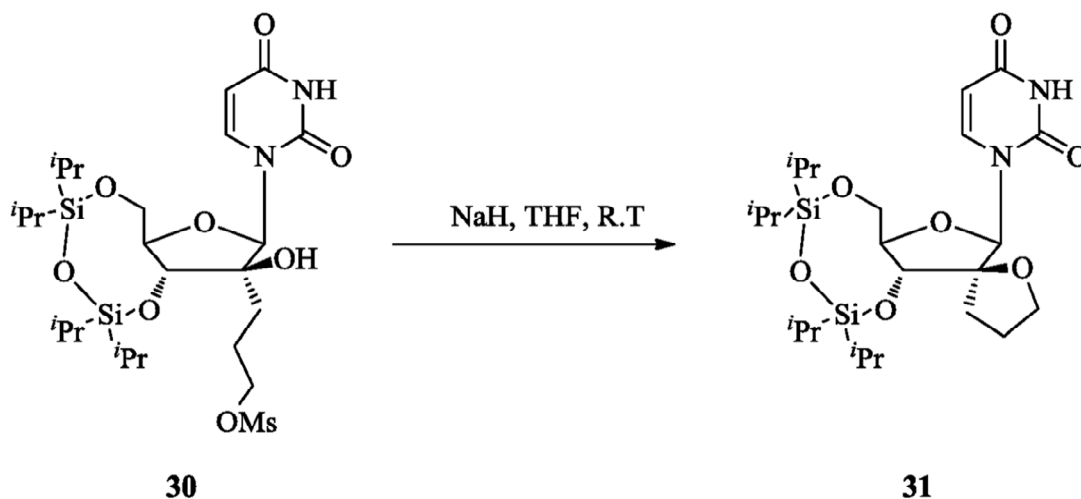
[0192]



[0193] Se añadió una solución de MsCl (0,28 g, 2,42 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1,0 ml) a una solución de nucleósido **29** (1,1 g, 2,02 mmol) en piridina anhidra (2,0 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 12 horas a temperatura ambiente, se añadió metanol (0,1 ml) y la mezcla resultante se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno anhidro (2 X 5 ml) y luego se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml). La solución se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 X 25 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml). La solución orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 2:1) para dar el compuesto **30** (0,94 g, 74,6%).

Paso 3. Preparación del compuesto 31.

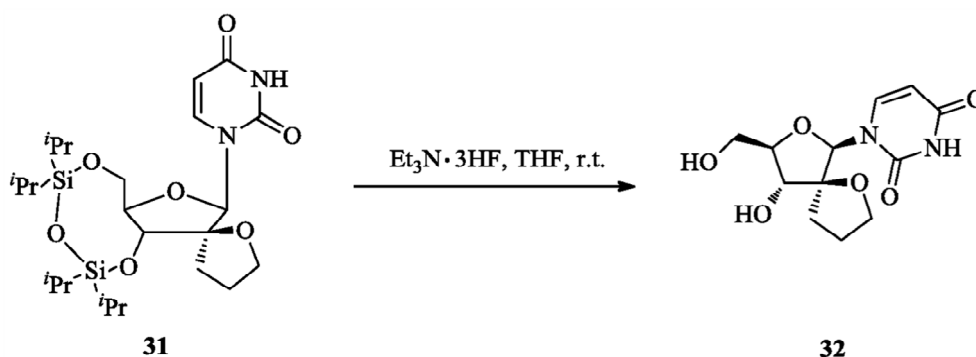
[0194]



[0195] A una suspensión agitada de NaH (108,8 mg, 4,53 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió una solución del compuesto **30** (0,94 g, 1,51 mmol) en THF gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió lentamente H₂O enfriada con hielo (10 ml) seguido de la adición de CH₂Cl₂ (20 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 X 20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexanos: EtOAc = 2:1) para proporcionar el compuesto **31** (0,43 g, 54,02%).

Paso 4. Preparación del compuesto **32**.

[0196]

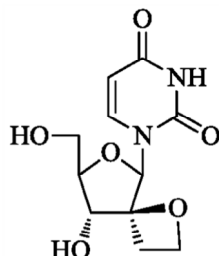


[0197] A una solución del compuesto **31** (150 mg, 0,285 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió Et₃N·3HF (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó luego a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-15% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **32** (51,37 mg, 63,5%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,32 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,63 (d, J = 4,2Hz, 1H), 5,59 (d, J = 8,0Hz, 1H), 5,03-5,05 (m, 1H), 3,83-3,86 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 3H),

3,47-3,60 (m, 2H), 2,27-2,29 (m, 1H), 1,74-1,81 (m, 3H). HRMS (TOF-ESI): Calc. Para $C_{12}H_{17}N_2O_6$, 285,1087. encontrado 285,1070.

Ejemplo de referencia 3. Preparación de 1-((4S, 5R, 7R, 8R)-8-hidroxi-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3,4]octano-5-ilo)pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona, **36** (2'-espiro-oxetano-ara-uracilo)

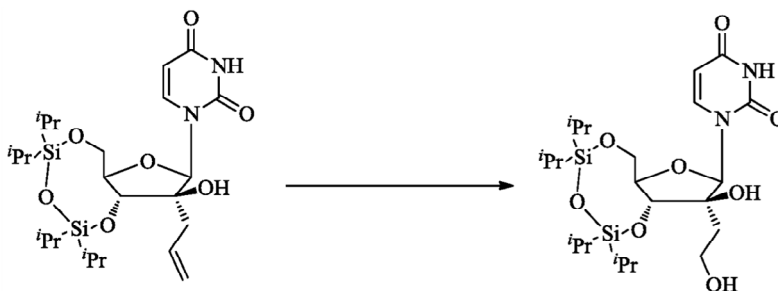
[0198]



36

Paso 1. Preparación del compuesto 33.

[0199]



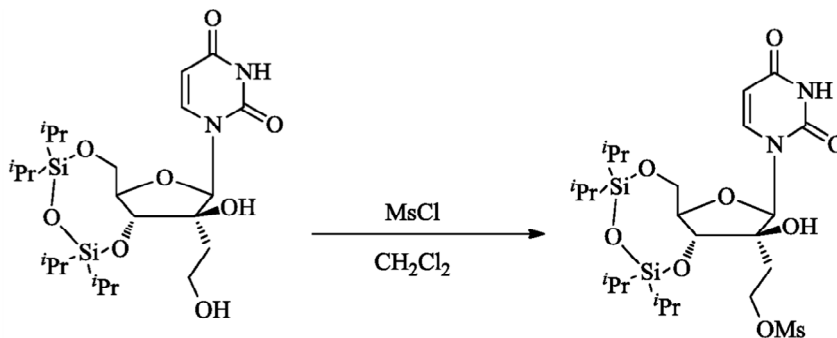
28

33

[0200] A una solución de compuesto **28** (4,8 g, 9,12 mmol) en DCM (200 ml) se burbujeó con O_3 y la solución se agitó a $-78^\circ C$ durante 3 h. A la solución se agregaron Me_2S (1 mL) y $NaBH_4$ (1.73 g, 45,60 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La solución resultante se lavó con H_2O y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 1:1) para dar el compuesto **33** (1,2 g, 25,7%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11,16 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,69-5,72 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,58-4,63 (m, 2H), 3,94-4,17 (m, 4H), 3,65-3,68 (m, 1H), 2,49-2,53 (m, 1H), 1,58-1,61 (m, 1H), 1,01-1,11 (m, 28H).

Paso 2. Preparación del compuesto 34.

[0201]



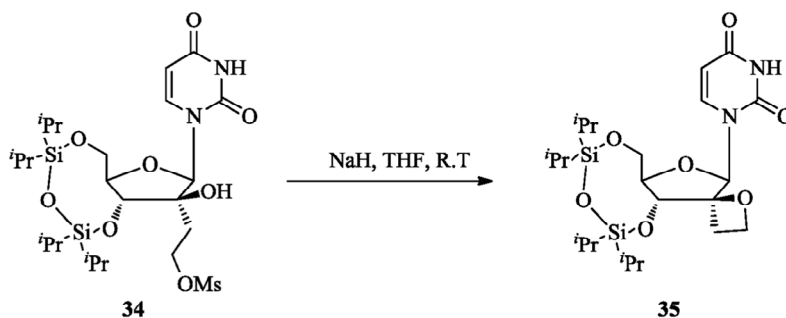
33

34

[0202] Se añadió una solución de MsCl (0,31 g, 2,72 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml) a una solución de nucleósido **33** (1,2 g, 2,26 mmol) en piridina anhidra (2,0 ml) gota a gota a temperatura ambiente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió metanol (5,0 ml) y la mezcla resultante se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno anhidro (2 X 5 ml) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 2:1) para proporcionar el compuesto **34** (1,0 g, 73,0%).

Paso 3. Preparación del compuesto 35.

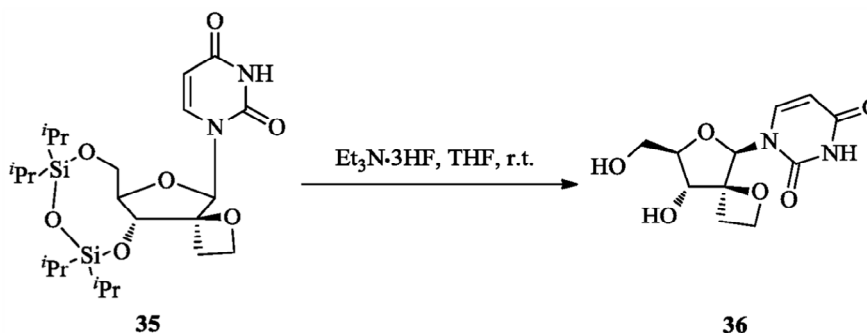
[0203]



[0204] A una suspensión agitada de NaH (59,2 mg, 2,467 mmol) en THF anhidro se añadió una solución del compuesto **10** (1,0 g, 1,65 mmol) en THF (3 mL) gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió lentamente H₂O enfriada con hielo (10 ml) a la solución, seguido de la adición de CH₂Cl₂ (20 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 X 20 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: EtOAc = 2:1) para dar el compuesto 35. (0,5 g, 59,25%).

Paso 4. Preparación del compuesto 36.

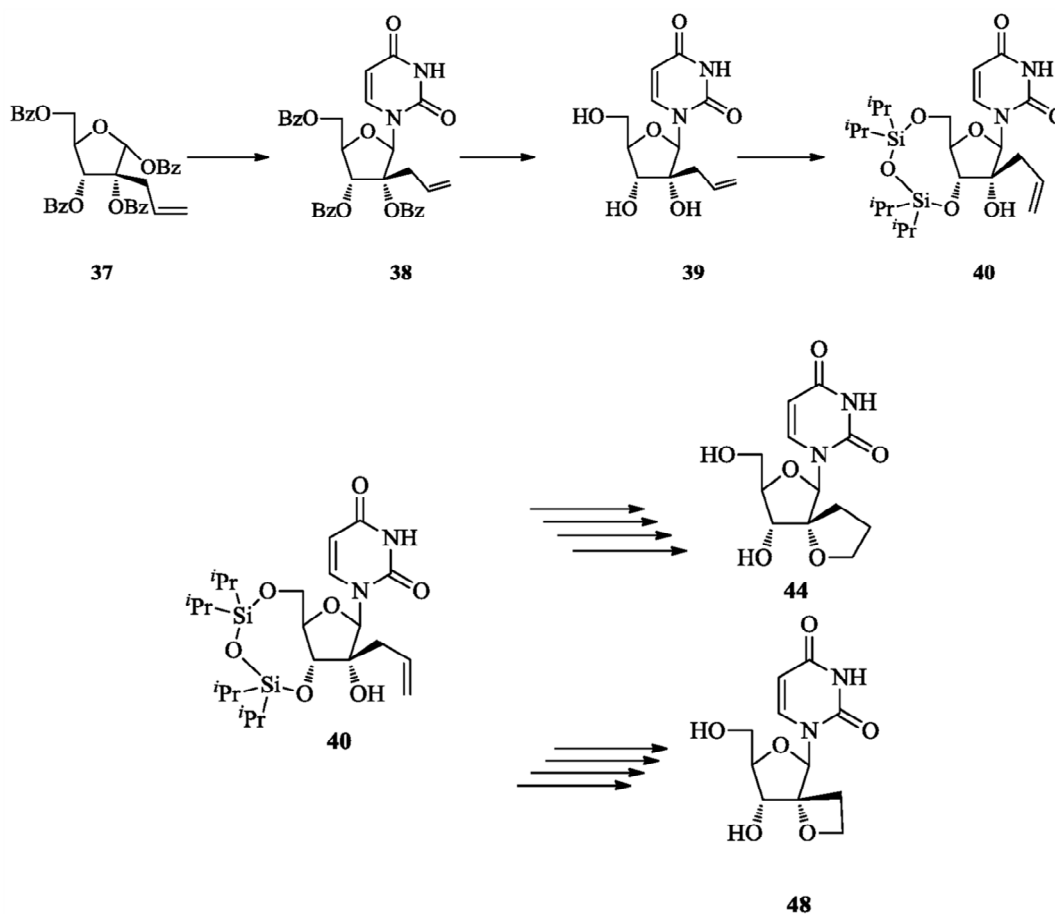
[0205]



[0206] A una solución del compuesto **35** (300 mg, 0.585 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió Et₃N·3HF (0,15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó luego a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-15% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **36** (61,26 mg, 38,78%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,42 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,87 (d, J = 5,2Hz, 1H), 5,60 (d, J = 8,0Hz, 1H), 5,04-5,06 (m, 1H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,19-4,24 (m, 1H), 3,95-3,98 (m, 1H), 3,50-3,61 (m, 3H), 3,01-3,08 (m, 1H), 2,39-2,45 (m, 1H). HRMS (TOF-ESI): Calc. para C₁₁H₁₅N₂O₆, 271.0925. encontrado 271.0917.

B. Preparación de análogos 2'-Espiro-Ribo-Uracilo

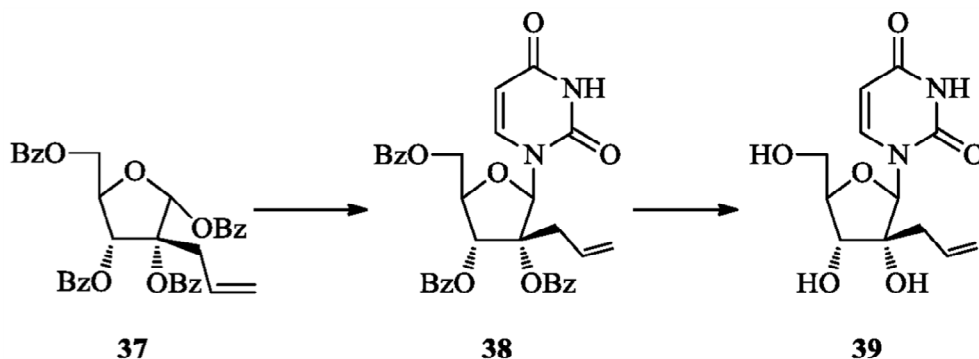
[0207] El siguiente esquema muestra que los análogos de 2'-espiro-ribo-uracilo pueden prepararse a partir de un compuesto intermedio **40** sintético común.



Ejemplo de referencia 4. Preparación de 1-((6aR, 8R, 9R, 9aR)-9-alilo-9-hidroxi-2,2,4,4-tetraisopropiltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1, 3,5,2,4] trioxadisilocina-8-ilo)pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona, 40.

Pasos 1-2. Compuesto 39

[0208]



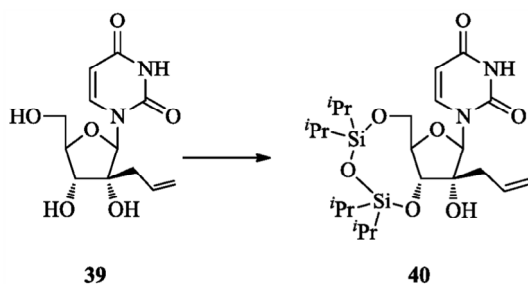
[0209] La preparación del compuesto **39** se realizó de acuerdo con el método de la bibliografía (Babu, B y otros, Org Biomol. Chem. (2003) 1: 3514-3526). Una mezcla de uracilo (0,74 g, 6,59 mmol) y $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (20 mg) en HMDS se calentó a reflujo durante 4 horas y la solución transparente se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en MeCN (60 ml). A la solución se le añadió una solución del compuesto **37** (2,0 g, 3,3 mmol) seguido de SnCl_4 (1 M en CH_2Cl_2 (8.24 mmol, 8.24 mL) a temperatura ambiente y la solución se calentó a 65°C durante 3 h. La solución fue Se vertió en hielo-agua que contenía NaHCO_3 en exceso y EtOAc (200 ml). La solución orgánica se

lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (19-60% de EtOAc en hexanos) para dar Compuesto 38 (1,50 g, 76%) en forma de espuma blanca.

[0210] Una suspensión del compuesto **38** (2,5 g, 4,19 mmol) en amoníaco metanólico 7N (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-20% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto **39** (1,0 g, 83%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,96 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,68 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 2,43 (m, 1H), 2,23 (m, 1H).

Paso 3. Preparación del compuesto 40.

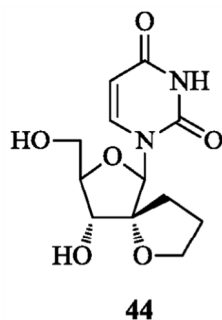
[0211]



[0212] A una solución de **39** (0,60 g, 2,11 mmol) en piridina (10 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió TIPSCl a 0°C en 10 min. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-5% en CH_2Cl_2) para dar el producto **40** (1,00 g, 90%) como un jarabe.

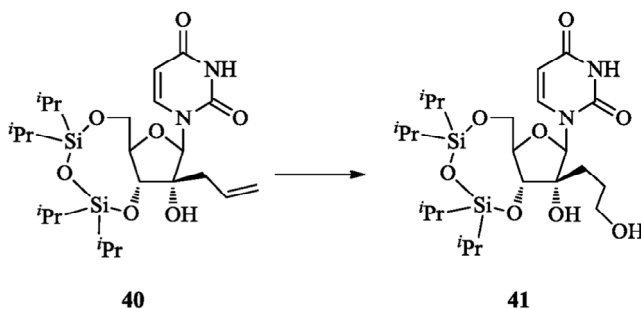
Ejemplo de referencia 5. Preparación de 1-((5R, 6R, 8R, 9R)-9-hidroxi-8-(hidroximetilo)-1,7-dioxaspiro[4.4]nonano-6-ilo)pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona, **44** (2'-espiro-THF-ribo-uracilo).

[0213]



Paso 1. Preparación del compuesto 41.

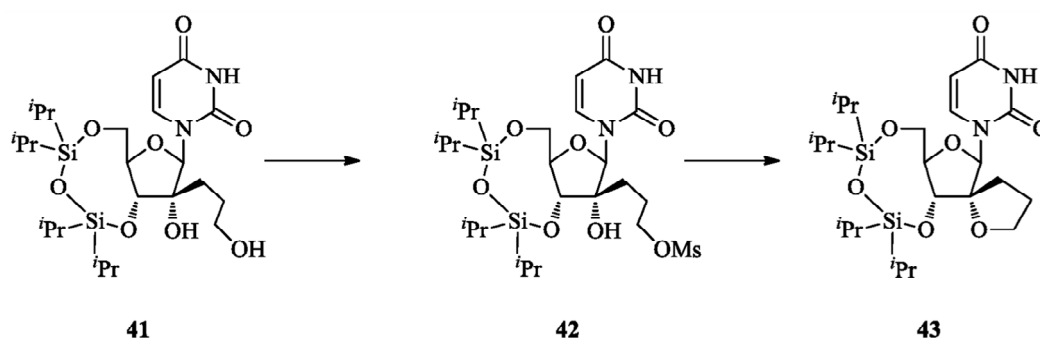
[0214]



[0215] A una solución de **40** (1,0 g, 1,9 mmol) en THF (50 ml) se añadió borano-dimetilsulfuro (2,85 mmol, 0,22 g) y la solución se agitó a 0°C durante 3 h. A la solución enfriada se le añadió 2N NaOH (1,9 ml, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-8% en CH₂Cl₂) para dar el producto **41** (0,45 g, 44%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,11 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,71 (d, J = 8,0Hz, 1H), 4,07 (m, 4H), 3,60 (m, 3H), 3,21 (s, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,10 (m, 28H). LC-MS (ESI): 545 [M+H]⁺.

Pasos 2-3, Preparación del compuesto 43.

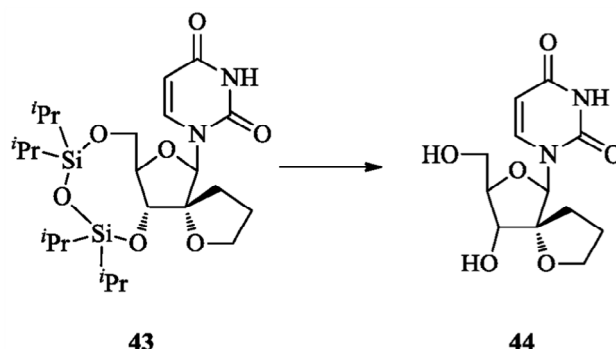
[0216]



[0217] A una solución de **41** (0,30 g, 0,55 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y piridina (2 ml) se añadió una solución de MsCl (0,09 g, 0,83 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-5% en CH₂Cl₂) para dar el intermedio **42** (0,30 g, 87%). A THF (20 ml) se le añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,05 g, 2,01 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla se le añadió una solución de **42** (0,25 g, 0,40 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (1 ml) seguido de la adición de EtOAc (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para dar el compuesto **43** (0,17 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,17 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,68 (dd, J = 2,4, 8,4Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,2Hz, 1H), 4,01 (m, 5H), 1,90 (m, 4H), 1,05 (m, 12H). LC-MS (ESI): 527 [M+H]⁺.

Paso 4. Preparación del compuesto 44.

[0218]

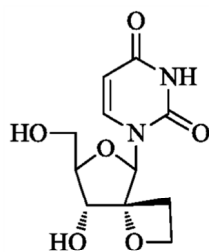


[0219] Una mezcla de **43** (0,05 g, 0,09 mmoles) y NH₄F (100 mg) y TBAF catalítico en MeOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 5 h y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **44** (0,02 g, 93%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,09 (d, J = 8,4Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,68 (d, J = 8,4Hz, 1H), 3,90 (m, 6H), 1,95 (m, 4H). LC-MS (ESI): 284 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 6. Preparación de 1-((4R, SR, 7R, 8R)-8-hidroxi-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3,4]octano-

5-ilo)pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona, **48** (2'-espiro-oxetano-ribo-uracilo)

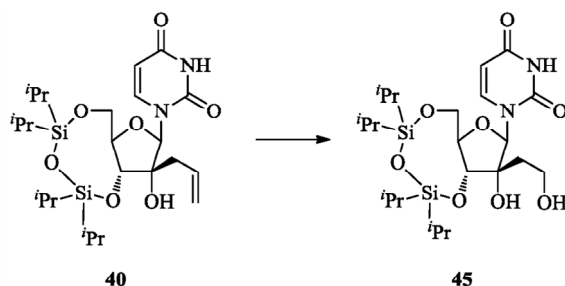
[0220]



48

Paso 1. Preparación del compuesto 45.

