

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 619**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

C07H 7/06 (2006.01)

A61K 31/706 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2014 PCT/US2014/064412**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15069939**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2014 E 14806123 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3068405**

54 Título: **Pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinas útiles para tratar infecciones por virus respiratorio sincitial**

30 Prioridad:

11.11.2013 US 201361902544 P

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

20.02.2020

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive

Foster City, CA 94404 , US

72 Inventor/es:

CLARKE, MICHAEL O'NEIL HANRAHAN;

DOERFFLER, EDWARD;

MACKMAN, RICHARD L. y

SIEGEL, DUSTIN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 743 619 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

Pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinas útiles para tratar infecciones por virus respiratorio sincitial

5 CAMPO

[0001] Se proporcionan en este documento compuestos de tetrahidrofuranilo-pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-4-amina sustituidos y formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones por el virus *Pneumovirinae*, particularmente incluyendo las infecciones del virus sincitial respiratorio, así como métodos e intermedios útiles para preparar los compuestos.

ANTECEDENTES

[0002] Los virus de *Pneumovirinae* son virus de ARN de cadena negativa, de sentido negativo, que son responsables de muchas enfermedades humanas y animales previas. La subfamilia de virus *Pneumovirinae* es parte de la familia *Paramyxoviridae* e incluye el virus sincitial respiratorio humano (HRSV). Casi todos los niños habrán tenido una infección por HRSV en su segundo cumpleaños. El HRSV es la causa principal de infecciones del tracto respiratorio inferior en la infancia y la niñez, con un 0,5% a un 2% de las personas infectadas que requieren hospitalización. Los ancianos y los adultos con enfermedades crónicas del corazón, los pulmones o aquellos que están inmunosuprimidos también tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave por HRSV (<http://www.cdc.gov/rsv/index.html>). No hay vacuna disponible para prevenir la infección por HRSV actualmente disponible. El anticuerpo monoclonal palivizumab está disponible para inmunoprofilaxis, pero su uso está restringido a bebés de alto riesgo, por ejemplo, bebés prematuros o con enfermedades cardíacas o pulmonares congénitas, y el costo para el uso general suele ser prohibitivo. Además, el análogo de nucleósido ribavirina ha sido ensayado como el único agente antiviral para tratar las infecciones por HRSV, pero tiene una eficacia limitada. Por lo tanto, existe una necesidad de agentes terapéuticos anti-*Pneumovirinae*.

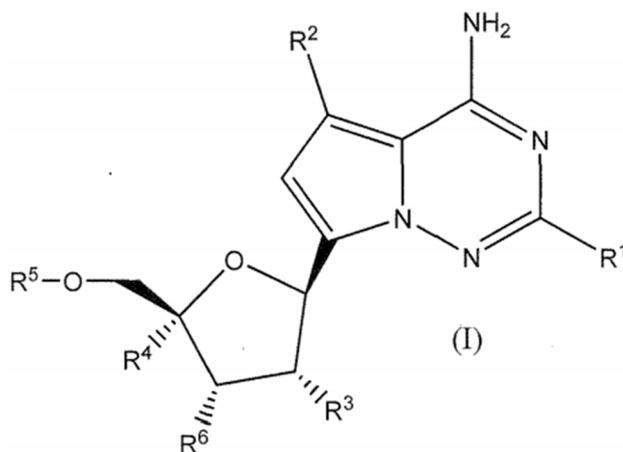
[0003] Los ejemplos de compuestos de pirrolo[2,3-d]pirimidina útiles para tratar infecciones virales se describen en el documento US 2012/0009147 A1 (Cho et al.), US 2012/0020921 A1 (Cho et al.), WO 2008/089105 A2 (Babu et al.), WO 2008/141079 A1 (Babu et al.), WO 2009/132135 A1 (Butler et al.), WO 2010/002877 A2 (Francom), WO 2011/035231 A1 (Cho et al.), WO 2011/035250 A1 (Butler et al.), WO 2011/150288 A1 (Cho et al.), WO 2012/012465 (Cho et al.), WO 2012/012776 A1 (Mackman et al.), WO 2012/037038 (Clarke et al.), WO 2012/087596 A1 (Delaney et al.), y WO 2012/142075 A1 (Girjavallabhan et al.).

[0004] Sigue existiendo la necesidad de nuevos agentes antivirales útiles en el tratamiento de infecciones virales *Paramyxoviridae*, incluyendo infecciones virales *Pneumovirinae*, tales como infecciones de HRSV, que son eficaces y que tienen perfiles de toxicidad aceptables.

SUMARIO

[0005] Se proporcionan compuestos y formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones causadas por la familia del virus *Pneumovirinae*, incluido el tratamiento de infecciones causadas por el virus sincitial respiratorio humano.

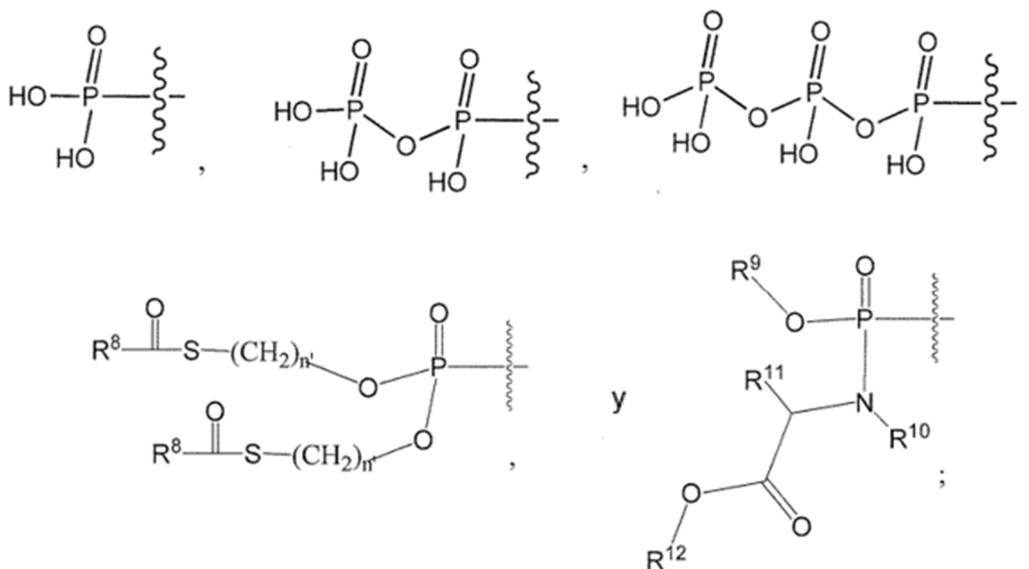
[0006] Se proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



65 en donde:

R¹ es H o F;
 R² es H o F;
 R³ es OH o F;
 R⁴ es CN, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alquenoilo, C₂-C₄ alquinilo C₃-C₄ cicloalquilo, azido, halógeno, o C₁-C₂ haloalquilo;
 R⁶ es OH;
 R⁵ se selecciona del grupo de H y:

5



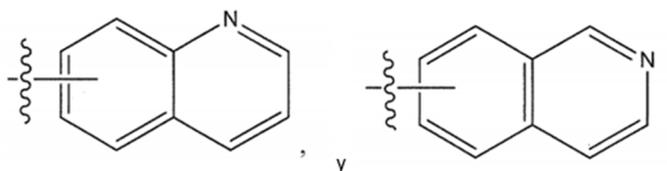
en donde:

n' se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;

35 R⁸ se selecciona entre alquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, bencilo, -O-bencilo, -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo, -O-CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo y CF₃;

R⁹ se selecciona entre fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo,

40



45

R¹⁰ se selecciona de H y CH₃;

50

R¹¹ se selecciona de H o C₁-C₆ alquilo;

R¹² se selecciona de H, C₁-C₈ alquilo, bencilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

55

[0007] Una forma de realización la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es H, y todas las otras variables, incluyendo R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y n' son como se definen anteriormente para la Fórmula (I).

60

[0008] Otra forma de realización la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es H, y todas las otras variables, incluyendo R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y n' son como se definen anteriormente para la Fórmula (I).

65

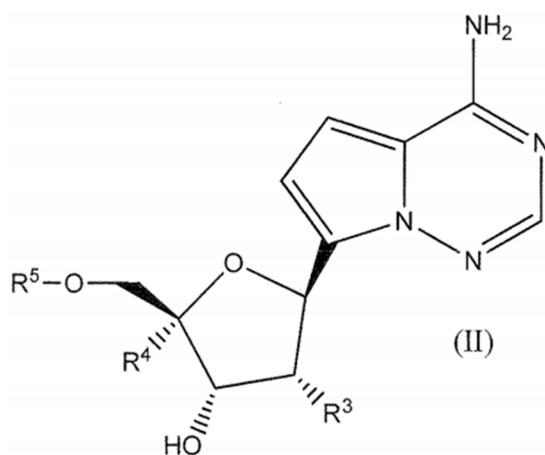
[0009] Una realización adicional de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que tanto R¹ como R² son H, y todas las otras variables, incluyendo R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y n' son como se definen anteriormente para la Fórmula (I).

[0010] Aún otra realización de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que tanto R¹, R² y R⁵ son H, y todas las demás variables, incluidas R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y n' son como se definieron anteriormente para la Fórmula (I).

[0011] Otra realización separada de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que tanto R¹ como R² son H, R³ es OH, y todas las otras variables, incluyendo R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y n' son como se definen anteriormente para la Fórmula (I).

[0012] Otra realización separada de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que tanto R¹ como R² son H, R³ es F, y todas las otras variables, incluyendo R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y n' son como se definen anteriormente para la Fórmula (I).

[0013] Otra realización proporcionada en este documento comprende un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

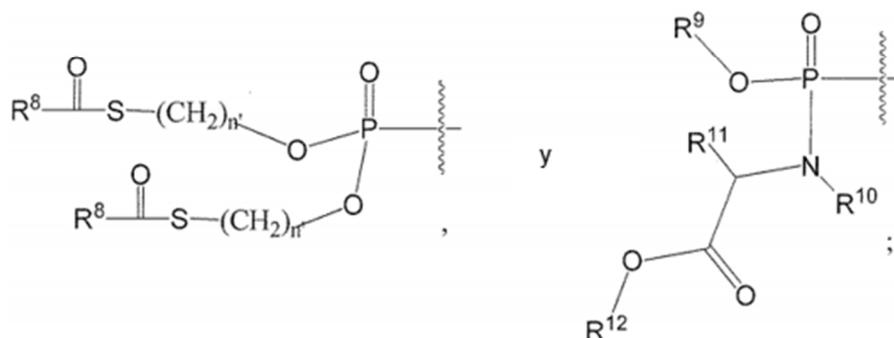
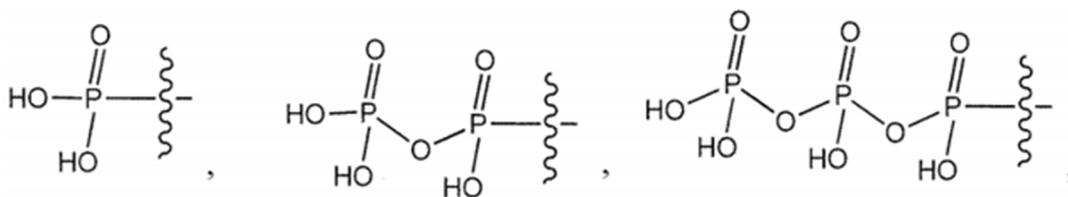


en donde:

R³ es OH o F;

R⁴ es CN, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alquenoilo, C₂-C₄, alquinilo C₃-C₄ cicloalquilo, azido, halógeno, o C₁-C₂ haloalquilo;

R⁵ se selecciona del grupo de H y:



en donde:

n' se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;

5 R^8 se selecciona entre C_1-C_8 alquilo, C_1-C_8 alquilo, bencilo, -O-bencilo, $-CH_2-C_3-C_6$ cicloalquilo, $-O-CH_2-C_3-C_6$ cicloalquilo y CF_3 ;

R^9 es fenilo;

10 R^{10} se selecciona de H y CH_3 ;

R^{11} se selecciona de H o alquilo C_1-C_6 ;

15 R^{12} se selecciona de H, C_1-C_8 alquilo, bencilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y $-CH_2-C_3-C_6$ cicloalquilo.

[0014] Una realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

20 R^3 es OH o F;

R^4 es CN, metilo, etilo, etenilo, etinilo, azido, F, Cl, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, o $-CF_3$;

y R^5 y todos los otros grupos son como se definen para la Fórmula (II).

25 **[0015]** También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente, en el que R^3 es F.

[0016] También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente, en donde R^3 es OH.

30 **[0017]** También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha descrito anteriormente, en donde R^3 es F y R^4 es CN.

35 **[0018]** También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describió anteriormente, en donde R^3 es OH y R^4 es CN.

[0019] También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente, en el que tanto R^1 como R^2 son H, R^3 es F y R^4 es metilo, etilo, vinilo, o etinilo.

40 **[0020]** También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente, en donde R^3 es OH, y R^4 es metilo, etilo, vinilo o etinilo.

45 **[0021]** También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha descrito anteriormente, en donde R^3 es F y R^4 es halometilo.

[0022] También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describió anteriormente, en donde R^3 es OH y R^4 es halometilo.

50 **[0023]** También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente, en el que R^5 es H.

55 **[0024]** También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente, en el que cada uno de R^5 es H, R^3 es OH, y R^4 es metilo, etilo, vinilo, o etinilo.

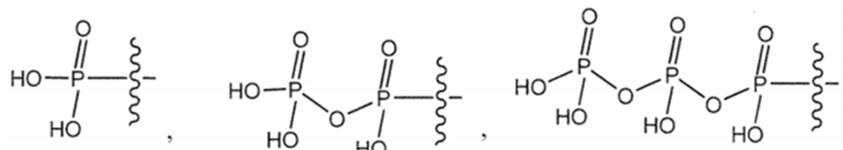
60 **[0025]** También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describió anteriormente, en el que R^5 es H, R^3 es F y R^4 es halometilo.

[0026] También se proporciona una realización que comprende un compuesto de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente, en donde R^5 son H, R^3 es OH, y R^4 es halometilo.

65 **[0027]** En cada una de las realizaciones descritas anteriormente, que comprende un compuesto de Fórmula (II), o una

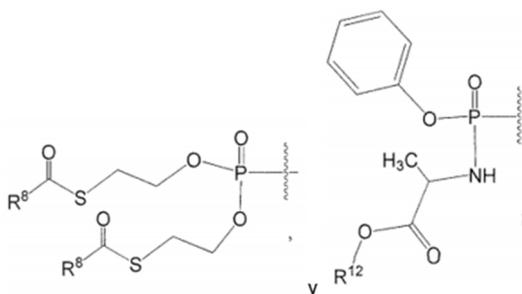
sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ puede ser distinto de H, existe una forma de realización adicional en la que todas las demás variables son como se describen para la forma de realización y R⁵ se selecciona del grupo de:

5



10

15



20

en donde:

25

R⁸ se selecciona de C₁-C₈ alquilo, -O-C₁-C₈ alquilo, bencilo, y -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo; y R¹² se selecciona de C₁-C₈ alquilo, bencilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo.

30

[0028] En cada una de las realizaciones descritas inmediatamente arriba hay una forma de realización adicional comprende un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que todas las demás variables son como se describen inmediatamente antes, excepto que R⁸ se selecciona de C₁-C₈ alquilo. Dentro de cada una de las realizaciones descritas en la última oración hay una realización adicional que comprende un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde todas las demás variables son como se describen inmediatamente antes, excepto que R⁸ se selecciona de C₁-C₆ alquilo. Dentro de cada una de las realizaciones descritas en la última oración hay una realización adicional que comprende un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde todas las demás variables son como se describieron inmediatamente antes, excepto que R⁸ se selecciona de C₁-C₈ alquilo. Dentro de cada una de las realizaciones descritas en la última oración hay una realización adicional que comprende un compuesto de Fórmula (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde todas las demás variables son como se describieron inmediatamente antes, excepto que R⁸ se selecciona de C₁-C₄ alquilo.

40

[0029] En cada una de las realizaciones descritas en el presente documento que comprende un compuesto de Fórmula (I) o de Fórmula (II) no es una realización adicional en la que todas las variables son como se definen para la realización particular y que comprende además la condición de que cuando R³ es F, R⁴ no es metilo.

45

Definiciones

[0030] Los términos halo y halógeno se refieren a átomos de halógeno seleccionados entre F, Cl, Br, y I. "Azido" se refiere a un grupo azida, es decir, el grupo -N₃. El término "n" como se usa en el presente documento se refiere a un número entero, tal como un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, es decir, 2 a 20 o 2-20. En algunos casos, "n" se refiere a grupos de enteros tales como 1 a 3, 1 a 4, 1 a 6, 1 a 8, 2 a 4, 2 a 6, 2 a 8, etc.

50

[0031] El término "haloalquilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un alquilo como se define en este documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno sustituidos por un sustituyente halo. Por ejemplo, un (C₁-C₆)haloalquilo es un (C₁-C₆) alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un sustituyente halo. Tal intervalo incluye un sustituyente halo en el grupo alquilo t para completar la halogenación del grupo alquilo.

55

[0032] El término "(C_{1-n}) haloalquilo", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar un radical alquilo que tiene de 1 a n átomos de carbono como se define anteriormente en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados cada uno por un sustituyente halo. Los ejemplos de haloalquilo (C_{1-n}), en donde n es 2 incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, cloroetilo, dicloroetilo, bromometilo, bromoetilo, dibromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y difluoroetilo.

60

[0033] El término "(C_{1-n}) alquilo", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, ya sea

65

solo o en combinación con otro radical, pretende significar radicales alquilo acíclicos de cadena lineal o ramificada, que contienen de 1 a n átomos de carbón. "(C₁₋₄) alquilo" incluye, pero no está limitado a, metilo, etilo, propilo (*n*-propilo), butilo (*n*-butilo), 1-metiletil (*iso*-propilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (*iso*-butilo) y 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo o *t*-butilo). La abreviatura Me denota un grupo metilo; Et denota un grupo etilo, Pr denota un grupo propilo, iPr denota un grupo 1-metiletilo, Bu denota un grupo butilo y tBu denota un grupo 1,1-dimetiletilo.

[0034] El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo que contiene átomos normales, secundarios, o terciarios. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede tener de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, (C₁₋₄)alquilo), 1 a 3 átomos de carbono (es decir, (C₁₋₃)alquilo), o 1 o 2 átomos de carbono (es decir, alquilo (C₁₋₂)). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂-CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-Butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂-CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂-CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), y 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃). "Alquilo" también se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal, ramificada o saturada que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno o dos átomos de carbono diferentes de un alcano padre. Radicales alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), 1,1-etilo (-CH(CH₃)-), 1,2-etilo (-CH₂CH₂-), 1,1-propilo (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propilo (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), y similares.

[0035] "Alqueno" es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos normales, secundarios o terciarios de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, doble enlace *sp*². Como ejemplos, un grupo alqueno que puede tener de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C₂₋₄ alqueno), o de 2 a 3 átomos de carbono (es decir, C₂₋₃ alqueno). Los ejemplos de grupos alqueno adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH₂) y alilo (-CH₂CH=CH₂).

[0036] El término "(C_{2-n})alqueno", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar un anillo insaturado, acíclico de cadena lineal o ramificada con dos a n átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos entre sí por un doble enlace. Los ejemplos de tales radicales incluyen, pero no se limitan a, etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo y 1-butenilo. A menos que se especifique lo contrario, el término "(C_{2-n})alqueno" se entiende para abarcar estereoisómeros individuales cuando sea posible, incluidos, entre otros, isómeros (E) y (Z), y mezclas de los mismos. Cuando un grupo (C_{2-n})alqueno está sustituido, se entiende que está sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo que de otro modo llevaría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique lo contrario, de modo que la sustitución dé lugar a un compuesto químicamente estable, tal como son reconocidos por los expertos en la técnica.

[0037] "Alquino" es un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene átomos normales, secundarios o terciarios de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, un triple enlace *sp*. Por ejemplo, un grupo alquino puede tener de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C₂₋₄ alquino) o de 2 a 3 átomos de carbono (es decir, alquino C₂₋₃). Los ejemplos de grupos alquino adecuados incluyen, pero no se limitan a, (-C≡CH) acetilénico, (-CH₂C≡CH) propargilo, y similares.

[0038] El término "(C_{2-n}) alquino", como se usa en el presente documento, en el que n es un número entero, ya sea solo o en combinación con otro radical, pretende significar un anillo insaturado, acíclico de cadena lineal o ramificada con dos a n átomos de carbono, al menos dos de los cuales están unidos entre sí por un triple enlace. Los ejemplos de tales radicales en los que n es 4 incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y 1-butinilo. Cuando un grupo alquino (C_{2-n}) está sustituido, se entiende que está sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo que, de lo contrario, tendría un átomo de hidrógeno, a menos que se especifique lo contrario, de modo que la sustitución dé lugar a un compuesto químicamente estable, tal como son reconocidos por los expertos en la técnica.

[0039] El término cicloalquilo se refiere a un grupo alifático cíclico. Los grupos cicloalquilo en el presente documento pueden ser referenciados por el número de átomos de carbono en su anillo, como "cicloalquilo C₃₋₄" que se refiere a un anillo cicloalquilo con 3 o 4 átomos de anillo de carbono o "C₃₋₆ cicloalquilo" que indica un anillo de cicloalquilo con 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, es decir, un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[0040] El término "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo) o parcialmente insaturado (p. ej., cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) que tiene el número de átomos de carbono especificado, tales como 3 a 4 átomos de carbono o 3 a 6 átomos de carbono como un sistema de anillo monocíclico. En una realización, el carbociclo es un monociclo que comprende 3-6 carbonos del anillo (es decir, (C₃₋₆) carbociclo). Ejemplos no limitantes de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-eno, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y ciclohexa-1,3-dienilo.

[0041] Cada grupo carbociclilo puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆ alquilo), -N(C₁₋₆ alquilo)₂, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, y -CF₃.

Formulaciones farmacéuticas

[0042] También se proporciona en la presente memoria una formulación farmacéutica que comprende una cantidad

farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan formulaciones farmacéuticas separadas, cada una de las cuales comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en este documento, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0043] Los compuestos en el presente documento se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica ordinaria. Las tabletas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están destinadas a ser administradas por una administración diferente a la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes como los que se describen en "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmeltilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero generalmente es de aproximadamente 7 a 10.

[0044] Aunque es posible que los ingredientes activos para ser administrados solos puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, comprenden al menos un ingrediente activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos, particularmente aquellos ingredientes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento. Los transportistas deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo para el receptor.

[0045] Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

[0046] Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

[0047] Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o marcarse y opcionalmente se formulan para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de los mismos.

[0048] Para las infecciones del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el ingrediente activo en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% p/p (incluyendo ingrediente(s) activo(s) en un rango entre 0,1% y 20% en incrementos de 0,1% p/p, como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferiblemente 0,2 a 15% p/p y lo más preferiblemente de 0,5 a 10% p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

[0049] Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

[0050] La fase oleosa de las emulsiones puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como un agente emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) forman la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la llamada base

de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

[0051] Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para uso en la formulación incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárfico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

[0052] La elección de aceites o grasas para la formulación adecuados se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Éster alquílico mono o dibásico de cadena lineal o ramificada, como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP se pueden usar, los tres últimos son ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se utilizan lípidos de alto punto de fusión como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

[0053] Las formulaciones farmacéuticas en el presente documento comprenden una combinación junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables o excipientes y otros agentes opcionalmente terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o de aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, soluciones, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar un sabor agradable. Las tabletas que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de tabletas son aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como calcio o carbonato de sodio, lactosa, calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluida la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o distearato de glicerilo solo o con una cera.