[0221]



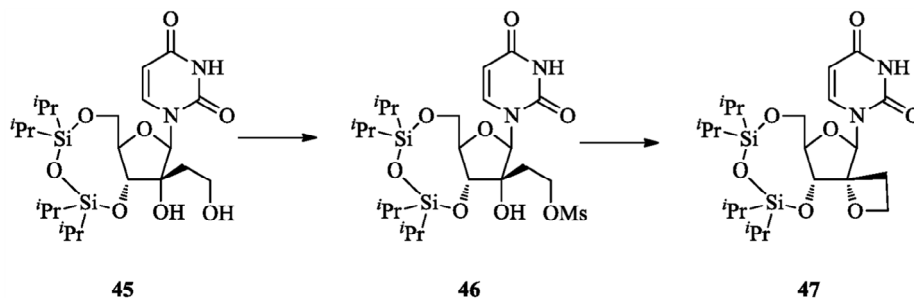
40

45

[0222] A una solución de **40** (0,25 g, 0,47 mmol) en THF (5 ml), se añadió OSOH (t-BuOH) (50 ml) y agua (0,8 ml) (0,5 ml, 2,5% en t-BuOH). por adición de NMO (0,5 ml, 50% en agua) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se evaporó conjuntamente con EtOH (20 ml) dos veces. El residuo se disolvió en THF (8 ml) y agua (2 ml). A la mezcla se le añadió NaIO₄ (0,29 g, 1,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le añadió MeOH (10 ml). A la mezcla se le añadió NaBH₄ (3 mol eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió EtOAc (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El sólido se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-5% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto 45 (0,16 g, 69%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9,35 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,71 (d, J = 8,0Hz, 1H), 4,00 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 1,00 (m, 12H). LC-MS (ESI): 531 [M+H]⁺.

Pasos 2-3. Preparación del compuesto 47.

[0223]



45

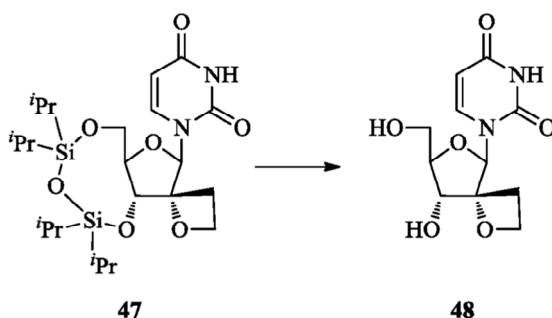
46

47

[0224] A una solución de **45** (0,25 g, 0,47 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y piridina (2 ml) se añadió MsCl (0,10 g, 0,94 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (2 ml) y la solución se evaporó a sequedad. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0,80% en hexanos) para dar el intermedio **46** que se disolvió en THF (10 ml). La solución se añadió a una mezcla de NaH (130 mg, 60% de aceite mineral) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se vertió en EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 80% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **47** (0,054 g, 64%). δ_H (CDCl₃): 8,87 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,68 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,21 (d, *J* = 13,6Hz, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 1,10 (m, 12H). LC-MS (ESI): 513 [M+H]⁺.

Paso 4. Preparación del compuesto 48.

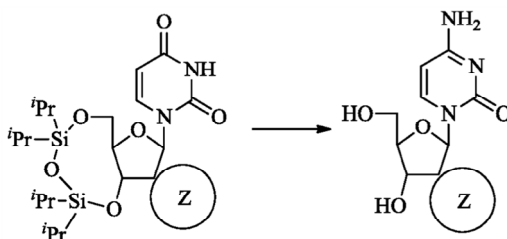
[0225]



[0226] A una solución de **47** (0,07 g, 0,14 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió NH₄F (100 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-12% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **48**. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 7,93 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,67 (d, *J* = 8,0Hz, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,60 (m, 2H). LC-MS (ESI): 270 [M+H]⁺.

II. Preparación de análogos de 2'-espiro-citosina

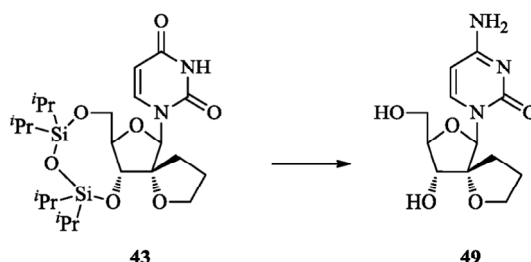
[0227] Los ejemplos de referencia 7-10 describen procedimientos para convertir un derivado protegido de 3'-5'-2'-espiro-uracilo a su derivado de citidina correspondiente, como se muestra en la siguiente ecuación. Ejemplo de referencia 7. Preparación de 4-amino-1-((5R, 6R, 8R, 9R)-9-hidroxi-8-(hidroximetilo)-1,7-dioxaspiro[4.4]nonano-6-ilo)pirimidina -2 (1H)-ona, **49**. (2'-espiro-THF-ribo-citidina)



Ej	Material de partida		Producto
12	43		49
13	31		50
14	35		51
15	47		52

Ejemplo de referencia 7. Preparación de 4-amino-1-((5R,6R,8R,9R)-9-hidroxi-8-(hidroximetilo)-1,7-dioxaspiro[4.4]nonano-6-ilo)pirimidina-2(1H)-ona, 49. (2'-espiro-THF-ribo-citidina)

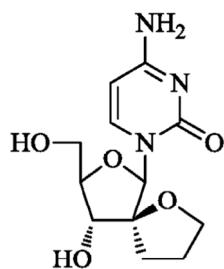
[0228]



[0229] A una solución del compuesto **43** (0,08 g, 0,14 mmol) en MeCN (10 ml) se le añadió DMAP (0,02 g, 0,14 mmol) y Et₃N (0,07 g, 0,71 mmol) seguido de la adición de TsCl (0,08 g, 0,43 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución se le añadió NH₄OH (30%, 2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó a sequedad y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno dos veces para dar un análogo de citosina en bruto que se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y piridina (1 ml). A la solución se le añadió BzCl (0,1 ml, 0,86 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-60% en hexanos) para dar un análogo de N-benzoilcitosina que se disolvió en THF (10 ml). A la solución se le añadió TBAF (0,12 g, 0,48 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (MeOH al 0-8% en CH₂Cl₂) para dar el nucleósido de N-benzoilo que se disolvió en 7N NH₃ en MeOH (8 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-30% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto **49** (0,09 g, 56% de **43**). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,95 (m, 6H), 2,80 (m, 4H). LC-MS (ESI): 284 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 8. Preparación de 4-amino-1-((5S, 6R, 8R, 9R)-9-hidroxi-8-(hidroximetilo)-1,7-dioxaspiro[4.4]nonano-6-ilo)pirimidina-2(1H)-ona, 50(2'-espiro-THF-citidina)

[0230]

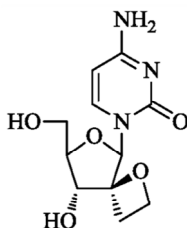
**50**

[0231] El compuesto **50** se prepara a partir del compuesto **31** usando un procedimiento que es análogo al descrito en el Ejemplo 7.

[0232] Datos para **50**: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05-7,19 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,86-4,92 (m, 1H), 3,74-3,77 (m, 1H), 3,54-3,70 (m, 4H), 3,35-3,38 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 1H), 1,66-1,85 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z 283,9 $[\text{M}+\text{I}]^+$. HRMS (TOF-ESI): Calc. Para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$, 284.1241; encontrado 285.1235.

Ejemplo de referencia 9. Preparación de 4-amino-1-((4S, 5R, 7R, 8R)-8-hidroxi-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3.4]octano-5-ilo)pirimidina-2(1H)-ona, 51 (2'-espiro-oxetano-ara-citidina)

[0233]

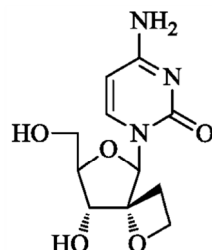
**51**

[0234] El compuesto **51** se prepara a partir del compuesto **35** usando un procedimiento que es análogo al descrito en el Ejemplo 7.

[0235] Datos para **51**: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,91-4,94 (m, 1H), 4,24-4,29 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 1H), 3,46 - 3,63 (m, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,42-2,47 (m, 1H). CL-EM (ESI): m/z 269,9 $[\text{M}+\text{I}]^+$. HRMS (TOF-ESI): Calc. Para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5$, 270.1084; encontrado 270.1081.

Ejemplo de referencia 10. Preparación de 4-amino-1-((4R, 5R, 7R, 8R)-8-hidroxi-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3.4]octano-5-ilo)pirimidina-2(1H)-ona, 52 (2'-espiro-oxetano-THF-citidina)

[0236]

**52**

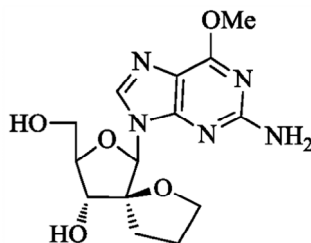
[0237] El compuesto **52** se prepara a partir del compuesto **47** usando un procedimiento que es análogo al descrito en el Ejemplo 7. Datos para **52**: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,097.98 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,87 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,54 (m, 2H). LC-MS (ESI): 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

III. Preparación de análogos de 2'-Espiro-Ara- y 2'-Espiro-Ribo Guanosina

A. Preparación de análogos de 2'-Espiro-Ara-Guanosina

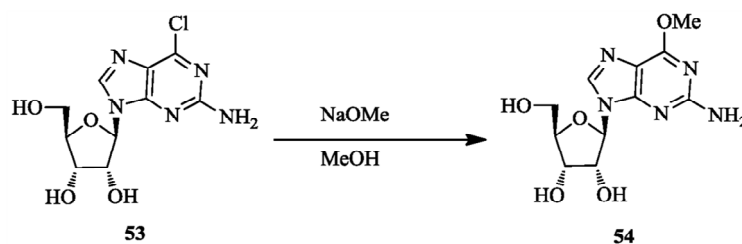
Ejemplo de referencia 11. Preparación de (5S, 6R, 8R, 9R)-6-(2-amino-6-metoxi-9H-purina-9-ilo)-8-(hidroximetilo)-1,7-dioxaspiro[4.4]nonano-9-ol, 62 (análogos de 2'-espiro-THF-ara-(2-amino-6-metoxi-purina))

[0238]

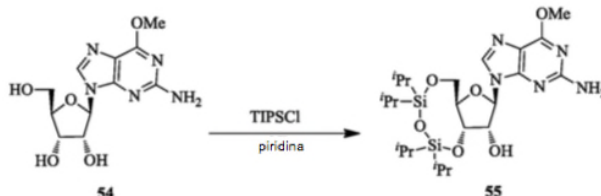
**62**

Paso 1. Preparación del compuesto 54.

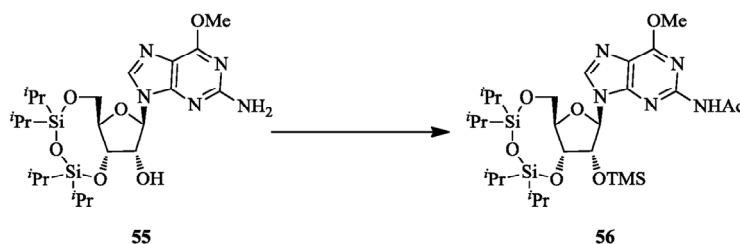
[0239]

**53****54**

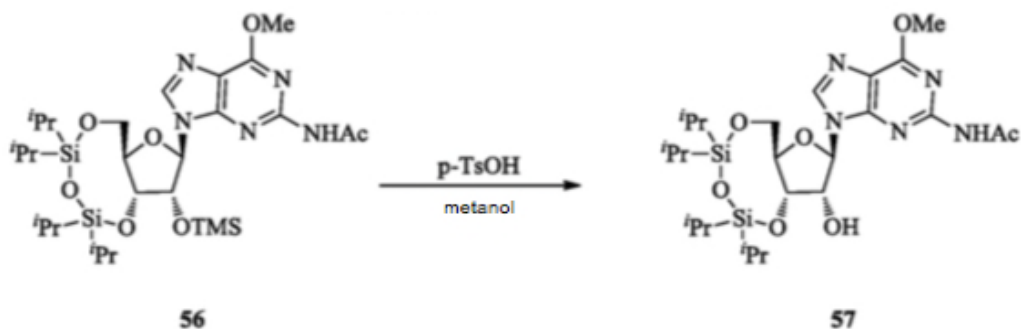
[0240] A una solución del compuesto **53** (20,0 g, 66.29 mmol) en metanol anhidro (400 mL) se le añadió NaOMe (3,58 g, 66.29 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. La solución se filtró y el filtrado se evaporó para dar un compuesto bruto **54**. (18,0 g, 91.14%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): = 8,09 (s, 1H), 5,75 (d, $J = 5,6\text{ Hz}$, 1H), 4,41-4,44 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,86-3,89 (m, 1H), 3,62 (dd, $J = 12,0\text{Hz}$, 4,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 12,0\text{Hz}$, 4,0 Hz, 1H).

Paso 2. Preparación del compuesto 55.**[0241]**

[0242] A una solución de compuesto **54** (18,0 g, 60,55 mmol) en piridina anhidra (200 ml) se le añadió TIPSCl (22,9 g, 72,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un crudo **55** que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. (16,6 g, 50,8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): = 7,94 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,63 (d, J = 5,2Hz, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 4,32-4,35 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,91-3,97 (m, 1H), 0,94-1,04 (m, 28H).

Paso 3. Preparación del compuesto 56.**[0243]**

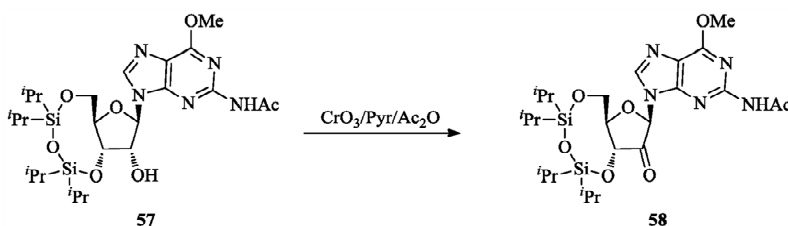
[0244] A una solución del compuesto **55** (16,6 g, 30,8 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (200 mL) se le añadió Et₃N (6,45 mL, 46,2 mmol) y TMSCl (4,99 g, 46,2 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h y la solución se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 5:1) para dar el compuesto intermedio (16,5 g, 87,53%) que se disolvió en piridina (150 ml). A la solución se le añadió una solución de CH₃COC₂O (1,92 ml, 26,96 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml). La solución orgánica se lavó con H₂O, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 5:1) para dar el compuesto **56** (11,0 g, 62,5%).

Paso 4. Preparación del compuesto 57.**[0245]**

[0246] A una solución del compuesto 56 (11,0 g, 17,65 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió p-TsOH (1,1 g, 6,39 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución se lavó con H₂O y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanose: EtOAc = 5:1) para dar el compuesto 57 (8,0 g, 77,9%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): = 10,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,49-4,51 (m, 2H), 4,07-4,11 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00-4,02 (m, 1H), 3,91-3,94 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 0,94-1,04 (m, 28H).

Paso 5. Preparación del compuesto 58.

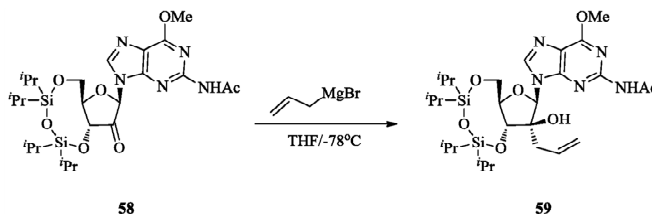
[0247]



[0248] A una solución agitada de CrO₃ (2,58 g, 25,8 mmol), piridina anhidra (4,18 ml, 51,6 mmol) y Ac₂O (2,47 ml, 25,8 mmol) se añadió una solución del compuesto 57 (5,0 g, 8,61 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos y se filtró a través de una columna corta de gel de sílice. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 3:1) para dar el compuesto 58 (3,0 g, 60,0%).

Paso 6. Preparación del compuesto 59.

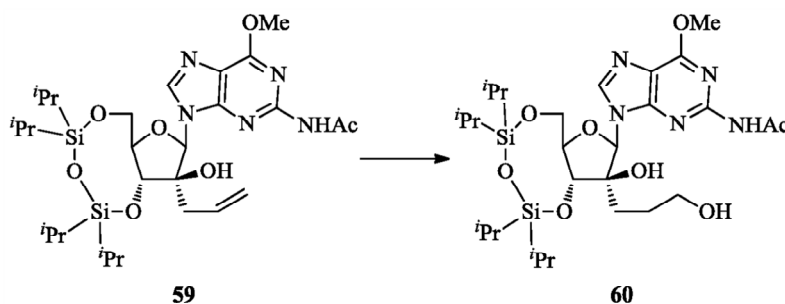
[0249]



[0250] A una solución del compuesto 58 (3,0 g, 5,18 mmol) en THF (100 ml) se le añadió una solución de bromuro de alil magnesio (10,36 ml, 10,36 mmol) a -78°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Luego la temperatura se elevó a -10°C y la reacción se detuvo con H₂O. La mezcla se extrajo con DCM. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 3:1) para dar el compuesto 59 (2,0 g, 62,5%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): = 10,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,82-5,90 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,01-5,20 (m, 2H), 4,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,97-4,06 (m, 3H), 2,48-2,58 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 0,94-1,04 (m, 28H).

Paso 7. Preparación del compuesto 60.

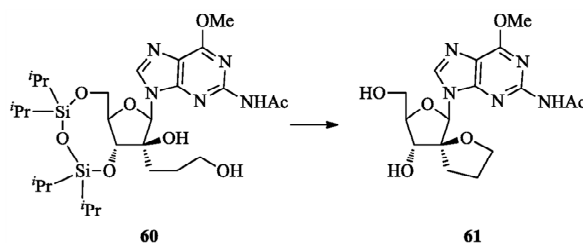
[0251]



[0252] A una solución de **59** (1,20 g, 2,07 mmol) en THF (60 ml) se le añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (0,5 ml, exceso) y la solución se agitó a 0°C durante 1 h. A la solución se le añadió un $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ adicional (0,5 ml, exceso) y la solución se agitó a 0°C durante 2 h. A la solución resultante se le añadió 2N NaOH (2 ml) seguido de la adición de H_2O_2 (30%, 2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se le añadió 2 N NaOH adicional (2 ml) seguido de la adición de H_2O_2 (30%, 2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (EtOAc al 0-80% en hexanos) para dar el producto **60** (0,28 g, 22,7%) en forma de espuma. ^1H RMN (400 MHz CDCl_3): 8,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,41 (br s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,48 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H), 4,21 (d, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H), 4,13-4,03 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,81 ($J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,28-1,98 (m, 7H), 1,08 (m, 28H). LC-MS (ESI): 640 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 8. Preparación del compuesto 61.

[0253]

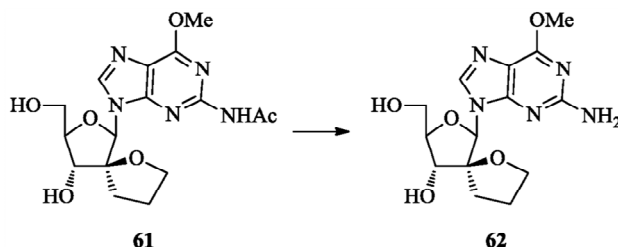


[0254] A una solución del compuesto **60** (0,28 g, 0,44 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y piridina (1 ml) se añadió MsCl (0,3 ml, 3,88 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó y el residuo se usó para la siguiente reacción sin purificación.

[0255] A una solución del mesilato obtenido anteriormente en THF (30 ml) se le añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,3 g, 7,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) lentamente. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml). A la solución se le añadió NH_4F (0,20 g, 5,40 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH_2Cl_2) para dar el producto **61**. (0,20 g, 47,8%). ^1NMR (400 MHz CD_3OD): 8,846 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,86 (m, 3H). LC-MS (ESI): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 9. Preparación del compuesto 62.

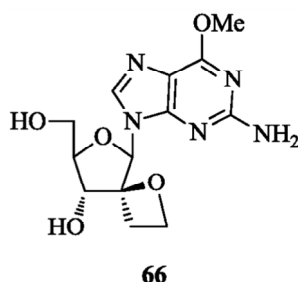
[0256]



[0257] A una solución del compuesto **61** (0,08 g, 0,21 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOMe (4,8 M, 0,4 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-15% en CH_2Cl_2) para dar un sólido que se recristalizó en MeOH en EtOAc para dar un producto **62** como un sólido blanco (0,04 g, 56%). ^1RMN (400 MHz CD_3OD): 8,05 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,61 (m, 1H). LC-MS (ESI): 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

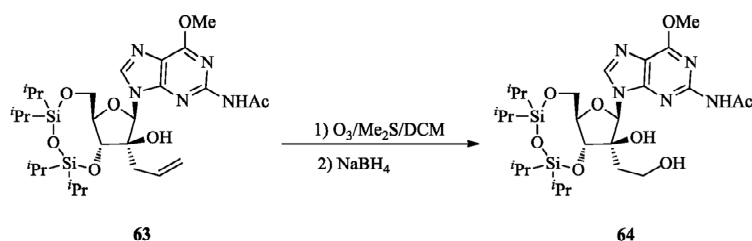
Ejemplo de referencia 12. Preparación de (4S, 5R, 7R, 8R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purina-9-ilo)-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3.4]octano-8-ol, 66 (análogo de 2'-espiro-octano-ara-(2-amino-6-metoxi-purina))

[0258]



Paso 1. Preparación del compuesto 64.

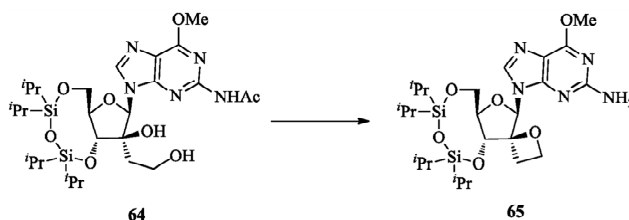
[0259]



[0260] A una solución del compuesto **63** (1,7 g, 2,74 mmol) en DCM (250 ml) se burbujó con O₃ y la solución se agitó a -78°C durante 3 h. A la solución se agregaron Me₂S (1 mL) y NaBH₄ (0,104 g, 2,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y se extrajo con CH₂Cl₂. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 1:1) para dar el compuesto **64** (0,8 g, 47,06%).

Paso 2. Preparación del compuesto 65.

[0261]



[0262] Se añadió gota a gota una solución de MsCl (0,22 g, 1,92 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml) a una solución de **64** (0,80 g, 1,28 mmol) en piridina anhidra (5,0 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió metanol (5,0 ml) y la mezcla resultante se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno anhidro (2 X 5 ml) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc = 3:1) para dar el mesilato (0,50 g, 55,6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): = 8,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,66-4,69 (m, 2H), 4,51 (d, J = 7,6Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,05-4,11 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19-2,24 (m, 1H), 0,94-1,04 (m, 28H).

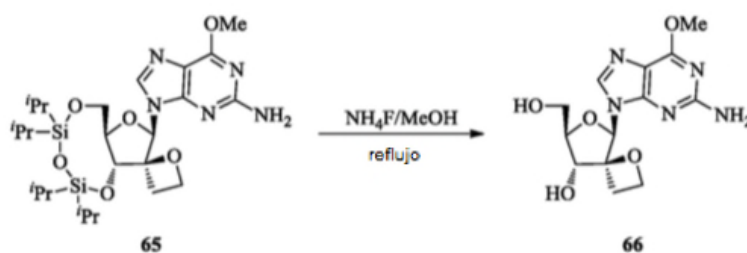
[0263] A una suspensión agitada de NaH (113,8 mg, 2,84 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió una solución

del mesilato (0,50 g, 0,71 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo mediante la adición de H₂O enfriada con hielo (10 ml) lentamente y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 X 20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar 2'-oxetano intermedio (0,4 g, 92,6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): = 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,86 (d, J = 6.8Hz, 1H), 4,21-4,29 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,98-4,03 (m, 1H), 3,81-3,89 (m, 2H), 3,25-3,34 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,45-2,52 (m, 1H), 0,94-1,04 (m, 28H).

[0264] A una solución agitada de 2'-oxetano intermedio (400 mg, 0,658 mmol) en metanol anhidro (50 ml) se añadió NaOMe (71,28 mg, 1,32 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La solución se evaporó para dar el compuesto **65** (0,3 g, 92,6%).