[0054] Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite medio, como el aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

[0055] Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes, como fosfatida natural (p. ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., monooleato de polioxietileno sorbitano). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0056] Las suspensiones de aceite se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, como la cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y los agentes saborizantes se pueden agregar para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

[0057] Los polvos dispersables y gránulos adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican por los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

[0058] Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como el aceite de oliva o el aceite de arachis, un aceite mineral, como la parafina

líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres con óxido de etileno, tales como polioxietileno sorbitán monooleato. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante o un agente colorante.

[0059] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de preparaciones inyectables o intravenosas estériles, tales como una suspensión acuosa o inyectable estéril oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable o intravenosa estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se pueden usar igualmente en la preparación de inyectables.

[0060] La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% del total de composiciones (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg de ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

[0061] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, ventajosamente de 0,5 a 10%, y particularmente de aproximadamente 1,5% p/p.

[0062] Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

[0063] Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

[0064] Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micras, como 0,5, 1, 30, 35, etc., que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación por la boca para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o polvo seco pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos, tales como los compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones por *Pneumovirinae* como se describe a continuación.

[0065] Otra realización proporciona una composición nueva, eficaz, segura, no irritante y fisiológicamente compatible inhalable que comprende un compuesto de Fórmula (I) o fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adecuado para el tratamiento de infecciones *Pneumovirinae* y bronquiolitis potencialmente asociada. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son sales de ácidos inorgánicos que incluyen sales de clorhidrato, bromhidrato, sulfato o fosfato, ya que pueden causar menos irritación pulmonar. Preferiblemente, la formulación inhalable se suministra al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un diámetro aerodinámico mediano de masa (MMAD) de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 µm. Preferiblemente, el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se formula para el suministro de aerosol usando un nebulizador, un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI) o un inhalador de polvo seco (DPI).

[0066] Ejemplos no limitantes de nebulizadores incluyen atomización, jet, ultrasónica, presión, placa porosa de vibración, o nebulizadores equivalentes incluyendo aquellos nebulizadores que utilizan la tecnología de suministro de aerosol adaptativo (Denyer, J. Aerosol Medicine Pulmonary Drug Delivery 2010, 23 Supl 1, S1-S10). Un nebulizador a chorro utiliza presión de aire para romper una solución líquida en gotas de aerosol. Un nebulizador ultrasónico funciona con un cristal piezoeléctrico que corta un líquido en pequeñas gotas de aerosol. Un sistema de nebulización presurizado fuerza la solución a presión a través de pequeños poros para generar gotitas de aerosol. Un dispositivo

de placa porosa vibrante utiliza una vibración rápida para cortar una corriente de líquido en tamaños de gota apropiados.

5 **[0067]** En una realización preferida, la formulación para la nebulización es suministrada al espacio endobronquial en un aerosol que comprende partículas con un MMAD predominantemente entre aproximadamente 1 μm aproximadamente 5 μm usando un nebulizador capaz de aerosolizar la formulación del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) en partículas del MMAD requerido. Para ser óptimamente terapéuticamente eficaz y evitar efectos secundarios respiratorios superiores y sistémicos, la mayoría de partículas aerosolizadas no debe tener un MMAD mayor de aproximadamente 5 μm . Si un aerosol contiene una gran cantidad de partículas con un MMAD mayor de 5 μm , las partículas se depositan en las vías respiratorias superiores, lo que disminuye la cantidad de medicamento administrado en el sitio de la inflamación y la broncoconstricción en el tracto respiratorio inferior. Si el MMAD del aerosol es más pequeño que aproximadamente 1 μm , entonces las partículas tienen una tendencia a permanecer suspendidas en el aire inhalado y posteriormente se exhala durante la espiración.

15 **[0068]** Cuando se formula y entrega de acuerdo con el método del presente documento, la formulación de aerosol para la nebulización suministra una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) en el sitio de infección *Pneumovirinae* suficiente para tratar la infección *Pneumovirinae*. La cantidad de fármaco administrado debe ajustarse para reflejar la eficacia de la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II). En una realización preferida, una combinación de la formulación acuosa de aerosol con el atomizador, chorro, placa porosa presurizada, vibrante o nebulizador ultrasónico permite, dependiendo del nebulizador, aproximadamente, al menos, 20, aproximadamente 90%, típicamente aproximadamente 70% administración de la dosis administrada del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) en las vías respiratorias. En una realización preferida, se administra al menos aproximadamente 30 a aproximadamente 50% del compuesto activo. Más preferiblemente, se administra aproximadamente 70 a aproximadamente 90% del compuesto activo.

25 **[0069]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se entrega como un polvo inhalable seco. Los compuestos se administran endobronquialmente como una formulación de polvo seco para administrar eficazmente partículas finas de compuesto en el espacio endobronquial usando polvo seco o inhaladores de dosis medidas. Para la entrega por DPI, el compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se transforma en partículas con, predominantemente, MMAD entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 5 μm por molienda de secado por pulverización, procesamiento de fluido crítico, o precipitación de la solución. Fresado Medio, molienda de chorro y dispositivos de secado por pulverización y procedimientos capaces de producir los tamaños de partícula con un MMAD entre aproximadamente 1 μm aproximadamente 5 μm son bien conocidos en la técnica. En una realización, los excipientes se agregan al compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) antes del procesamiento en partículas de los tamaños requeridos. En otra realización, los excipientes se mezclan con las partículas del tamaño requerido para ayudar en la dispersión de las partículas de fármaco, por ejemplo, utilizando lactosa como excipiente.

40 **[0070]** Determinaciones del tamaño de partícula se realizan mediante dispositivos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un impactador en cascada de Anderson de varias etapas u otro método adecuado, como los citados específicamente en el Capítulo 601 de la Farmacopea de los EE.UU.

45 **[0071]** En otra realización preferida, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se suministra como un polvo seco usando un dispositivo tal como un inhalador de polvo seco u otros dispositivos de dispersión de polvo seco. Los ejemplos no limitantes de inhaladores y dispositivos de polvo seco incluyen los descritos en el documento US5,458,135; US5,740,794; US5,775,320; US5,785,049; US3,906,950; US4,013,075; US4,069,819; US4,995,385; US5,522,385; US4,668,218; US4,667,668; US4,805,811 y US5,388,572. Hay dos diseños principales de inhaladores de polvo seco. Un diseño es un dispositivo de medición en el cual se coloca un depósito para el medicamento dentro del dispositivo y el paciente agrega una dosis del medicamento a la cámara de inhalación. El segundo diseño es un dispositivo medido de fábrica en el que cada dosis individual se ha fabricado en un recipiente separado. Ambos sistemas dependen de la formulación del fármaco en partículas pequeñas de MMAD de 1 μm y aproximadamente 5 μm y a menudo implican la co-formulación con partículas excipientes más grandes, como la lactosa, entre otras. El polvo del medicamento se coloca en la cámara de inhalación (ya sea por medición del dispositivo o por ruptura de una dosis medida en la fábrica) y el flujo inspiratorio del paciente acelera la salida del polvo del dispositivo hacia la cavidad oral. Las características de flujo no laminar de la ruta del polvo hacen que los agregados de excipiente y fármaco se descompongan, y la masa de las partículas grandes de excipiente provoca su impactación en la parte posterior de la garganta, mientras que las partículas más pequeñas de fármaco se depositan en los pulmones. En realizaciones preferidas, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como un polvo seco utilizando cualquiera de los dos tipos de inhalador de polvo seco como se describe en el presente documento, en donde el MMAD del polvo seco, exclusivo de cualquiera de los excipientes, es predominantemente en el intervalo de 1 μm a aproximadamente 5 μm .

65 **[0072]** En otra realización, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) se suministra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida. Los ejemplos no limitantes de inhaladores y dispositivos de dosis medidas incluyen los descritos en el documento US5,261,538; US5,544,647; US5,622,163; US4,955,371; US3,565,070; US3,361,306 y US6,116,234. En realizaciones preferidas, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, se administra como un polvo seco usando un inhalador de dosis medida en el que el MMAD del polvo seco, exclusivo de cualquier excipiente, es predominantemente en el intervalo de unos 1-5 μm .

5 **[0073]** Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen además del ingrediente activo, los vehículos que se conocen en la técnica como apropiados.

10 **[0074]** Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

15 **[0075]** Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial diaria, según se cita aquí anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

20 **[0076]** Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

25 **[0077]** Se proporcionan además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

30 **[0078]** Los portadores veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que, de otro modo, son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

35 **[0079]** Los compuestos en el presente documento se utilizan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más de los compuestos ("formulaciones de liberación controlada") en las que la liberación del ingrediente activo se controla y regula para permitir menos frecuencia de dosificación o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo dado.

40 **[0080]** La dosis efectiva de ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección a tratar, la toxicidad, si el compuesto se está utilizando profilácticamente (dosis más bajas) o contra una infección viral activa, el método de entrega, y la formulación farmacéutica, y será determinado por el clínico utilizando estudios de aumento de dosis convencionales. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de aproximadamente ,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de aproximadamente ,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal oscilará entre 1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.

Vías de administración

50 **[0081]** Uno o más de los compuestos (en lo sucesivo denominados ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del destinatario. Una ventaja de los compuestos en este documento es que están biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

Terapia de combinación

60 **[0082]** Las composiciones también se usan en combinación con otros ingredientes activos. Para el tratamiento de las infecciones por el virus de *Pneumovirinae*, preferiblemente, el otro agente terapéutico activo es activo contra las infecciones por el virus de *Pneumovirinae*, particularmente las infecciones por el virus sincitial respiratorio. Ejemplos no limitantes de estos otros agentes terapéuticos activos son ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444 (también conocido como RSV604), MDT-637, BMS-433771, ALN -RSV0, ALX-0171 y mezclas de los mismos.

65 **[0083]** Muchas de las infecciones de los virus *Pneumovirinae* son las infecciones respiratorias. Por lo tanto, las terapias

activas adicionales utilizadas para tratar los síntomas respiratorios y las secuelas de la infección pueden usarse en combinación con los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II). Los agentes adicionales se administran preferiblemente por vía oral o por inhalación directa. Por ejemplo, otros agentes terapéuticos adicionales preferidos en combinación con los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) para el tratamiento de infecciones virales respiratorias incluyen, entre otros, broncodilatadores y corticosteroides.

[0084] Los glucocorticoides, que se introdujo por primera vez como una terapia de asma en 1950 (Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), siendo el tratamiento más potente y consistentemente eficaz para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción todavía no se entiende completamente (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias con glucocorticoides orales se asocian con profundos efectos secundarios indeseables, como obesidad troncal, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de cataratas, pérdida de minerales en los huesos y efectos psicológicos, todo lo cual limita su uso como tratamiento de agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman y Gilman, 10ª edición, 2001). Una solución a los efectos secundarios sistémicos es administrar medicamentos esteroideos directamente al sitio de la inflamación. Los corticosteroides inhalados (ICS) se han desarrollado para mitigar los efectos adversos graves de los esteroideos orales. Ejemplos no limitativos de corticosteroides que pueden usarse en combinaciones con los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) son dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, loteprednol etabonato, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisonas, triamcinolona, triamcinolona acetona, betametasona, dipropionato de beclometasona, metilprednisolona, fluocinolona, fluocinolona acetona, triamcinolona, triamcinolona acetona, betametasona, beclometasona dipropionato, metilprednisolona, fluocinolona, fluocinolona acetona, flunisolida, flucortin-21-butilato, flumetasona, flumetasona pivalato, budesonida, halobetasol propionato, mometasona furoato, fluticasona propionato, ciclesonida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0085] Otros agentes anti-inflamatorios de trabajo a través de mecanismos de cascada anti-inflamatorios son también útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. La aplicación de "moduladores de transducción de señales antiinflamatorias" (referidos en este texto como AISTM), como inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., PDE-4, PDE-5 o PDE-7), inhibidores del factor de transcripción (p. ej., bloqueo de NFκB a través de inhibición IKK), o inhibidores de la quinasa (p. ej., el bloqueo de P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un enfoque lógico para desactivar la inflamación, ya que estas pequeñas moléculas se dirigen a un número limitado de vías intracelulares comunes, aquellas vías de transducción de señales que son puntos críticos para la intervención terapéutica antiinflamatoria (ver revisión de PJ Barnes, 2006). Estos agentes terapéuticos adicionales no limitantes incluyen: (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (inhibidor de la quinasa del mapa P38 ARRY)-797); 3-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor de PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor de PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino]-1-dibenzofurancarboxamida (inhibidor de PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (inhibidor de PDE-4 AWD 12-281); ácido 8-metoxi-2-trifluor-metil-quinolin-5-carboxílico (3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-amida (inhibidor de PDE-4 SCH351591); 4-[5-(4-fluorofenil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor de P38 SB-203850); 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-ol (Inhibidor de P38 RWJ-67657); 2-dietilamino-etil éster del ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico (profármaco del éster 2-dietil-etílico de Cilomilast, inhibidor de la PDE-4); (3-cloro-4-fluorofenil)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (Gefitinib, inhibidor de EGFR); y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, EGFR inhibidor).

[0086] Las combinaciones que comprenden broncodilatadores agonistas β2-adrenorreceptores inhalados, tales como formoterol, albuterol o salmeterol con los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) también son adecuadas, pero no limitantes, combinaciones útiles para el tratamiento de infecciones respiratorias virales.

[0087] Las combinaciones de broncodilatadores agonistas β2-adrenorreceptores inhalados, como formoterol o salmeterol con ICS, también se usan para tratar tanto la broncoconstricción como la inflamación (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Las combinaciones que comprenden estos ICS y combinaciones agonistas β2-adrenorreceptores junto con los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) también son adecuados, pero no limitativos, las combinaciones útiles para el tratamiento de infecciones virales respiratorias.

[0088] Para el tratamiento o la profilaxis de bronco-constricción pulmonar, anticolinérgicos son de uso potencial y, por lo tanto, útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. Estos anticolinérgicos incluyen, pero no se limitan a, antagonistas del receptor muscarínico (particularmente del subtipo M3) que han demostrado eficacia terapéutica en el hombre para el control del tono colinérgico en la EPOC (Witek, 1999); ácido 1-{4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluoro-fenil)-propionil]-pirrolidina-2-carbonil}-pirrolidina-2-carboxílico (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido il-pirrolidina-2-carboxílico; 3-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propio-niloxi]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3,2,1]octano (Ipratropio-N,N-dietilglicinato); 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilo éster del ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (solifenacina); 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilo del ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfonil-2-fenil-butírico (Revatropato); 2-[1-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il]-2,2-difenil-acetamida (Darifenacina); 4-Azepan-

1-il-2,2-difenil-butiramida (Buzepida); 7-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3,3,1,02,4]nonano (Oxitropio-N,N-dietilglicinato); 7-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3,3,1,02,4]nonano (Tiotropio-N,N-dietilglicinato); ácido dimetilamino-acético 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-metil-fenil éster (Tolterodina-N,N-dietilglicinato); 3-[4,4-Bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazol-din-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etilo) pirrolidinio; 1-[1-(3-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-4,4-Bis-(4-fluorofenil)-imidazolidin-2-ona; 1-ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2,2,2]octano (aclidinio-N,N-dietilglicinato); o 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-il éster de ácido 2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético.

10 **[0089]** Los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) también se pueden combinar con agentes mucolíticos para tratar tanto la infección como los síntomas de las infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitante de un agente mucolítico es el ambroxol. De manera similar, los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) se pueden combinar con expectorantes para tratar tanto la infección como los síntomas de las infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitante de un expectorante es la guaifenesina.

15 **[0090]** La solución salina hipertónica nebulizada se usa para mejorar la eliminación inmediata y a largo plazo de las pequeñas vías aéreas en pacientes con enfermedades pulmonares (Kuzik, J. Pediatrics 2007, 266). Los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) también pueden combinarse con solución salina hipertónica nebulizada, particularmente cuando la infección por el virus de *Pneumovirinae* se complica con bronquiolitis. La combinación de los compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) con solución salina hipertónica también puede comprender cualquiera de los agentes adicionales discutidos anteriormente. En una realización, se utiliza aproximadamente 3% de solución salina nebulizada hipertónica.

20 **[0091]** También es posible combinar cualquier compuesto con uno o más agentes terapéuticos adicionales activos en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra de forma secuencial, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

25 **[0092]** La coadministración de un compuesto en el presente documento con uno o más agentes terapéuticos activos en general se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto y uno o más agentes terapéuticos activos diferentes, de manera que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto y uno o más otros agentes terapéuticos activos están presentes en el cuerpo del paciente.

30 **[0093]** La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración de los compuestos en segundos, minutos u horas de la administración de uno o más otros agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto puede administrarse primero, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. Alternativamente, primero se puede administrar una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto en segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto primero, seguido, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos primero, seguido, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), mediante la administración de una dosis unitaria de un compuesto en este documento.

35 **[0094]** La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos utilizados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de utilizar los compuestos por separado. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) formulados conjuntamente y administrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) entregados por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se administra en terapia de alternancia, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran de forma secuencial, por ejemplo, en tabletas, píldoras o cápsulas separadas, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, una dosis efectiva de cada ingrediente activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más ingredientes activos se administran juntas. Un efecto antiviral sinérgico denota un efecto antiviral que es mayor que los efectos puramente aditivos predichos de los compuestos individuales de la combinación.

40 **[0095]** Se describe un método para tratar la infección por el virus de *Pneumovirinae* en un ser humano, el método comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable. Se describen métodos separados para tratar la infección por el virus de *Pneumovirinae* en un ser humano, cada uno de los cuales comprende administrar al ser humano una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en este documento, o un producto farmacéutico. Sal, solvato y/o éster aceptables de los mismos, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 **[0096]** Se describe un método para tratar una infección por *Pneumovirinae* en un ser humano administrando al ser

humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de un compuesto de Fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **[0097]** Se describen con más detalle métodos separados de tratamiento de una infección *Pneumovirinae* en un ser humano en necesidad del mismo, comprendiendo cada método la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato de un compuesto de Fórmula (II) o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en el presente documento, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **[0098]** Se describe un método para tratar la infección por el virus sincitial respiratorio humano en un ser humano, comprendiendo el método administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 **[0099]** Se describe un método para tratar la infección por virus sincitial respiratorio humano en un ser humano, comprendiendo el método administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional.

20 **[0100]** Se describen además métodos separados de tratamiento de una infección por el virus sincitial respiratorio humano en un ser humano en necesidad del mismo, comprendiendo cada método la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en este documento, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 **[0101]** También se describen métodos diferentes de tratamiento de una infección por el virus sincitial respiratorio humano en un ser humano en necesidad del mismo, comprendiendo cada método la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en este documento, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y al menos un agente terapéutico activo adicional.

30 **[0102]** También se describen métodos diferentes de tratamiento de una infección por el virus sincitial respiratorio humano en un ser humano en necesidad del mismo, en el que el ser humano también está experimentando bronquiolitis, comprendiendo cada método la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en el presente documento, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 **[0103]** También se describen métodos diferentes de tratamiento de una infección por el virus sincitial respiratorio humano en un ser humano en necesidad del mismo, en el que el ser humano también está experimentando neumonía, comprendiendo cada método la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en el presente documento, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 **[0104]** También se describen métodos separados de mejorar los síntomas respiratorios en un ser humano que experimentan una infección por el virus sincitial respiratorio humano, comprendiendo cada método la administración al ser humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en el presente documento, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 **[0105]** Los síntomas respiratorios en un ser humano que experimenta una infección por el virus sincitial respiratorio pueden incluir congestión o secreción nasal, tos, respiración sibilante, estornudos, respiración rápida o dificultad para respirar, apnea, bronquiolitis y neumonía.

50 **[0106]** También se proporciona una realización que comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección *Pneumovirinae* por el virus o una infección por virus sincitial respiratorio.

55 **[0107]** También se proporciona una realización que comprende el uso de un compuesto de Fórmula (II) o uno de los compuestos específicos de los ejemplos del presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus *Pneumovirinae* o una infección por el virus sincitial respiratorio.

60 **[0108]** También se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en este documento, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o

65

excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0109] También se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico activo adicional. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) o uno de los compuestos específicos de los ejemplos en este documento, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico activo adicional.

[0110] También se proporcionan formas de realización separadas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), o uno de los compuestos específicos de los ejemplos del presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección por el virus *Pneumovirinae* o una infección por el virus sincitial respiratorio en un humano.

[0111] También se proporcionan formas de realización separadas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II) o uno de los compuestos específicos de los ejemplos del presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, para su uso como un medicamento.

[0112] También se proporcionan realizaciones separadas que comprenden un método para fabricar un medicamento destinado al tratamiento de una infección por el virus de *Pneumovirinae* o una infección por virus sincitial respiratorio en un ser humano, caracterizado porque un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), o se usa uno de los compuestos específicos de los ejemplos en este documento, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0113] También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, para el tratamiento de una infección *Pneumovirinae* por el virus o una infección por el virus respiratorio sincitial en un humano.

[0114] También se proporcionan formas de realización separadas que comprenden que un compuesto de Fórmula (II) o uno de los compuestos específicos de los ejemplos del presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, y/o éster del mismo, para el tratamiento de una infección *Pneumovirinae* por el virus o una infección por virus sincitial respiratorio en un humano.

[0115] Además se proporciona un compuesto como se describe en esta especificación. También se proporciona una composición farmacéutica como se describe en esta memoria descriptiva. Además, se proporciona un método para fabricar un compuesto de Fórmula (I), como se describe en esta memoria descriptiva.

Metabolitos de los compuestos

[0116] Los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en el presente documento pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Dichos productos se identifican típicamente mediante la preparación de un compuesto radiomarcado (p. ej., ^{14}C o ^3H), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (p. ej., más de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal como una rata, un ratón, un cobayo, un mono o a un hombre, lo que permite el tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (por lo general, entre 30 segundos y 30 horas) y el aislamiento de sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a epítomos que sobreviven el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de MS o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de conversión, siempre que no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos, incluso si no poseen actividad antiviral de HSV por sí mismos.

[0117] Se conocen recetas y métodos para determinar la estabilidad de compuestos en secreciones gastrointestinales sustitutas. Los compuestos se definen aquí como estables en el tracto gastrointestinal, donde menos de aproximadamente 50 por ciento en moles de los grupos protegidos se desprotegen en jugo intestinal o gástrico sustituto tras la incubación durante 1 hora a 37°C. El simple hecho de que los compuestos sean estables para el tracto gastrointestinal no significa que no puedan hidrolizarse *in vivo*. Los profármacos típicamente serán estables en el sistema digestivo, pero se pueden hidrolizar sustancialmente al medicamento parental en el lumen digestivo, hígado, pulmón u otro órgano metabólico, o dentro de las células en general. Tal como se usa en el presente documento, se entiende que un profármaco es un compuesto que está diseñado químicamente para liberar eficazmente el fármaco original después de superar las barreras biológicas para la administración oral.