Paso 3. Preparación del compuesto 66

[0265]

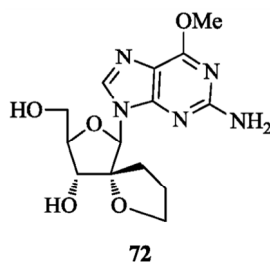


[0266] A una solución agitada de **65** (300 mg, 0,53 mmol) en metanol anhidro (30 ml) se añadió NH₄F (39,28 mg, 1,06 mmol) a temperatura ambiente y la solución se calentó a refluxo durante 10 h. La solución se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂: MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto **66** (36,0 mg, 21,05%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): = 7,94 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,28-4,30 (m, 1H), 4,17-4,19 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94-3,97 (m, 1H), 3,69-3,73 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 2H), 2,95-2,98 (m, 1H), 2,35-2,37 (m, 1H). HRMS (TOF-ESI): Calc. Para C₁₃H₁₇N₅O₅, 324.1308; encontrado 324.1306.

B. Preparación de análogos de 2'-espiro-ribo-guanosina

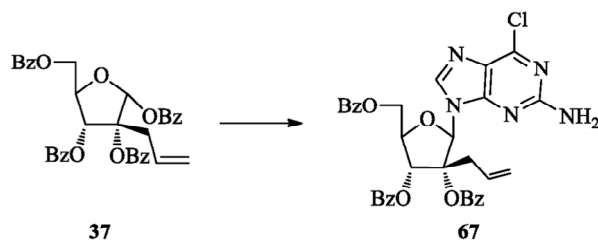
Ejemplo de referencia 13. Preparación de (5R, 6R, 8R, 9R)-6-(2-amino-6-metoxi-9H-purina-9-ilo)-8-(hidroximetilo)-1,7-dioxaspiro[4.4]nonano-9-ol, 72 (análogo de 2'-espiro-THF-ribo-(2-amino-6-metoxi-purina))

[0267]



Paso 1. Preparación del compuesto 67.

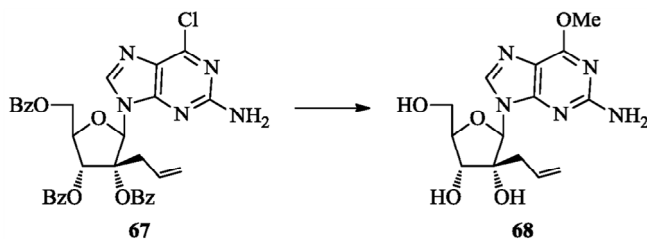
[0268]



[0269] A una solución preenfriada (0°C) del compuesto **37** (4,00 g, 6,59 mmol) y 6-cloroguanina (1,68 g, 9,89 mmol) en MeCN (80 mL) se añadió DBN (2,46 g, 19,78 mmol) y luego TMSOTf (5,86 g, 26,38 mmol), y la solución se calentó a 65°C durante 5 h, luego a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de EtOAc (300 mL) y NaHCO₃ en exceso con hielo. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5-60% en hexanos) para dar el compuesto **67** (3,2 g, 74%). ¹RMN (400 MHz CD₃OD): 8,1: 8,18-7,25 (m, 16Hz), 6,73 (s, 1H), 5,40 (m, 3H), 5,12 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,74 (m, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,52 (m, 1H). LC-MS (ESI): 654 [M+H]⁺.

Paso 2. Preparación del compuesto 68.

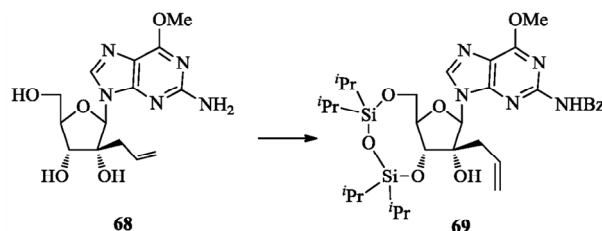
[0270]



[0271] A una mezcla del compuesto **67** (3,20 g, 4,89 mmol) en MeOH (80 mL) se le añadió NaOMe al 25% en MeOH (1,86 g, 48,92 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-15% en CH₂Cl₂) para dar el producto **68** como un sólido blanco. ¹RMN (400 MHz CD₃OD): 8,1: 8,13 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,45 (d, J = 8,8Hz, 1H), 4,13-3,83 (m, 6H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (m, 1H). LC-MS (ESI): 338 [M+H]⁺.

Paso 3. Preparación del compuesto 69.

[0272]

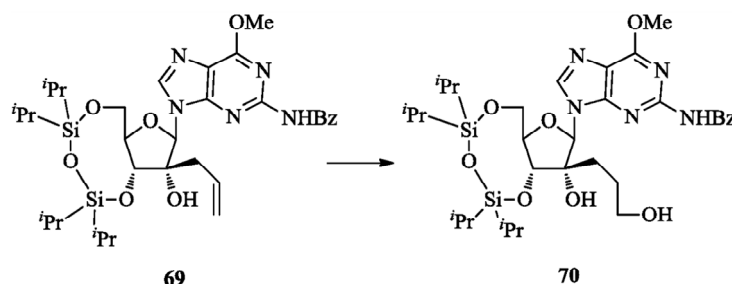


[0273] A una solución del compuesto **68** (1,33 g, 3,94 mmol) en piridina (20 mL) se le añadió TIPSCl (1,37 g, 4,34 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (400 mL) y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (0-5% MeOH en CH₂Cl₂) para dar el intermedio (1,30 g, 57%). ¹RMN (400 MHz CD₃OD): 7,757 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,73 (d, J = 7,6Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 7H), 2,20 (m, 2H), 1,07 (m, 28H). LC-MS (ESI): 450 [M+H]⁺. A una solución del intermedio en piridina (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL) se añadió cloruro de benzoilo (0,63 g, 4,48 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió agua (10 mL) y la solución se evaporó para dar

un residuo que se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-5% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto 69 (1,50 g, 98%) en forma de espuma. δ_H (CD₃OD): 8,46 (s, 1H), 7,78 (m, 6H), 5,98 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,10 (m, 5H), 2,32 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,05 (m, 28H). LC-MS (ESI): 684 [M+H]⁺.

Paso 4. Preparación del compuesto 70.

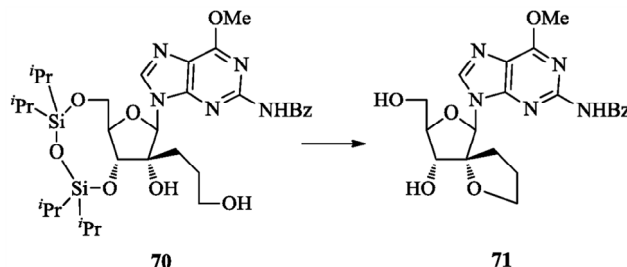
[0274]



[0275] A una solución del compuesto 69 (0,20 g, 0,29 mmol) en THF (20 ml) se añadió BH₃•SMe₂ (0,15 g, 1,46 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 3 h. A la solución se le añadió 2N NaOH (2N, 1 ml) y luego H₂O₂ (0,5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto 70 (0,07 g, 33%). ¹RMN (400 MHz CD₃OD): 8,60 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,65 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 4,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,10 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,10 (m, 28H). LC-MS (ESI): 702 [M+H]⁺.

Paso 5. Preparación del compuesto 71.

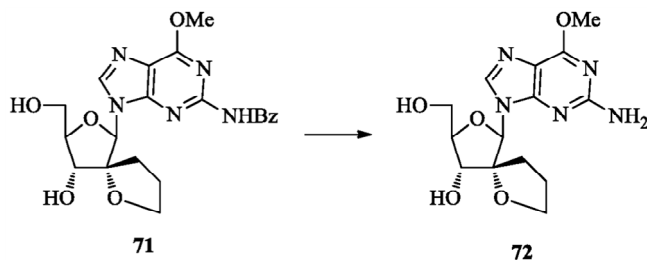
[0276]



[0277] A una solución del compuesto 70 (0,05 g, 0,07 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y piridina (0,5 ml) se añadió MsCl (0,1 ml g, exceso) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió EtOAc (100 ml) a la reacción. La mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno dos veces para dar mesilato. A una solución del mesilato en THF (10 ml) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,06 g, 1,50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml). A la solución se le añadió NH₄F (0,10 g, 2,75 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo a 60°C durante 4 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH₂Cl₂) para dar el producto 71 (0,023 g, 74% a partir de 70) como un sólido blanco. ¹RMN (400 MHz CD₃OD): 8,63 (s, 1H), 7,80 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,00 (m, 9H), 1,94 (m, 3H), 1,36 (m, 1H). LC-MS (ESI): 440 [M+H]⁺.

Paso 6. Preparación del compuesto 72.

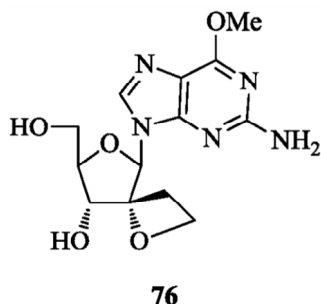
[0278]



[0279] A una solución de **71** (0,03 g, 0,07 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOMe (0,11 g, 2,00 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-15% en CH₂Cl₂) para dar el nucleósido **72** (0,02 g, 87%) como un sólido blanco. ¹RMN (400 MHz CD₃OD): 8,2: 8,24 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,6Hz, 1H), 4,00 (m, 8H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,34 (m, 1H). LC-MS (ESI): 338 [M+H]⁺. El derivado de guanosina correspondiente de **72** se prepara de manera análoga al Ejemplo 15.

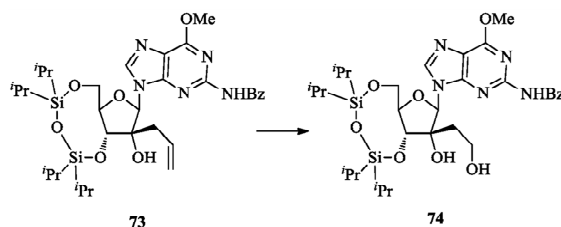
Ejemplo 14. Preparación de (4R, 5R, 7R, 8R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purina-9-ilo)-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3.4]octano-8-ol, 76 (análogo de 2'-espiro-oxetano-ribo-(2-amino-6-metoxi-purina))

[0280]



Paso 1. Preparación del compuesto 74.

[0281]

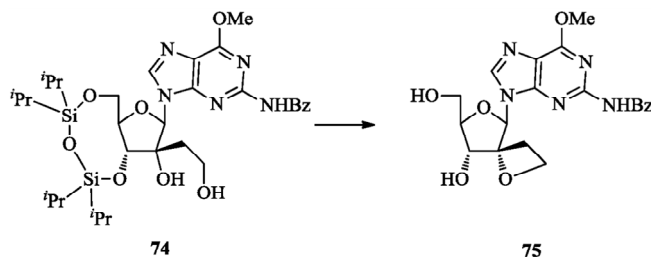


[0282] A una mezcla del compuesto **73** (0,30 g, 0,44 mmol) en THF (6 ml), se añadió t-Butanol (6 ml) y agua (1 ml), se añadió OsO₄ al 0,25% en t-Butanol (0,5 ml) seguido por adición de NMO al 50% (0,2 ml, 0,85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se coevaporó con tolueno dos veces para dar diol en forma de una mezcla de diastereómeros que se disolvió en THF (10 ml). A la solución se le añadió agua (1 ml) seguido de la adición de NaIO₄ (exceso) en porciones hasta que el material de partida desapareció a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (10 ml) y EtOH (10 ml). A la solución pre-enfriada a 0°C se le añadió NaBH₄ (50,16 mg, 1,32 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió

EtOAc (100 ml) y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **74** (0,14 g, 43% a partir de **73**). ¹RMN (400 MHz CDCl₃): 8,5 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,70 (m, 5H), 6,26 (s, 1H), 4,15 (m, 9H), 1,28 (m, 2H), 1,15 (m, 28H). LC-MS (ESI): 688 [M+H]⁺.

5 Paso 2. Preparación del compuesto 75.

[0283]

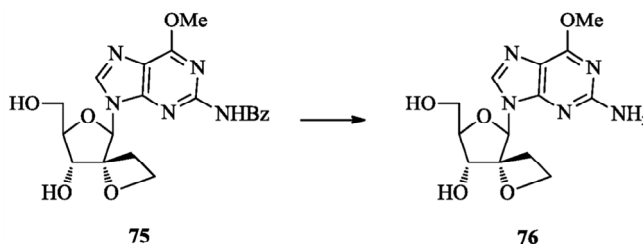


[0284] A una solución del compuesto **74** (0,33 g, 0,47 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) y piridina (3 ml) se añadió MsCl (0,11 g, 0,94 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para dar mesilato (0,30 g, 82%). ¹δ_H (CDCl₃): 8,53 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,65 (m, 5), 6,14 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,10 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,05 (m, 28H). LC-MS (ESI): 766 [M+H]⁺. A una solución de mesilato (0,20 g, 0,26 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaH (60% de aceite mineral, 110 mg, 2,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-80% en hexanos) para dar un intermedio de oxetano (0,15 g, 57%). ¹RMN (400 MHz CDCl₃): 8,4: 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,65 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,46 (d, J = 9,2Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,2Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,09 (m, 28H). LC-MS (ESI): 686 [M+H]⁺.

[0285] A la solución del intermedio de oxetano en MeOH (10 ml) se le añadió NH₄F (1,3 mmol, 46,8 mg) y la mezcla se calentó a 60°C durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **75** (0,05 g, 43% a partir de **74**) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): 428 [M+H]⁺.

40 Paso 3. Preparación del compuesto 76.

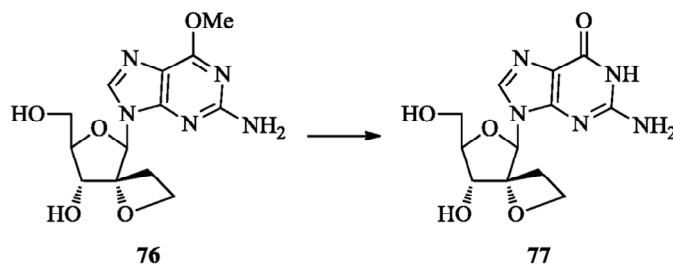
[0286]



[0287] Se añadió una solución de compuesto **75** (0,20 g, 0,45 mmol) en MeOH (10 ml), NaOMe (4,8 M, 0,8 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-15% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **76** (0,10 g, 69%). ¹RMN (400 MHz CD₃OD): 8,1: 8,15 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,50 (m, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,27 (m, 1H). LC-MS (ESI): 324 [M+H]⁺.

Ejemplo 15. Preparación de 2-amino-9-((4R, 5R, 7R, 8R)-8-hidroxi-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3,4]octano-5-ilo)-1H-purina-6(9H)-ona, **77 (2'-espiro-oxetano-ribo-guanosina)**

[0288]



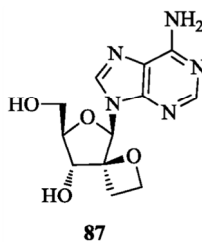
[0289] A una solución del compuesto **76** (0,04 g, 0,12 mmol) en tampón MOPS (0,1 M, 10 ml) se añadió adenosina desaminasa (2,0 mg) y la solución se mantuvo a 37°C durante 2 días. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-30% en CH₂Cl₂) para dar un compuesto bruto **77** que se recrystalizó en MeOH para eliminar la sal de fosfato cristalina del tampón. El residuo se volvió a disolver en MeOH (50 ml) y se añadió ácido fórmico (1 ml). La solución se evaporó y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno dos veces. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30% de MeOH en CH₂Cl₂) para dar el producto **77** como un sólido blanco (0,02 g, 65%). ¹RMN (400 MHz CD₃OD): 8,0: 8,04 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,36 (d, *J* = 8,8Hz, 1H), 4,94 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,33 (m, 1H). LC-MS (ESI): 310 [M+H]⁺.

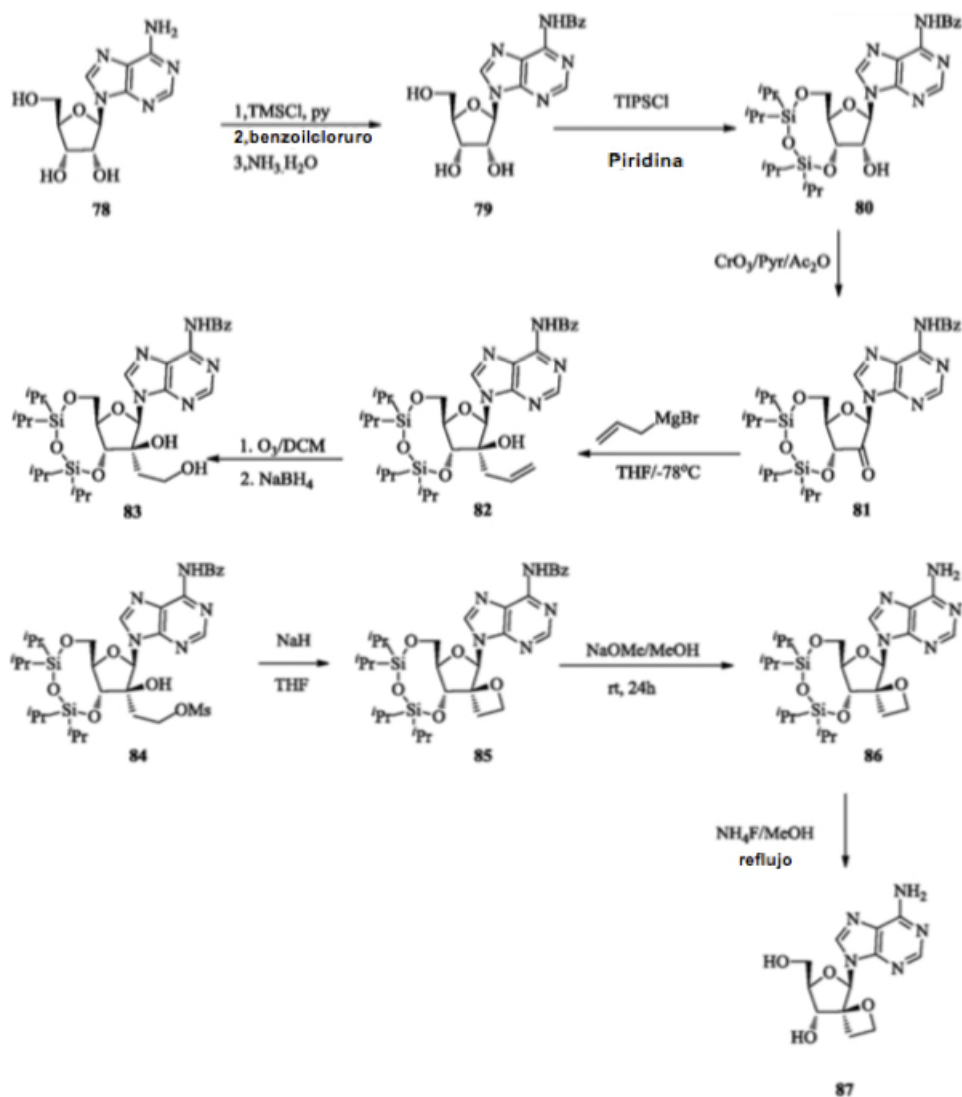
IV. Preparación de análogos de 2'-espiro-ara y 2'-espiro-ribo-adenina

A. Preparación de análogos de 2'-espiro-ara-adenina.

Ejemplo de referencia 16. Preparación de (4S, 5R, 7R, 8R)-5-(6-amino-9H-purina-9-ilo)-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3.4]octano-8-ol, **87**

[0290]

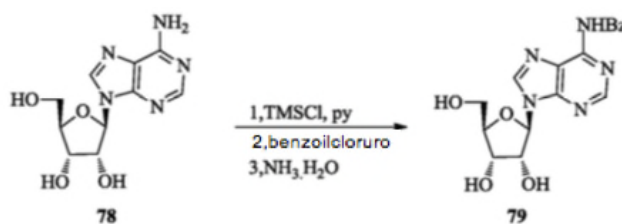




[0291] El compuesto **87** se prepara usando una secuencia de reacción de ocho pasos que comienza con adenina (**78**).

Paso 1: Preparación del compuesto **79**

[0292]



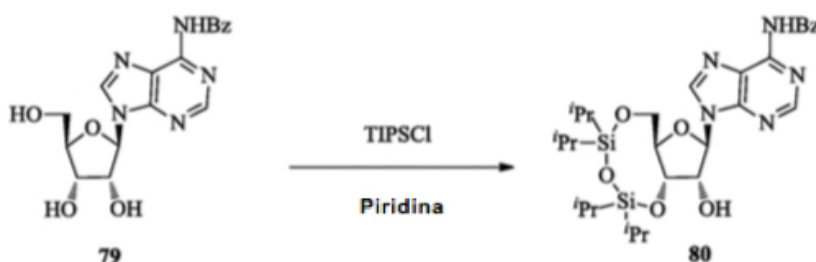
[0293] El compuesto **78** (30,0 g, 112,26 mmol) se secó mediante co-evaporación con piridina anhidra tres veces y se

disolvió en piridina seca (400 ml). A la solución se le añadió TMSCl (60,98 g, 561,3 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0°C. A la solución resultante se le añadió gota a gota cloruro de benzoilo (78,9 g, 561,3 mmol) y la mezcla se agitó 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió H₂O (120 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h. Se añadió NH₃·H₂O (30%, 230 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con H₂O y EtOAc para dar el producto bruto **79**. (38,0 g, 91,6%)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,77 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 6,05 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 7,6 Hz, 3,6 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 8,0 Hz, 4,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 8,0 Hz, 4,0 Hz, 1H),

Paso 2: Preparación del compuesto 80

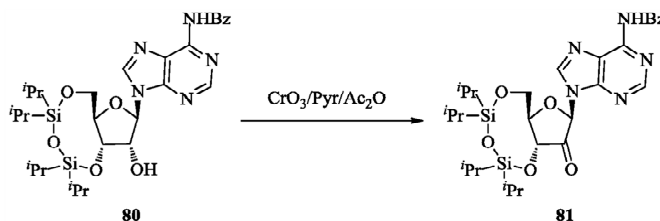
[0294]



[0295] A una solución del compuesto **79** (38,0 g, 102.33 mmol) en piridina anhidra (200 ml) se añadió TIPSCl (38,7 g, 122.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución se lavó con H₂O y el disolvente se eliminó para dar **80**, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. (45,0 g, 71,62%)

Paso 3: Preparación del compuesto 81

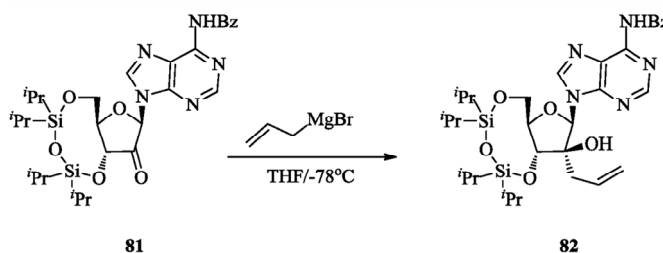
[0296]



[0297] A una solución agitada de CrO₃ (20,0 g, 32.58 mmol), piridina anhidra (15.8 mL, 195.48 mmol) y Ac₂O (9,5 mL, 97,74 mmol) se le añadió una solución del compuesto **80** (20,0 g, 32,58 mmol) en CH₂Cl₂. (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La solución se pasó a través de una columna corta de gel de sílice. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: EtOAc = 3:1) para dar el compuesto **81** (4,0 g, 21,2%)

Paso 4: Preparación del compuesto 82

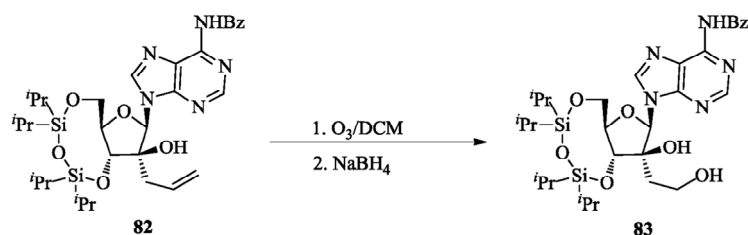
[0298]



[0299] A una solución del compuesto **81** (4,0 g, 6,9 mmol) en THF (100 ml) se añadió una solución de bromuro de alilmagnesio (13,82 ml, 3,82 mmol) a -78°C y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Luego la temperatura se incrementó a -10°C y la mezcla de reacción se detuvo con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: EtOAc = 2:1) para dar el compuesto **82** (1,6 g, 35,5%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,20 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 5,82-5,95 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,15-5,23 (m, 1H), 5,02-5,10 (m, 1H), 4,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,85-4,10 (m, 3H), 2,55-2,60 (m, 2H), 0,94-1,04 (m, 28H),

Paso 5: Preparación del compuesto **83**

[0300]



[0301] Se burbujó una solución del compuesto **82** (1,6 g, 2,45 mmol) en DCM (100 ml) con O₃ a -78°C y la suspensión se agitó a la misma temperatura durante 3 h. A la solución se le añadió 1 ml de Me₂S seguido de la adición de NaBH₄ (92,5 mg, 2,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche. La solución se lavó con H₂O y el disolvente se eliminó para dar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: EtOAc = 1:1) para dar el compuesto **83** (1,0 g, 62,1%).

Paso 6: Preparación del compuesto **84**

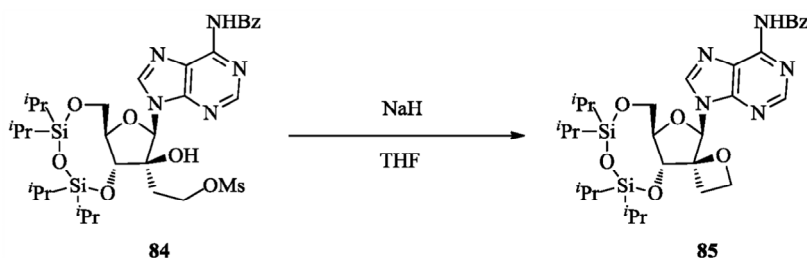
[0302]



[0303] Se añadió gota a gota una solución de MsCl (0,349 g, 3,04 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3 ml) a una solución de nucleósido **83** (1,0 g, 1,522 mmol) en piridina anhidra (5,0 ml) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 12 h, se añadió metanol (5,0 ml) y la mezcla resultante se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno anhidro (2 X 5 ml) y luego se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml). La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 X 25 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida para dar el compuesto **84** que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Paso 7: Preparación del compuesto **85**

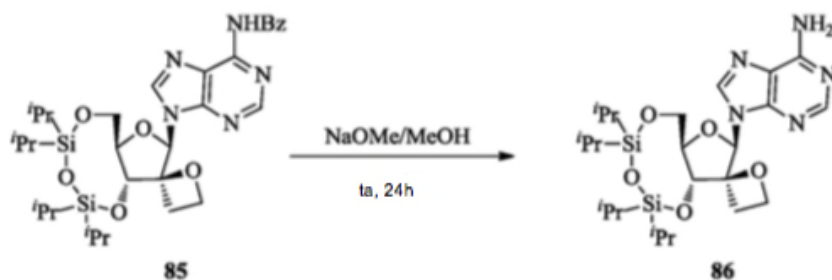
[0304]



[0305] A una suspensión agitada de NaH (180 mg, 4,50 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió una solución del compuesto **84** (1,0 g, 1,50 mmol) en THF (5 ml) a 0°C. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió lentamente agua con hielo (10 ml). Se añadió CH₂Cl₂ (50 ml) y la fase orgánica separada se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 X 20 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar **85** que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Paso 8: Preparación del compuesto 86

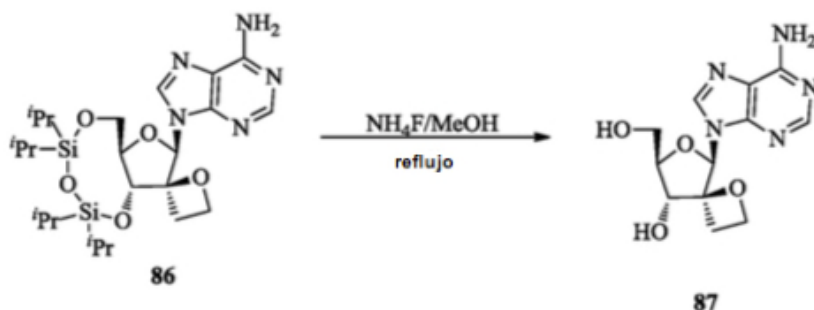
[0306]



[0307] A una solución agitada del compuesto **85** (1,0 g, 1,55 mmol) en metanol anhidro (50 ml) se le añadió NaOMe (0,5 g, 9,26 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La solución se filtró y el filtrado se evaporó para dar el producto bruto **86**.

Paso 9: Preparación del compuesto 87.

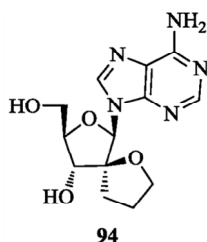
[0308]

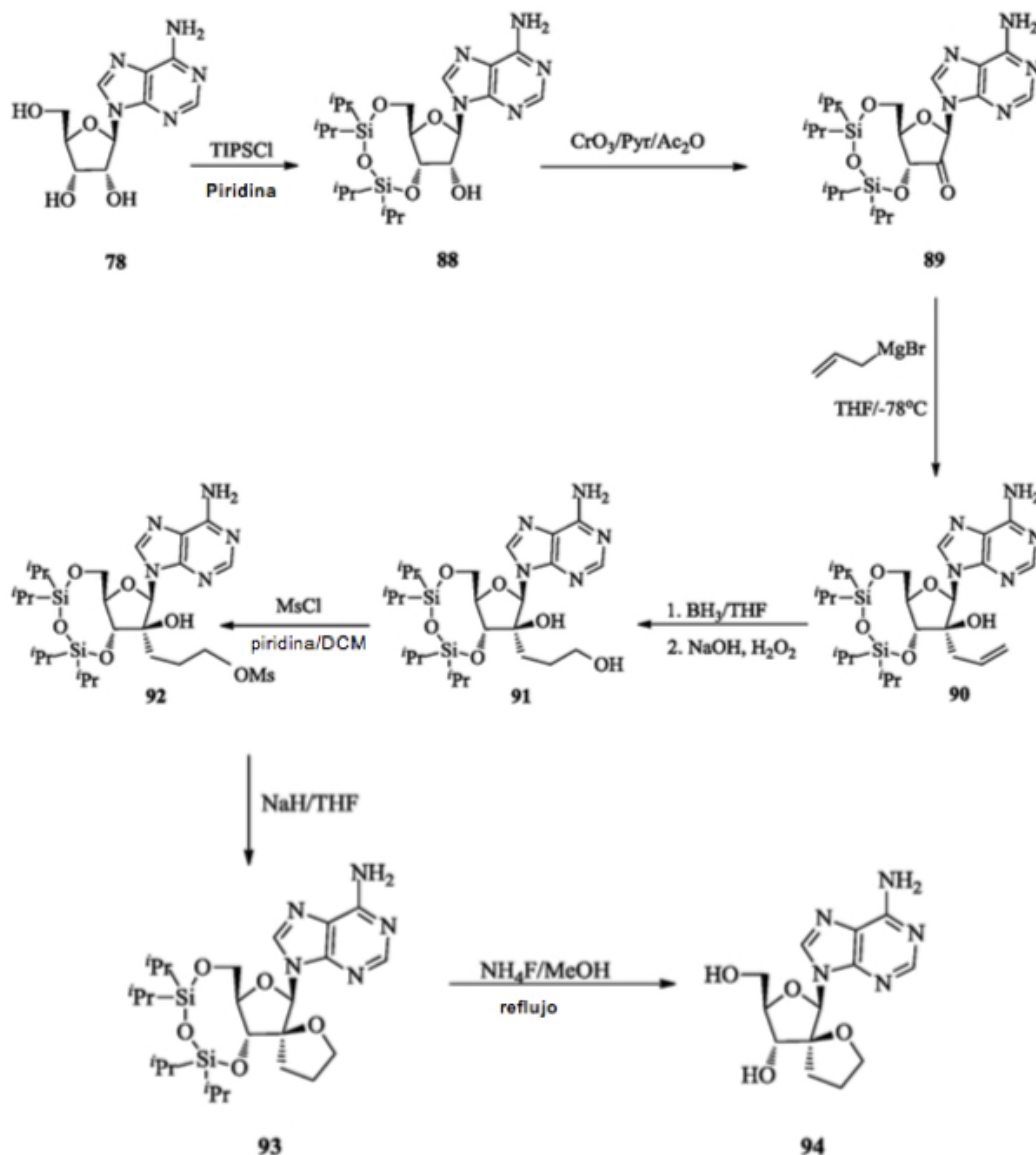


[0309] A una solución agitada del compuesto **86** (0,8 g, 1,49 mmol) en metanol anhidro (30 ml) se añadió NH₄F (550 mg, 14,9 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂: MeOH = 20:1) para proporcionar el compuesto **87** (36,0 mg, 21,05%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,08-4,30 (m, 2H), 3,92-3,97 (m, 1H), 3,70-3,74 (m, 1H), 3,55-3,66 (m, 2H), 2,98-3,05 (m, 1H), 2,41-2,49 (m, 1H). HRMS (TOF-ESI): Calc. Para C₁₂H₁₆N₅O₄, 294.1197; encontrado 294.1194.

Ejemplo de referencia 17, Preparación de (5S, 6R, 8R, 9R)-6-(6-amino-9H-purina-9-ilo)-8-(hidroximetilo)-1,7-dioxaspiro[4.4]nonano-9-ol (**94**)

[0310]

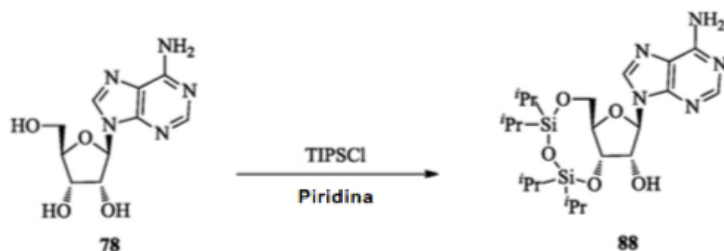




[0311] En la preparación de **94**, es posible renunciar a la protección de la 6-amino-purina, lo que significa que **94** se puede preparar a partir de adenina (**78**) utilizando una secuencia de siete pasos.

Paso 1: Preparación del compuesto **88**

[0312]

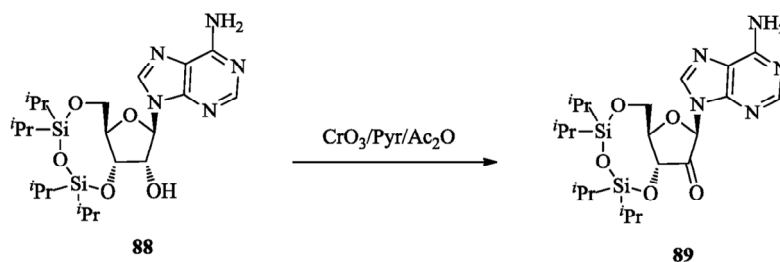


[0313] A una solución del compuesto **78** (30,0 g, 112,0 mmol) en piridina anhidra (200 mL) se añadió TIPSCl (342,5

g, 113,5 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución se lavó con H₂O y el disolvente se eliminó para dar **88** que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 Paso 2: Preparación del compuesto 89

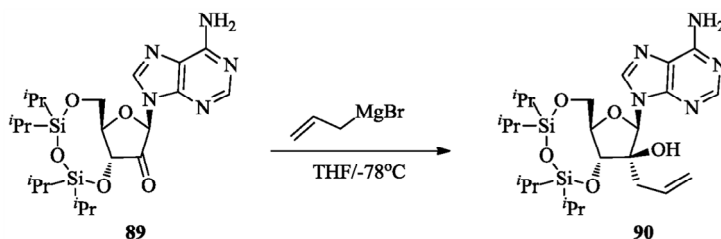
[0314]



[0315] A una solución de CrO₃ (21,2 g, 212 mmol), piridina anhidra (32,42 ml, 414 mmol) y Ac₂O (20,3 ml, 212 mmol) se añadió el compuesto **88** (54,0 g, 106 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice. El disolvente se eliminó y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno anhidro dos veces para dar un compuesto **89** en bruto que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Paso 3: Preparación del compuesto 90

[0316]

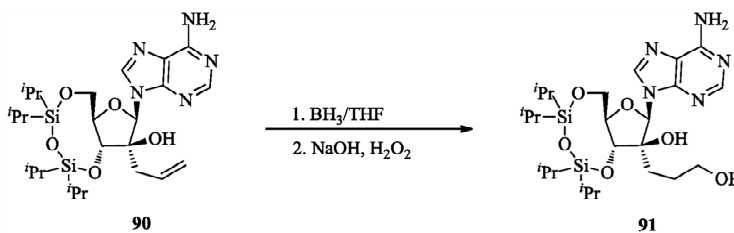


[0317] A una solución del compuesto **89** (31,0 g, 61,1 mmol) en THF (300 ml) se le añadió una solución de bromuro de alilmagnesio (122 ml, 122 mmol) en THF (50 ml) a -78°C y la solución se agitó durante 2 h a la misma temperatura. La temperatura se elevó luego a -10°C y la mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de una solución de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: EtOAc = 3:1) para dar el producto **90** (8,0 g, 23,8%).

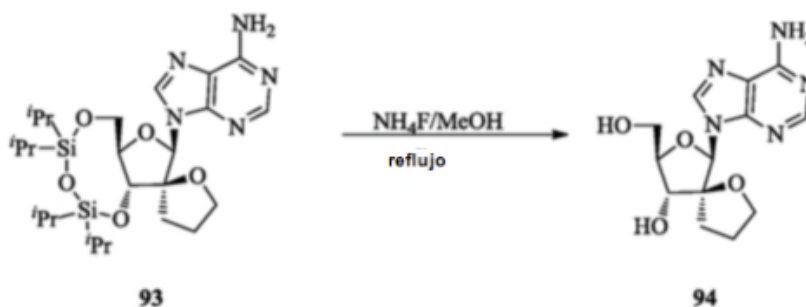
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,12 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,82-5,92 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,12-5,19 (m, 1H), 5,01-5,08 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 2,46-2,55 (m, 2H), 0,94-1,04 (m, 28H).

Paso 4: Preparación del compuesto 91

[0318]



[0324]



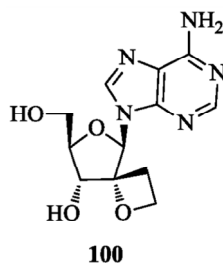
[0325] A una solución agitada de compuesto **93** (0,25 g, 0,45 mmol) en metanol anhidro (20 ml) se añadió NH_4F (200 mg, 5,4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1) para dar **94** (53,4 mg, 38,7%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,69 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,07 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 3H), 3,18-3,24 (m, 1H), 2,29-2,34 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,62-1,64 (m, 1H). HRMS (TOF-ESI): Calc. Para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4^+$, 308.1359; encontrado 308.1347.

B. Preparación de análogos de 2'-espiro-ribo-adenina.

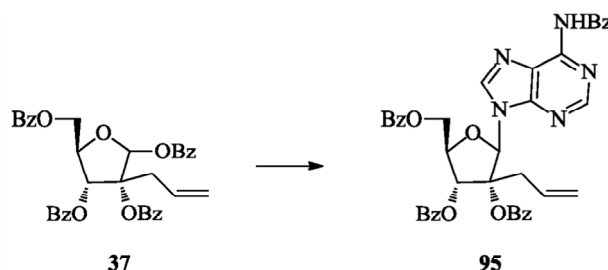
Ejemplo 18. Preparación de (4R, 5R, 7R, 8R)-5-(6-amino-9H-purina-9-ilo)-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3.4]ocan-8-ol (100)

[0326]



Paso 1. Preparación del compuesto 95.

[0327]

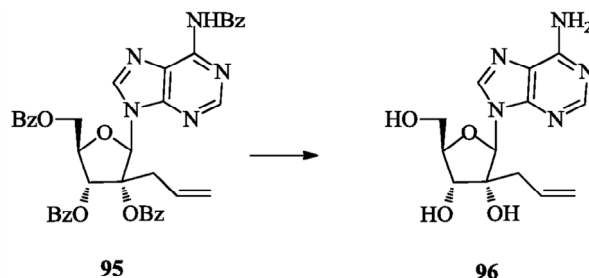


[0328] Una mezcla de N⁶-benzoiladenina (3,14 g, 13,19 mmol) en HMDS (30 ml) con $(\text{NH}_4)\text{SO}_4$ (50 mg) se calentó a 140°C durante 4 h. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en MeCN (50 ml). A la solución se le añadió una solución de azúcar **37** en MeCN (30 ml). A la solución resultante se le añadió SnCl_4 (39,57 mm, 1 M, 39,57 ml) en CH_2Cl_2 a 0°C y la solución se agitó a 60°C durante 4 h. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo, se añadieron NaHCO_3 y EtOAc (200 ml) con agitación. La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10 - 70% de EtOAc en hexano) para dar el compuesto **95** en forma de espuma (1,95 g, 41%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,35-8,20 (m, 20H), 6,53 (d, $J = 7,6$ Hz,

1H), 5,29 (m, 1H), 4,68-5,00 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 2,65 (m, 1H). m/z: 724 (M+1).

Paso 2. Preparación del compuesto 96.

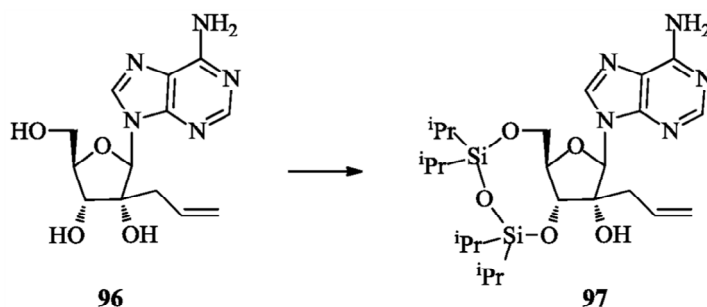
[0329]



[0330] Se agitó una solución del compuesto **95** (1,9 g, 2,63 mmol) en amoníaco metanólico (7N, 50 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-15% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **96** (0,47 g, 53%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): 308 [M+H]⁺.

Paso 3. Preparación del compuesto 97.

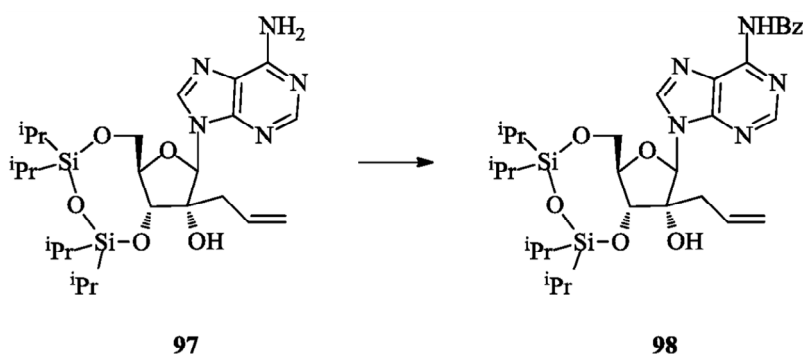
[0331]



[0332] Se añadió gota a gota TIPSCI a una solución del compuesto **96** (0,58 g, 1,84 mmol) en piridina (50 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **97** (0,65 g, 77%) como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,31 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,04 (d, J = 8,0Hz, 1H), 4,85 (d, J = 10,4Hz, 1H), 4,48 (d, J = 17,2Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 3,2, 12,4Hz, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,20 (m, 4H), 1,07 (m, 28H). LC-MS (ESI): 550 [M+H]⁺.

Paso 4. Preparación del compuesto 98.

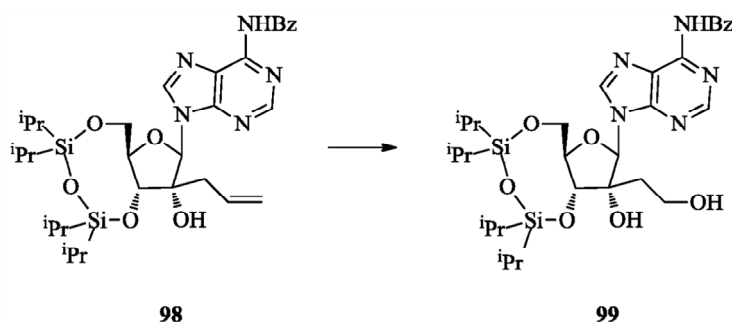
[0333]



[0334] A una solución del compuesto **97** (0,25 g, 0,45 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y piridina (1 ml) se le añadió BzCl (3 eq) y la solución se agitó a 0°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 2h. A la solución se le añadió 30% de NH₄OH (1 ml) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno dos veces. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-8% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **98** (0,10 g, 34%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): 654 [M+H]⁺.

Paso 5. Preparación del compuesto 6.

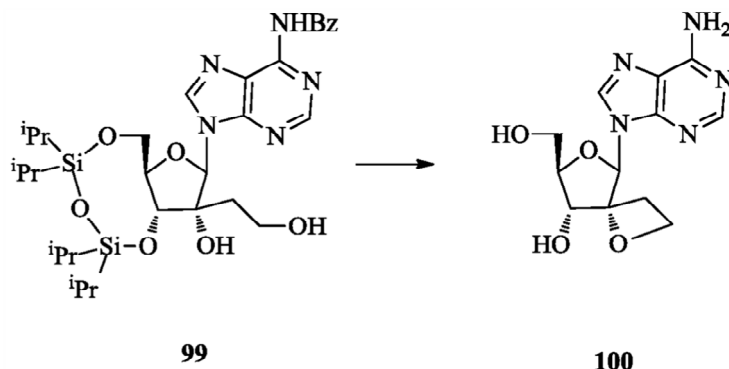
[0335]



[0336] A una solución del compuesto **98** (0,12 g, 0,19 mmol) en THF (5 ml) y t-BuOH (5 ml) y agua (1 ml) se añadió OsO₄ al 0,025% en t-BuOH (0,5 ml) y NMO (50%, 0,3 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó y el residuo se evaporó conjuntamente con EtOH dos veces. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y agua (1 ml). A la solución se le añadió NaIO₄ (10 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El sólido se filtró y el filtrado se diluyó con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc (5 ml) y EtOH (5 ml). A la solución se le añadió NaBH₄ (5 eq) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 h. La mezcla se vertió en EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0,8% MeOH en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **99** (0,10 g, 80%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,48-8,04 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 4,85 (d, J = 8,4Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 4,4, 12,8Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 2,8, 12,4Hz, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,28 (brs, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,06-1,20 (m, 28H). LC-MS (ESI): 658 [M+H]⁺.

Paso 6. Preparación del compuesto 100.

[0337]

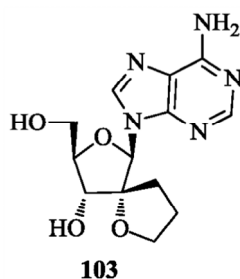


[0338] A una solución del compuesto **99** (0,20 g, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y piridina (1 ml) se añadió MsCl (0,1 ml) y la solución se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió agua (5 ml) seguido de la adición de EtOAc (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente y el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno dos veces. El mesilato resultante se disolvió en THF seco (10 ml). A la solución se le añadió NaH (100 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en MeOH

(10 ml). A la solución se le añadió butilamina (1 ml) y NH_4F (100 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-15% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto 100 como un sólido blanco (0,04 g, 45,5%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,37 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,35 (brs, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,51 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H, OH), 5,14 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H, OH), 4,37 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,12 (m, 1H). LC-MS (ESI): 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$

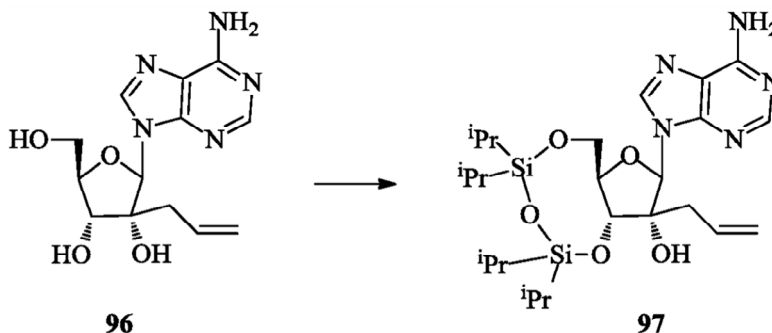
Ejemplo de referencia 19. Preparación de (5R, 6R, 8R, 9R)-6-(6-amino-9H-purina-9-ilo)-8-(hidroximetilo)-1,7-dioxaspiro[4.4]nonano-9-ol (5)

[0339]



Paso 1. Preparación del compuesto 97.