Abreviaturas

[0118] Se utilizan ciertas abreviaturas y acrónimos para describir los detalles experimentales. Aunque la mayoría de estos se entenderán por un experto en la técnica, la Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

5

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

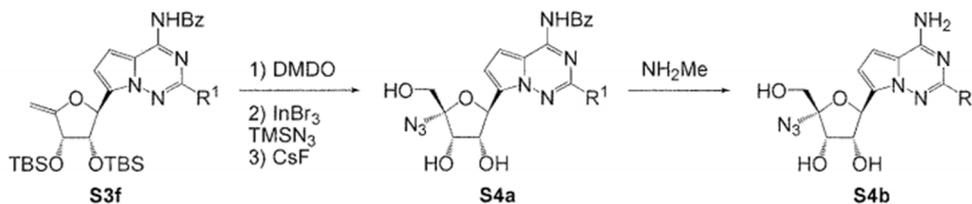
55

60

65

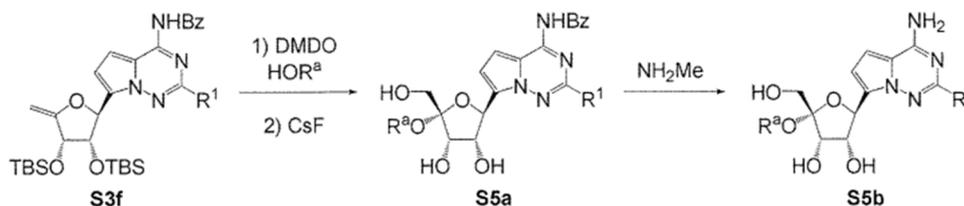
Abreviatura	Significado
Ac	acetato
ACN	acetonitrilo
AIBN	azobisisobutironitrilo
Bn	bencilo
Bu	butilo
Bz	benzoilo
BzCl	cloruro de benzoilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DAST	trifluoruro de dietilazulfuro
DCE	1,2-dicloroetano
M	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMDO	dimetildioxirano
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	dimetilformamida
DMTrCl	4,4'-dimetoxitriticloruro
DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
EDCI	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-clorhidrato de etilcarbodiimida
Et	etilo
Imid	imidazol
KOtBu	terc-butóxido de potasio
LC	cromatografía líquida
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
Me	metilo
m/z	relación masa a carga
MS or ms	espectro de masas
NIS	N-yodosuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
Ph	fenilo
Ph ₃ P	trifenilfosfina
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo
PMBCl	cloruro de <i>para</i> -metoxibencilo
PhOC(S)Cl	fenilclorotionoformato
(PhO) ₃ PMel	yoduro de metiltrifenoxifosfonio
Pyr	piridina
RT	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBSCl	cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
TMSN 3	azida de trimetilsililo
TEA	triethylamina
TES	trietilsilano
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo

[0122] El Esquema 3 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con una reacción de intercambio de litio-halógeno (p. ej., *n*-BuLi, [-CH₂SiMe₂Cl]₂) con una nucleobase adecuada **S3b**, seguido de la adición a la lactona **S3a**. La reducción del grupo hidroxilo 1' del colgante en condiciones ácidas de Lewis (p. ej., BF₃·Et₂O, Et₃SiH) genera el intermedio **S3c**. El intermedio **S3c** puede protegerse primero (p. ej., BzCl, Pyr; NH₄OH) en la funcionalidad de nitrógeno, y los grupos bencilo pueden eliminarse en condiciones reductoras (p. ej., HCO₂H, Pd/C, BCl₃, BBr₃) para permitirse el intermedio **S3d**. Una secuencia que implica la primera protección con hidroxilo 5' selectiva (p. ej., DMTrCl), luego la protección con hidroxilo en 2' y 3' (p. ej., TBSCl), seguida de la eliminación selectiva del grupo protector de hidroxilo en 5' en condiciones ácidas (p. ej., TsOH) proporciona el intermedio **S3e**. El grupo hidroxilo 5' se puede convertir luego en el correspondiente yoduro (p. ej., (PhO)₃PMel), que luego se expone a condiciones básicas (es decir, KOtBu) para efectuar una reacción de eliminación que genera el intermedio **S3f**. La oxidación de la olefina **S3f** (por ejemplo DMDO) seguido de tratamiento con un nucleófilo apropiado (p. ej., TMSN₃) en condiciones ácidas de Lewis (p. ej., InBr₃) y eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (por ejemplo CsF) proporciona el Intermedio **S3g**. La eliminación del grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH₂Me) produce los compuestos finales de tipo **S3h**.



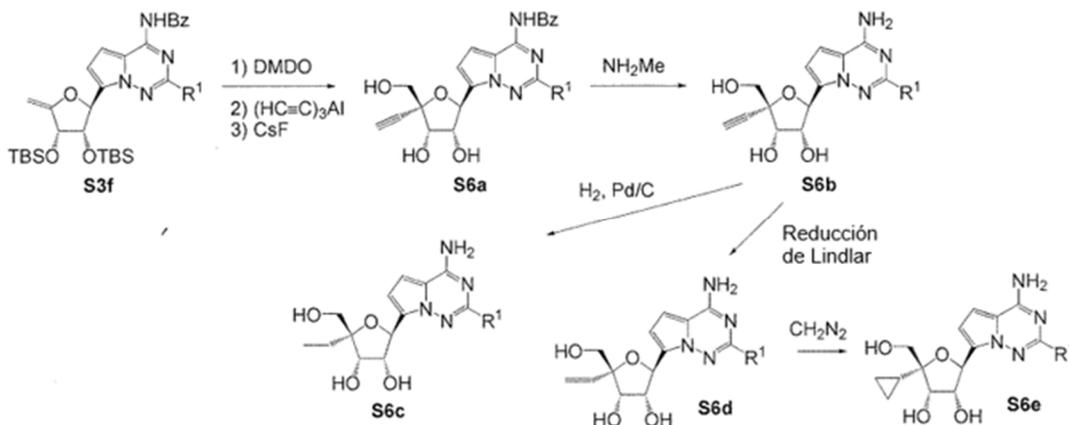
Esquema 4.

[0123] El esquema 4 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con la oxidación de la olefina **S3f** (p. ej., DMDO) seguida de un tratamiento con un nucleófilo apropiado (p. ej., TMSN₃) en condiciones ácidas de Lewis (p. ej., InBr₃) de una manera similar a la descrita en J. Med. Chem. 2007, 50, 5463-5470. La eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (p. ej., CsF) proporciona el intermedio **S4a**. La eliminación del grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH₂Me) produce los compuestos finales del tipo **S4b**.



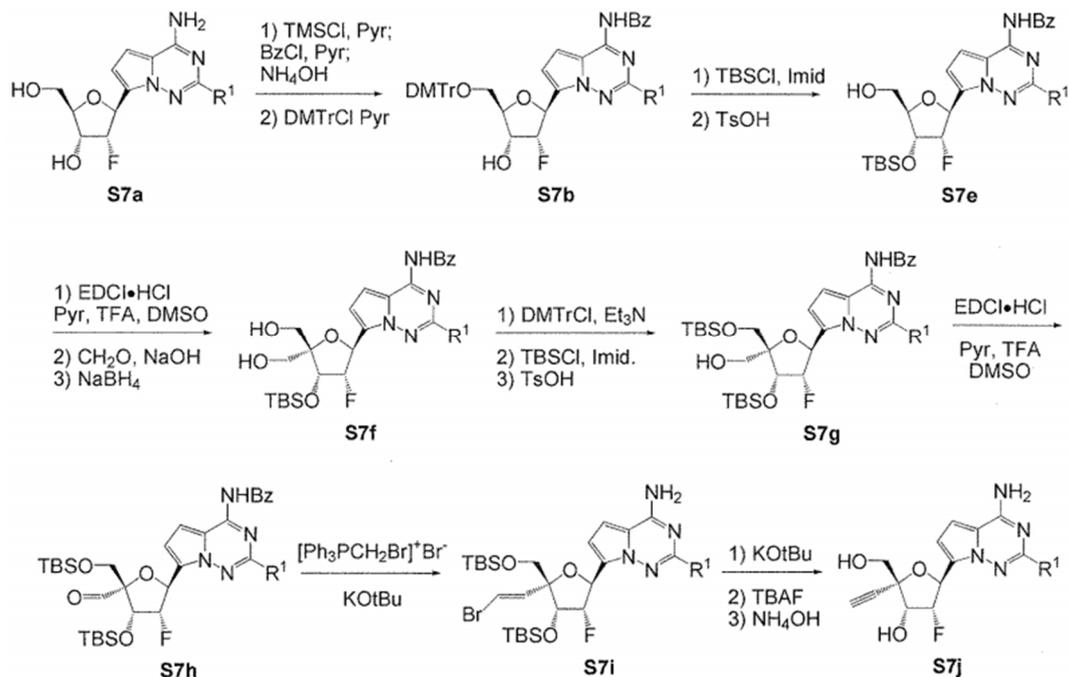
Esquema 5.

[0124] El esquema 5 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con la oxidación de la olefina **S3f** (p. ej., DMDO) en presencia del alcohol apropiado HOR a seguido de la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (p. ej., CsF) para proporcionar el intermedio S5a. La eliminación del grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH₂Me) produce los compuestos finales de tipo S5b.



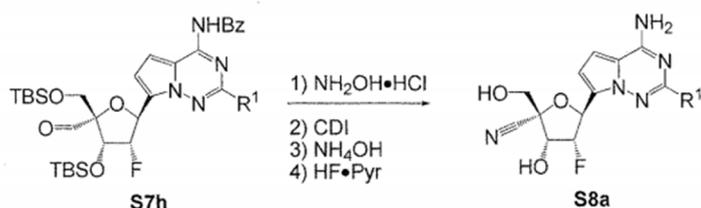
Esquema 6.

[0125] El esquema 6 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con la oxidación de la olefina **S3f** (p. ej., DMDO) seguida de un tratamiento con un nucleófilo apropiado (p. ej. $(\text{HC}\equiv\text{C})_3\text{Al}$) de una manera similar a la descrita en los Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids 2005, 24, 343-347. La eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (p. ej., CsF) proporciona el intermedio **S6a**. La eliminación del grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH_2Me) produce los compuestos finales de tipo **S6b**. La elaboración del compuesto final a través de condiciones de hidrogenación (p. ej., condiciones de H_2 , Pd/C o Lindlar) puede proporcionar selectivamente los compuestos finales del tipo **S6c** y **S6d**, respectivamente. Elaboración del compuesto final **S6d** a través de condiciones de ciclopropanación (p. ej., CH_2N_2) puede producir los compuestos finales de tipo **S6e**.



Esquema 7.

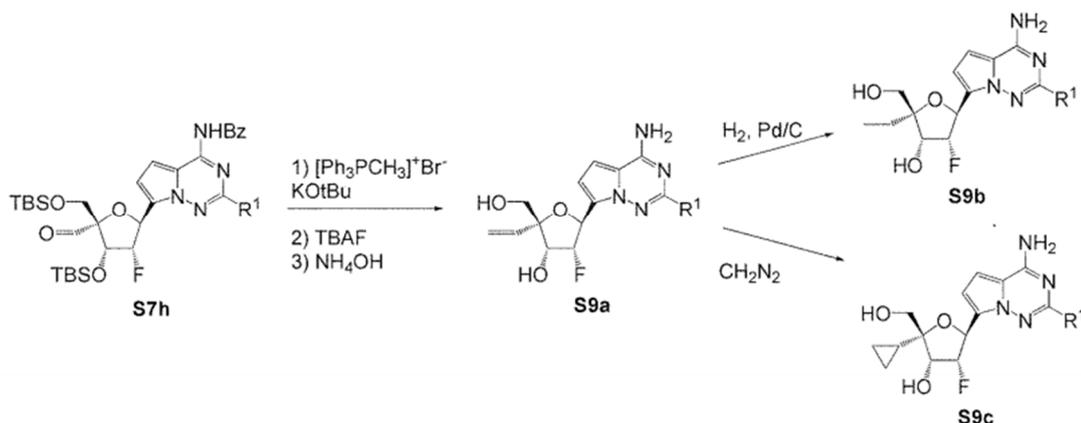
[0126] El esquema 7 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con una secuencia sintética para proteger el nitrógeno (p. ej., TMSCl, Pyr; BzCl, Pyr; NH_4OH) del intermedio **S7a**, sintetizado de una manera similar a la descrita en el documento WO2012037038A1. La protección selectiva del grupo hidroxilo 5' (p. ej., DMTrCl) genera el intermedio **S7b**. La protección del grupo hidroxilo 2' (p. ej., TBSCl) seguido de la eliminación del grupo hidroxilo 5' en condiciones ácidas (p. ej., TsOH) proporciona el intermedio **S7e**. La conversión del grupo hidroxilo 5' al aldehído en condiciones oxidativas (p. ej., EDCI·HCl, Pyr, TFA, DMSO) seguida de la condensación del enolato correspondiente con formaldehído y la reducción (p. ej., NaBH_4) produce el intermedio **S7f**. La protección selectiva secuencial de los restos hidroxilo con grupos protectores ortogonales (p. ej., DMTrCl y TBSCl), seguida de la eliminación del grupo protector más lábil en condiciones ácidas (p. ej., TsOH), produce el intermedio **S7g**. La conversión del grupo hidroxilo al aldehído en condiciones oxidativas (p. ej., EDCI·HCl, Pyr, TFA, DMSO) genera el intermedio **S7h**. La elaboración del aldehído **S7h** al intermedio halo-olefina **S7i** se puede realizar en condiciones de olefinación de Wittig (p. ej., $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}]^+\text{Br}^-$, KOtBu). Una reacción de eliminación en condiciones básicas (p. ej., KOtBu) genera el alquino, y la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (p. ej., TBAF) y el grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH_4OH) produce los compuestos finales del tipo **S7j**.



Esquema 8.

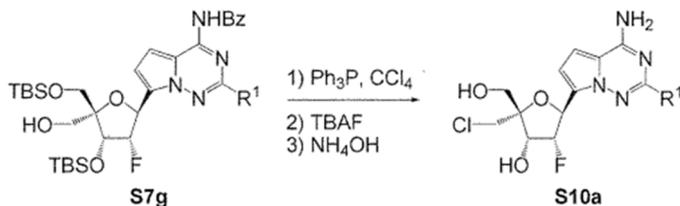
[0127] El Esquema 8 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con formación de oxima (p. ej., $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$), seguido de la conversión de la oxima a un grupo nitrilo (p. ej., CDI). La eliminación del grupo protector

de nitrógeno (p. ej., NH_4OH), y grupos protectores de hidroxilo (p. ej., HF-Pyr), entonces produce los compuestos finales de tipo **S8a**.



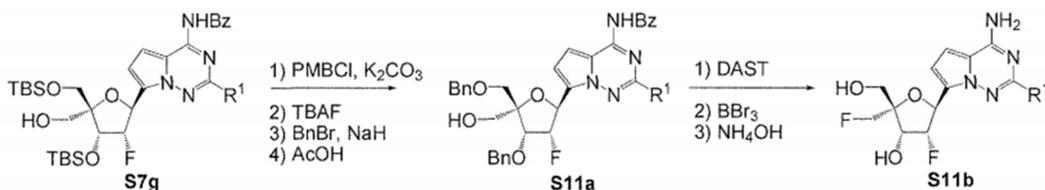
20 **Esquema 9.**

[0128] El esquema 9 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con la elaboración del aldehído **S7h** a la olefina con condiciones de olefinación de Wittig (p. ej., $[\text{Ph}_3\text{PCH}_3]^+\text{Br}^-$, KOtBu). Eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (por ejemplo TBAF), y grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH_4OH) produce los compuestos finales de tipo **S9a**. Las condiciones reductoras (p. ej., H_2 , Pd/C) a continuación, pueden generar los compuestos finales de tipo **S9b**, y condiciones de ciclopropanación (por ejemplo CH_2N_2) pueden generar los compuestos finales de tipo **S9c**.



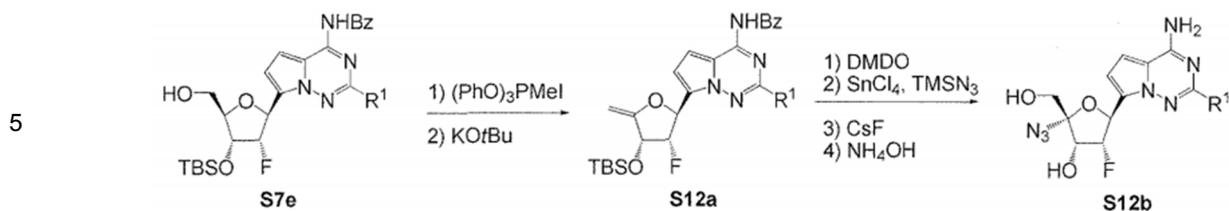
40 **Esquema 10.**

[0129] El esquema 10 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con una reacción de Appel (p. ej., PH_3P , CCl_4) para convertir el grupo hidroxilo en un cloruro. Eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (por ejemplo TBAF), y grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH_4OH) produce los compuestos finales de tipo **S10a**.



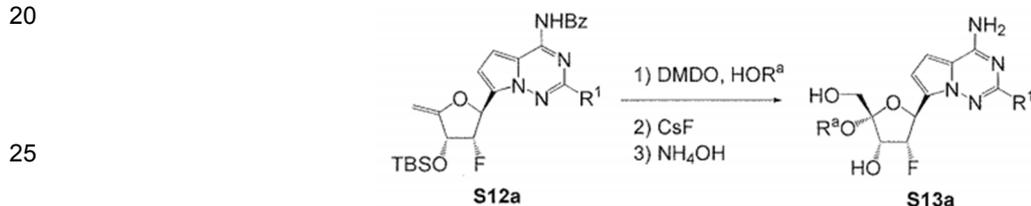
55 **Esquema 11.**

[0130] El esquema 11 muestra una síntesis general de los compuestos que comienza con la protección del grupo hidroxilo libre del compuesto intermedio **S7g** con un grupo protector lábil (p. ej., LCBPM, K_2CO_3). La eliminación selectiva de los grupos protectores de siloxi en 2' y 5' (p. ej., TBAF), seguida de la desprotección con grupos de protección robustos (p. ej., BnBr , NaH), y la eliminación del grupo protector de hidroxilo lábil en condiciones ácidas (p. ej., AcOH) proporciona el intermedio **S11a**. La conversión del grupo hidroxilo en flúor (p. ej., DAST) seguido de la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (p. ej., BBr_3), y el grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH_4OH) produce los compuestos finales del tipo **S11b**.



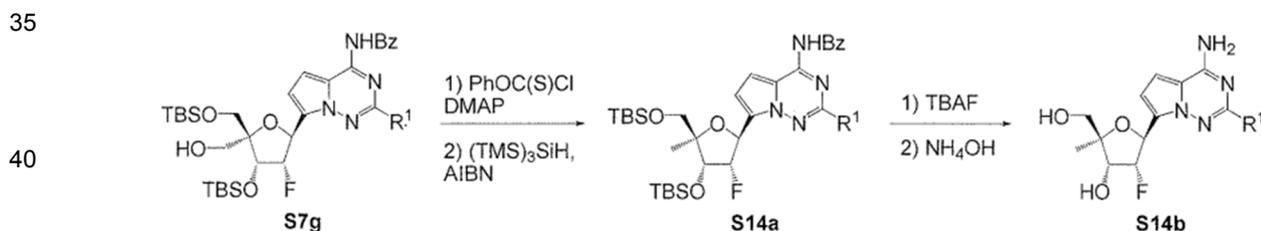
Esquema 12.

[0131] El esquema 12 muestra una síntesis general de los compuestos que comienza con la conversión de un grupo hidroxilo 5' en el yoduro correspondiente (p. ej., $(\text{PhO})_3\text{PMeI}$), que después se trata con condiciones básicas (es decir, KOtBu) para efectuar una reacción de eliminación que genera el intermedio **S12a**. La oxidación de la olefina **S12a** (p. ej., DMDO) seguida por el tratamiento con un nucleófilo apropiado (p. ej., TMSN_3) en condiciones ácidas de Lewis (p. ej., SnCl_4) de una manera similar a la descrita en *J. Med. Chem.* 2007, 50, 5463-5470, y la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (p. ej., CsF) y el grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH_4OH) produce los compuestos finales del tipo **S12b**.



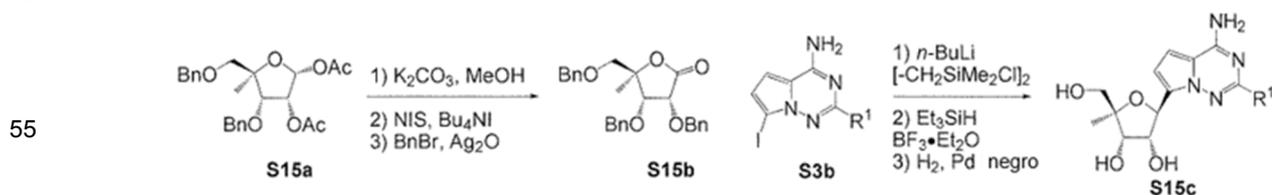
Esquema 13.

[0132] El esquema 13 muestra una síntesis general de los compuestos que comienza con la oxidación de la olefina **S12a** (por ejemplo DMDO) en presencia del alcohol HOR^a apropiada y eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (p. ej., LCR). La eliminación del grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH_2Me) produce los compuestos finales de tipo **S13a**.



Esquema 14.

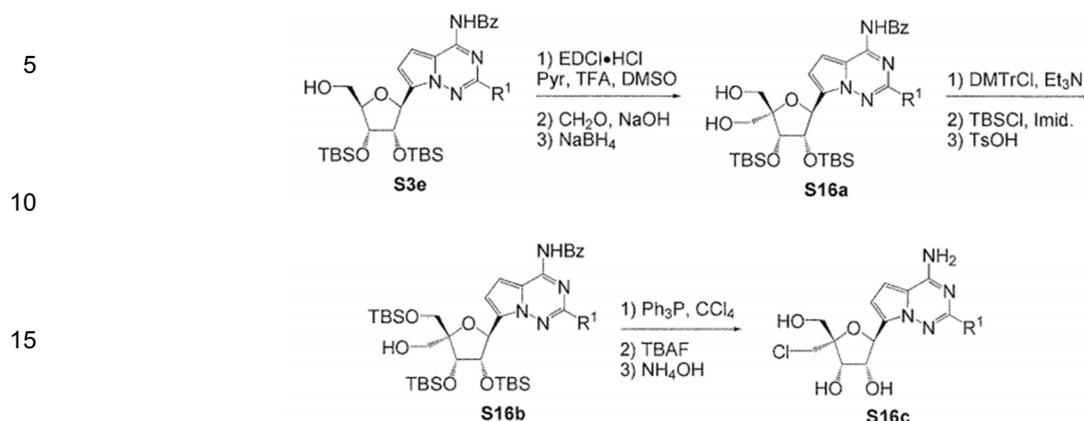
[0133] El Esquema 14 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con la formación de xantato (p. ej., PhOC(S)Cl , DMAP) seguido de una reacción de desoxigenación de Barton-McCombie (p. ej., $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, AIBN) para generar el intermedio **S14a**. Eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (por ejemplo TBAF), y grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH_4OH) produce los compuestos finales de tipo **S14b**.



Esquema 15.