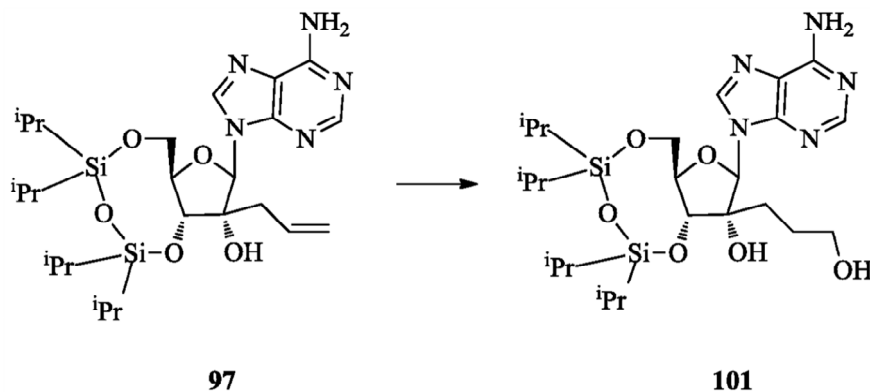
[0340]



[0341] A una solución de compuesto **96** (0,58 g, 1,84 mmol) en piridina (50 ml) se añadió TIPSCI gota a gota y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto 97 como una espuma blanca. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 98,31 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,56 (brs, 2H), 5,045 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,85 (d, $J = 10,04\text{Hz}$, 1H), 4,47 (d, $J = 17,2\text{Hz}$, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,03 (dd, $J = 3,2, 12,4\text{Hz}$, 1H), 3,22 (s, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,00-1,25 (m, 28H). LC-MS (ESI): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2. Preparación del compuesto 101.

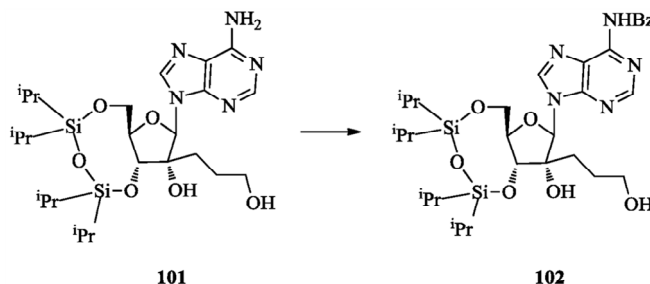
[0342]



[0343] A una solución del compuesto **97** (0,10 g, 0,18 mmol) en THF (10 ml) se le añadió $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ (0,3 ml) y la solución se agitó a 0°C durante 3 h. A la solución se le añadió H_2O_2 (1 ml), luego 2 N NaOH (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto **101** (0,02 g, 24%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,28 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,99 (brs, 2H), 4,81 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,72 (brs, 1H), 3,38 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 0,93-1,21 (m, 28H). LC-MS (ESI): 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3. Preparación del compuesto 102.

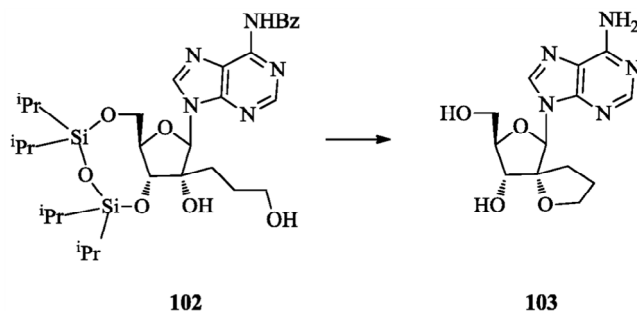
[0344]



[0345] A una solución del compuesto **101** (0,09 g, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y piridina (1 ml) se añadió TMSCl (0,1 ml) y la solución se agitó a 0°C durante 1 h. A la solución se le añadió BzCl (0,1 ml) y la solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió NH_4OH al 30% (3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml). A la solución se le añadió NH_4OH al 30% (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto **102** (0,07 g, 62%) en forma de espuma. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 9,24 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,50-8,03 (m, 5H), 6,15 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 4,26 (dd, $J = 4,8, 12,4\text{Hz}$, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,04 (dd, 3,2, 12,4Hz, 1H), 3,53 (brs, 1H), 5,37 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 0,98-1,21 (m, 28H). LC-MS (ESI): 672 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4. Preparación del compuesto 103.

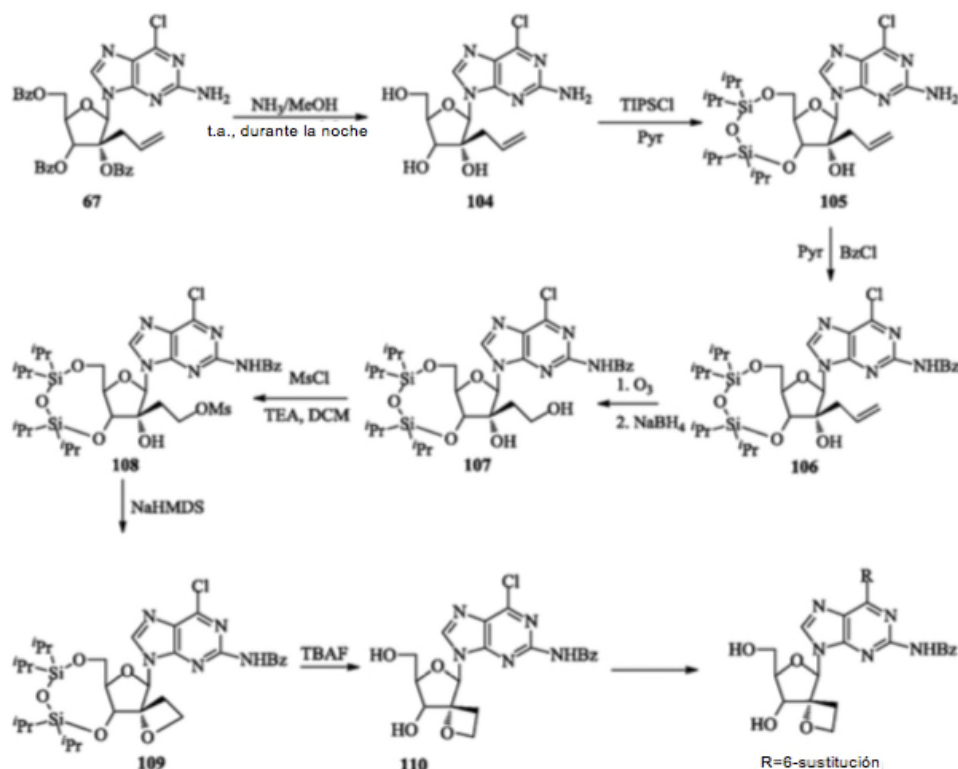
[0346]



[0347] A una solución del compuesto **102** (0,07 g, 0,10 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y piridina (1 ml) se añadió MsCl a 0°C y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la solución se le añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó para dar un mesilato bruto que se disolvió en THF (10 ml). A la solución se le añadió NaH (60% en aceite mineral, 100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (2 ml) lentamente, luego la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó para dar 2'-espiro-nucleósido protegido que se disolvió en MeOH (10 ml). A la solución se le añadió NH₄F (200 mg) y BuNH₂ (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-15% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **103** (20 mg, como un sólido blanco). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,55 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,38 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,84-4,12 (m, 5H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,30 (m, 1H). LC-MS (ESI): 308 [M+H]⁺.

V. Preparación de análogos de 2'-espiro-ribo-(purina 6-sustituída)

[0348] Los nucleósidos de purina 6-sustituídos se pueden preparar a partir de análogos intermedios comunes de 6-cloropurina como se muestra en el siguiente esquema.

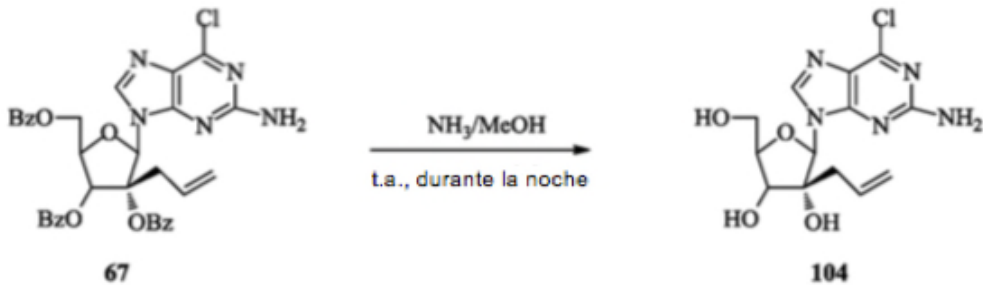


[0349] El tratamiento del compuesto **67** con amoníaco metanólico proporcionó el nucleósido libre **104**. La protección selectiva de 3',5'-diol de nucleósido con TIPSCl seguido de N-benzoilación proporcionó el intermedio **106**. La ozonólisis del compuesto **106** seguido de la reducción del aldehído resultante dio compuesto **107**. La mesilación selectiva del compuesto **108** seguido de una ciclación en presencia de una base, tal como NaH o NaHMDS, produjo el compuesto **109** '2-oxetani. El tratamiento del compuesto **109** con TBAF proporcionó el intermedio clave para la sustitución 6'. El tratamiento del intermedio de 6-cloropurina con alcohol o amina u otro nucleófilo proporcionó 2'-espiro-nucleósido sustituido en 6.

Ejemplo 20. Preparación de N-(6-cloro-9-((4R, 5R, 7R, 8R)-8-hidroxi-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3.4]octano-5-ilo)-9H-purina-2-ilo) benzamida (110)

Paso 1: Preparación del compuesto 104

[0350]

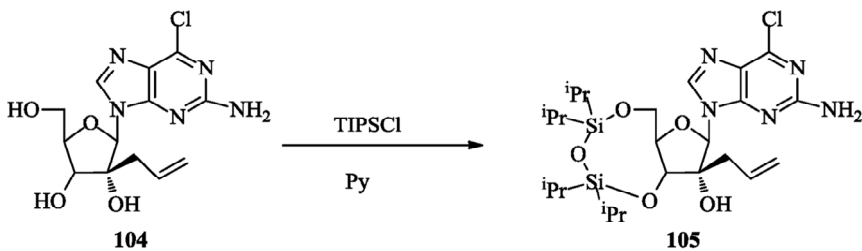


[0351] A una solución de compuesto **67** (6,5 g, 0,01 mol) en MeOH seco (50 ml) se le añadió una solución saturada de NH₃/MeOH (50 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se recrystalizó en MeOH/EtOAc para dar el compuesto deseado puro **104** (2,3 g, 67%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,54-5,60 (m, 1H), 5,37 (d, J = 6,4Hz, 1H), 5,07 (t, J = 5,2Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, J = 10,4Hz, 2,0Hz, 1H), 4,48 (d, J = 17,2Hz, 2,0Hz, 1H), 4,20-4,24 (m, 1H), 3,85-3,88 (m, 1H), 3,76-3,79 (m, 1H), 3,64-3,69 (m, 1H), 2,21 (dd, J = 14,8, 6,8Hz, 1H), 1,95 (dd, J = 4,8Hz, 7,2Hz, 1H). LC-MS (ESI): 341 [M+H]⁺

Paso 2: Preparación del compuesto 105.

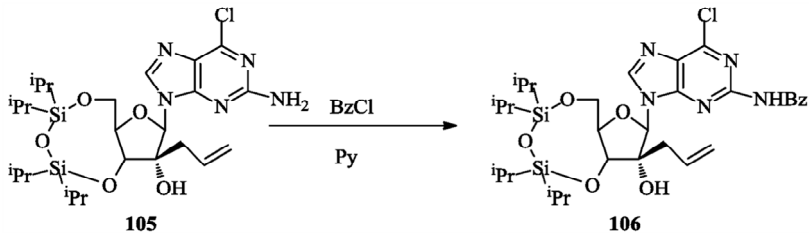
[0352]



[0353] El compuesto **104** (0,5 g, 1,4 mmol) en piridina anhidra (10 ml) a 0°C se agitó durante 30 minutos hasta que el sólido se disolvió completamente. A la solución se le añadió TIPSCl (0,7 g, 2,2 mmol) gota a gota y se continuó la agitación a 0°C durante 3 h. Se añadió agua (2 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla se disolvió en EtOAc y la solución se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó para dar el compuesto bruto **105** (0,75 g, rendimiento: 88%). LC-MS (ESI): 584 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación del compuesto 106

[0354]

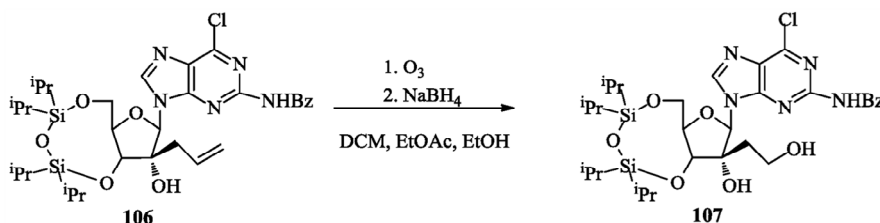


[0355] A una solución del compuesto **105** (0,75 g, 1,2 mmol) en una mezcla de piridina seca (15 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml) se le añadió BzCl (0,4 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) y la solución se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-2% en CH₂Cl₂) para dar el compuesto **106** en forma de espuma (0,8 g, rendimiento: 97%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,79 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,51 (t, *J* = 7,6Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H),

5,95 (s, 1H), 5,62-5,73 (m, 1H), 5,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,30-4,35 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,93 (dd, $J_1 = 12,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 3,30 (bs, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 1,12-1,32 (m, 2H), 0,85-0,98 (m, 28H); LC-MS (ESI): 688 $[M+H]^+$.

5 Paso 4: Preparación del Compuesto 107.

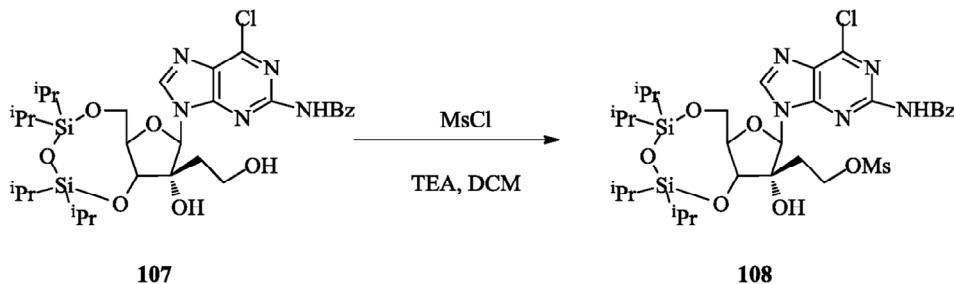
[0356]



[0357] A una solución de compuesto **106** (0,8 g, 1,1 mmol) en DCM (100 ml) en un matraz de tres bocas de 250 ml se burbujó con O_3 a $-78^\circ C$. Una vez que el color de la solución de reacción se volvió azul, la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos adicionales. El exceso de O_3 se eliminó burbujando N_2 en la mezcla de reacción. Se añadió EtOAc (30 ml) y etanol (30 ml). A la solución resultante se le añadió $NaBH_4$ (300 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Se añadió EtOAc adicional (300 ml) y la solución se lavó con salmuera, agua y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 ~ 2% de MeOH en DCM) para dar el compuesto **107** (0,40 g, 50%) como espuma. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,10-4,31 (m 3H), 4,02-4,12 (m, 2H), 3,75-3,85 (m, 2H), 2,01-2,12 (m, 1H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,02-1,21 (m, 28H). LC-MS (ESI): 692 $[M+H]^+$.

Paso 5: Preparación del compuesto 108.

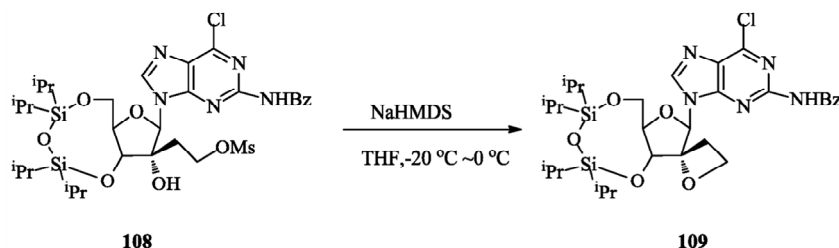
[0358]



[0359] A una solución del compuesto **107** (3,2 g, 4,5 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió trietilamina (3 ml), luego se añadió $MsCl$ (1 g, 8,8 mmol) y la mezcla se agitó a $0^\circ C$. Por 2h. Se añadió DCM (150 ml) a la solución y la fase orgánica se lavó con salmuera, agua y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 ~ 2% de MeOH en DCM) para dar el compuesto **108** en forma de espuma (3,3 g, rendimiento: 94%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,90 (bs, 1H), 4,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,40 (bs, 1H), 4,34 (dd, $J_1 = 12,8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 4,12-4,15 (m, 1H), 4,02 (dd, $J_1 = 12,8$ Hz, $J_2 = 2,8$ Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,02-1,21 (m, 28H). LC-MS (ESI): 770 $[M+H]^+$.

Paso 6: Preparación del compuesto 13

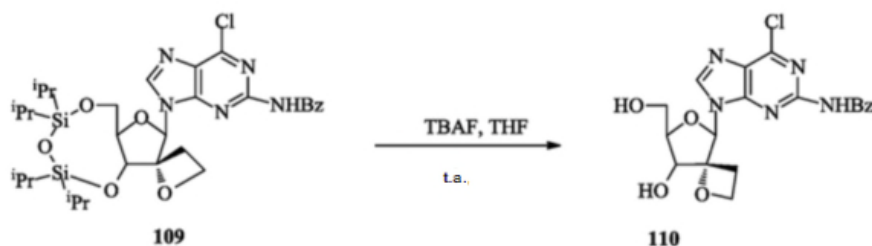
[0360]



[0361] A una solución del compuesto **108** (2,8 g, 3,6 mmol) en THF (20 ml) se añadió NaHMDS 2M (5 ml, 10 mmol) en una porción a -20°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, durante las cuales la temperatura subió a 0°C gradualmente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con una solución de cloruro de amonio tres veces. La solución se concentró al vacío para dar el compuesto bruto **109** que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. LC-MS (ESI): 692 [M+H]⁺.

Paso 7: Preparación de **110**

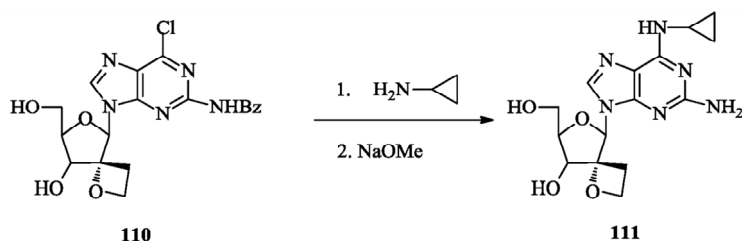
[0362]



[0363] A una solución del compuesto **109** (2,4 g, 3,6 mmol) en THF (40 ml) se le añadió TBAF (1,2 g, 4,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 60/1) para dar el compuesto **110** (1,3 g, 87%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,35 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,45 (bs, 1H), 5,01 (bs, 1H), 4,41-4,45 (m, 3H), 3,55-3,75 (m, 3H), 3,12-3,15 (m, 1H), 2,29-2,31 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H)). LC-MS (ESI): 432 [M+H]⁺.

Ejemplo 21. Preparación de (4R, 5R, 7R, 8R)-5-(2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purina-9-ilo)-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3.4]octano-8-ol (**111**)

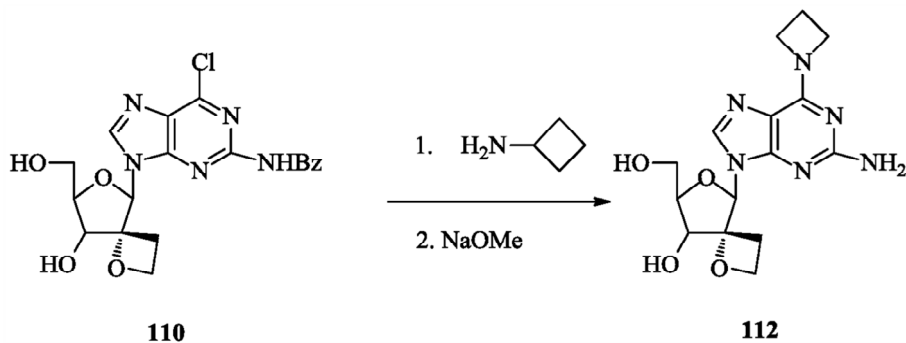
[0364]



[0365] **110** (800 mg, 1,85 mmol) en ciclopropilamina (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. A la solución se le añadieron MeOH (10 ml) y NaOMe 5,4 M (1,71 ml, 9,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 al 20% en CH₂Cl₂) para dar 6-ciclopropilamino-nucleósido **111** (500 mg, 76%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): 8,02 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,43 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 3,96 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 0,83 (m, 2H), 0,60 (m, 2H). LCMS (ESI): 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 22. (4R, 5R, 7R, 8R)-5-(2-amino-6-(azetidina-1-ilo)-9H-purina-9-ilo)-7-(hidroximetilo)-1,6-dioxaspiro[3.4]octano-8-ol (**112**) fue preparado.

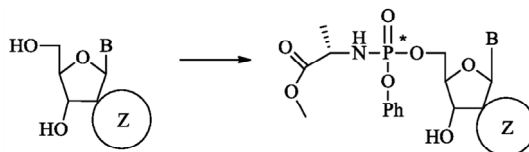
[0366]



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,06 (s, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,54 (m, 4H), 4,41 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,28 (m, 1H). LCMS (ESI): 349 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

VI. Preparación de análogos de 2'-espiro-fosforamidato

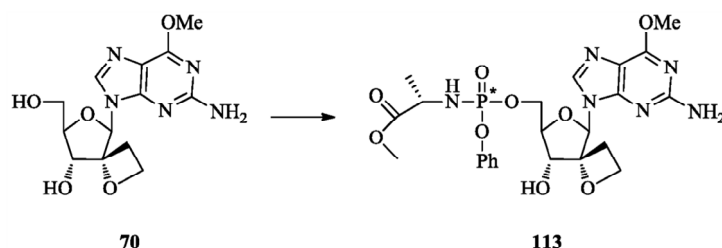
[0367] El ejemplo 23 y los ejemplos de referencia 24-27 describen procedimientos para convertir un -2'-espiro-nucleósido correspondiente a su fosforamidato correspondiente, como se muestra en la siguiente ecuación.