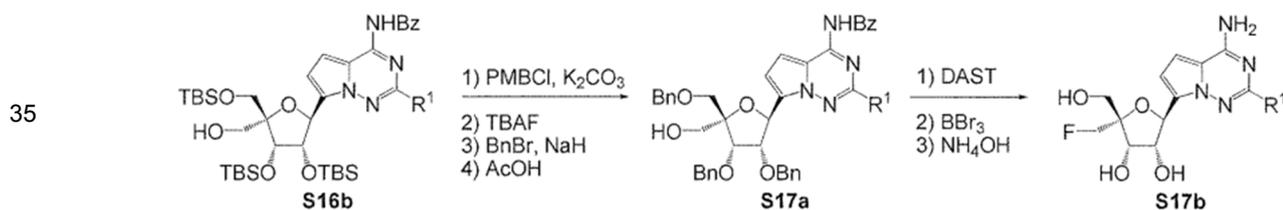
[0134] El esquema 15 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con el intermedio **S15a** preparado de una manera similar a la descrita en *Biosci. Biotech. Biochem.* 1993, 57, 1433-1438. La eliminación de los grupos protectores de acetato usando condiciones hidrolíticas (p. ej., K_2CO_3 , MeOH), seguido de condiciones de oxidación quimioselectivas (p. ej., NIS , Bu_4NI) y la protección del grupo hidroxilo 2' (p. ej., BnBr , Ag_2O) genera intermedio **S15b**. Intercambio de litio-halógeno (p. ej., $n\text{-BuLi}$, $[-\text{CH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}]_2$) con una nucleobase adecuada **S3b** y además de la lactona **S15b**, seguido por reducción del grupo hidroxilo de la 1' en condiciones ácidas de Lewis (p. ej., $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,

Et₃SiH) y la desprotección (p. ej., H₂, Pd negro) producen los compuestos finales del tipo **S15c**.



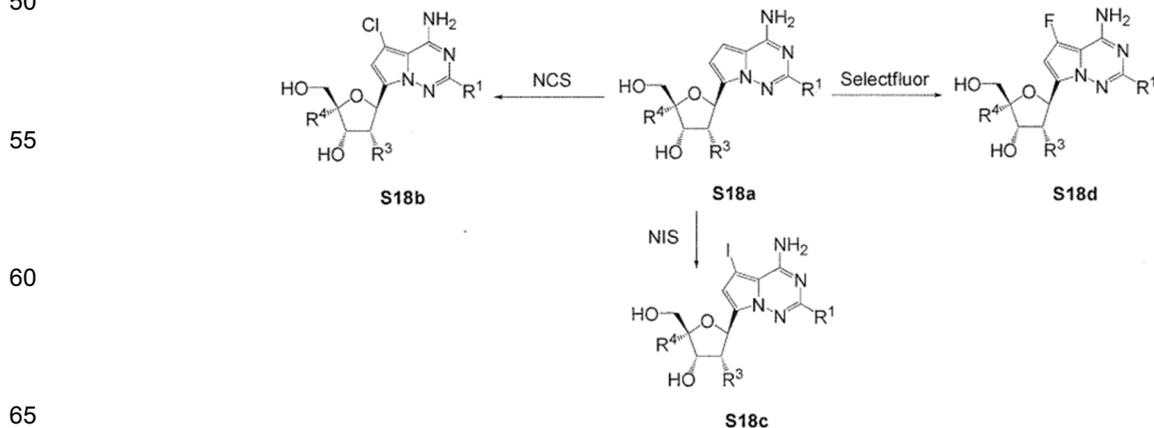
Esquema 16.

[0135] El Esquema 16 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con la conversión del grupo hidroxilo 5' en el aldehído en condiciones oxidativas (p. ej., EDCI·HCl, Pyr, TFA, DMSO) seguido de condensación del enolato correspondiente con formaldehído y reducción (por ejemplo NaBH₄) a rendimientos de intermedio **S16a**. La protección selectiva secuencial de los restos hidroxilo con grupos protectores ortogonales (p. ej., DMTrCl y TBSCl), seguido de la eliminación del grupo protector más lábil en condiciones ácidas (p. ej., TsOH), produce el intermedio **S16b**. Una reacción de Appel (p. ej., PH₃P, CCl₄) luego puede convertir el grupo hidroxilo en un cloruro, y la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (p. ej., TBAF), y el grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH₄OH) produce los compuestos finales de tipo **S16c**.



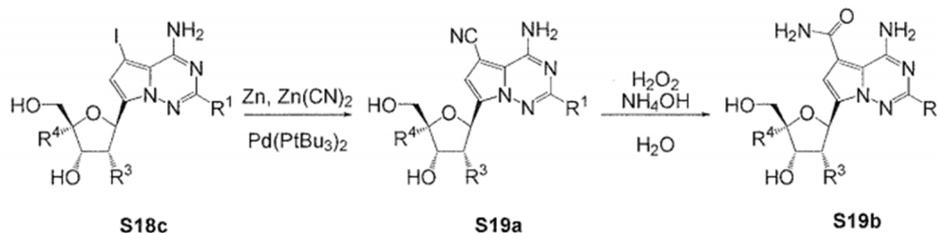
Esquema 17.

[0136] Esquema 17 muestra una síntesis general de los compuestos que comienza con la protección del grupo hidroxilo libre del compuesto intermedio **S16b** con un grupo protector lábil (por ejemplo PMBCl, K₂CO₃). Eliminación selectiva de grupos protectores de siloxi 2', 3' y 5' (p. ej., TBAF), seguidos de la re-protección con grupos protectores robustos (p. ej., BnBr, NaH) y la eliminación del grupo protector de hidroxilo lábil en condiciones ácidas (p. ej., AcOH) proporcionan el intermedio **S17a**. La conversión del grupo hidroxilo al flúor (p. ej., DAST) seguido de la eliminación de los grupos protectores de hidroxilo (p. ej., BBr₃), y el grupo protector de nitrógeno (p. ej., NH₄OH) produce los compuestos finales del tipo **S17b**.



Esquema 18.

[0137] El Esquema 18 muestra una síntesis general de compuestos a través de reacciones de halogenación electrófilas apropiadas del intermedio **S18a** para proporcionar los compuestos finales del tipo **S18b** (p. ej., NCS), **S18c** (p. ej., NIS) y **S18d** (p. ej., Selectfluor).



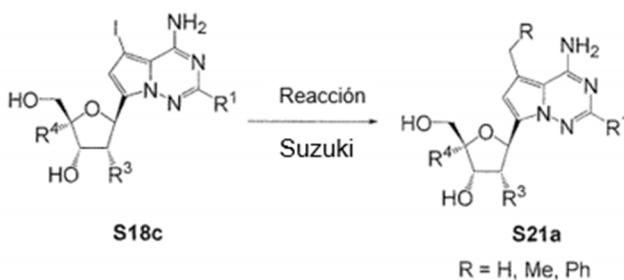
Esquema 19.

[0138] El esquema 19 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con una reacción de acoplamiento cruzado (p. ej., Zn(CN)_2 , Pd(PtBu)_3) para producir los compuestos finales del tipo **S19a**. El compuesto **S19a** entonces puede ser elaborado a través de una reacción de hidrólisis del nitrilo (p. ej., H_2O_2 , NH_4OH , H_2O) para proporcionar los compuestos del tipo **S19b**.



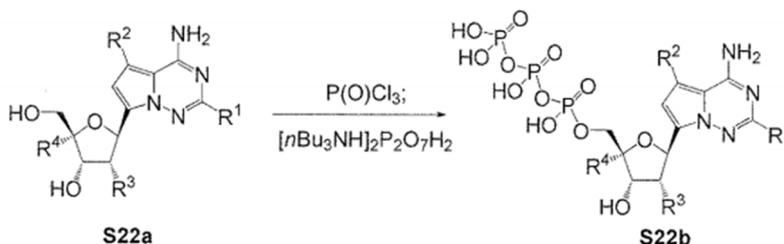
Esquema 20.

[0139] El esquema 20 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con una reacción de Sonogashira (p. ej., CuI , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) para producir los compuestos finales del tipo **S20a**.



Esquema 21.

[0140] El esquema 21 muestra una síntesis general de compuestos que comienzan con una reacción de acoplamiento cruzado (p. ej., Pd(dppf)Cl_2 , Cs_2CO_3) para producir los compuestos finales del tipo **S21a**.

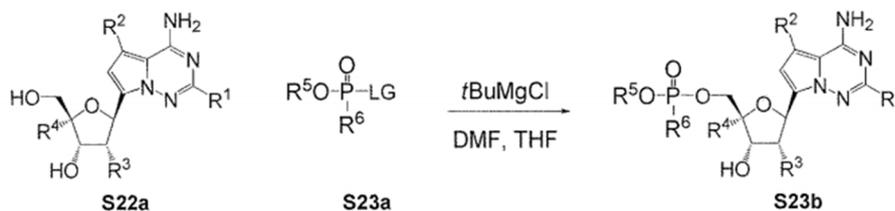


Esquema 22.

[0141] El esquema 22 muestra una síntesis general de compuestos que implican la síntesis de análogos fosforilados del tipo **S22b**.

5

10



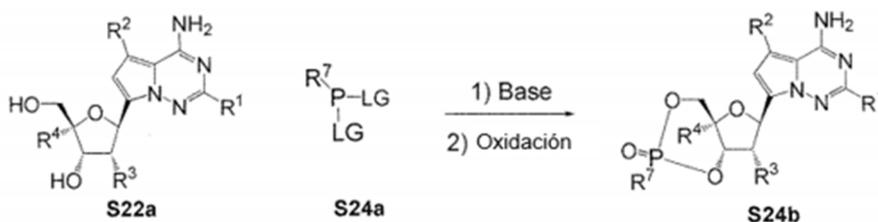
15

Esquema 23.

[0142] El esquema 23 muestra una síntesis general de compuestos que implican la síntesis de análogos fosforilados del tipo **S23b**.

20

25



30

Esquema 24.

[0143] El esquema 24 muestra una síntesis general de compuestos que implican la síntesis de análogos fosforilados del tipo **S24b**.

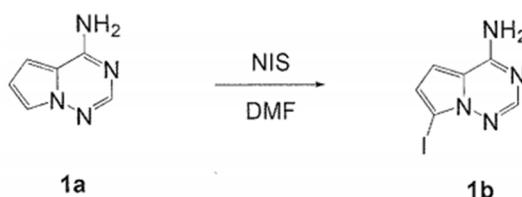
35

Experimentales

[0144]

40

45



50

Intermedio 1b.

[0145] A una solución del compuesto intermedio **1a** (50 mg, 373 mmol) en DMF (1 ml) se cargó *N*-yodosuccinimida (84 mg, 373 mmol) como un sólido a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de 1M NaOH (10 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se secaron a presión reducida para proporcionar el intermedio **1b**.

55

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,78 (br-s, 1H), 6,98 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,30 (br-s, 1H). LC/MS: t_R = 1,21 min, MS m/z = 261,02 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

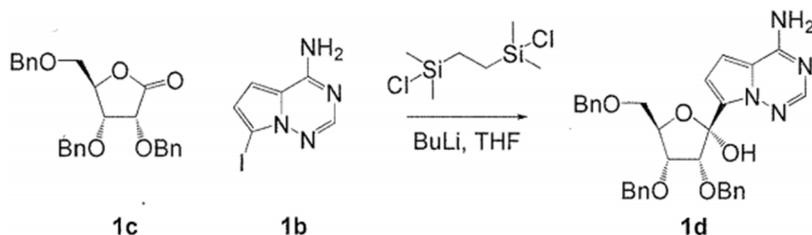
Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

60

Disolventes: Acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 mL/min

HPLC: t_R = 1,536 min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

65



Intermedio 1d - (2S,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-Bis(benciloxi)-5-(benciloximetiltetrahidrofuran-2-ol).

[0146] Se añadió *n*-butil-litio (2,5 M en hexanos, 34,4 ml, 86,0 mmol) rápidamente a una suspensión de 7-yodopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina **1b** (6,84 g, 26,3 mmol) y 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (5,66 g, 26,3 mmol) en THF (200 mL) a -78°C bajo una atmósfera de argón. En el transcurso de la adición, la temperatura interna de la mezcla de reacción aumentó a -40,5°C, y la mezcla de reacción se convirtió en una solución de color marrón claro. Después de 15 min, una solución de (3R, 4R,5R)-3,4-Bis(benciloxi)-5-(benciloximetil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**1c**, adquirida de Carbosynth, 10 g, 23,9 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) preenfriado a -78°C, se añadió rápidamente mediante una cánula. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (15 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a TA. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (800 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (220 g de SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el intermedio **1d**.

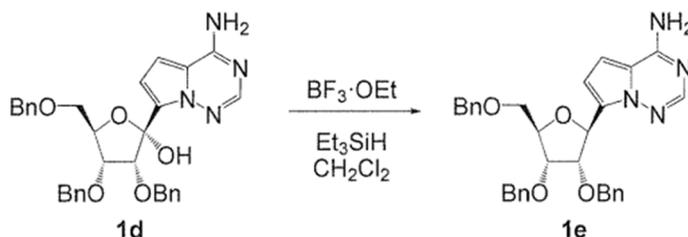
LC/MS: $t_R = 1,50$ min, MS $m/z = 553,34$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% ACN, 1,5 min-2,2 min 100% ACN, 2,2 min-2,4 min 100%-2% ACN, 2,4 min-2,5 min 2% ACN.

HPLC: $t_R = 3,442$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo, $R_f = 0,5$ (UV)



Intermedio 1e - 7-((2S, 3S,4R,5R)-3,4-Bis(benciloxi)-5-(benciloximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina.

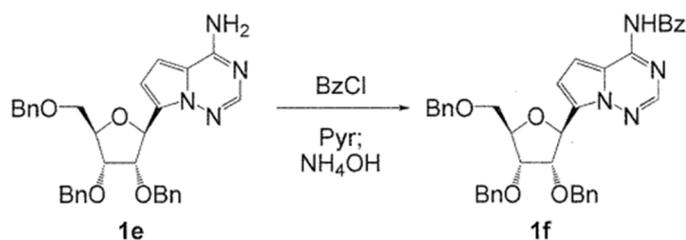
[0147] A una solución de compuesto intermedio **1d** (4,74 g, 8,58 mmol) y trietilsilano (3,56 ml, 22,3 mmol), en DCM (43 ml) se añadió éterato de trifluoruro de boro de dietilo (1,59 ml, 12,9 mmol) lentamente mediante una jeringa a 0°C bajo una atmósfera de argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (24 g de SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el intermedio **1e**.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 15H), 6,73 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,39 (dt, J = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 10,7, 3,4 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 10,7, 4,0 Hz, 1H). LC/MS: $t_R = 2,01$ min, MS $m/z = 537,41$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% ACN, 1,5 min-2,2 min 100% ACN, 2,2 min- 2,4 min 100%-2% ACN, 2,4 min-2,5 min ACN 2% a 2 μ L/min.

HPLC: $t_R = 3,596$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo, $R_f = 0,3$ (UV)



Intermedio 1f- N-(7-((2S,3S,4R,5R)-3,4-Bis(benciloxi)-5-(benciloximetil)tetrahydrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

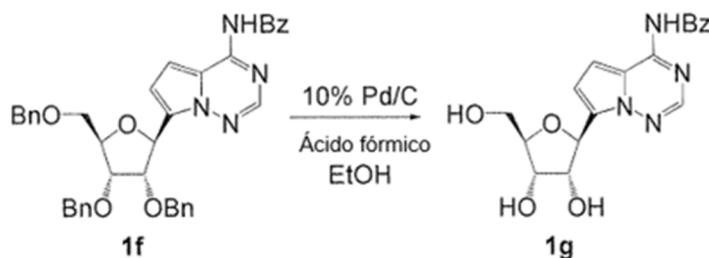
[0148] A una solución de intermedio **1e** (3,94 g, 7,34 mmol) en piridina (36,7 ml) se añadió cloruro de benzoilo (1,69 ml, 14,68 mmol) lentamente a TA bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, se añadió lentamente cloruro de benzoilo adicional (1,69 ml, 14,68 mmol). Después de 19 h, se añadió agua (20 ml) lentamente y la mezcla de reacción se volvió ligeramente turbia. Luego se añadió lentamente hidróxido de amonio (~ 10 ml) hasta que la mezcla de reacción fue básica a pH = 10. Después de 1 h, se añadió agua (150 ml) gota a gota mediante un embudo de adición y los sólidos blancos comenzaron a precipitar lentamente de la mezcla de reacción a lo largo de la adición. La mezcla resultante se agitó durante 24 h y los sólidos blancos se recogieron mediante filtración a vacío y se secaron azeotrópicamente en tolueno para proporcionar el intermedio **1f**.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (br s, 1H), 7,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 - 7,21 (m, 18H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,63 - 4,44 (m, 4H), 4,43 - 4,39 (m, 1H), 4,22 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 10,7, 3,7 Hz, 1H).

LC/MS: t_R = 1,91 min, MS m/z = 641,18 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% ACN, 1,5 min-2,2 min 100% ACN, 2,2 min-2,4 min 100%-2% ACN, 2,4 min-2,5 min ACN 2% a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo al 50% en hexanos, R_f = 0,6 (UV)



Intermedio 1g - N-(7-((2S,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

[0149] Etanol (68,5 ml) y ácido fórmico (51,7 ml, 1,37 mol) se añadieron secuencialmente a una mezcla de compuesto intermedio **1f** (4,39 g, 6,85 mmol) y paladio sobre carbono (10% en peso, 2,2 g) a TA bajo una atmósfera de argón. Después de 3 días, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 20 ml) para proporcionar el intermedio **1g**, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

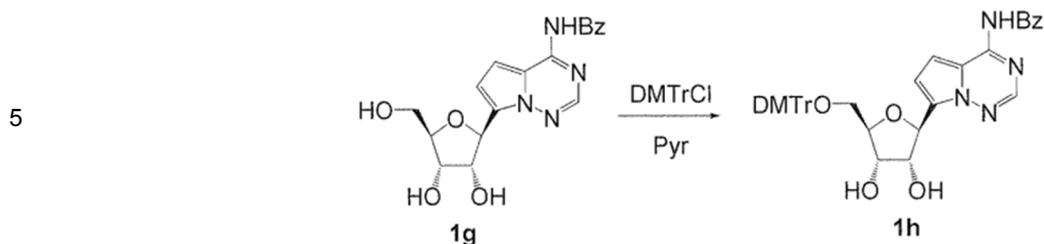
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,67 - 7,40 (m, 5H), 7,23 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 4,3 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 12,0, 4,5 Hz, 1H).

LC/MS: t_R = 1,04 min, MS m/z = 371,15 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% ACN, 1,5 min-2,2 min 100% ACN, 2,2 min-2,4 min 100%-2% ACN, 2,4 min-2,5 min ACN 2% a 2 ml/min.;

HPLC: t_R = 2,055 min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.



Intermedio 1h - N-(7-((2S,3R,4S,5R)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil) metoxi)metil)-3,4-dihidroxitetrahidrofufuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

15 **[0150]** Cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (2,23 g, 6,59 mmol) se añadió como un sólido en una porción a una solución del intermedio **1g** (2,44 g, 6,59 mmol) en piridina (32,5 ml) a TA. Después de 5,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 200 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo bruto se purificó a través de SiO₂ cromatografía en columna (80 g de SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto intermedio **1h**.

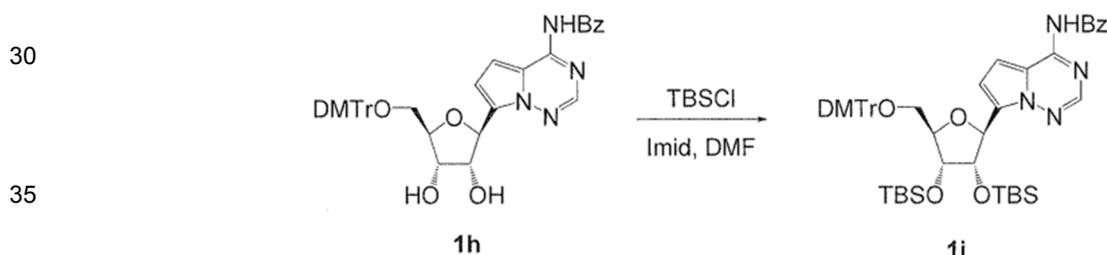
LC/MS: $t_R = 1,68$ min, MS $m/z = 673,22$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm;

Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% ACN, 1,5 min- 2,2 min 100% ACN, 2,2 min-2,4 min 100%-2% ACN, 2,4 min-2,5 min ACN 2% a 2 ml/min.

HPLC: $t_R = 4,270$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo al 50% en hexanos, $R_f = 0,15$ (UV)



40 **Intermedio 1i - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil) metoxi)metil)-3,4-Bis(terc-butildimetilsililo)tetrahidrofurano-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.**

45 **[0151]** Cloruro de *tert*-butildimetilsililo se añadió (2,47 g, 16,4 mmol) a una solución del compuesto intermedio **1h** (1,84 g, 2,74 mmol) e imidazol (2,23 g, 32,8 mmol) en N,N- dimetilformamida (28,2 ml) a TA. Después de 17 h, se añadió lentamente solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 400 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (80 g de SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el intermedio **1i**.

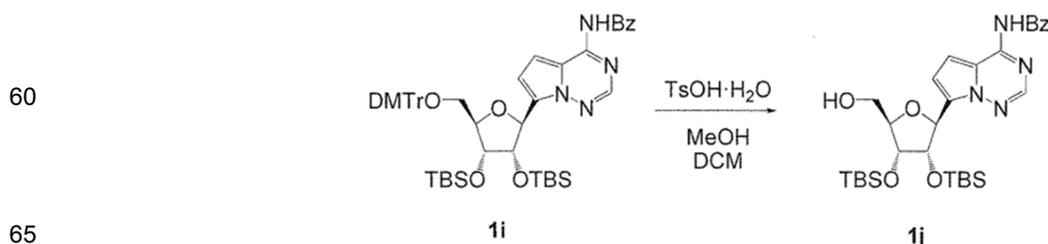
LC/MS: $t_R = 3,43$ min, MS $m/z = 901,37$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

50 Disolventes: acetonitrilo al 0,1%. ácido acético, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,55 min 100% de ACN, 3,55 min-4,2 min 100%-2% de ACN a 2 ml/min

HPLC: $t_R = 5,724$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo al 50% en hexanos, $R_f = 0,75$ (UV)



Intermedio 1j - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-3,4-

Bis(terc-butildimetilsioxi)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

[0152] Una solución de monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (509 mg, 2,67 mmol) en metanol (3,7 ml) se añadió lentamente a una solución de compuesto intermedio **1i** (2,41 g, 2,67 mmol) en diclorometano (22,3 ml) a 0°C. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (120 g de SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el intermedio **1j**.

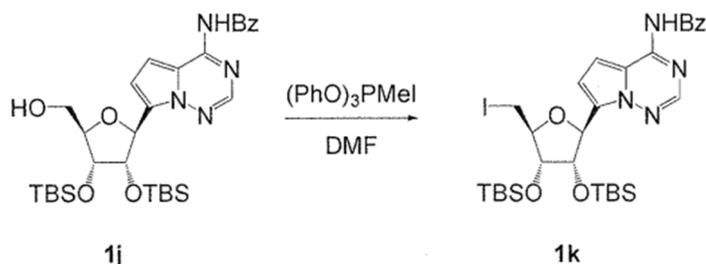
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (br-s, 1H), 8,16 (br-t, J = 7,1 Hz, 2H), 8,07 (br-t, J = 7,7 Hz, 3H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 5,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,70 - 4,63 (m 1H), 4,44 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,30 (s, 9H), 0,65 (s, 3H), 0,64 (s, 3H), 0,41 (s, 3H), 0,00 (s, 3H). LC/MS: t_R = 2,66 min, MS m/z = 599,19 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 ml/min.

HPLC: t_R = 5,622 min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo al 50% en hexanos, R_f = 0,55 (UV)

**Intermedio 1k - N-(7-((2S,3S,4R,5S)-3,4-Bis(terc-butildimetilsililoxi)-5-(yodometil)tetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.**

[0153] Intermedio **1j** se añadió (1,19 g, 1,99 mmol) a una solución de yoduro de metiltrifenoxifosfonio (0,99 g, 2,19 mmol) en DMF (9,9 ml) a TA. Después de 3 h, se añadió una porción adicional de yoduro de metiltrifenoxifosfonio (0,99 g, 2,19 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (80 g de SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el intermedio **1k**.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (br s, 1H), 7,61 (br t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (br t, J = 7,5 Hz, 3H), 7,05 (br s, 1H), 5,44 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 10,7, 5,2 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,16 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), -0,11 (s, 1H).

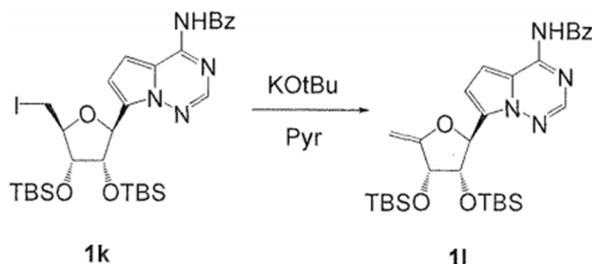
LC/MS: t_R = 3,06 min, MS m/z = 709,16 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 ml/min.

HPLC: t_R = 5,837 min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo al 20% en hexanos, R_f = 0,45 (UV)

**Intermedio 1l - N-(7-****((2S,3S,4S)-3,4-Bis(terc-**

butildimetilsililoxi)-5-metilenetetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

[0154] Se añadió *t*-butóxido de potasio (700 mg, 6,24 mmol) a una solución de compuesto intermedio **1k** (1,77 g, 2,5 mmol) en piridina (25 ml) a TA. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y salmuera (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se lavó luego con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (40 g de SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el intermedio **1l**.

LC/MS: $t_R = 2,87$ min, MS $m/z = 581,37$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

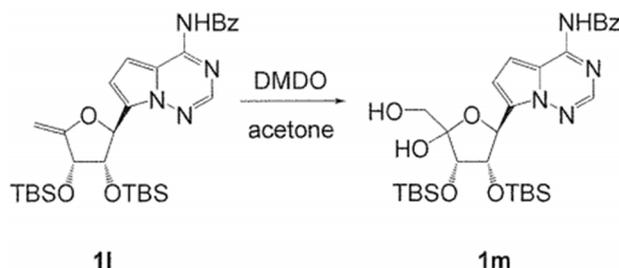
Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido acético, Agua con 0,1% de ácido acético

Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% ACN, 3,2 min-3,5 min 2% ACN a 2 ml/min.

HPLC: $t_R = 5,750$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo al 50% en hexanos, $R_f = 0,20$ (UV)

**Intermedio 1m - N-(7-((2S,3S,4S)-3,4-Bis(terc-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydro-furan-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.**

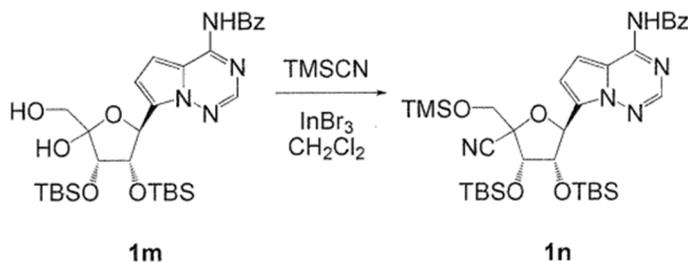
[0155] Se añadió DMSO (solución 0,07M en acetona, 13,8 mL, 0,964 mmol) a una solución de intermedio **1l** (560 mg, 0,964 mmol) en acetona (4,82 mL) a 0°C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se secó azeotrópicamente con tolueno (2 x 1 ml) para proporcionar **1m** que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS: $t_R = 2,57$ min, MS $m/z = 615,14$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido acético, agua con 0,1% de ácido acético

Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% ACN, 3,2 min-3,5 min 2% ACN a 2 ml/min.

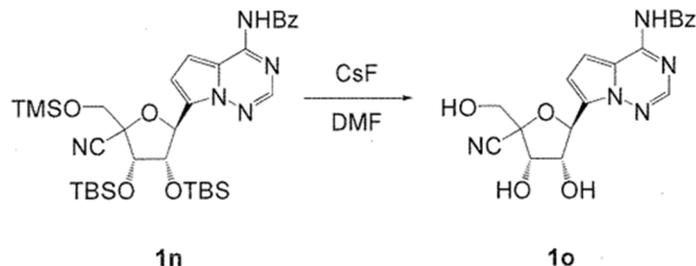
**Intermedio 1n - N-(7-((2S,3S,4S)-3,4-Bis(terc-butildimetilsililoxi)-5-ciano-5-((trimetilsililoxi)metil)tetrahydrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.**

[0156] A una solución de **1m** intermedio bruto (~ 592 mg, ~ 0,964 mmol) y cianuro de trimetilsililo (640 μ l, 4,80 mmol) en diclorometano (19,2 ml) se añadió yoduro de indio (III) bromuro (681 mg, 1,92 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de argón. Después de 4,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (6 ml) y se dejó calentar a TA. La mezcla resultante se repartió entre diclorometano (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Las fases se dividieron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el intermedio **1n** (mezcla diastereomérica 1:1) (710 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS: primer isómero de elución $t_R = 2,91$ min, MS $m/z = 696,28$ [M+1], segundo isómero de elución $t_R = 3,02$ min, MS $m/z = 696,19$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 ml/min.



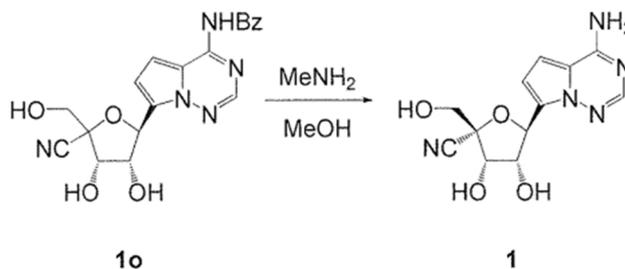
Intermedio 1o - N-(7-((2S,3R, 4S)-5-ciano-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

[0157] A una solución de intermedio bruto **1n** (668,23 mg, 0,96 mmol) en DMF (9,6 ml) se añadió fluoruro de cesio (729 mg, 4,8 mmol) a TA. Después de 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el intermedio **1o** (mezcla diastereomérica 1:1) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS: primer isómero eluyente $t_R = 1,31$ min, MS $m/z = 396,19$ [M+1], segundo isómero eluyente $t_R = 1,32$ min, MS $m/z = 396,19$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 ml/min.



Ejemplo 1 - (2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-2-(hidroximetilo)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo.

[0158] Se añadió metilamina (40% en agua, 0,3 ml) a una solución del intermedio crudo **1o** en metanol (1 ml) a TA. Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (columna Fenomenex Luna 5u C18 100Å 100 x 30 mm, gradiente de acetonitrilo/agua al 5-15%, 25 min). Las fracciones que contenían el producto deseado y el anómero 4' se combinaron y se concentraron a presión reducida. Los anómeros 4' se separaron luego por HPLC preparativa (columna Fenomenex Luna 5u C18 100Å 100 x 30 mm, 5-15% de gradiente de acetonitrilo/agua, 25 min). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el Ejemplo 1.

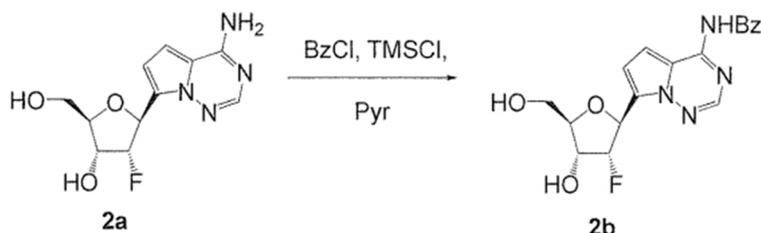
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 6,85 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 12,0 Hz, 1H).

LC/MS: $t_R = 0,29$ min, MS $m/z = 292,16$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% ACN, 1,5 min- 2,2 min 100% ACN, 2,2 min-2,4 min 100%-2% ACN, 2,4 min-2,5 min ACN 2% a 2 ml/min.

HPLC: $t_R = 0,377$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min 98% de ACN a 2 ml/min; HPLC: $t_R = 6,643$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Luna 5 μ C18 (2) 110A, 250 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo, agua; Gradiente: 5-15% de ACN durante 10 min a 2 ml/min



Intermedio 2b - N-(7-((2S,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

[0159] A un matraz purgado de N₂ se añadió intermedio **2a**, (2R,3R, 4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol (preparado de acuerdo con el documento WO2012037038A1, 1,20 g, 4,01 mmol) (secado por coevaporación con piridina 3 veces), que luego se disolvió en piridina (18 ml). Se añadió clorotrimetilsilano (1,54 ml, 13,13 mmol) en una porción a 0°C y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de N₂ durante 1 h. Se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (675 µl, 5,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió una porción adicional de cloruro de benzoilo (100 ml) para consumir el material de partida restante. Se observó una mezcla de productos mono- y bis-Bz protegidos. La reacción se inactivó con H₂O (5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. Luego, se agregó NH₄OH concentrado (ac) (8 ml) en una porción y se dejó agitar durante 15 minutos, momento en el que el producto bis-Bz se convirtió en el producto deseado. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, y después el residuo se coevaporó con CH₃OH. El intermedio **2b** se aisló después de la purificación por cromatografía en gel de sílice, utilizando una rampa de eluyente de 50%-100% de EtOAc en hexanos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26-7,91 (m, 2H), 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,36 (m, 2H), 7,37 - 7,24 (m, 1H), 7,10 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,53 (d, J = 23,4 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,16 - 4,91 (m, 1H), 4,86 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,21 - 4,04 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 3,71 (ddd, J = 12,3, 5,6, 2,6 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 12,2, 5,7, 4,5 Hz, 1H).

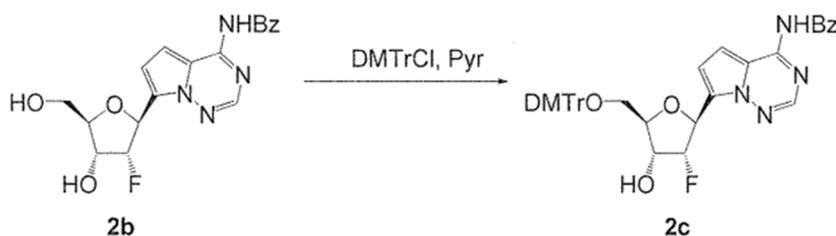
¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -196,33 (dt, J = 55,1, 22,5 Hz).

LC/MS: t_R = 0,77 min, MS m/z = 373,14 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 µ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN.



Intermedio 2c - N-(7-((2S,3R,4R,5R)-5-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-3-fluoro-4-hidroxitetrahidrofuran-2-ilo)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

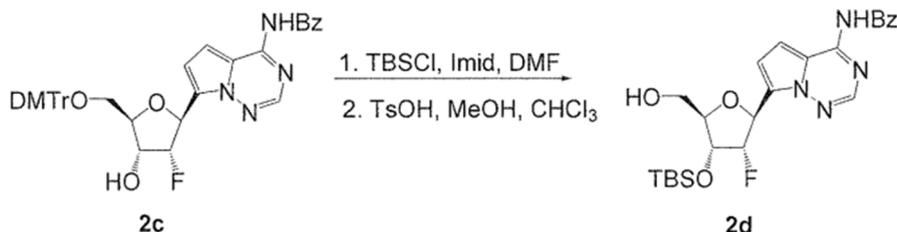
[0160] El intermedio **2b** (1,3 g, 3,49 mmol) se secó por coevaporación con piridina. El material seco se disolvió en piridina (15 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (1,71 g, 5,0 mmol) en una porción a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 2 h. Se añadió etanol (2 ml) y la solución resultante se agitó durante 5 min. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, usando una rampa de eluyente de EtOAc al 0%-100% en hexanos, para proporcionar el intermedio **2c**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 - 8,2 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (ddt, J = 6,0, 4,7, 2,0 Hz, 2H), 7,31 - 7,04 (m, 7H), 6,90 - 6,73 (m, 4H), 5,62 (d, J = 24,4 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,27 - 5,01 (m, 1H), 4,32 - 4,13 (m, 1H), 4,06 - 3,95 (m, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 10,4, 5,2 Hz, 1H).

¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -195,58 (dt, J = 52,1, 24,7 Hz).

LC/MS: t_R = 1,37 min, MS m/z = 675,29 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 µ C18 100A, 50 x 3,00 mm Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min 2% de ACN.



Intermedio 2d - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-fluoro-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

[0161] A una solución de compuesto intermedio **2c** (1,47 g, 2,18 mmol) en DMF (8 ml), preparada bajo una atmósfera de N₂ se añadió imidazol (251 mg, 3,70 mmol), seguido de *tert*-butilclorodimetilsilano (492 mg, 3,27 mmol). La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se diluyó con H₂O (5 ml) y después los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. Las capas se separaron y la fase orgánica entonces se lavó con salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, que se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se usó como en el siguiente paso.

[0162] El material en bruto se disolvió en CHCl₃ (15 ml) y se enfrió a 0°C. El hidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (414 mg, 2,18 mmol) disuelto en CH₃OH (6 ml) se añadió gota a gota a la mezcla y se dejó en agitación durante 15 min. La reacción se detuvo con una solución sat. NaHCO₃ (ac). Los orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, usando una rampa de eluyente de EtOAc al 0%-50% en hexanos, para proporcionar el intermedio **2d**.

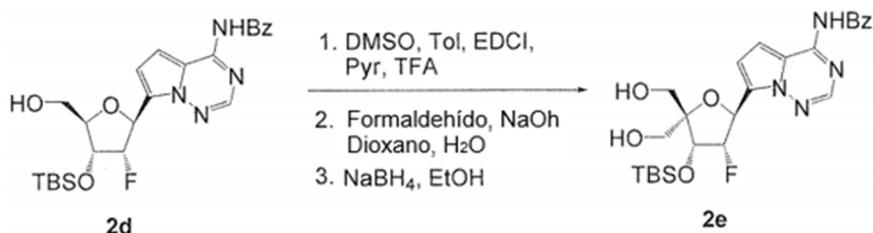
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21-7,98 (m, 2H), 7,51 (dt, J = 39,9, 7,5 Hz, 3H), 7,12 - 6,86 (m, 2H), 5,48 (d, J = 21,9 Hz, 1H), 5,07 (dt, J = 54,6, 3,8 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,28 (ddd, J = 17,8, 7,1, 4,4 Hz, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 3,63 (ddd, J = 12,1, 5,2, 3,0 Hz, 1H), 3,43 (ddd, J = 12,1, 6,0, 4,2 Hz, 1H), 0,80 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).
¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -198,05 (dt, J = 54,2, 19,8 Hz).

LC/MS: t_R = 1,35 min, MS m/z = 487,24 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN.



Intermedio 2e - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-fluoro-5,5-bis(hidroximetil)tetrahidro-furan-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

[0163] A una solución del intermedio **2d** (856 mg, 1,75 mmol) en tolueno (4 ml) y DMSO (6 ml), preparado bajo una atmósfera de N₂, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-clorhidrato de carbodiimida (EDCI) (504 mg, 2,63 mmol). A esta mezcla se le añadió piridina (150 μl) y TFA (70 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió EDCI adicional (100 mg) y piridina (100 μl) y la mezcla se agitó durante 45 min adicionales. La reacción se inactivó con H₂O (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el aldehído bruto, que se usó como tal para el siguiente paso.

[0164] El aldehído bruto se disolvió en dioxano (5 ml) y se añadió formaldehído_(ac) al 37% (925 μL) seguido por 2N NaOH_(ac) (925 μL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 3 h, la reacción se inactivó con AcOH, se diluyó con EtOAc, y se lavó con H₂O. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto aldólico crudo, que se llevó adelante como en el siguiente paso.

[0165] El producto de aldol crudo se disolvió en EtOH (9 ml) bajo una atmósfera N₂ y se enfrió a 0°C. NaBH₄ se añadió (80 mg, 2,1 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante 10 min. La reacción se inactivó con AcOH, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con una solución 1:1 de agua y NaHCO₃ sat. (ac). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, usando una rampa de eluyente de EtOAc al 0% -100% en hexanos, para proporcionar el intermedio **2e**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20-7,99 (m, 2H), 7,51 (dt, J = 39,5, 7,5 Hz, 3H), 7,15 - 6,93 (m, 2H), 5,50 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,24 (dt, J = 54,2, 5,4 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,7, 4,8 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 6,7, 4,9 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 11,9, 4,9 Hz, 1H), 3,55 - 3,35 (m, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), -0,09 (s, 3H).

¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -200,37 (d, J = 51,1 Hz).

5 LC/MS: t_R = 1,25 min, MS m/z = 517,21 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN.

10



15

20

Intermedio 2f - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-5-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

25 **[0166]** Intermedio **2e** (370 mg, 0,717 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y TEA (200 μL) bajo una atmósfera N₂, y luego se enfrió a 0°C. Cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (0,364 g, 1,07 mmol) se añadió en una porción y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min. Se añadió CH₃OH (2 ml) y la solución se diluyó con CH₂Cl₂ y se saturó. NaHCO₃ (ac). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, usando una rampa de eluyente de EtOAc al 5%-100% en hexanos, para proporcionar el producto bruto como una mezcla de productos bis-DMTr y 4' β. Esta mezcla se llevó a cabo sin purificación adicional.

30

[0167] Para el producto bruto (574 mg, mezcla) en DMF (3 ml), en una atmósfera N₂, se añadió imidazol (143 mg, 2,10 mmol), seguido de terc-butilclorodimetilsilano (158 mg, 1,05 mmol). La solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se diluyó con CH₃OH (1 ml) y EtOAc. Los orgánicos se lavaron con H₂O y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, usando una rampa de eluyente de EtOAc al 0% -50% en hexanos, para proporcionar el intermedio **2f** que contenía algo de material bis-DMTr.

35

LC/MS: t_R = 2,25 min, MS m/z = 933,52 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

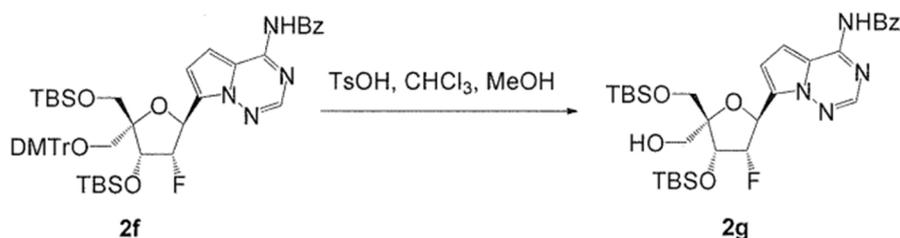
Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% de ACN, 1,5 min-2,8 min 100% de ACN, 2,8 min-2,85 min 100%-2% ACN, 2,85 min-3 min 2% ACN.

40

45



50

55 **Intermedio 2g - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-(terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-fluoro-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.**

[0168] El intermedio **2f** se disolvió en CHCl₃ (5 ml) y se enfrió a 0°C. A la mezcla se le añadió gota a gota hidrato de ácido p-toluensulfónico (90 mg, 0,474 mmol), disuelto en CH₃OH (4 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. NaHCO₃ (ac). Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, usando una rampa de eluyente de EtOAc al 0%-40% en hexanos, para proporcionar el intermedio **2g**.

60

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09-7,88 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 35,4, 7,4 Hz, 3H), 7,30 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,69 (dd, J = 18,8, 4,2 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 54,6, 4,7 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 14,9, 5,1 Hz, 1H), 3,91 - 3,64 (m, 3H), 0,92 - 0,70 (m, 18H), 0,13 - 0,04 (m, 6H), 0,01 (m, 6H).

65

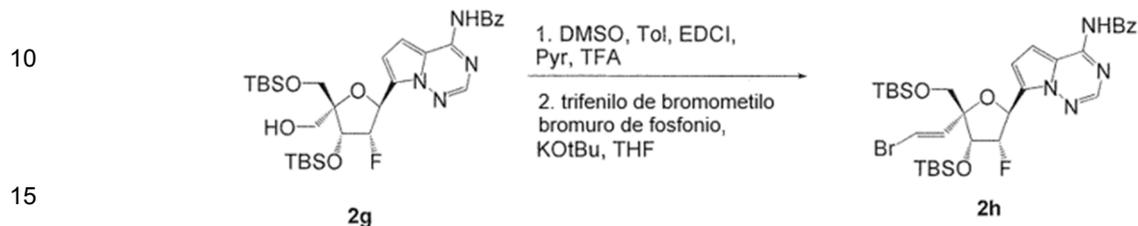
^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -196 (m)

LC/MS: t_R = 2,61 min, MS m/z = 631,43 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

5 Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% de ACN, 1,5 min-2,8 min 100% de ACN, 2,8 min-2,85 min 100%-2% ACN, 2,85 min-3 min 2% ACN.



20 **Intermedio 2h** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-5-((E)-2-bromovinil)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metilo)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

25 **[0169]** A una solución del intermedio **2g** (228 mg, 0,361 mmol) en tolueno (0,75 ml) y DMSO (0,15 ml), se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (208 mg, 1,08 mmol) bajo una atmósfera de N_2 . A esta mezcla se le añadió piridina (30 μ l) y TFA (15 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O seguido de salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el aldehído bruto. Este material se usó como está para el siguiente paso.

30 **[0170]** A una suspensión de bromuro de bromometiltrifenilfosfonio (314 mg, 0,72 mmol) en THF (4 ml) a -40°C se añadió KOTBu (1,0 M en THF, 1,08 ml, 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h bajo una atmósfera de N_2 . El aldehído crudo se disolvió en THF (4 ml) y se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se retiró del baño frío y se dejó calentar a 10°C durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -40°C y la mezcla de reacción se inactivó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ sat. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, usando un eluyente de EtOAc al 0%-50% en hexanos, para proporcionar el intermedio **2h**.

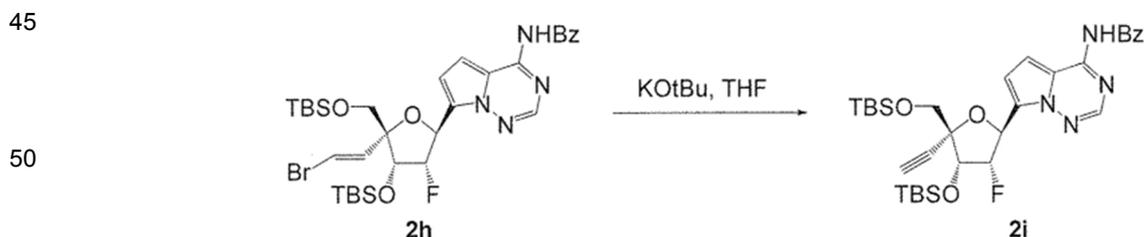
35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08-7,85 (m, 2H), 7,62 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,01 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,60 - 6,45 (m, 1H), 6,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 25,1 Hz, 1H), 4,82 (dd, J = 56,3, 4,9 Hz, 1H), 4,69 - 4,46 (m, 1H), 3,97 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 0,84 (d, J = 3,9 Hz, 18H), 0,13 - -0,10 (m, 12H).