Ej.	Material partida	de		B	Producto
23	70			2-NH ₂ -6-OMe-purina	113
24	32			Uracilo	114
25	36			Uracilo	115
26	44			Uracilo	116
27	48			Uracilo	117

Ejemplo 23. Preparación de (2S)-metilo 2-(((4R, 5R, 7R, 8R)-5-(2-amino-6-metoxi-9H-purina-9-ilo)-8-hidroxi-1,6-dioxaspiro[3.4]octano-7-ilo)metoxi)(fenoxi)fosforilo)amino)propanoato, **113**

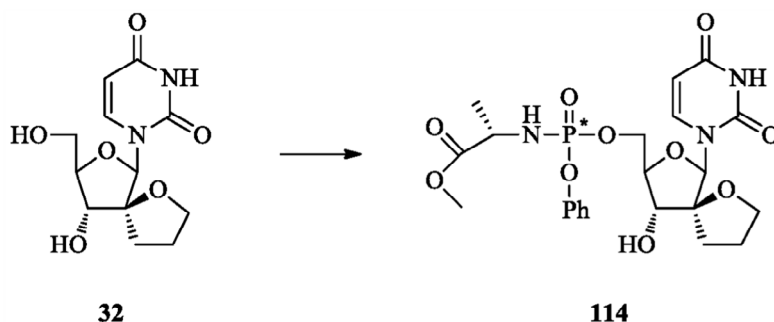
[0368]



[0369] A una solución pre-enfriada de diclorofosfato de fenilo (2,1 g, 9,96 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se le añadió clorhidrato de éster metílico de L-alanina (1,39 g, 9,96 mmol) seguido de la adición de Et_3N (2,02 g, 19,92 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) lentamente y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se filtró con Et_2O (20 ml). El disolvente se evaporó para dar un reactivo de clorofosfato que se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) para la siguiente reacción. A una mezcla del compuesto **70** (0,02 g, 0,06 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se le añadió N-metilimidazol (0,2 ml) y una solución del reactivo anterior (0,5 ml, 0,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se lavó con agua, 1 N HCl, NaHCO_3 acuoso y salmuera, secuencialmente. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-8% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto **113** (0,01 g, 41%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,69, 7,61 (ss, 1H), 7,25 (m, 5H), 6,18 (ss, 1H), 5,08 (ss, 2H), 4,60 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 4,06 (ss, 3H), 3,90 (m, 3H), 3,60 (ss, 3H), 3,35 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,32 (m, 3H). LC-MS (ESI): 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 24. Preparación de (2S)-metilo 2-(((5S, 6R, 8R, 9R)-6-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidina-1(2H)-ilo)-9-hidroxi-1,7-dioxaspiro[4.4]nonano-8-ilo)metoxi)(fenoxi)fosforilo)amino)propanoato, 114.

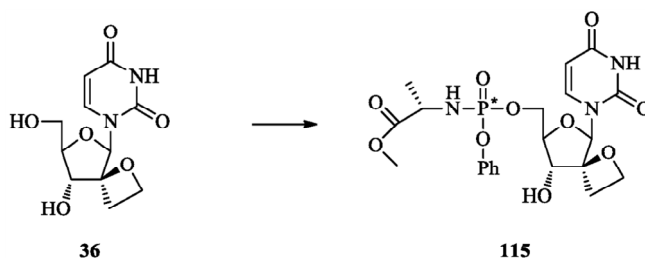
[0370]



[0371] El compuesto **114** se prepara a partir de **32** usando un procedimiento análogo al Ejemplo 23. Datos para **114**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,75 (s, 1H), 7,60, 7,52 (dd, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,24 (m, 5H), 6,05, 6,04 (ss, 1H), 5,65, 5,58 (d, $J = 8,0$, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,72, 3,70 (ss, 3H), 2,39 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,36 (m, 3H). LC-MS (ESI): 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 25. Preparación de (2S)-metilo 2-(((4S, 5R, 7R, 8R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidina-1(2H)-ilo)-8-hidroxi-1,6-dioxaspiro[3.4]octano-7-ilo)metoxi)(fenoxi)fosforilo)amino)propanoato, 115.

[0372]

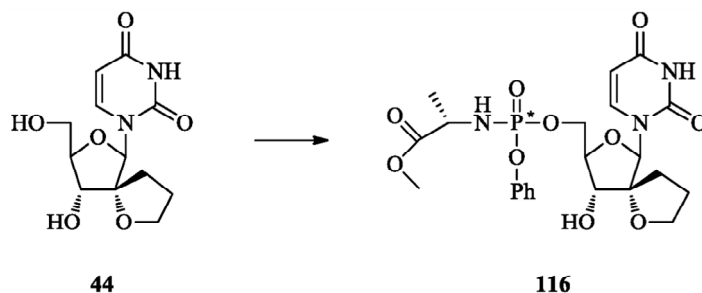


[0373] El compuesto **115** se prepara a partir de **36** usando un procedimiento análogo al Ejemplo 23.

[0374] Datos para **115**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,18 (s, 1H), 7,30 (m, 6H), 6,12 (ss, 1H), 5,62 (m, 1H), 4,07, 4.113.80 (m, 8H), 3,74, 3,72 (ss, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H). LC-MS (ESI): 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 26. Preparación de (2S)-metilo 2-(((5R, 6R, 8R, 9R)-6-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidina-1(2H)-ilo)-9-hidroxi-1,7-dioxaspiro[4,4]nonano-8-ilo)metoxi)(fenoxi)fosforilo)amino)propanoato, **116.**

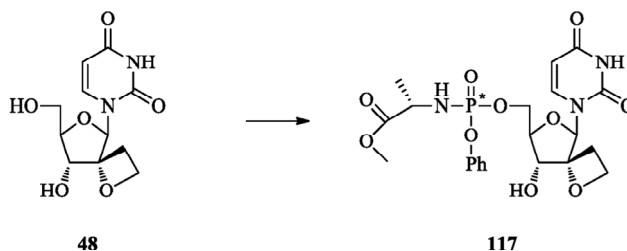
[0375]



[0376] El compuesto **116** se prepara a partir de **44** usando un procedimiento análogo al Ejemplo 23. Datos para **116**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,51, 8,40 (ss, 1H), 7,48, 7,42 (d, 8,0Hz, 1H), 7,29 (m, 5H), 5,98 (s, 1H), 5,62 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,95 (m, 6H), 3,73, 3,72 (ss, 3H), 2,83 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,37 (m, 3H). LC-MS (ESI): 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 27. Preparación de (2S)-metilo 2-(((4R, 5R, 7R, 8R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidina-1(2H)-ilo)-8-hidroxi-1,6-dioxaspiro[3,4]octano-7-ilo)metoxi)(fenoxi)fosforilo)amino)propanoato, **117.**

[0377]

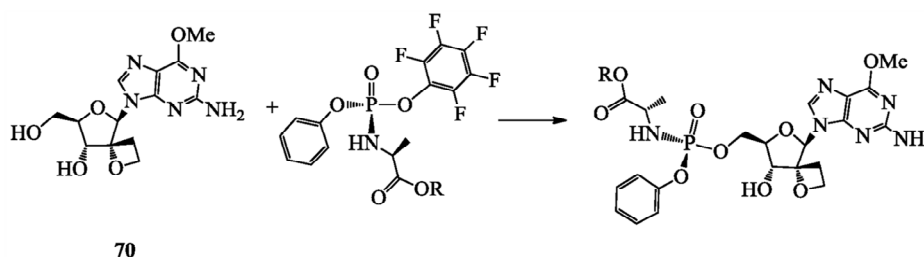


[0378] El compuesto **117** se prepara a partir de **48** usando un procedimiento análogo al Ejemplo 23.

[0379] Datos para **117**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 9,15, 9,07 (ss, 1H), 7,26 (m, 7H), 6,19, 6,15 (ss, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,50 (m, 4H), 3,95 (m, 4H), 3,72, 3,70 (ss, 3H), 3,42 (s, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,35 (m, 3H). LC-MS (ESI): 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VII. Síntesis general de fosforamidatos quirales

[0380]



Ejemplo 29. Procedimiento general para la preparación de fosforamidatos de nucleósido de 2'-oxetanilo quirales

[0381] A una solución del nucleósido de oxetanilo **70** (360 mg, 1,11 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió cloruro de *t*-butilmagnesio 1,7 M en THF (1,31 mmol) gota a gota bajo un baño de agua con hielo. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió el reactivo de pentafluorofenil fosforamidato quiral (R = neopentilo (neoPen), 1,67 mmol) en THF (10 ml) durante 10 minutos, momento en el que la mezcla se convirtió en una solución transparente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se diluyó con EtOAc (200 ml). La solución se lavó con una solución de NH₄Cl (30 ml x 3) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 al 3% en CH₂Cl₂) para dar el fosforamidato de nucleósido de oxetanilo (79%, R = neopentilo) como un sólido blanco.

Nº de compuesto	P-Quiralidad (R _P /S _P)	Ar	R	Datos analíticos
118	S _P	Ph	<i>i</i> Pra	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,32-7,12 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,73 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,8, 10,4 Hz), 4,61-4,53 (m, 3H), 4,33 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,70 (dd, 1H, <i>J</i> = 9,2, 11,2 Hz), 3,24 (d, 1H, <i>J</i> = 10,0 Hz), 2,68 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,30 (d, 3H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 1,18 (2d, 6H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 31P NMR (162 MHz) (ppm) 4,16, LC-MS (ESI): 593 [M+H] ⁺ .
119	R _P	Ph	<i>i</i> Pra	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,62 (s, 1H), 7,32-7,12 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,6-4,53 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,85 (t, 1H, <i>J</i> = 11,2 Hz), 3,61 (bs, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 (bs, 1H), 1,29 (d, 3H, <i>J</i> = 6,8 Hz), 1,20 (t, 3H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 31P RMN (162 MHz) (ppm) 4,74, LC-MS (ESI): 593 (M+H) ⁺ .
120	S _P	Ph	neoPen ^b	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,32-7,12 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,72 (t, 1H), <i>J</i> = 10,0 Hz), 4,60-4,52 (m, 3H), 4,34 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 3,82 (d, 1H, <i>J</i> = 10,4 Hz), 3,70 (m, 1H), 3,15 (d, 1H, <i>J</i> = 10,0 Hz), 2,68 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,35 (d, 3H, <i>J</i> = 6,8 Hz), 0,89 (s, 9 HORAS), 31P RMN (162 MHz) (ppm) 4,11, LC-MS (ESI): 621 [M+H] ⁺ .
121	R _P	Ph	neoPen ^b	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,62 (s, 1H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,66-4,52 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 3,85-3,72 (m, 3H), 3,42 (bs, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,34 (d, 3H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 0,91 (s, 9H), RMN de 31P (162 MHz) (ppm) 4,76, LC-MS (ESI): 621 [M+H] ⁺ .
122	S _P	Ph	etilo	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,70 (s, 1H), 7,32-7,14 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,10 (s, 2m), 4,72 (t, 1H), <i>J</i> = 9,2 Hz), 4,59-4,54 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 4,15-4,09 (m, 5H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,77 (dd, 1H, <i>J</i> = 9,6, 11,2 Hz), 3,36 (d, 1H, <i>J</i> = 10,4 Hz), 2,67 (m, 1H), 2,18 (m, 1h), 1,31 (d, 3H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 1,20 (t, 3H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 31P RMN (162 MHz) (ppm) 4,08, LC-MS (ESI): 579 [M+H] ⁺ .
123	S _P /R _P	Np	neoPen ^b	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 8,10 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 6,15 (ds, 1H), 5,08 y 5,04 (s, 2H), 4,84-4,60 (m, 2H), 4,54 (t, 2H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,40 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 3,79 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,6, 10,8 Hz), 3,64 (dd, 1H, <i>J</i> = 6,4, 10,0 Hz), 3,37 (ancho ds, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,31 y 1,28 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), RMN de 31P (162 MHz) (ppm) 5,041, 4,47, LC-MS (ESI): 671 [M+H] ⁺ .

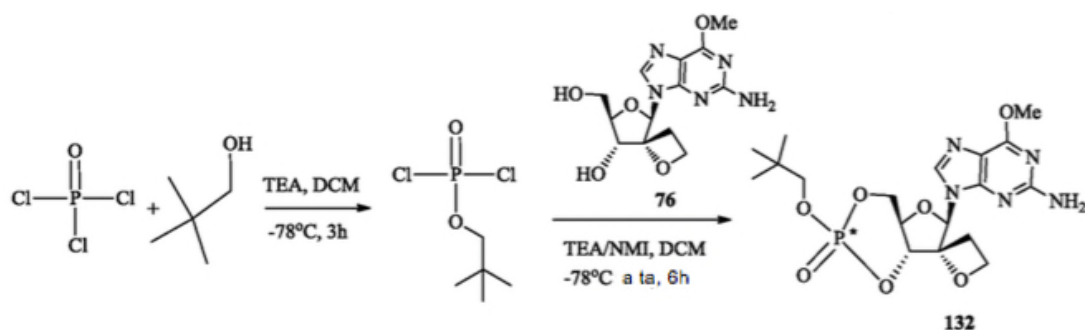
Nº de compuesto	P-Quiralidad (R _P /S _P)	Ar	R	Datos analíticos
124	S _P	Ph	ⁱ Bu ^c	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,71 (s, 1H), 7,31-7,12 (m, 5H), 6,18 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,7 (t, 1H), J = 8,8 Hz), 4,60-4,53 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,05-3,85 (m, 4H), 3,78 (dd, 1H, J = 6,8, 10,4 Hz), 3,53 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 2,66 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,33 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,88 y 0,86 (d, 6H, J = 1,6 Hz). 31P RMN (162 MHz) (ppm) 4.15. LC-MS (ESI): 607 [M+H] ⁺ .
125	R _P	Ph	ⁱ Bu ^c	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,61 (s, 1H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,68-4,52 (m, 4H), 4,37 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 4H), 3,93-3,82 (m, 3H), 3,74 (t, 1H, J = 9,2 Hz), 3,34 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 2,62 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,32 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 0,89 (d, 6H, J = 6,4 Hz). 31P RMN (162 MHz) (ppm) 4.74. LC-MS (ESI): 607 [M+H] ⁺ .
126	S _P	Ph	ⁿ Bu ^d	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,70 (s, 1H), 7,32-7,12 (m, 5H), 6,17 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,71 (t, 1H), J = 6,8 Hz), 4,59-4,52 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 4,11-3,91 (m, 7H), 3,81 (dd, 1H, J = 9,6, 11,6 Hz), 3,41 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 2,67 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 5H), 0,87 (t, 3H, J = 7,6 Hz). 31P RMN (162 MHz) (ppm) 4.12. LC-MS (ESI): 607 [M+H] ⁺ .
127	R _P	Ph	ⁿ Bu ^d	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,62 (s, 1H), 7,33-7,13 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,65-4,52 (m, 4H), 4,37 (m, 1H), 4,12-3,88 (m, 6H), 3,93 (m, 1H), 3,79 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 3,43 (bs, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 5H), 0,96 (t, 3H, J = 7,2 Hz). 31P RMN (162 MHz) (ppm) 4,70. LC-MS (ESI): 607 [M+H] ⁺ .
128	S _P	Ph	^c Pen ^e	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,32-7,13 (m, 5H), 6,16 (s, 1H), 5,12 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 3H), 4,34 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,66 (dd, 1H, J = 9,6, 11,2 Hz), 3,17 (d, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 6H), 1,29 (d, 3H, J = 6,8 Hz). 31P RMN (162 MHz) (ppm) 4.18. LC-MS (ESI): 619 [M+H] ⁺ .
129	R _P	Ph	^c Pen ^e	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,62 (s, 1H), 7,33-7,13 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 5,16-5,13 (m, 3H), 4,64-4,54 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,99-3,91 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H, J = 9,6, 11,6 Hz), 2,63 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 6H), 1,28 (d, 3H, J = 6,8 Hz). RMN de 31P (162 MHz) (ppm) 4,76. LC-MS (ESI): 619 [M+H] ⁺ .
130	S _P	Ph	Bn ^f	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,73 (s, 1H), 7,37-7,11 (m, 10H), 6,17 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,58 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 3,74 (t, 1H, J = 2,6 Hz), 3,36 (bs, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,28 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 31P RMN (162 MHz) (ppm) 4,27, LC-MS (ESI): 641 [M+H] ⁺ .
131	R _P	Ph	Bn ^f	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) (ppm) 7,60 (s, 1H), 7,36-7,12 (m, 10H), 6,17 (s, 1H), 5,10 (d, 2H, J = 1,2 Hz), 5,05 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,62-4,51 (m, 3H), 4,34 (m, 1H), 4,13-4,03 (m, 4H), 3,89 (m, 1H), 3,74 (t, 1H, J = 11,2 Hz), 3,31 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 2,63 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,31 (d, 3H, J = 7,2 Hz), RMN de 31P (162 MHz) (ppm) 4,64, LC-MS (ESI): 641 [M+H] ⁺ .

Notas: ^aiso-propilo. ^bneo-pentilo. ^ciso-butilo. ^dn-butilo. ^eciclopentilo. ^fbencilo.

VIII. Síntesis de profármacos de ciclofosfato

Ejemplo de referencia 30. Preparación del compuesto 132

[0382]



[0383] A un CH_2Cl_2 pre-enfriado (2 mL) a -78°C se le agregó POCl_3 (0,07 mL, 0,74 mmol) y alcohol neopentílico (0,74 mmol) para dar una solución a la cual, Et_3N (0,12 mL, 0,87 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 h y el nucleósido de oxetanilo **76** (70 mg, 0,22 mmol) en THF (2 ml) y luego se añadió Et_3N (0,24 ml, 1,74 mmol) en una porción cada uno. Luego se añadió NMI (0,17 ml, 2,17 mmol) durante 3 min. La mezcla resultante se agitó durante 6 h durante las cuales la temperatura se elevó a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -78°C , se trató con HCl concentrado a pH 4, se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml). La solución orgánica se lavó con solución de HCl diluida, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 al 3% en CH_2Cl_2) para dar el ciclofosfato de nucleósido oxetanilo **132** como una mezcla diastereomérica (6,5 mg, 5,5%) como un jarabe.

[0384] De la misma manera, el ciclofosfato de isopropilo (**133**) se obtuvo como una mezcla diastereomérica como un jarabe (6,7 mg, de 100 mg del nucleósido de oxetanilo **76**, 5%).

[0385] El ciclofosfato de ciclopentilo **134** también se obtuvo como una mezcla diastereomérica como un jarabe (30 mg de 150 mg del nucleósido de oxetanilo, 14%).

Nº de compuesto	P-quiralidad (R_P/S_P)	R	Datos analíticos
132	1:1 mezcla	neopentilo	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 7,71 (s, 1H), 6,21 y 6,20 (m, 1H), 5,11 y 5,09 (s, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,63-4,48 (m, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,07 y 4,06 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 0,93 y 0,91 (s, 9H), RMN de ^{31}P (162 MHz) (ppm) 1,71, 1,62, LC-MS (ESI): 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
133	3.7:1 mezcla	isopropilo	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 7,63 y 7,62 (s, 1H), 6,06 y 6,02 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz), 5,65 y 5,34 (2s, 1H, $J = 10,4$, 9,6 Hz), 5,00-4,79 (m, 3H), 4,67-4,32 (m, 4H), 4,13-4,04 (m, 4H), 2,81-2,65 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H) 1,51-1,42 (m, 6H), ^{31}P NMR (162 MHz) (ppm) - 2,58, - 5,77, LC-MS (ESI): 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
134	4.7:1 mezcla	ciclopentilo	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (ppm) 7,64 (s, 1H), 6,07 y 6,03 (s, 1H), 5,66 y 5,24 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 5,51-5,07 (m, 1H), 5,06 y 4,87 (s, 2H), 4,68-4,42 (m, 4H), 4,15-4,07 (m, 4H), 2,82-2,66 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,06-1,78 (m, 8H), ^{31}P RMN (162 MHz) (ppm) -2,59, - 5,74, LC-MS (ESI): 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IX. Preparación de 2'-Espiro-Análogos

[0386] Se describen procedimientos adicionales (tanto no estereoselectivos como estereoselectivos) para preparar fosforamidatos en las solicitudes de patente de EE.UU. N^{os} 12/783.680 (US 2010/0298257), presentada el 20 de mayo de 2010 y 13/076.552 (US 2011/0251152), presentada el 31 de marzo de 2011.

[0387] Además de los análogos de fosforamidato, también se contemplan los fosfatos cíclicos. Con ese fin, los procedimientos para preparar fosfatos cíclicos se describen en la solicitud de patente estadounidense número 12/479.075 (US 2010/0081628), presentada el 5 de junio de 2009.

[0388] Los procedimientos para preparar ciertos compuestos que contienen fósforo se describen en la Patente de Estados Unidos N^o 4.816.570.

[0389] Los procedimientos para preparar un 1,3,2-dioxafosfinano-2-óxido se describen en la Patente de Estados Unidos N^o 6.752.981 y US 2009/0209481.

[0390] Los procedimientos para preparar un 4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfina-2-óxido se describen en la Patente de Estados Unidos N^o 6.312.662.

[0391] Los procedimientos para preparar ciertos derivados 3',5'-diacilo se describen en la Patente de EE.UU. N^o 7.754.699, véase también la Patente de EE.UU. N^o 5.246.937 para ejemplos de derivados de diacilo.

[0392] Los procedimientos para preparar derivados de aminoacilo se describen en las Patentes de Estados Unidos números 4.957.924 y 6.083.953.

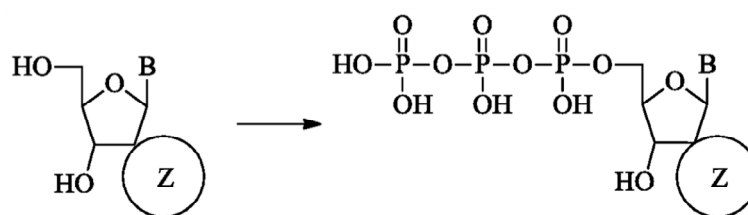
[0393] Los procedimientos para preparar un derivado que comprende $-P(O)(O(CH_2)_{1-3}OC(O)(alquilo))_2$ se describen en la patente de EE.UU. N^o 5.663.159.

[0394] Los procedimientos para preparar un derivado que comprende $-P(O)(O(CH_2)_{1-3}OC(O)O(alquilo))_2$ se describen en las patentes de EE.UU. N^{os} 5.922.695; 5.977.089; y 6.043.230.

[0395] Los procedimientos para preparar un derivado que comprende $-P(O)(O(CH_2)_{1-3}SC(O)alquilo)_2$ se describen en las patentes de EE.UU. n^o 5.770.725; 5.849.905; 6.020.482; y 7.105.499.

X. Preparación de 2'-espiro-nucleótidos

[0396]



Material partida	de	B	Producto
			
32		Uracilo	135
48		Uracilo	136
49		Citosina	137
50		Citosina	138
51		Citosina	139
52		Citosina	40

[0397] El nucleósido desprotegido (0,10 mmol) se disolvió en DTP y se enfrió a 0-5°C mientras se mantenía una atmósfera inerte. A la solución agitada se le añadió oxiclورو de fósforo recién destilado (0,30 mmol). Después de 1 hora a 0-5°C, se añadieron tributilamina (0,30 mmol) y pirofosfato de tributilamonio recién secado (0,25 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h y luego se detuvo mediante la adición de tampón bicarbonato de trietilamina acuosa 1,0 M (1 ml). La solución de reacción se aplicó directamente en porciones a una columna semipreparativa de HPLC de intercambio iónico (Dionex DNA-PAC) y se eluyó con un gradiente de bicarbonato de trietilamonio acuoso 0,5 M en agua. El producto que contenía las fracciones se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió luego en aproximadamente 5 ml de agua y luego se sometió a liofilización para producir aproximadamente 0,01-0,02 mmol de trifosfato de nucleósido en forma de su sal monotrietilamina.

XI. Evaluación biológica de análogos seleccionados

[0398] **Ensayo de replicón de HCV.** Los ensayos de replicón de VHC utilizando células del clon A y células ET-lunet se realizaron como se describió anteriormente. LJ Stuyver et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2004, 48, 651-654. Brevemente, las células del clon A y las células ET-lunet se sembraron a una densidad de 1500 y 3000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos, respectivamente. Los compuestos de ensayo diluidos en serie en medio de cultivo sin G418 se agregaron a las células. Las placas se incubaron a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% durante 4 días. La inhibición de la replicación del ARN del VHC se determinó mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Ver, por ejemplo, LJ Stuyver et al. Antiviral Chem. Chemother 2006, 17, 79-87.