^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -190,60 (m).

40 LC/MS: t_R = 2,10 min, MS m/z = 705,54/707,29 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

45 Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% de ACN, 1,5 min-2,8 min 100% de ACN, 2,8 min-2,85 min 100%-2% ACN, 2,85 min-3 min 2% ACN.



55 **Intermedio 2i** - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-etil-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

60 **[0171]** El producto intermedio **2h** (204 mg, 0,289 mmol) se disolvió en THF (8 ml) en una atmósfera de N_2 y se enfrió a -40°C . Se añadió lentamente KOTBu (1,0 M en THF, 1,08 ml, 1,08 mmol). La reacción se dejó agitar durante 20 minutos a medida que se enfriaba con una solución sat. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando una rampa de eluyente de EtOAc al 0%-50% en hexanos, para proporcionar el intermedio **2i**.

65 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12-7,88 (m, 2H), 7,51 (dt, J = 36,5, 7,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,79 (d, J = 22,1 Hz, 1H), 5,02 (ddd, J = 55,3, 5,1, 3,2 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 18,1, 5,1 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,83 - 3,62 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 0,90 (dd, J = 25,3, 1,6 Hz, 18H), 0,20 - -0,08 (m, 12H).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -193,10 (amplio-s).

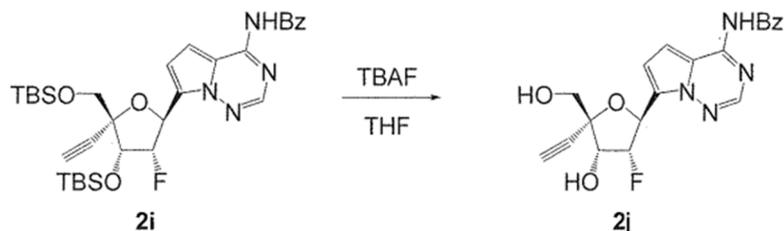
LC/MS: t_R = 1,88 min, MS m/z = 625,24 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

5 Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% de ACN, 1,5 min-2,8 min 100% de ACN, 2,8 min-2,85 min 100%-2% ACN, 2,85 min-3 min 2% ACN.

10



15

Intermedio 2j - N-(7-((2S,3R,4R,5R)-5-etinil-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

20

[0172] A una solución de intermedio **2i** (152 mg, 0,243 mmol) en THF (3,5 ml) bajo una atmósfera N₂ se añadió TBAF (1,0 M en THF, 700 μL, 0,700 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se dejó agitar durante 30 min. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, usando una rampa de eluyente de 40% -100% de EtOAc en hexanos, para proporcionar el intermedio **2j**.

25 LC/MS: t_R = 0,88 min, MS m/z = 397,16 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

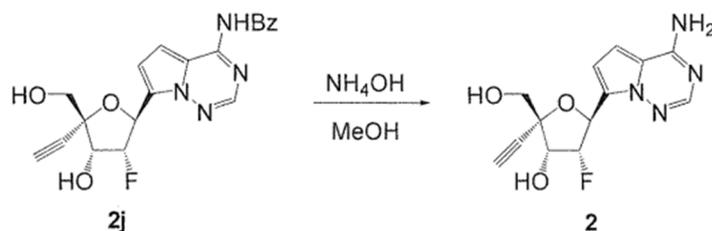
Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

30 Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% de ACN, 1,5 min-2,8 min 100% de ACN, 2,8 min-2,85 min 100%-2% ACN, 2,85 min-3 min 2% ACN.

30

35



40

Ejemplo 2 - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-etinil-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol.

45 [0173] A una solución de intermedio **2j** (71 mg, 0,179 mmol) en CH₃OH (2 ml) se añadió con. NH₄OH_(ac) (0,7 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, utilizando una rampa de eluyente de 0%-20% CH₃OH en CH₂Cl₂, seguido de HPLC de fase inversa, utilizando una rampa de eluyente de 0%-20% de ACN en H₂O, para dar el ejemplo **2**.

50 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (s, 1H), 6,90 - 6,70 (m, 2H), 5,62 (dd, J = 25,5, 2,6 Hz, 1H), 5,18 (ddd, J = 56,0, 5,4, 2,7 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 20,5, 5,4 Hz, 1H), 3,93 - 3,59 (m, 2H), 3,02 (d, J = 0,7 Hz, 1H).

¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -193,76 (ddd, J = 56,0, 25,5, 20,4 Hz).

LC/MS: t_R = 0,45 min, MS m/z = 293,13 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

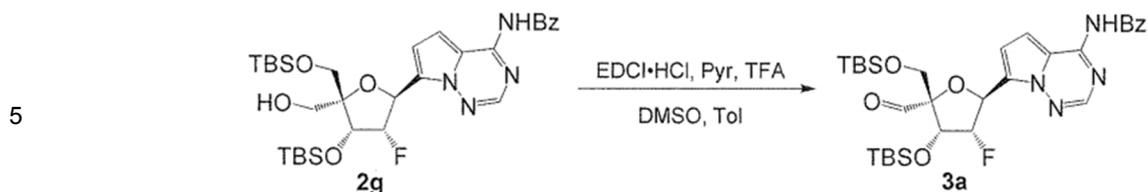
55 Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN.

HPLC: t_R = 3,112 min; Sistema de HPLC: serie 1100 de Agilent.

Columna: Fenomenex Kinetex C18 2,6 μm 100 A, 4,6 x 100 mm

Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA

60 Gradiente: 0 min-8,0 min 2-98% de ACN a 1,5 ml/min.



10 **Intermedio 3a - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-fluoro-5-formiltetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.**

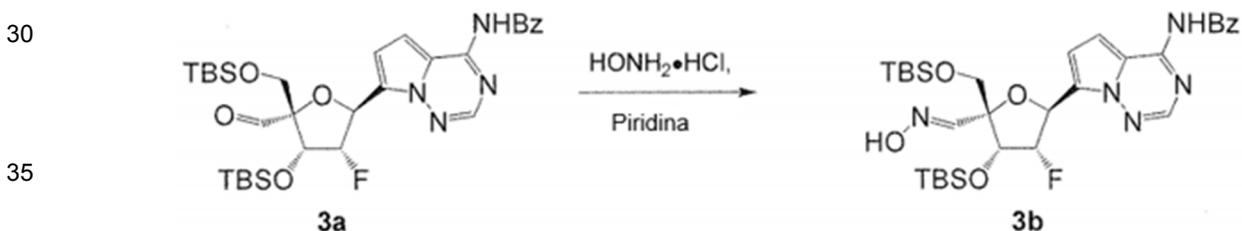
15 **[0174]** A una solución del intermedio **2g** (1,13 g, 1,79 mmol) en DMSO (1 ml) y tolueno (10 ml), preparada bajo una atmósfera N₂, se añadió EDCI·HCl (1,02 g, 5,36 mmol) y piridina (149 µL, 1,92 mmol). Se añadió gota a gota TFA (74 µL, 0,97 mmol). Después de 1 h, la reacción se comprobó mediante LC/MS. Se observó un solo pico, con un tiempo de retención similar al del material de partida, pero con un pico de M+1 igual al esperado para el producto. Se añadieron otros 50 µl de piridina y la reacción se agitó durante otros 15 minutos. Ningún cambio por LC/MS. La reacción se diluyó con EtOAc y se detuvo con una mezcla 1:1 de solución sat. NaHCO₃ (ac) y H₂O. La mezcla se repartió entre EtOAc y más H₂O. La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O, salmuera, y después se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se eliminó por filtración al vacío y el filtrado se concentró. El residuo se recogió en CH₂Cl₂, se concentró, y el material resultante se puso a alto vacío durante 1 h. El producto, el Intermedio **3a** se usó como está en la siguiente reacción.

20 LC/MS: t_R = 1,90 min, MS m/z = 629,46 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 µ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

25 Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% de ACN, 1,5 min-2,8 min 100% de ACN, 2,8 min-2,85 min 100%-2% ACN, 2,85 min-3 min 2% ACN.



40 **Intermedio 3b - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-fluoro-5-((E)-hidroxiimino)metil)tetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.**

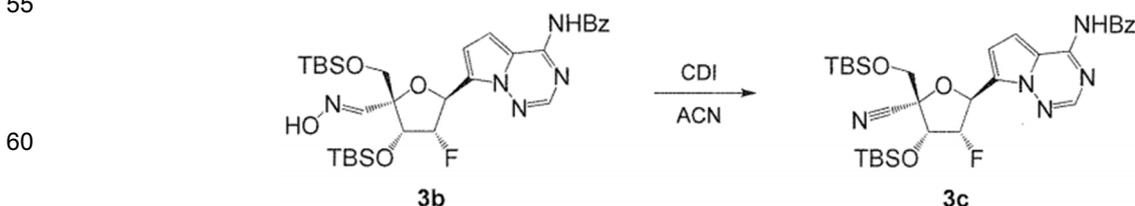
45 **[0175]** A una solución de Intermedio **3a** (el material bruto de la etapa anterior, asumido 1,79 mmol) en piridina (11 ml), preparada bajo una atmósfera N₂, se añadió HONH₂·HCl en una porción a temperatura ambiente. La reacción se comprobó mediante LC/MS 5 minutos más tarde; se consumió material de partida. La reacción se comprobó de nuevo 25 minutos después. No hubo cambio desde el primer punto. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró, se recogió en CH₂Cl₂, se concentró de nuevo, y el residuo se colocó bajo alto vacío. El producto Intermedio **3b** se usó como está en la siguiente reacción.

50 LC/MS: t_R = 1,83 min, MS m/z = 644,55 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 µ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

55 Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% de ACN, 1,5 min-2,8 min 100% de ACN, 2,8 min-2,85 min 100%-2% ACN, 2,85 min-3 min 2% ACN.



65 **Intermedio 3c - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-5-((terc-butildimetilsililil)metil)-5-ciano-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.**

[0176] A una solución de compuesto Intermedio **3b** (material en bruto de la etapa anterior, asumido 1,79 mmol) en ACN (16 ml) se añadió CDI (436 mg, 2,69 mmol) en una sola porción. La reacción se realizó bajo una atmósfera N₂. La reacción se comprobó mediante LC/MS después de 20 minutos. Los picos con la masa del material de partida y el producto apenas se resuelven. La reacción se comprobó 1,5 h después. El pico UV correspondiente al material de partida casi había desaparecido y la intensidad del pico de masa disminuyó. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se inactivó con una mezcla 1:1 de solución sat. NaHCO₃ (ac) y H₂O. Las capas se separaron, la acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se extrajeron con una mezcla 1:1 de salmuera y H₂O, se secó sobre Na₂SO₄ y filtrado. El filtrado se concentró y el Intermedio **3c** se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la siguiente rampa de disolvente: EtOAc al 0% en hexanos hasta EtOAc al 20% en hexanos, haga una pausa en EtOAc al 20% en hexanos y luego a EtOAc al 40% en hexanos.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,15 (d, 4 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,82 (d, J = 24 Hz, 1H), 5,51 (ddd, J = 52, 4,8, 2,8 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 18,4, 4,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 53,2, 11,2 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

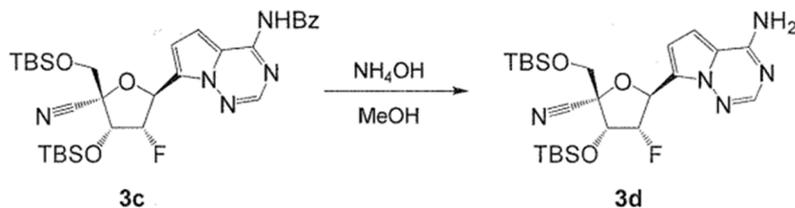
¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -194,658 (dt, J = 53, 21,4 Hz).

LC/MS: t_R = 1,84 min, MS m/z = 626,60 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% de ACN, 1,5 min-2,8 min 100% de ACN, 2,8 min-2,85 min 100%-2% ACN, 2,85 min-3 min 2% ACN.



Intermedio 3d-(2R,3R,4S,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-fluorotetrahidrofuran-2-carbonitrilo.

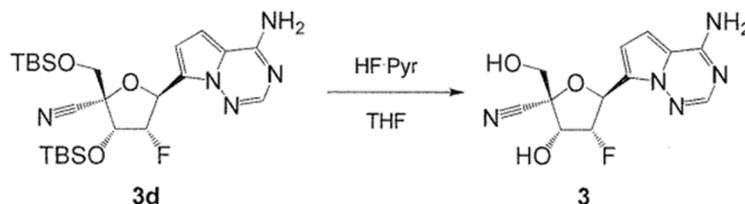
[0177] A una solución de Intermedio **3c** (770 mg, 1,23 mmol) en MeOH (11,2 ml), se enfrió en un baño de agua con hielo, se añadió concentrado NH₄OH (ac) (3,74 ml). El baño frío se retiró y la solución heterogénea resultante se agitó durante la noche. Al día siguiente, la reacción fue incompleta según lo determinado por LC/MS. NH₄OH (ac) adicional concentrado (4 ml) y se añadió 2-MeTHF (12 ml). La reacción se volvió homogénea pero después de 20 minutos no hubo progreso adicional de la reacción. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en THF (15 ml). Se añadió a esta mezcla concentrada NH₄OH (ac) (5 ml) y suficiente MeOH (1,9 ml) para convertir la solución homogénea y monofásica. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La reacción fue casi completa (aproximadamente el 5% del material de partida permanece). La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y H₂O. Las capas se separaron, y la capa acuosa se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (ac) y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa acuosa se neutralizó con 2N HCl y después se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, que se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y el Intermedio **3d** se aisló del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la siguiente rampa de disolvente: EtOAc al 0% en hexanos hasta 50% de EtOAc en hexanos, pausa a 50% de EtOAc en hexanos y luego a rampa a 100% de EtOAc en hexanos.

LC/MS: t_R = 1,59 min, MS m/z = 522,47 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,8 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN.



Ejemplo 3-(2R,3R, 4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-2-(hidroximetil) tetrahidrofuran-2-carbonitrilo.

[0178] A una solución del Intermedio **3d** (100 mg, 0,191 mmol) en THF (2 ml), en un tubo de polipropileno, se añadió

70% de HF·piridina en piridina (60 μ L, 0,478 mmol) a 0°C, bajo una atmósfera de N₂. La reacción se comprobó después de 20 minutos; no hubo reacción, por lo que se añadió 70% de HF·piridina en piridina (150 μ l) y se retiró el baño frío. Después de 1 hora y 50 minutos, se añadió piridina HF al 70% adicional en piridina (150 μ l). Después de otras 2 horas, se añadió 70% de HF·piridina en piridina (300 μ l). Después de otras 2 horas y 15 minutos, se agregó 70% de HF·Piridina en piridina (1 ml). La reacción se vuelve clara y homogénea con esta adición final de 70% de HF·Piridina en piridina. La reacción se agitó durante la noche. La reacción se completó al día siguiente. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con H₂O y una pequeña cantidad de bicarbonato sódico saturado NaHCO₃ (ac). La mezcla se concentró y el residuo se recogió en DMSO. El material insoluble restante se eliminó por filtración y el filtrado se semipurificó por HPLC. El material aislado se disolvió en DMF y se purificó por HPLC. Se aisló el Ejemplo 3, con un 0,5% como sal de TFA.

¹H RMN (400 MHz, DMF-*d*₇) δ 7,92 (s, 1H), 6,99 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,92 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 25,2, 2 Hz, 1H), 5,40 (ddd, J = 54,8, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 4,75 (dt, J = 22, 5,2 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 12, 6,4 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 12, 6,4 Hz, 1H).

¹⁹F RMN (376 MHz, DMF-*d*₇) δ -74,92(s), -193,726 (dt, J = 54,5, 23,3 Hz).

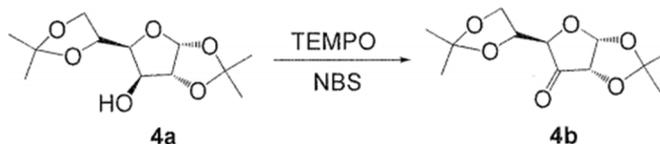
LC/MS: t_R = 0,56 min, MS *m/z* = 294,10 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

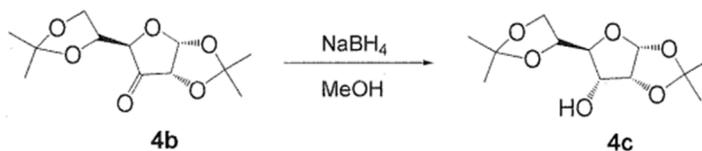
Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,8 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN.

HPLC: t_R = 3,220 min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Fenomenex Kinetex C18 2,6 μ m 100A, 4,6 x 100 mm; Disolventes: acetonitrilo con TFA al 0,1%, agua con gradiente de TFA al 0,1% :0 min-8,0 min ACN al 2,98% a 1,5 ml/min.



Intermedio 4b-(3aR,5R,6aS)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetildihidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6(3aH)-ona.

[0179] En un matraz de fondo redondo de 10-L de 4 bocas, se colocó una solución del intermedio **4a**, (3aR,5S,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-ol (500 g, 1,90 mol) en diclorometano/agua (2,7 L/2,3 L) a temperatura ambiente. A esto se le añadió carbonato de sodio (290 g, 3,42 mol). La adición de carbonato de potasio (451 g, 3,24 mol) fue la siguiente. Esto fue seguido por la adición de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxí (TEMPO, 15,2 g, 96,31 mmol). A la mezcla se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (31 g, 95,20 mmol). A lo anterior se le añadió N-bromosuccinimida (514 g, 2,86 mol), en porciones a 35°C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 2 x 1 l de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1 x 1,5 l de agua. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio lugar a intermedio **4b** (crudo).

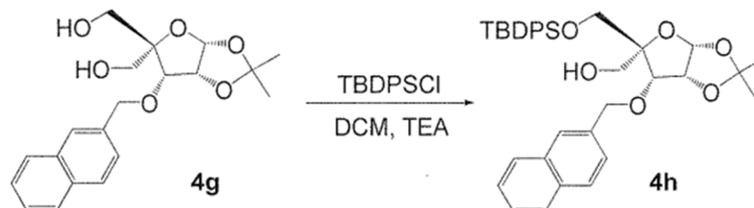


Intermedio 4c-(3aR, 5S, 6R, 6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-ol.

[0180] En un matraz de fondo redondo de 2-L de 4 bocas, se colocó una solución del intermedio **4b** (370 g, 1,29 mol) en metanol (1300 ml). A lo anterior se le añadió borohidruro de sodio (26,4 g, 706,38 mmol), en porciones a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. La reacción se detuvo luego mediante la adición de 1000 ml de una solución acuosa al 5% de cloruro de amonio. La solución resultante se extrajo con 3 x 500 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La solución resultante se lavó con 2 x 300 ml de agua. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por recristalización en éter de petróleo. Esto resultó en el intermedio **4c**.

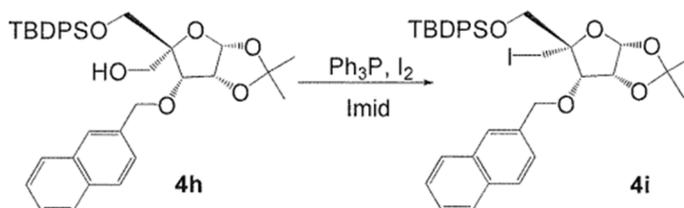
Intermedio 4g-((3aR, 6S, 6aR)-2,2-dimetil-6-(naftalen-2-ilmetoxi)tetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-5,5-diil dimetanol.

[0184] En un matraz de fondo redondo de 10-L de 4 bocas, se colocó una solución del intermedio **4f** (250 g, 761,36 mmol) en agua/tetrahidrofurano (1250/1250 ml) a temperatura ambiente. A lo anterior se le añadió gota a gota hidróxido de sodio 2N_(ac) (1500 ml) con agitación a 0-15°C. A la mezcla se le añadió formaldehído (620 ml). La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 2 x 2000 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 2 x 2000 ml de cloruro de sodio (ac.). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo: acetato de etilo (2/1). El producto bruto se recrystalizó en acetato de etilo: etanol en la proporción de 1 g/(1 ml:1 ml). Esto dio lugar a intermedio **4g**.



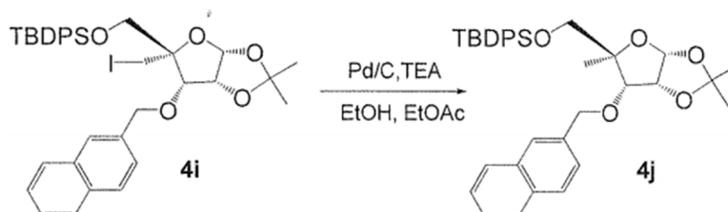
Intermedio 4h - ((3aR, 5R, 6S, 6aR)-5-((terc-butildifenilsiloxi)metil)-2,2-dimetil-6-(naftalen-2-ilmetil-oxi)tetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-5-il)metanol.

[0185] En un matraz de fondo redondo 5-L de 4 cuellos purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución del intermedio **4g** (125 g, 346,84 mmol) en diclorometano (2500 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió trietilamina (157,5 ml) a temperatura ambiente. A lo anterior se le añadió cloruro de terc-butildifenilsililo (157,5 ml) gota a gota con agitación a 0-10°C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de 37,5 ml de metanol. La mezcla resultante se lavó con 2 x 500 ml de cloruro de hidrógeno al 5%_(ac) y 2 x 500 ml de bicarbonato de sodio_(ac). La mezcla resultante se lavó con 2 x 500 ml de hidróxido de sodio 1 N_(ac). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por recrystalización en diclorometano/hexano. Esto dio lugar a intermedio **4h**.



Intermedio 4i - terc-butilo(((3aR, 5R, 6S, 6aR)-5-(yodometil)-2,2-dimetil-6-(naftalen-2-ilmetoxi)tetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-5-il)metoxi)difenilsilano.

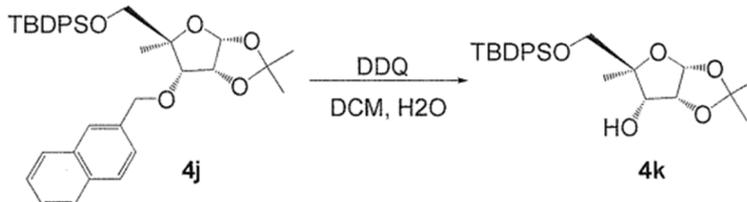
[0186] En un matraz de fondo redondo de 1000 ml de 3 bocas purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución del intermedio **4h** (20 g, 31,73 mmol) en tolueno (320 ml), trifenilfosfina (35 g, 132,11 mmol), imidazol (8,96 g, 132,26 mmol). Esto fue seguido por la adición de yodo (16,95 g, 66,8 mmol) en varios lotes a 60°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente con un baño de agua/hielo. La solución resultante se diluyó con 1000 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 2 x 300 ml de tiosulfato de sodio_(ac). La mezcla resultante se lavó con 1 x 300 ml de cloruro de sodio_(ac). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto resultó en el intermedio **4i**.



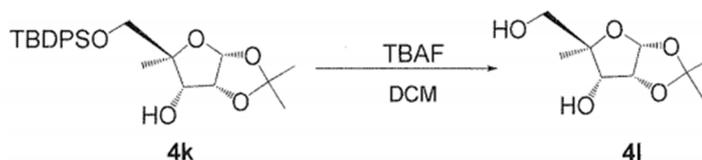
Intermedio 4j - terc-butildifenilo(((3aR, 5R, 6S, 6aR)-2,2,5-trimetil-6-(naftalen-2-ilmetoxi)tetrahidrofuro[3,2-

d][1,3]dioxol-5-il)metoxi) silano.

[0187] En un matraz de fondo redondo de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución del intermedio **4i** (66 g, 88,47 mmol) en etanol/acetato de etilo (600/600 ml), trietilamina (20,7 g, 202,52 mmol), paladio sobre carbono (10% en peso, 24,8 g, 23,30 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 40°C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 1500 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 1 x 500 ml de cloruro de sodio_(ac). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio lugar al intermedio **4j**.

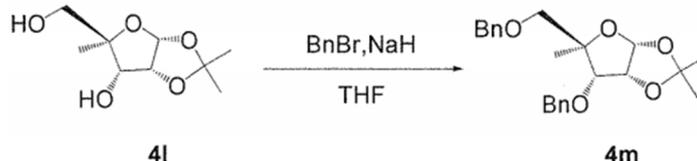
**Intermedio 4k-(3aR, 5R, 6S, 6aR)-5-((terc-butildifenilsiloxi)metil)-2,2,5-trimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-ol.**

[0188] En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución del intermedio **4j** (1,0 g, 1,63 mmol) en diclorometano (15 ml), agua (1,25 ml), y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ, 780 mg, 3,40 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 ml de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 1 x 30 ml de agua y 2 x 30 ml de bicarbonato de sodio_(ac). La mezcla resultante se lavó con 1 x 30 ml de cloruro de sodio_(ac). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:10). Esto dio lugar al intermedio **4k**.

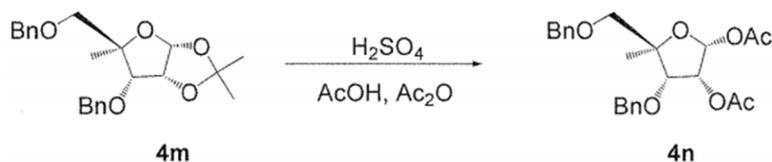
**Intermedio 4i - (3aR, 5R, 6S, 6aR)-5-(hidroximetil)-2,2,5-trimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-ol.**

[0189] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución del intermedio **4k** (520 mg, 1,12 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml), fluoruro de tetrabutilamonio (369 mg, 1,40 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 ha temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:1). Esto dio lugar a intermedio **4i**.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5,64 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,24 - 3,30 (m, 1H), 3,11 - 3,18 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,16 (s, 1H).

**Intermedio 4m - (3aR, 5R, 6S, 6aR)-6-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-2,2,5-trimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol.**

[0190] En un matraz de fondo redondo de 50-ml de 3 bocas, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución del intermedio **4i** (180 mg, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). Esto fue seguido por la adición de hidruro de sodio (60% en peso, 140 mg, 3,50 mmol), en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. A esto se añadió bromuro de bencilo (452 mg, 2,62 mmol) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 3 h más a temperatura ambiente. La reacción se detuvo luego mediante la adición de 30 ml de cloruro de amonio_(ac). La solución resultante se extrajo con 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:20). Esto dio lugar a intermedio **4m**.

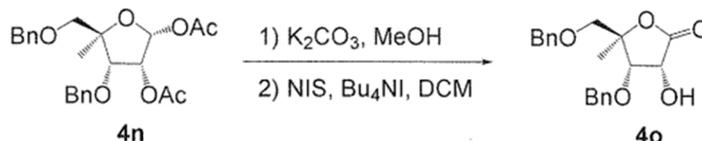


Intermedio 4n - (2R,3R,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-5-metiltetrahidrofuran-2,3-diil diacetato.

[0191] En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se colocó el intermedio **4m** (también preparado de acuerdo con Biosci. Biotech. Biochem., 1993, 57, 1433-1438, 45 g, 111,19 mmol), ácido acético (270 ml), anhídrido acético (90 ml), ácido sulfúrico (45 d). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de 1000 ml de agua/hielo. La solución resultante se diluyó con 3000 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 2 x 1000 ml de agua y 4 x 1000 ml de bicarbonato de sodio^(ac). La mezcla resultante se lavó con 2 x 1000 ml de cloruro de sodio^(ac). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30-1:20). Esto resultó en el intermedio **4n**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,38 (m, 10H), 6,13 (s, 1H), 5,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,68 (m, 4H), 4,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,33 - 3,45 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

MS *m/z* = 451 [M + Na]



Intermedio 4o - (3R,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-hidroxi-5-metildihidrofuran-2(3H)-ona.

[0192] El compuesto intermedio **4n** (1,3 g, 3 mmol) se disolvió en MeOH anhidro (15 ml). Se añadió polvo de carbonato de potasio (456 mg, 3,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. Se añadió acetonitrilo y se agitó durante 5 minutos, se filtró de modo insoluble y se lavó con acetonitrilo. Filtrado concentrado bajo presión reducida. Se disolvió el material resultante en DCM anhidro (20 ml). Se añadió yodo tetrabutilamonio (1,66 g, 4,5 mmol) y N-yodo-succinimida (NIS, 1,69 g, 2,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en la oscuridad durante 16 h. Se añadió más NIS (0,85 g, 1,25 mmol) y se agitó durante 4 horas. Se agregó más NIS (0,85 g, 1,25 mmol) y se agitó durante 2 días en la oscuridad. Se diluyó la reacción con EtOAc y se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio dos veces y luego con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Porción orgánica seca sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada a presión reducida. Se purificó con columna de gel de sílice (0-30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio **4o**.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,22 (m, 10H), 4,82 (sa, 1H), 4,75 - 4,66 (m, 2H), 4,55 - 4,44 (m, 2H), 4,13 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,70-3,45 (m, 2H), 1,38 (s, 3H).

LC/MS: *t_R* = 2,58 min, MS *m/z* = 342,9 [M+1], 360,0 [M + H₂O]; Sistema LC/MS: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C 18, 5u, 110A, 30 x 4,6 mm; Tampón A: ácido acético al 0,1% en agua; Tampón B: 0,1% de ácido acético en acetonitrilo 5-100% de tampón B en 2,5 minutos, luego 100% durante 0,9min @ 2 mL/min.

HPLC: *t_R* = 3,78 min; Sistema de HPLC: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C 18, 5u, 110A, 50 x 4,6 mm; Tampón A: 0,05% de TFA en agua; Tampón B: TFA al 0,05% en acetonitrilo; 2-98% de tampón B en 5 minutos a 2 mL/min.



Intermedio 4p-(3R,4S,5R)-3,4-Bis(benciloxi)-5-(benciloximetil)-5-metildihidrofuran-2(3H)-ona.

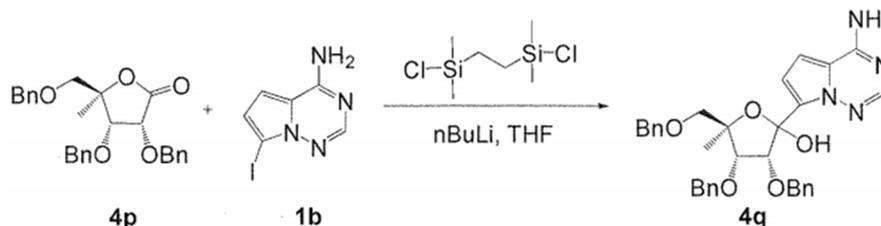
[0193] Intermedio **4o** disuelto (955 mg, 2,79 mmol) en EtOAc (10 ml). Se añadió bromuro de bencilo (400 µl, 3,35 mmol) y óxido de plata (I) (712 mg, 3,07 mmol). Se agitó a 60°C bajo N₂ (g) en la oscuridad durante 3 h. Se añadió más bromuro de bencilo (400 µl, 3,35 mmol) y se agitó a 60°C bajo N₂ (g) en la oscuridad durante 16 h. Se agregó más óxido de plata (I) (350 mg, 1,5 mmol) y se agitó a 60°C bajo N₂ (g) en la oscuridad durante 8 h. Se enfría a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos y se lavaron con EtOAc. Filtrado concentrado a presión reducida para dar un aceite. Se añadieron hexanos y se agitaron durante 2 h para dar un sólido. Sólido recogido y lavado con hexanos. El sólido seco se secó a alto vacío para proporcionar el intermedio **4p**.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35-7,16 (m, 15H), 5,03 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,79 - 4,71 (m, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 4H), 4,06

(d, J = 6 Hz, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 1,38 (s, 3H).

LC/MS: t_R = 2,91 min, MS m/z = 433,1 [M+1], 450,1 [M+H₂O]; Sistema LC/MS: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C 18, 5u, 110A, 30 x 4,6 mm; Tampón A: ácido acético al 0,1% en agua; Tampón B: ácido acético al 0,1% en acetonitrilo; 5 a 100% de tampón B en 2,5 minutos, luego 100% durante 0,9 min a 2 ml/min.

HPLC: t_R = 4,54 min; Sistema de HPLC: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C 18, 5u, 110A, 50 x 4,6 mm; Tampón A: 0,05% de TFA en agua; Tampón B: 0,05% de TFA en acetonitrilo 2-98% de tampón B en 5 minutos a 2 ml/min.

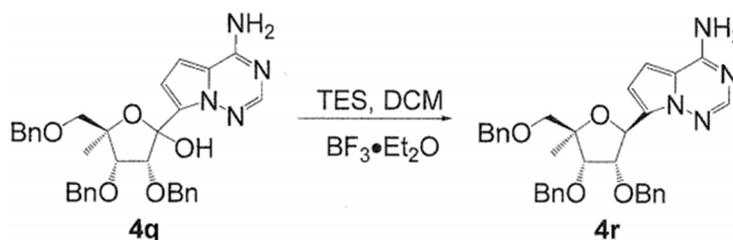


Intermedio 4q - (3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-Bis(benciloxi)-5-(benciloximetil)-5-metiltetrahidrofuran-2-ol.

[0194] El intermedio **1b** (148 mg, 0,570 mmol) y el 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (123 mg, 0,570 mmol) se disolvieron en THF anhidro (20 ml) y se agitaron bajo Ar (g) a -70°C. Se añadió *n*-butillitio (solución 2,5 M en hexanos, 684 ml, 1,71 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65°C. Se dejó calentar la reacción a -40°C y se mantuvo durante 15 min. Luego se añadió una solución de intermedio **4p** (224 mg, 0,518 mmol) en THF (10 ml) preenfriado a -70°C a la mezcla de reacción bajo Ar (g). La solución resultante se agitó durante 2 horas a -40°C. La mezcla de reacción se vertió luego en una mezcla en agitación de EtOAc y ácido cítrico (ac). Se agitó durante 5 min. Se recogió la capa orgánica y se lavó con NaCl saturado (ac). La capa orgánica secada sobre anhidro Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. Purificado con HPLC prep. para proporcionar el intermedio **4q**.

LC/MS: t_R = 2,60 min, MS m/z = 567,3 [M+1], 565,1 [M-1]; Sistema LC/MS: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C 18, 5u, 110A, 30 x 4,6 mm; Tampón A: ácido acético al 0,1% en agua; Tampón B: ácido acético al 0,1% en acetonitrilo; 5 a 100% de tampón B en 2,5 minutos, luego 100% durante 0,9 min a 2 ml/min.

HPLC: t_R = 3,22 min; Sistema de HPLC: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C 18, 5u, 110A, 50 x 4,6 mm; Tampón A: 0,05% de TFA en agua; Tampón B: TFA al 0,05% en acetonitrilo; 2-98% de tampón B en 5 minutos a 2 ml/min.



Intermedio 4r - 7-((2S,3S,4S5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-(benciloximetil)-5-metiltetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina.

[0195] El compuesto intermedio **4q** (81 mg, 0,143 mmol) se disolvió en DCM anhidro (15 ml) y se agitó bajo N₂ (g) en un baño de hielo. Se agregó trietilsilano (114 µl, 0,715 mmol) en una porción. Eteriato de dietilo de trifluoruro de boro agregado (27 µl, 0,215 mmol) gota a gota. Se agitó durante 15 minutos y luego se retiró el baño de hielo. Se agitó durante 60 min. Se añadió trietilamina (100 µl, 0,715 mmol) y se concentró a presión reducida. Se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (ac) (2x) y luego se saturó con NaCl (ac). Secado orgánico sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado bajo presión reducida. Se purificó con columna de gel de sílice (0-80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio **4r**.

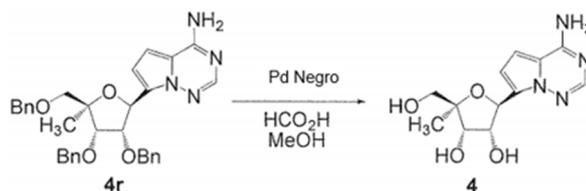
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (s, 1H), 7,35 - 7,10 (m, 16H), 6,82-6,78 (m, 1H), 5,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,70 - 4,45 (m, 6H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).

LC/MS: t_R = 2,75min, MS m/z = 551,4 [M+1]; Sistema LC/MS: Thermo LCQ Advantage

Phenomenex Gemini, C₁₈, 5u, 110A, 30 x 4,6 mm; Tampón A: ácido acético al 0,1% en agua; Tampón B: ácido acético al 0,1% en acetonitrilo; 5 a 100% de tampón B en 2,5 minutos, luego 100% durante 0,9 min a 2 ml/min.

HPLC: t_R = 3,57min; Sistema de HPLC: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5u, 110A, 50 x 4,6 mm; Tampón A: 0,05% de TFA en agua; Tampón B: TFA al 0,05% en acetonitrilo; 2-98% de tampón B en 5 minutos a 2 ml/min.

5



10

Ejemplo 4-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-(hidroximetil)-2-metiltetrahidrofuran-3,4-diol

15

[0196] El compuesto intermedio **4r** (23 mg, 0,042 mmol) se disolvió en una solución de ácido fórmico/MeOH (1:9, 10 ml). Se añadió paladio negro y se agitó a 60°C durante 90 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Filtrado concentrado bajo presión reducida. Purificado con HPLC prep. Concentrado bajo presión reducida.

20

Se disolvió en NaHCO₃ (ac) y se purificó con HPLC en condiciones neutras para proporcionar el ejemplo **4**. Sistema de HPLC de preparación: Gilson 215 Liquid Handler; Phenomenex Gemini, C₁₈ 4u, 100 x 30,0 mm Tampón A: TFA al 0,1% en agua; Tampón B: TFA al 0,1% en acetonitrilo; 5-100% de tampón B en 13 minutos a 20 ml/min.

25

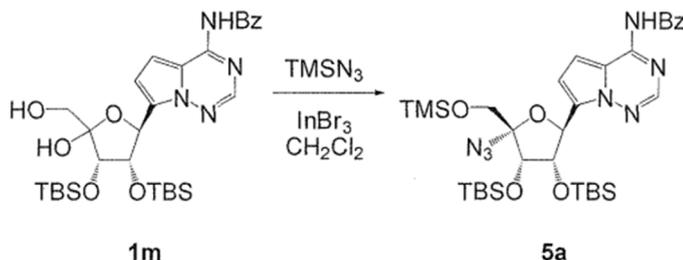
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,50 (m, 2H), 1,27 (s, 3H).

30

LC/MS: t_R = 0,30min, MS m/z = 281,3 [M+1], 279,0 [M-1]; Sistema LC/MS: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C 18, 5u, 110A, 30 x 4,6 mm; Tampón A: ácido acético al 0,1% en agua; Tampón B: ácido acético al 0,1% en acetonitrilo; 5 a 100% de tampón B en 2,5 minutos, luego 100% durante 0,9 min a 2 ml/min.

HPLC: t_R = 0,42 min; Sistema de HPLC: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5u, 110A, 50 x 4,6 mm; Tampón A: 0,05% de TFA en agua; Tampón B: TFA al 0,05% en acetonitrilo; 2-98% de tampón B en 5 minutos a 2 ml/min.

35



40

Intermedio 5a - N-(7-((2S,3S,4S,5R)-5-azido-3,4-Bis(terc-butildimetilsililoxi)-5-((trimetilsililoxi)metil)tetrahidrofuran-2-ilo)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

45

[0197] A una solución de producto intermedio en bruto **1m**, N-(7-((2S,3S,4S)-3,4-Bis(terc-butildimetilsililoxi)-5-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-yl)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida, (~ 110 mg, ~ 0,18 mmol) y azidotrimetilsilano (242 µl, 1,84 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se añadió bromuro de indio (III) (130 mg, 0,369 mmol) a TA bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 ml). La mezcla resultante se repartió entre diclorometano (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Las fases se dividieron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el intermedio **5a** que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

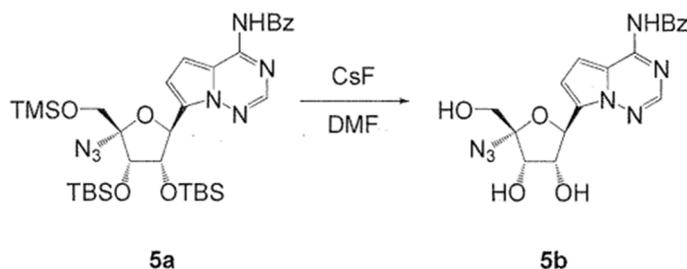
50

LC/MS: t_R = 3,52 min, MS m/z = 712,16 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 µ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,55 min 100% de ACN, 3,55 min-4,2 min 100%-2% de ACN a 2 µl/min.

55



60

Intermedio 5b - N-(7-((2S,3R,4S,5R)-5-azido-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-ilo)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

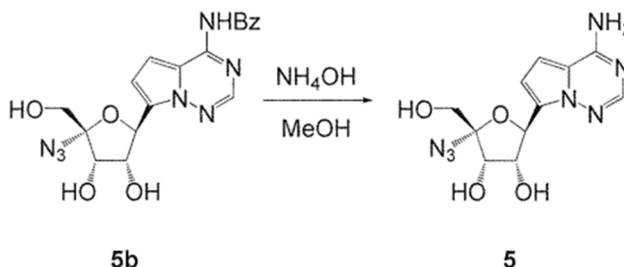
65

[0198] A una solución de intermedio 5a bruto (~ 120 mg, ~ 0,168 mmol) en DMF (5 ml) se añadió fluoruro de cesio (256 mg, 1,68 mmol) a TA. Después de 25 h, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el intermedio 5b que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC/MS: $t_R = 1,40$ min, MS $m/z = 412,17$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 ml/min.

HPLC: $t_R = 2,46$ min. Sistema HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.



Ejemplo 5-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol.

[0199] Se añadió hidróxido de amonio concentrado (1 ml) a una solución del intermedio crudo **5b** en metanol (1 ml) a TA. Después de 2 d, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó directamente por HPLC preparativa (Fenominex Synergi 4u Hidro-RR 80A columna de 150 x 30 mm, gradiente de acetonitrilo/agua al 5-100%). Las fracciones que contenían lo deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se volvió a purificar mediante cromatografía en columna de SiO₂ (4 g de SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-20% de metanol/diclorometano) para proporcionar el ejemplo 5.

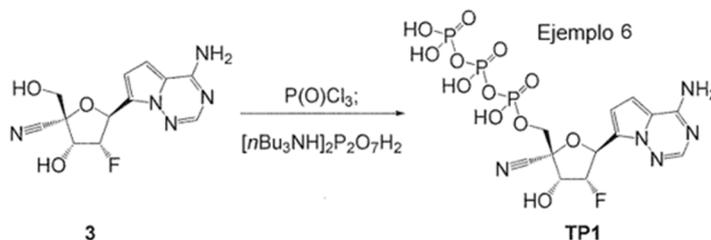
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,79 (s, 1H), 6,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 12,0 Hz, 1H).

LC/MS: $t_R = 0,76$ min, MS $m/z = 308,08$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,5 min 2-100% ACN, 1,5 min-2,2 min 100% ACN, 2,2 min- 2,4 min 100%-2% ACN, 2,4 min-2,5 min ACN 2% a 2 μ l/min.

HPLC: $t_R = 1,287$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Solventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min 98% de ACN a 2 ml/min;

TLC: eluyente: metanol al 20% en diclorometano, $R_f = 0,4$ (UV)



Ejemplo 6 (también denominado TP-1) - ((2R,3R, 4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-ciano-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.

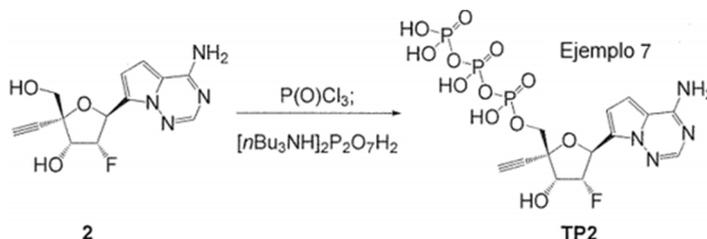
[0200] El Ejemplo **3** (15,0 mg, 0,05 mmol) se secó en un matraz a vacío durante la noche. Fosfato de trimetilo (0,5 ml) y 1,8-Bis(dimetilamino)naftaleno (25 mg, 0,12 mmol) se añadieron al matraz y la solución se dejó en agitación bajo N₂ refrigerado por un baño de hielo/agua. Se añadió oxiclóruo de fósforo destilado (10 μ l, 0,11 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 4 h con enfriamiento. Se añadieron tributilamina (0,1 ml, 0,42 mmoles) y pirofosfato de tributilamonio (0,8 ml de una solución 0,5 M en DMF, 0,4 mmoles) y se dejó agitar la reacción durante 45 minutos adicionales con enfriamiento. La reacción se detuvo con bicarbonato de trietilamonio (0,5 M, 5 ml). Los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria y la mezcla bruta restante se disolvió en 2 ml de agua. El producto se purificó utilizando una columna Sephadex DEAE A-25 con un gradiente lineal de bicarbonato de trietilamonio 0-1 M. Las fracciones que

contenían el producto se agruparon y se concentraron para dar el ejemplo **6 (TP1)**, que luego se disolvió en 1 ml de agua para dar una solución 10 mM.

MS m/z = 532,0 [M-1]

Intercambio Iónico HPLC Tiempo de retención: 12,015 min; Columna: DNAPac PA-100 4 x 250 mm SN

Solvente A: agua milliQ; Solvente B: bromuro de tetraetilamonio 0,5 M; Programa de gradiente de solvente: se equilibra usando 100% de A durante 10 minutos, luego se aplica una rampa de 0-80% de B durante 14 minutos; Flujo: 1 mL/min.