[0399] Para expresar la efectividad antiviral de un compuesto, el ciclo de umbral RT-PCR del compuesto de prueba se restó del ciclo de umbral promedio RT-PCR del control sin fármaco (ΔCt_{HCV}). Un ΔCt de 3,3 equivale a una reducción de 1-log 10 (igual al 90% de concentración efectiva [CE₉₀]) en los niveles de ARN del replicón. La citotoxicidad del compuesto de prueba también podría expresarse calculando los valores de ΔCt_{RNA} . El parámetro de especificidad $\Delta\Delta Ct$ podría entonces introducirse ($\Delta Ct_{HCV} - \Delta Ct_{RNA}$), en donde los niveles de ARN del VHC se normalizan para los niveles de ARNr y se calibran contra el control sin fármaco.

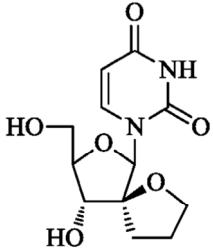
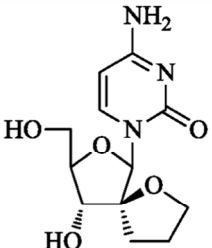
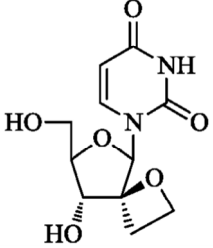
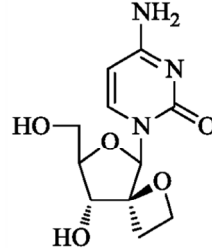
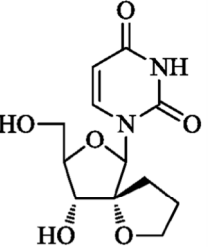
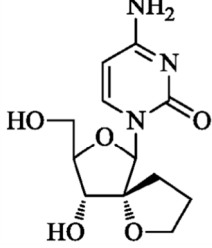
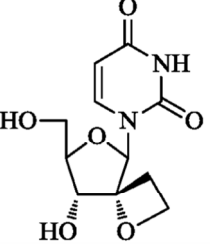
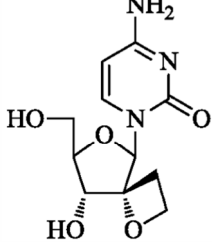
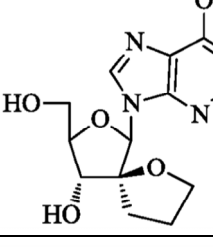
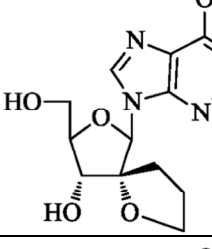
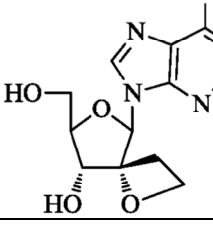
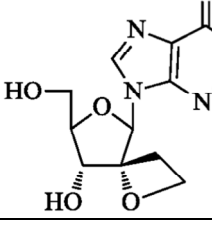
[0400] **Ensayos de citotoxicidad celular.** Cada compuesto (diluido en serie de 100 μM) se añadió a Huh7 (2×10^3 células/pocillo), HepG2 (2×10^3 células/pocillo), BxPC3 (2×10^3 células/pocillo) o CEM (5×10^3 células/bien) células y se dejaron incubar durante 8 días a 37°C. Se usó un control de solo medio para determinar el valor mínimo de absorbancia y una célula no tratada. Al final del período de crecimiento, se añadió a cada pocillo el colorante MTS del kit de ensayo de proliferación celular de una solución acuosa de CellTiter 96 (Promega) y la placa se incubó durante 2 horas adicionales. La absorbancia a 490 nm se leyó con un lector de placas Victor3 (Perkin Elmer) usando los pocillos de control de medio solo como blancos. El valor de inhibición del 50% (CC₅₀) se determinó comparando la absorbancia en los pocillos que contienen células y el compuesto de prueba con los pocillos de control de las células no tratadas.

[0401] La reacción NS5B del VHC se realizó en una mezcla de 20 μl que contenía concentraciones variables del

compuesto de prueba, 1 μ M de los cuatro ribonucleótidos naturales, [α - 32 P]UTP, 20 ng/ μ l de genotipo 1b (-) IRES ARN plantilla, 1 unidad/ μ l de SUPERasa•In (Ambion, Austin, TX), 40 ng/ μ l de Genotipo 1b NS5B S282T o S282T, 1 mM MgCl₂, 0,75 mM MnCl₂ y 2 mM DTT en tampón 50 mM Hepes (pH 7,5). La reacción se detuvo mediante la adición de 80 μ l de solución de parada (12,5 mM EDTA, 2,25 M NaCl y 225 mM citrato sódico) después de incubar a 27°C durante 30 minutos. Los productos de ARN radiactivos se separaron de los sustratos sin reaccionar pasando la mezcla de reacción inactivada a través de una membrana Hybond N+ (GE Healthcare, Piscataway, NJ) utilizando un aparato de transferencia de puntos. Los productos de ARN se retuvieron en la membrana y los nucleótidos libres se lavaron. La membrana se lavó 4 veces con una solución que contenía 0,6 M NaCl y 60 mM citrato de sodio. Después de enjuagar la membrana con agua seguida de etanol, la membrana se expuso a una pantalla de fósforo y los productos se visualizaron y cuantificaron utilizando un fosforimulador. Los valores de CI₅₀ se calcularon utilizando el programa GraFit versión 5 (Erithacus Software, Horley, Surrey, Reino Unido). Todas las reacciones se realizaron por duplicado y los resultados se informaron como CI₅₀ $\pm$ error estándar.

[0402] Las actividades biológicas de compuestos seleccionados se presentan en las Tablas 1-5.

Tabla 1. Actividad anti-VHC de nucleósidos seleccionados

Ej.	Compuesto	CE ₅₀ (mM)	Ej.	Compuesto	CE ₅₀ (μM)
Ejemplo de ref. 32		>100	Ejemplo de ref. 50		>100
Ejemplo de ref. 36		>100	Ejemplo de ref. 51		>100
Ejemplo de ref. 44		>100	Ejemplo de ref. 49		>100
Ejemplo de ref. 48		>100	Ejemplo de ref. 52		>54.49
Ejemplo de ref. 62		>20	Ejemplo de ref. 72		>20
76		>100	77		>20

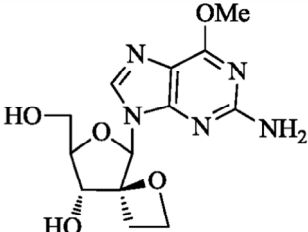
Ej.	Compuesto	CE ₅₀ (mM)	Ej.	Compuesto	CE ₅₀ (μM)
Ejemplo de ref. 66		>20			

Table 2. Actividad Anti-HCV Ib de fosoramidatos de nucleósido seleccionados.

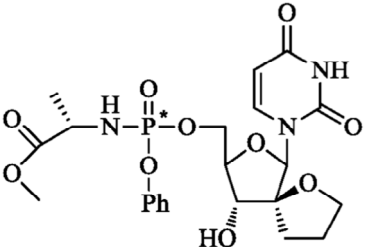
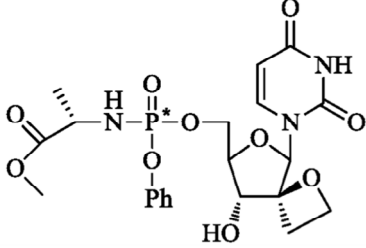
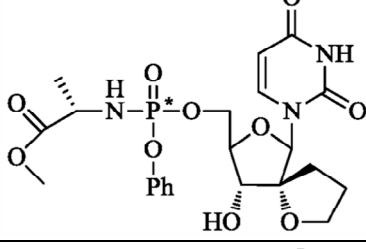
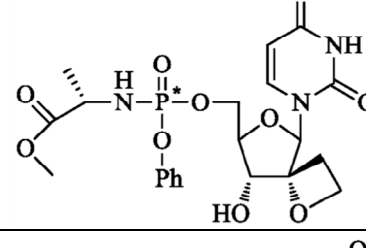
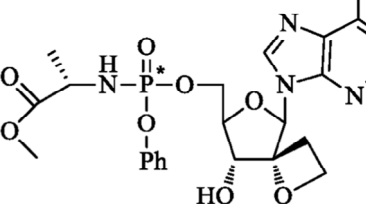
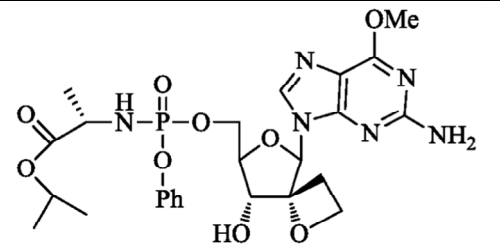
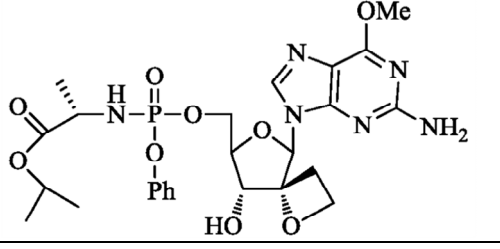
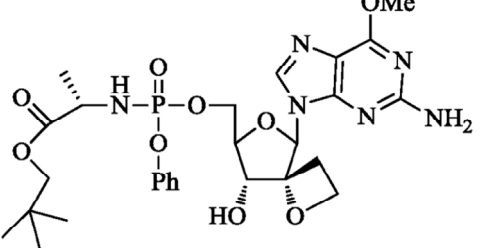
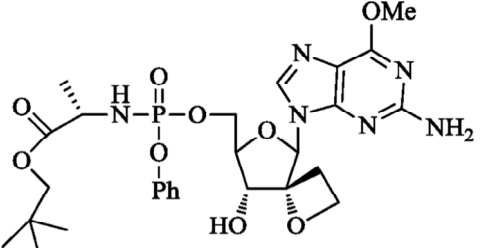
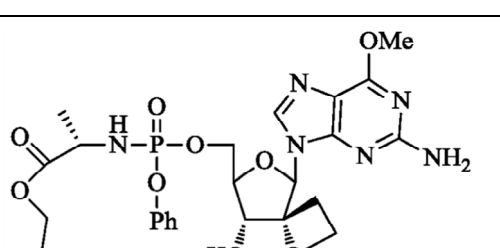
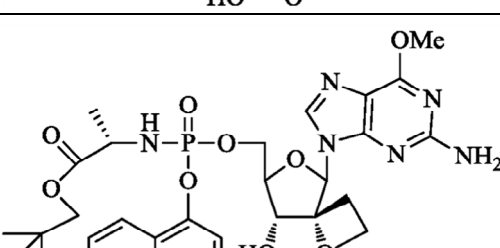
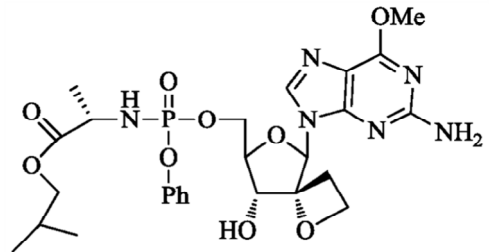
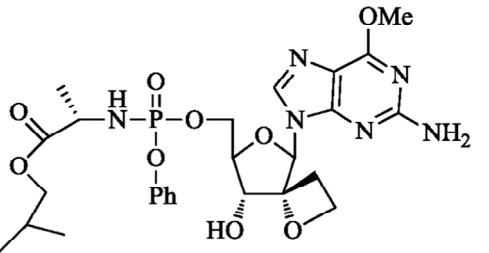
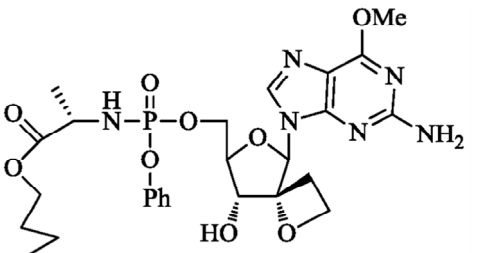
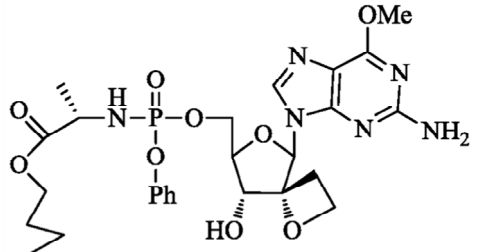
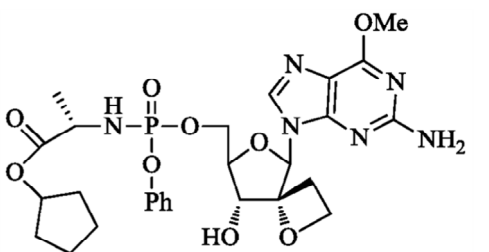
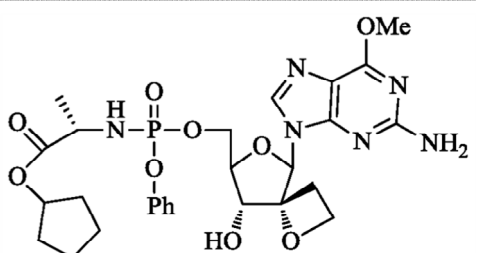
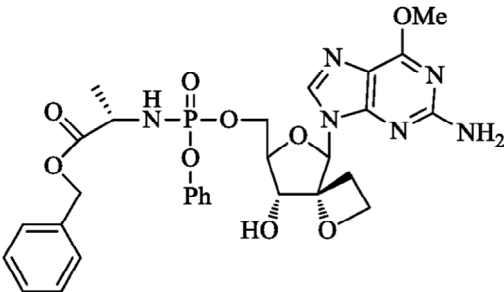
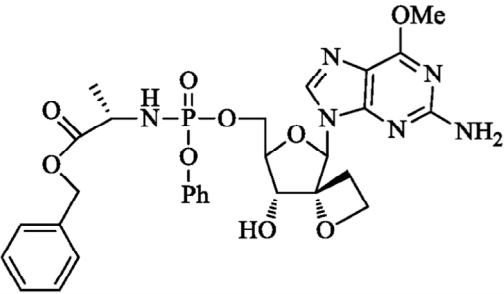
Ej.	Compuesto	CE ₅₀	CE ₉₀	CC ₅₀
Ejemplo de ref. 114		20,61	41,69	>100
Ejemplo de ref. 115		28,5	71,09	>100
Ejemplo de ref. 116		28,33	81,75	>100
Ejemplo de ref. 117		16,71	49,20	>100
113		1,55	7,66	>100

Table 3. Actividad anti-HCV Ib de fosforamidatos de nucleósido seleccionados.

Ej.	Compuesto	P ^a	CE ₅₀ (μM)	CE ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
118		S _P	1,49	3,44	>20
119		R _P	4,52	>20	>20
120		S _P	0,39	0,676	>20
121		R _P	9,31	18,5	>20
122		S _P	0,857	3,0	>20
123		S _P /R _P ^b	0,31	0,853	>20

Ej.	Compuesto	P* ^a	CE ₅₀ (μM)	CE ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
124		S _P	0,566	1,81	>20
125		R _P	4,42	8,45	>20
126		S _P	0,274	0,7	>20
127		R _P	3,1	6,45	>20
128		S _P	0,45	1,09	>20
129		R _P	0,67	1,97	>20

Ej.	Compuesto	P ^a	CE ₅₀ (μM)	CE ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
130		S _P	8,65	15,1	>20
131		R _P	11,7	>20	>20

^aQuiralidad a fósforo (P^{*}). ^bS_P/R_P = mezcla de diastereómeros.

Tabla 4. Actividad de anti-HCV Ib de fosfatos cíclicos de nucleósido seleccionados

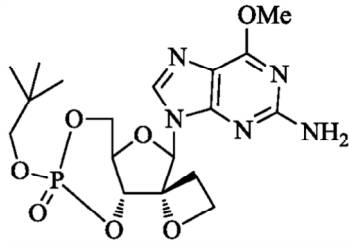
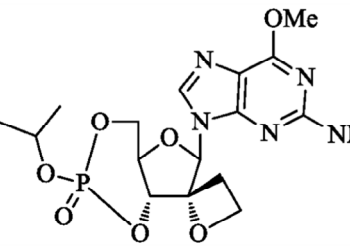
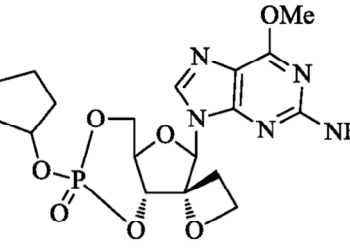
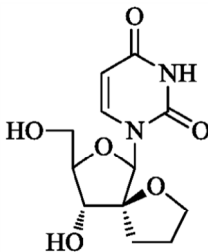
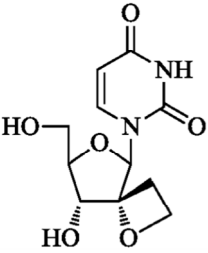
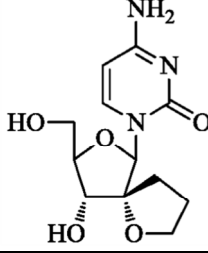
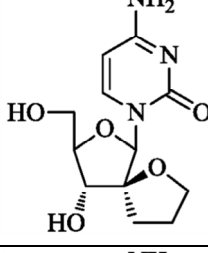
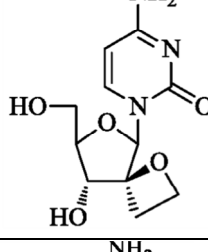
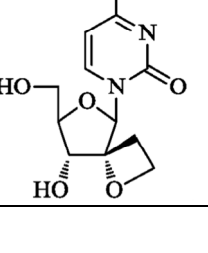
Ejemplo	Estructura	P-quiralidad (R _P /S _P)	CE ₅₀ (μM)	CE ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
Ejemplo de ref. 132 (1:1)		(1:1)	>20	>20	>20
Ejemplo de ref. 133 (3.7:1)		(3.7:1)	>20	>20	>20
Ejemplo de ref. 134 (4.7:1)		(4.7:1)	14.0	>20	>20

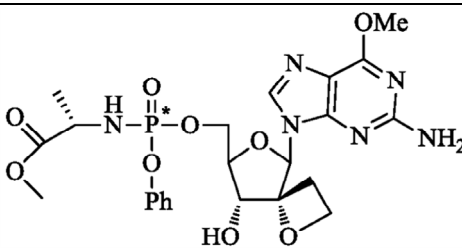
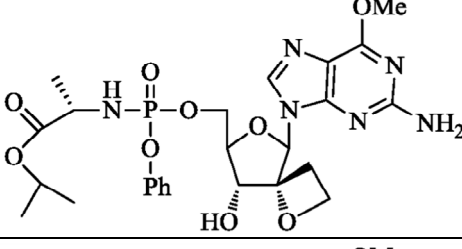
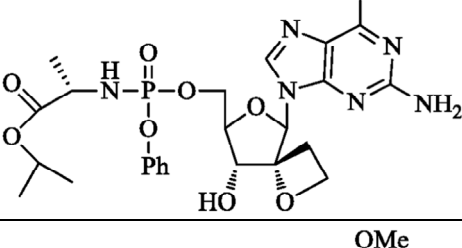
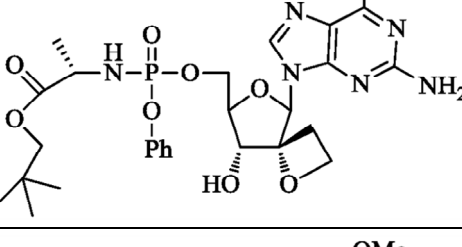
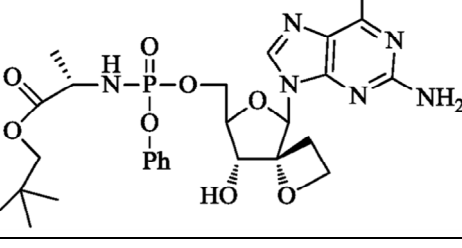
Tabla 5. Actividad de anti-HCV de trifosfatos de nucleósido seleccionados contra polimerasa HCV de tipo silvestre y mutante S282T

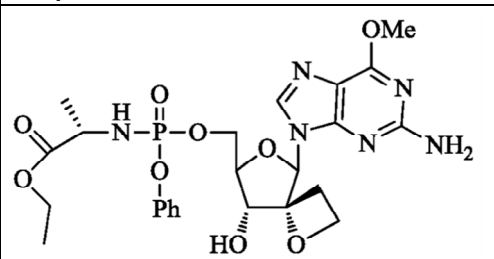
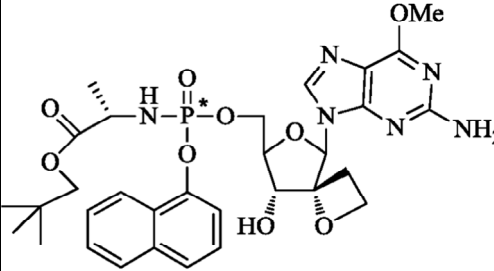
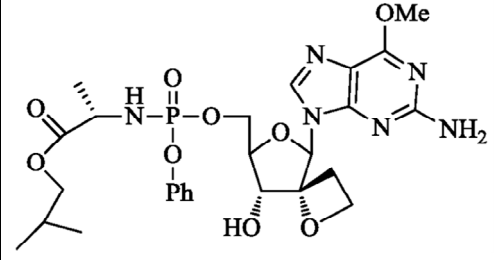
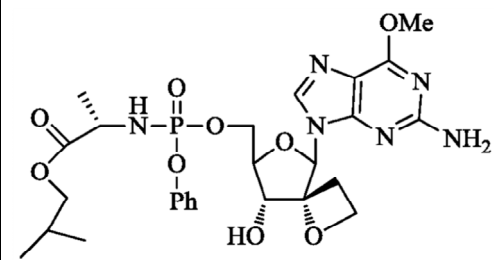
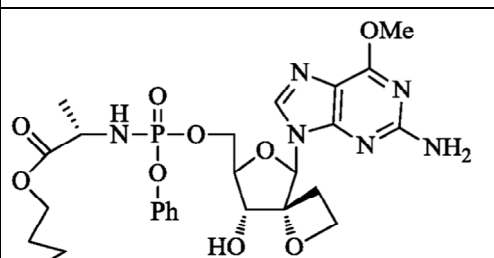
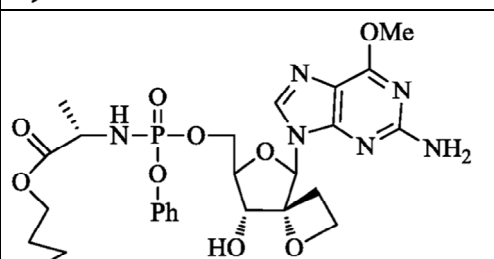
Ej.	Compuesto	Cl ₅₀ de tipo silvestre (μM)	Mutante S282T Cl ₅₀ (μM)
Ejemplo de ref. 135		>100	
Ejemplo de ref. 136		39,4	>100
Ejemplo de ref. 137		>45,3	>100
Ejemplo de ref. 138		>100	
Ejemplo de ref. 139		>100	
Ejemplo de ref. 140		>8,48	56,7

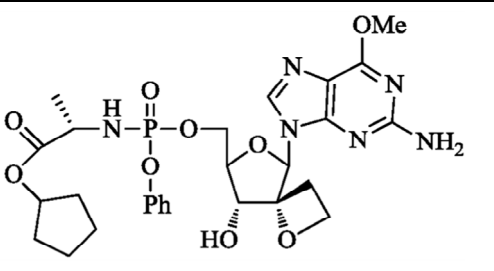
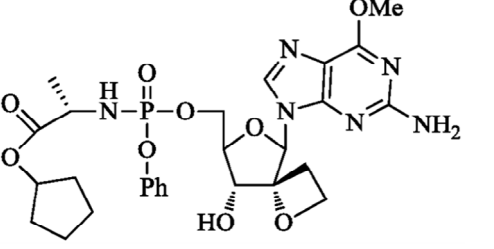
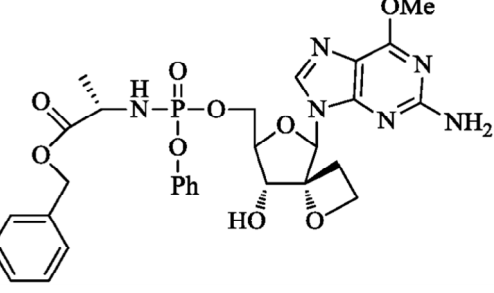
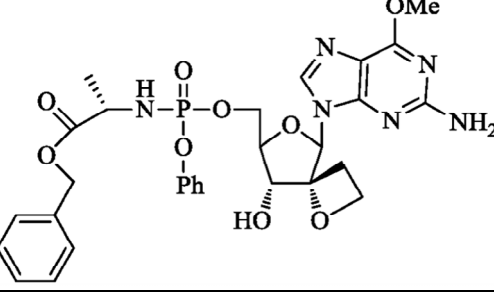
[0403] Ensayo Dengue CPE. Para medir el efecto citopático del virus Dengue 2, se sembraron células BHK-21

(riñón de hámster sirio, CCL-10 ATCC Manassas, VA) a una densidad de 20.000 células/pocillo en una placa de fondo negro/transparente de 96 pocillos (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) un día antes de comenzar el ensayo y se dejó unir durante la noche en EMEM (ATCC Manassas, VA) + 10% FBS (Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%. Al día siguiente, se retiró el medio y las células se infectaron con la cepa Dengue 2 Nueva Guinea C (VR-1584, ATCC Manassas, VA) a una MOI de 0,08 pfu/célula durante dos horas en 50 µl de EMEM + 2% FBS. Tanto para el punto único como para los ensayos de respuesta a la dosis, los compuestos (2 x concentración) se diluyeron en EMEM + 2% FBS y se agregaron 50 µl a las células infectadas sin eliminar el virus. Las células se incubaron durante 3 días a 37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%. Se aspiró el medio y se agregaron 50 µl de CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI) a cada pocillo y se leyeron durante 0,1 segundos en un lector de placas Perkin Elmer Victor3 (Waltham, MA). El porcentaje de supervivencia se determinó restando el valor promedio de los pocillos de control infectados y normalizando a los pocillos no infectados. La concentración efectiva se calculó a partir de los datos de respuesta a la dosis pronosticando un 50% de células que sobrevivieron con el tratamiento farmacológico.

Tabla 6. Actividad de los fosforamidatos de nucleósidos seleccionados contra el virus del dengue.

Ej.	Compuesto	P ^a	CE ₅₀ (µM)	CC ₅₀ (µM)
113		R _P /S _P ^b	6,23	>20
118		S _P	5,06	>20
119		R _P	8,64	>20
120		S _P	1,88	>20
121		R _P	2,26	>20

Ej.	Compuesto	P*a	CE ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
122		S _P	5,84	>20
123		R _P /S _P ^b	1,74	>20
124		S _P	2,21	>20
125		R _P	1,98	>20
126		S _P	2,36	>20
127		R _P	1,61	>20

Ej.	Compuesto	P ^a	CE ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
128		S _P	2,79	>20
129		R _P	2,36	>20
130		S _P	3,84	>20
131		R _P	1,49	>20

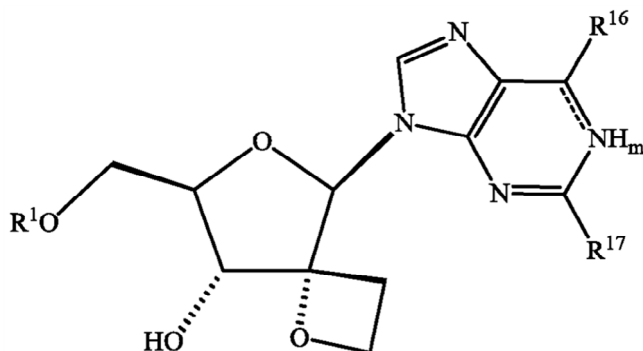
^aQuiralidad en el fósforo (P^{*}). ^bS_P/R_P = mezcla de diastereómeros.

[0404] Se reivindica la prioridad en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos 61/417.946, presentada el 30 de noviembre de 2010.

[0405] La descripción anterior de la presente invención proporciona ilustración y descripción, pero no pretende ser exhaustiva o limitar la invención a la precisa divulgada. Las modificaciones y variaciones son posibles a la luz de las enseñanzas anteriores o pueden adquirirse a partir de la práctica de la invención. Por lo tanto, se observa que el alcance de la invención está definido por las reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuteruro representados por la fórmula I-3-4



I-3-4

en donde

1) R¹ se selecciona de entre:

- a) hidrógeno,
 - b) -P(O)(OH)₂,
 - c) -P*(O)(OR¹ᵃ)(NHCHR¹ᵇC(O)OR¹ᶜ),
- en donde

R¹ᵃ es

- i) hidrógeno,
- ii) fenilo,
- iii) p-fluorofenilo,
- iv) p-clorofenilo,
- v) p-bromofenilo, o
- vi) naftilo,

R¹ᵇ es

- i) hidrógeno o
- ii) C₁-₆alquilo, y

R¹ᶜ es

- i) hidrógeno
- ii) C₁-₆alquilo,
- iii) C₃-₆cicloalquilo, o
- iv) C₁-₃alcarilo,

- d) -P(O)(OH)-O-P(O)(OH)₂,
- e) -P(O)(OH)-O-P(O)(OH)-O-P(O)(OH)₂,
- f) un C₂-₇alquilo, y
- g) un aminoacilo; y

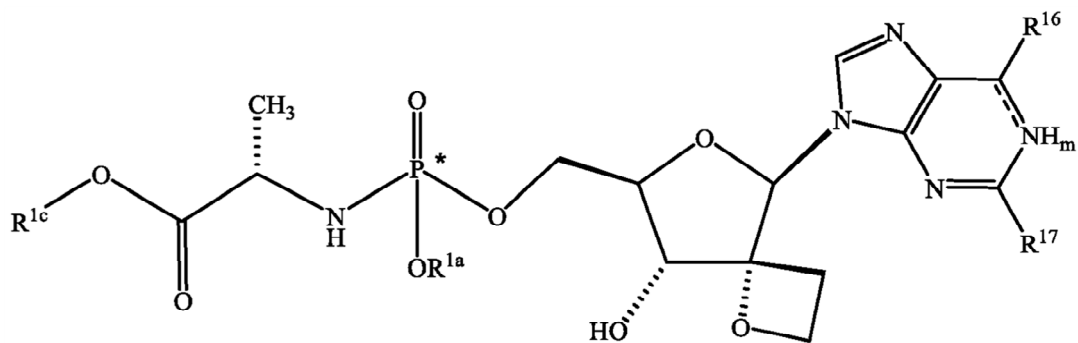
2a) m es 0, ----- es un doble enlace

- 3a1) R¹⁶ es -O(C₁-₆alquilo), -OC₁-₃alcarilo, -S(C₁-₆alquilo), -NH(C₁-₆alquilo), o -cicloalquilamino, y
- 3a2) R¹⁷ es -NH₂ o -NH(C₁-₆alquilo), o
- 3a3) R¹⁶ es -NH₂, -O(C₁-₆alquilo), -OC₁-₃alcarilo, -S(C₁-₆alquilo), -NH(C₁-₆alquilo), o -cicloalquilamino y
- 3a4) R¹⁷ es hidrógeno, o

2b) m es 1, ----- es un enlace simple

- 3b1) R^{16} es = O y
 3b2) R^{17} es $-NH_2$ o $-NH(C_{1-6}alquilo)$.

2. El compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuteruro según la reivindicación 1 representado por la fórmula I-3-5



I-3-5

en donde

1) R^{1a} es

- a) hidrógeno,
 b) fenilo, o
 c) naftilo, y

2) R^{1c} es

- a) hidrógeno
 b) $C_{1-6}alquilo$,
 c) $C_{3-6}cicloalquilo$, o
 d) $C_{1-3}alcarilo$;

3a) m es 0, ----- es un enlace doble

- 3a1) R^{16} es $-O(C_{1-6}alquilo)$, $-OC_{1-3}alcarilo$, $-S(C_{1-6}alquilo)$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$, o $-cicloalquilamino$, y
 3a2) R^{17} es $-NH_2$ o $-NH(C_{1-6}alquilo)$, o
 3a3) R^{16} es $-NH_2$, $-O(C_{1-6}alquilo)$, $-OC_{1-3}alcarilo$, $-S(C_{1-6}alquilo)$, $-NH(C_{1-6}alquilo)$, o $-cicloalquilamino$, y
 3a4) R^{17} es hidrógeno, o

3b) m es 1, ----- es un enlace simple

- 3b1) R^{16} es = O y
 3b2) R^{17} es $-NH_2$ o $-NH(C_{1-6}alquilo)$.

3. El compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuteruro según la reivindicación 2, en el que

1) R^{1a} es

- a) hidrógeno,
 b) fenilo, o
 c) naftilo, y

2) R^{1c} es

- a) hidrógeno
 b) $C_{1-6}alquilo$,
 c) $C_{3-6}cicloalquilo$, o

d) C₁₋₃alcarilo; y

3a) m es 0, ----- es un enlace doble

- 5 3a1) R¹⁶ es -O(C₁₋₆alquilo), -OC₁₋₃alcarilo, -S(C₁₋₆alquilo), -NH(C₁₋₆alquilo), o -cicloalquilamino, y
 3a2) R¹⁷ es -NH₂, o
 3a3) R¹⁶ es -NH₂, -O(C₁₋₆alquilo), -OC₁₋₃alcarilo, -NH(C₁₋₆alquilo), -S(C₁₋₆alquilo), o -cicloalquilamino, y
 3a4) R¹⁷ es hidrógeno, o

10 3b) m es 1, ----- es un enlace simple

- 3b1) R¹⁶ es = O y
 3b2) R¹⁷ es -NH₂.

15 4. El compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuteruro según la reivindicación 2, en el que

 1) R^{1a} es

- 20 a) hidrógeno,
 b) fenilo, o
 c) naftilo, y

 2) R^{1c} es

- 25 a) hidrógeno
 b) C₁₋₆alquilo,
 c) C₃₋₆cicloalquilo, o
 d) C₁₋₃alcarilo;

30 3a) m es 0, ----- es un enlace doble

- 3a1) R¹⁶ es -O(C₁₋₆alquilo)-OC₁₋₃alcarilo, y
 3a2) R¹⁷ es -NH₂, o
 3a3) R¹⁶ es -NH₂, y
 3a4) R¹⁷ es hidrógeno, o

35 3b) m es 1, ----- es un enlace simple

- 40 3b1) R¹⁶ es = O y
 3b2) R¹⁷ es -NH₂.

5. Una composición que comprende el compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuteruro de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un medio farmacéuticamente aceptable.

45 6. La composición de la reivindicación 5 para uso en un método para tratar una infección por el virus de la hepatitis C o una infección por el virus del dengue.

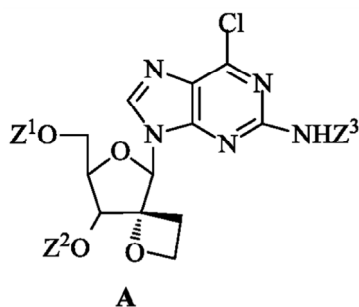
7. Un compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuteruro de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso en un método para tratar a un sujeto infectado por un virus;
 50 en donde el virus se selecciona entre el virus de la hepatitis C, el virus del Nilo Occidental, el virus de la fiebre amarilla, el virus del dengue, el virus de la polio, el virus de la hepatitis A, el virus de la diarrea viral bovina y el virus de la encefalitis japonesa.

8. El compuesto o su estereoisómero o su sal o su deuteruro para el uso de acuerdo con la reivindicación 7 para uso
 55 en un método para tratar una infección por el virus de la hepatitis C o una infección por el virus del dengue en un sujeto que lo necesite.

9. Un compuesto o una sal del mismo representado por la fórmula A,

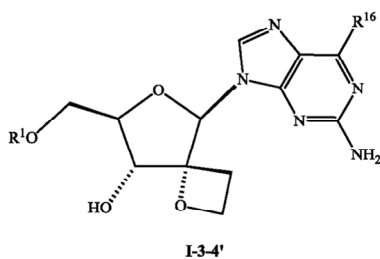
60

65



en donde cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es hidrógeno o un grupo protector (PG) seleccionado entre -C(O)alquilo, -C(O)arilo, -C(O)O(C₁₋₆alquilo), -C(O)O(C₁₋₆alquilen)arilo, -C(O)oarilo, -CH₂O-alquilo, -CH₂O-arilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y un grupo protector que contiene silicio, o seleccionado de entre benzoilo, acetilo, -C(O)OCH₂Ph, benzoilo sustituido con fenilo, tetrahidropirano, tritilo, DMT (4,4'-dimetoxitritilo), MMT (4-monometoxitritilo), trimetoxitritilo, grupo pixilo (9-fenilniltioxanteno-9-ilo), tiopixilo (9-feniltioxanteno-9-ilo), 9-(p-metoxifenilo)xantina-9-ilo (MOX), *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, y $\sim\text{Si}(\text{C}_{1-6}\text{alquilo})_2\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{alquilo})_2\text{OH}$.

10. Un proceso para preparar un compuesto representado por la fórmula **I-3-4'**



en donde

1) R^1 se selecciona de entre:

- a) hidrógeno,
 - b) -P(O)(OH)₂,
 - c) -P*(O)(OR^{1a})(NHCHR^{1b}C(O)OR^{1c}),
- en donde

R^{1a} es

- i) hidrógeno,
- ii) fenilo,
- iii) p-fluorofenilo,
- iv) p-clorofenilo,
- v) p-bromofenilo, o
- vi) naftilo,

R^{1b} es

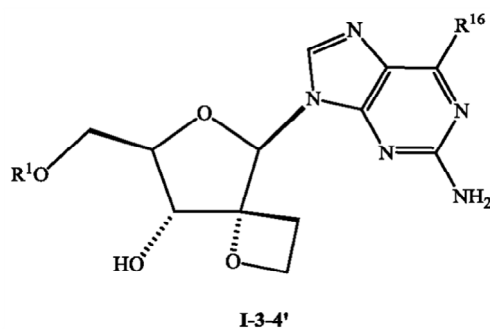
- i) hidrógeno o
- ii) C₁₋₆alquilo, y

R^{1c} es

- i) hidrógeno
- ii) C₁₋₆alquilo,
- iii) C₃₋₆cicloalquilo, o
- iv) C₁₋₃alcarilo,

- d)-P(O)(OH)-O-P(O)(OH)₂,
 e)-P(O)(OH)-O-P(O)(OH)-O-P(O)(OH)₂,
 f) un C₂₋₇alquilo, y
 g) un aminoacilo;

un compuesto representado por la fórmula I-3-5',



en donde

1) R^{1a} es

- a) hidrógeno,
 b) fenilo, o
 c) naftilo, y

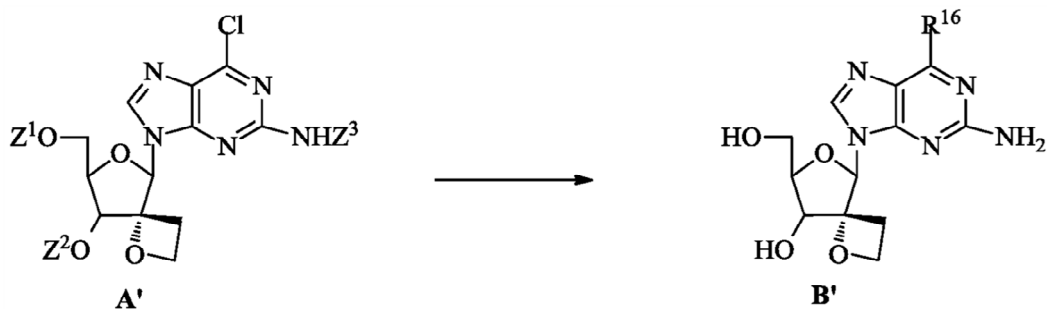
2) R^{1c} es

- a) hidrógeno
 b) C₁₋₆alquilo,
 c) C₃₋₆cicloalquilo, o
 d) C₁₋₃alcarilo; y

3) R¹⁶ es

- a) -O(C₁₋₆alquilo),
 b) -OC₁₋₃alcarilo,
 c) -S(C₁₋₆alquilo),
 d) -NH(C₁₋₆alquilo) o
 e) -cicloalquilamino,

comprendiendo dicho proceso reaccionar el compuesto **A'** con un nucleófilo y opcionalmente desproteger para obtener el compuesto **B'**



en el que el nucleófilo está compuesto por un radical seleccionado entre -O(C₁₋₆alquilo), -C₁₋₃alcarilo, -S(C₁₋₆alquilo), -NH(C₁₋₆alquilo), y -cicloalquilamino, y en donde PG es un protector grupo, y en la que cada uno de Z¹, Z² y Z³ es

hidrógeno o un grupo protector (PG) y reaccionar **B'** con un reactivo apropiado para obtener **I-3-4'** o **I-3-5'**.

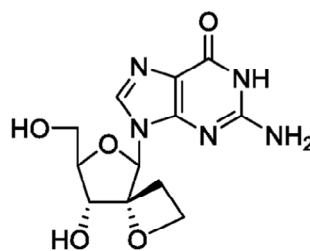
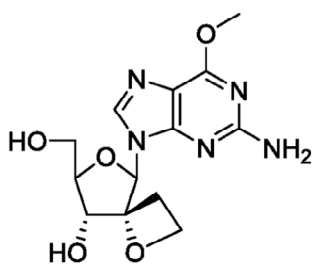
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10 para preparar el compuesto representado por la fórmula **I-3-5'**, en donde:

R^{16} es un $-O(C_{1-6}\text{alquilo})$, un alquilo- OC_{1-3} , un $-NH(C_{1-6}\text{alquilo})$ y un C_{3-6} cicloalquilamino, y en el que el nucleófilo está compuesto por un radical seleccionado de entre $-O(C_{1-6}\text{alquilo})$, un alquilo- OC_{1-3} , un $-NH(C_{1-6}\text{alquilo})$ y un C_{3-6} cicloalquilamino; o

R^{16} es un $-O(C_{1-6}\text{alquilo})$ o un $-OC_{1-3}\text{alcarilo}$, y en el que el nucleófilo comprende un radical seleccionado entre un $-O(C_{1-6}\text{alquilo})$ y un $-OC_{1-3}\text{alcarilo}$; o

R^{16} es un $-O(C_{1-6}\text{alquilo})$, y en el que el nucleófilo está compuesto de aO ($C_{1-6}\text{alquilo}$).

12. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



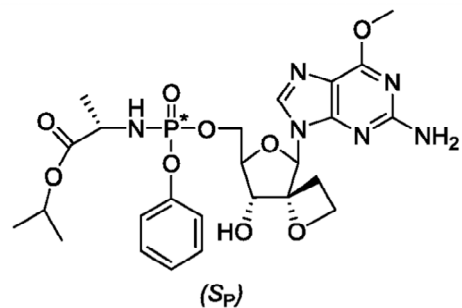
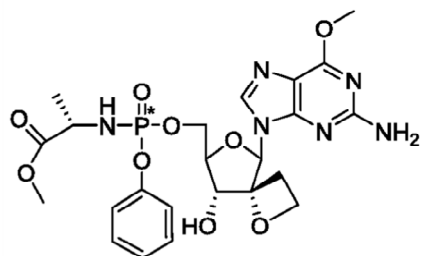
,

,

5

10

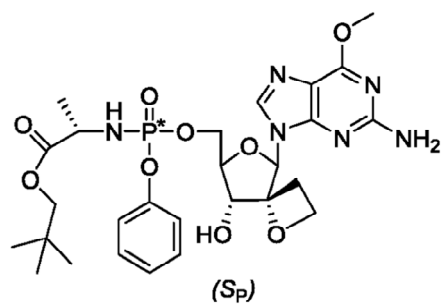
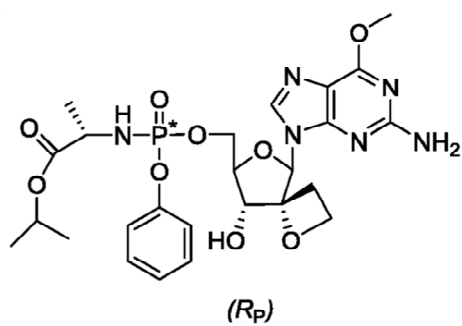
15



20

25

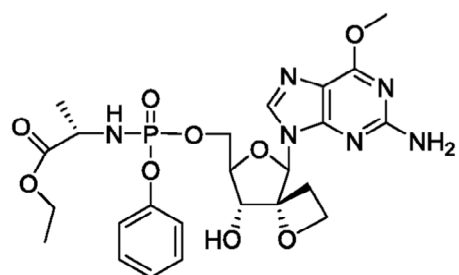
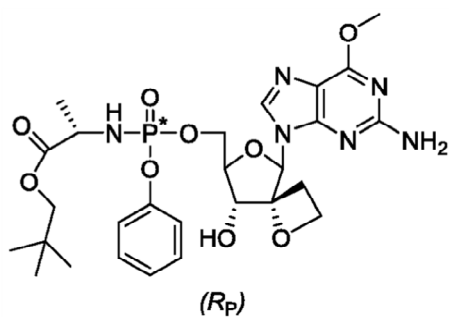
30



35

40

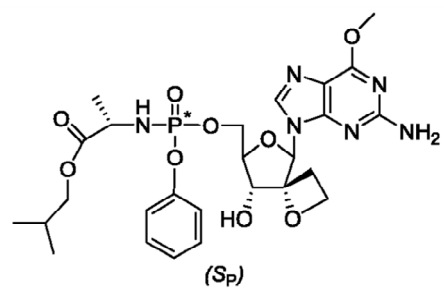
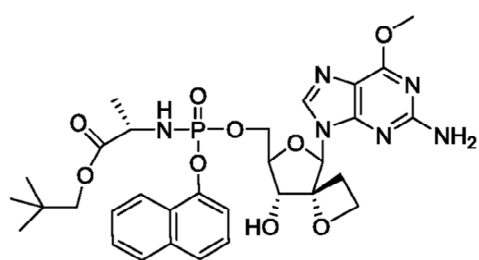
45



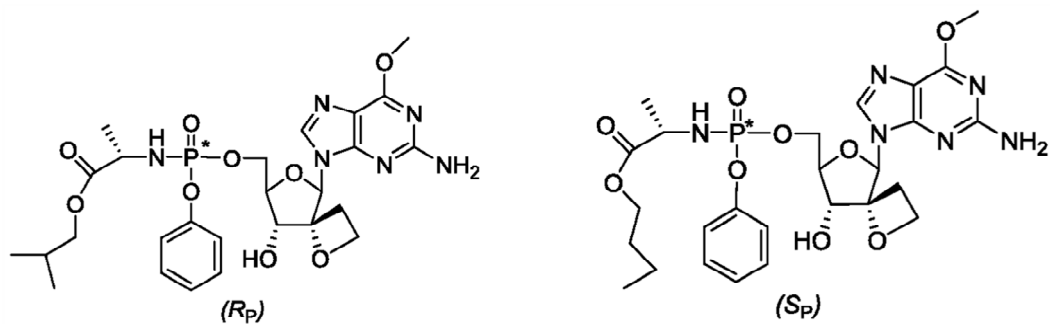
50

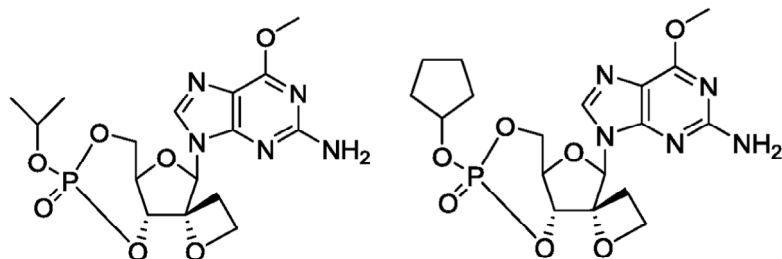
55

60



65





y