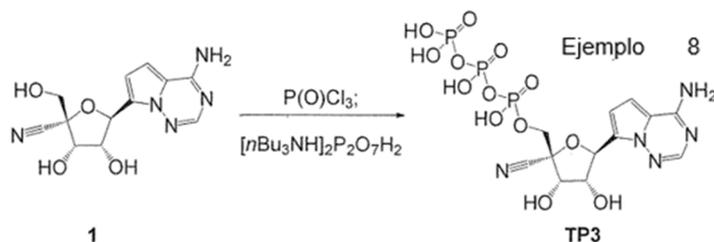
Ejemplo 7 (también TP2) - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-etinil-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.

[0201] El Ejemplo 2 (16,0 mg, 0,055 mmol) se secó en un matraz a vacío durante la noche. Fosfato de trimetilo (0,5 ml) y 1,8-Bis(dimetilamino)naftaleno (28 mg, 0,13 mmol) se añadieron al matraz y la solución se dejó en agitación bajo N₂ refrigerado por un baño de hielo/agua. Se añadió oxiclóruo de fósforo destilado (11 µl, 0,12 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 4 h con enfriamiento. Se añadieron tributilamina (0,11 ml, 0,42 mmol) y pirofosfato de tributilamonio (0,9 ml de una solución 0,5 M en DMF, 0,45 mmol) y se dejó agitar la reacción durante 45 minutos adicionales con enfriamiento. La reacción se detuvo con bicarbonato de trietilamonio (0,5 M, 5 ml). Los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria y la mezcla bruta restante se disolvió en 2 ml de agua. El producto se purificó utilizando una columna Sephadex DEAE A-25 con un gradiente lineal de bicarbonato de trietilamonio 0-1 M. Las fracciones que contenían el producto se agruparon y se concentraron para dar el ejemplo **7 (TP2)**, que luego se disolvió en 1,4 ml de agua para dar una solución 10 mM.

MS m/z = 531,0 [M-1]

Intercambio iónico HPLC Tiempo de retención: 19,829 min; Columna: DNAPac PA-100 4 x 250 mm SN

Solvente A: agua milliQ; Solvente B: bromuro de tetraetilamonio 0,5 M; Programa de gradiente de solvente: se equilibra usando 100% de A durante 10 minutos, luego se incrementa de 0 a 80% de B durante 14 minutos; Flujo: 1 mL/min



Ejemplo 8 (TP3) - ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.

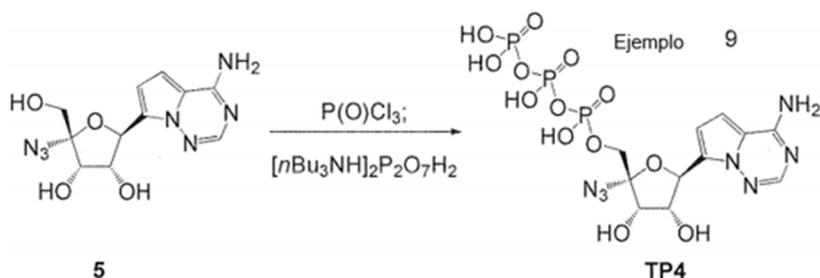
[0202] A una solución de ejemplo 1 (5,0 mg, 0,017 mmol) en PO(OMe)₃ (0,6 ml) a 0°C se le añadió POCl₃ (45 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 h, momento en el que la HPLC de intercambio iónico mostró una conversión de aproximadamente el 50%. Se añadió una solución de sales de pirofosfato tributilamina (250 mg) en ACN (0,6 ml), seguida de tributilamina (110 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h, y la HPLC de intercambio iónico mostró que la reacción se había completado. La reacción se detuvo con tampón de bicarbonato de trietilamonio (1 M, 5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se concentró y se evaporó con agua dos veces. El residuo se disolvió en H₂O (5 ml) y se cargó en una columna de intercambio iónico, se eluyó con H₂O, luego con 5-35% de tampón bicarbonato de trietilamonio (1M)-H₂O. Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y co-evaporaron con H₂O. El residuo se purificó por columna de intercambio iónico de nuevo para dar material bruto. ³¹P RMN mostró que este material contenía impurezas, por lo que el material se volvió a purificar con C-18 columna, se eluyó con 0-15% de ACN-H₂O que contiene 0,05% de TEA, y se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron para dar el material 3,6 mg, que contenía solo 1,5 equivalentes de TEA, como se indica en el análisis de ¹H RMN. El material se disolvió en H₂O (1 ml) y tampón de bicarbonato de trietilamonio se añadió (1 M, 0,1 ml). La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se evaporó conjuntamente con H₂O dos veces a presión reducida para dar el ejemplo **8 (TP3)**, como una sal tetra-TEA. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,78 (s, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,15 - 3,00 (m, 24H), 1,18 - 1,08 (m, 36H).

³¹P RMN (162 MHz, D₂O): δ -6,25 (d, J = 52 Hz), -12,21 (d, J = 52 Hz), -22,32 (t, J = 52 Hz).

MS m/z = 530,2 [M-1], 532,1 [M+1]

5

10



Ejemplo 9 (TP4) - ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.

15

20

25

30

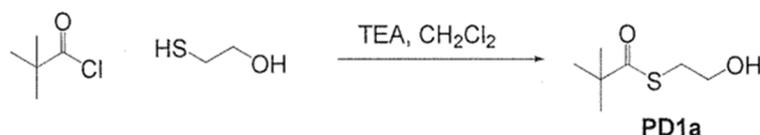
[0203] A una solución de ejemplo 5 (6,0 mg, 0,019 mmol) en PO (OMe)₃ (0,6 ml) a 0°C se le añadió POCl₃ (45 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 h, momento en el que la HPLC de intercambio iónico mostró una conversión de aproximadamente el 50%. Se añadió una solución de sales de tributilamina de pirofosfato (250 mg) en ACN (0,6 ml), seguida de tributilamina (110 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h. La reacción se detuvo con tampón de bicarbonato de trietilamonio (1 M, 5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se concentró y se evaporó con agua dos veces. El residuo se disolvió en H₂O (5 ml) y se cargó a una columna de intercambio iónico, eluida con H₂O, a continuación, 5-35% de tampón de bicarbonato de trietilamonio (1M)-H₂O. El producto fracciones se combinaron, se concentraron y se co-evaporaron con H₂O. El residuo se purificó por columna de intercambio iónico de nuevo para dar material crudo. ³¹P RMN mostró que este material contenía impurezas, por lo que el material se repurificó con una columna de intercambio iónico de nuevo para dar material en bruto. El material se trató con NaHCO₃ (10 mg) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo sólido se disolvió en 0,5 ml de H₂O y 40 µL de NaOH (1 N) fue añadido. La mezcla resultante se purificó con columna C-18, se eluyó con H₂O, y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el Ejemplo 9 (TP4) como la sal de tetra-sodio.

¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,76 (s, 1H), 6,88 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,99 (qd, J = 11,2, 5,5 Hz, 3H).

³¹P RMN (162 MHz, D₂O): δ -8,13 (d, J = 19,8 Hz), -14,04 (d, J = 18,9 Hz), -24,00 (t, J = 19,3 Hz).

MS *m/z* = 546,1 [M-1], 547,9 [M+1]

35



40

Intermedio PD1a - S-2-hidroxietil 2,2-dimetilpropanotioato.

45

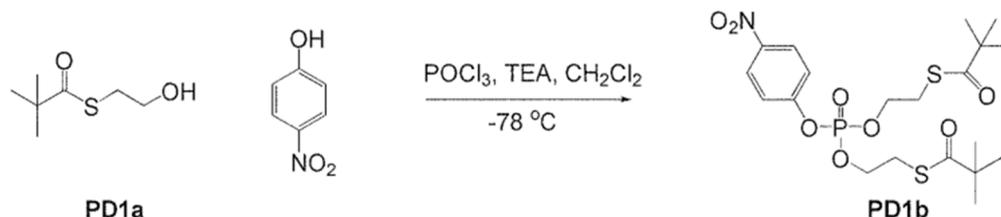
50

[0204] A una solución de 2-tioetanol (3,50 ml, 50,0 mmol) y trietilamina (7,02 ml, 50,0 mmol) en CH₂Cl₂, que ha sido enfriada a -78°C se añadió cloruro de pivalilo (6,15 ml, 50,0 mmol) gota a gota durante 30 min. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se controló la progresión mediante TLC. Después de 30 minutos, se determinó que la reacción se había completado y se inactivó con agua. Las capas se separaron y la acuosa se lavó con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice al 0-50% de EtOAc/hexanos para proporcionar el intermedio PD1a.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,89 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 2H), 2,86 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,14 (s, 9H).

55

60



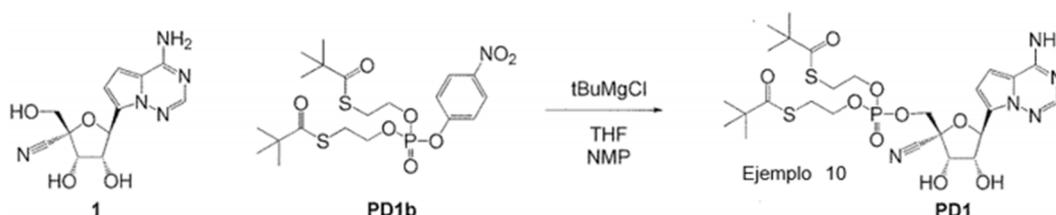
[0205] Recoger el oxiclorigo de fósforo (281 µL, 3,08 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y enfriar la solución a -78°C. Recoger el tioéster PD1a (1,00 g, 6,17 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y agregar lentamente a la solución de POCl₃. A continuación, agregue TEA (891 µL, 6,16 mmol) gota a gota y deje agitar en frío durante 30 min. Luego calentar a temperatura ambiente y dejar agitar durante 2 h. Agregue el p-nitrofenol (428 mg, 3,08 mmol) en una porción, seguido de una lenta adición de TEA (449 µL, 3,08 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC (70:30 Hexanos/EtOAc)

65

mostró solo un punto, pero la LC/MS tuvo dos picos (producto y bis-p-nitrofenolato). La solución se diluyó con éter y los sólidos se eliminaron por filtración y se desecharon. El licor madre se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar una mezcla de producto y bis-p-nitrofenolato. La mezcla se repurificó luego por HPLC para proporcionar el intermedio **PD1b**, S,S'-2,2'-((4-nitrofenoxi)fosforil)bis(oxi)bis(etano-2,1-diil) bis(2,2-dimetilpropanoato).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,29 a 8,21 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 4,23 (br q, $J = 7,7$ Hz, 4H), 3,16 (br t, $J = 6,7$ Hz, 4H), 1,23 (s, 18H).

^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ -7,72 (s).



Ejemplo 10 (también denominado PD1)-S,S'-2,2'-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)fosforil)bis(oxi)bis(etano-2,1-diil) bis(2,2-dimetilpropanoato).

[0206] El Ejemplo 1 (6,0 mg, 0,02 mmol) se disolvió en NMP (0,1 ml) y se añadió THF (0,2 ml). Luego se añadió cloruro de *tert*-butil magnesio (solución 1,0 M en THF, 0,031 ml, 0,031 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 10 minutos, se añadió una solución de intermedio **PD1b** (15,7 mg, 0,031 mmol) en THF (0,1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50°C. Después de 5 h, el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna Fenominox Synergi 4u Hidro-RR 80A 150 x 30 mm, 40-100% de gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el ejemplo **10 (PD1)**.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,61 (br s, 2H), 4,45 - 4,32 (m, 2H), 4,22 - 4,06 (m, 4H), 3,13 (dt, $J = 11,7, 6,7$ Hz, 4H), 1,23 (s, 9H), 1,21 (s, 9H).

^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ -2,34(s).

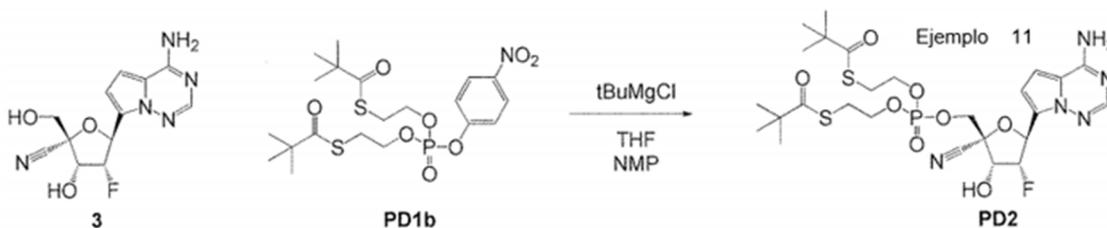
LC/MS: $t_R = 1,70$ min, MS $m/z = 660,02$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm

Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 ml/min.

HPLC: $t_R = 3,204$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% TFA

Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.



Ejemplo 11 (PD2)-S,S'-2,2'-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-il)-2-ciano-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)fosforil)bis(oxi)bis(etano-2,1-diil)bis(2,2-dimetilpropanoato).

[0207] El Ejemplo 3 (10,5 mg, 0,036 mmol) se disolvió en NMP (0,1 ml) y se añadió THF (0,1 ml). Luego se añadió cloruro de *tert*-butil magnesio (solución 1,0 M en THF, 0,054 ml, 0,054 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 10 minutos, se añadió una solución de intermedio **PD1b** (27,3 mg, 0,054 mmol) en THF (0,1 mL) y la mezcla resultante se calentó a 50°C. Después de 24 h, el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna Fenominox Synergi 4u Hidro-RR 80A 150 x 30 mm, 40-100% de gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el ejemplo **11 (PD2)**.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,77 (dd, $J = 27,8, 1,4$ Hz, 1H), 5,43 (ddd, $J = 55,2, 4,9, 1,3$ Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 21,2, 4,9$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J = 11,3, 7,8$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 11,3, 7,8$ Hz, 1H), 4,10 (ddt, $J = 15,9, 8,0, 6,7$ Hz, 4H), 3,16 - 3,04 (m, 4H), 1,23 (s, 9H), 1,21 (s, 9H).

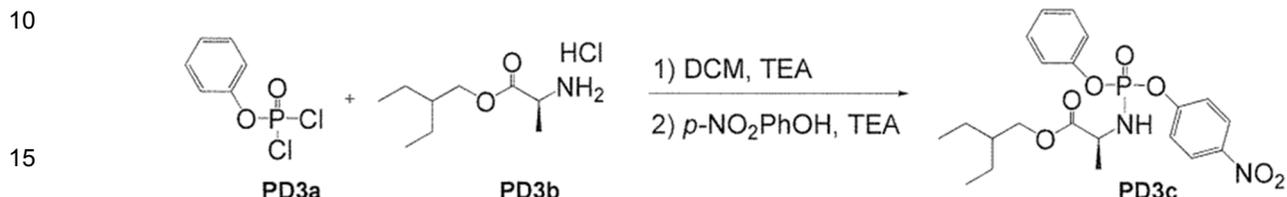
^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ -2,10 (s).

^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -191,64 (ddd, $J = 55,0, 27,8, 21,3$ Hz).

LC/MS: $t_R = 1,85$ min, MS $m/z = 662,03$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 ml/min.

5 HPLC: $t_R = 3,385$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.



Intermedio PD3c - (2S)-2-etilbutil 2-((4-nitrofenoxi) (fenoxi)fosforilamino)propanoato.

20 **[0208]** Se disuelve el diclorofosfato de fenilo **PD3a** (1,5 ml, 10 mmol) en 30 ml de DCM anhidro y se agita bajo N_2 (g) en un baño de hielo. El aminoéster HCl sal **PD3b**, clorhidrato de (S)-2-etilbutil 2-aminopropanoato, (preparado de acuerdo con Eur. J. Med. Chem. 2009,44, 3765-3770, 2,1 g, 10 mmol) en una porción. Se añadió TEA (3 ml, 22 mmol) gota a gota. Se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió p-nitrofenol (1,4 g, 10 mmol) en una porción y TEA (1,5 ml, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (ac). Secado orgánico sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado bajo presión reducida. Se purificó con columna de gel de sílice (EtOAc al 0-15% en hexanos) para proporcionar el intermedio **PD3c**.

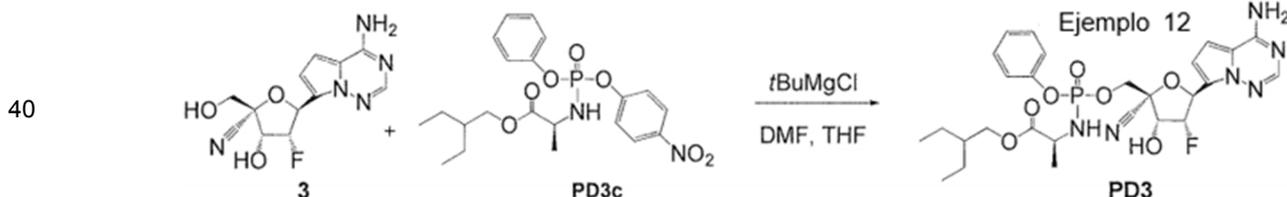
25 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 7,25 a 7,19 (m, 3H), 4,10 - 4,00 (m, 3H), 3,90-3,83 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 7H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

^{31}P RMN (162 MHz, $CDCl_3$) δ -3,04(s), -3,10(s).

30 LC/MS: $t_R = 2,87$ min, MS $m/z = 451,1$ [M+1], 449,0 [M-1]; Sistema LC/MS: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C 18, 5u, 110A, 30 x 4,6 mm; Tampón A: ácido acético al 0,1% en agua; Tampón B: ácido acético al 0,1% en acetonitrilo; 5 a 100% de tampón B en 2,5 minutos, luego 100% durante 0,9 min a 2 ml/min.

HPLC: $t_R = 4,40$ min; Sistema de HPLC: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C 18, 5u, 110A, 50 x 4,6 mm; Tampón A: 0,05% de TFA en agua; Tampón B: TFA al 0,05% en acetonitrilo; 2-98% de tampón B en 5 minutos a 2 ml/min.

35



45 **Ejemplo 12 (PD3)-(2S)-2-etilbutil 2-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-il)-2-ciano-4-fluoro-3-hidroxitetrahydrofuran-2-il)metoxi) (fenoxi)fosforilamino)propanoato.**

50 **[0209]** Ejemplo 3 disuelto (15 mg, 0,051 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se agitó bajo N_2 (g). p-Ni- trofenilfosfoamidato **PD3c** disuelto (35 mg, 0,077 mmol) en DMF anhidro (0,5 ml) y se añadió a la mezcla de reacción en una porción. Se añadió $tBuMgCl$ en THF (1M en THF, 77 μ l, 0,077 mmol) gota a gota. Se agitó durante 2 h. Se agregó más p-nitrofenilfosfoamidato (35 mg en 0,5 ml de DMF anhidro) y más $tBuMgCl$ (1M en THF, 50 μ l, 0,050 mmol). Se agitó durante 2 h. Añadido más p-nitrofenilfosfoamidato (35 mg en 0,5 ml de DMF anhidro) y más solución $tBuMgCl$ (1 M en THF, 50 μ L, 0,050 mmol). Se agitó durante 16 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (ac) (3x). Lavó con NaCl saturado (ac) y orgánica seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Concentrado bajo presión reducida. Purificado con columna de gel de sílice (0-5% MeOH en DCM). Fracciones combinadas y concentradas bajo presión reducida. Se purificó con HPLC preparatoria con TFA como modificador para proporcionar el ejemplo **12 (PD3)**.

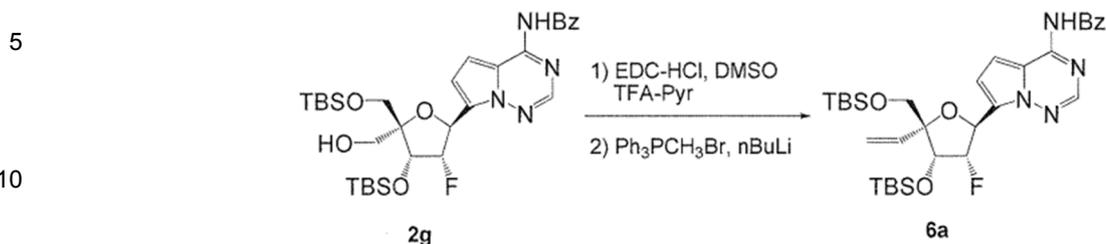
55 Sistema de HPLC de preparación: Gilson 215 Liquid Handler; Phenomenex Gemini, C₁₈ 4u, 100 x 30,0 mm
Tampón A: TFA al 0,1% en agua; Tampón B: TFA al 0,1% en acetonitrilo; 5-100% de tampón B en 13 minutos a 20 ml/min.

60 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,31 a 7,13 (m, 6H), 6,80-6,75 (m, 1H), 5,80 - 5,70 (m, 1H), 5,35 - 5,20 (m, 1H), 4,80 - 4,62 (m, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 2H), 4,35 - 4,10 (m, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 3H), 1,49 - 1,28 (m, 8H), 0,90 - 0,82 (m, 6H). ^{31}P RMN (162 MHz, $CDCl_3$) δ 2,36 (s), 2,22 (s).

HPLC: $t_R = 3,00$ min; Sistema de HPLC: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C 18, 5U, 110A, 50 x 4,6 mm; Tampón A: 0,05% de TFA en agua; Tampón B: TFA al 0,05% en acetonitrilo; 2-98% de tampón B en 5 minutos a 2 ml/min.

65 LC/MS: $t_R = 2,39$ min, MS $m/z = 605,1$ [M+1], 603,0 [M-1]; Sistema LC/MS: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, C 18, 5u, 110A, 30 x 4,6 mm; Tampón A: ácido acético al 0,1% en agua; Tampón B: ácido acético al 0,1% en

acetonitrilo; 5 a 100% de tampón B en 2,5 minutos, luego 100% durante 0,9 min a 2 ml/min.



15 **Intermedio 6a - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-3-fluoro-5-viniltetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida**

20 **[0210]** Intermedio **2g**, N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-(tert-butildimetilsililoxi)-5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-3-fluoro-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida (220 mg, 0,35 mmol) se disolvió en 5 ml de DMSO anhidro y se agitó bajo N₂ (g). Se agregó EDCI (100 mg, 0,52 mmol) y luego TFA-piridina (34 mg, 0,18 mmol). Se agitó durante 1 h. Se añadió más EDCI (100 mg, 0,52 mmol) y se agitó durante 1 h. El monitoreo por LC/MS mostró que el material de partida seguía siendo alcohol. Se añadió más EDCI (100 mg, 0,52 mmol) y se agitó durante 1 h. La monitorización por LC/MS mostró que la reacción alcanzó la conversión completa. Se diluye con acetato de etilo y se lava con NaHCO₃ saturado (ac) (2x) y luego con NaCl saturado (ac). Capa orgánica secada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Purificado con columna de gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos). Se combinaron las fracciones y se concentraron a presión reducida para dar aldehído como sólido. Bromuro de metil trifenilfosfonio suspendido (500 mg, 1,40 mmol) en 10 ml de THF anhidro y se agitó a -78°C bajo Ar (g). Se añadió gota a gota solución de n-butilitio 2,5 M en hexano (560 µl, 1,40 mmol). Se agitó la mezcla de reacción en un baño de hielo durante 1 h para dar una mezcla amarilla. Disuelto arriba, se preparó el aldehído en 5 ml de THF anhidro y se añadió a la reacción gota a gota. Se retiró el baño de hielo y se dejó calentar la reacción a TA. Se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Extracto orgánico lavado con NaHCO₃ saturado (ac) y luego NaCl (ac) saturado. Secado orgánico sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado bajo presión reducida. Se purificó con columna de gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar el intermedio **6a**.

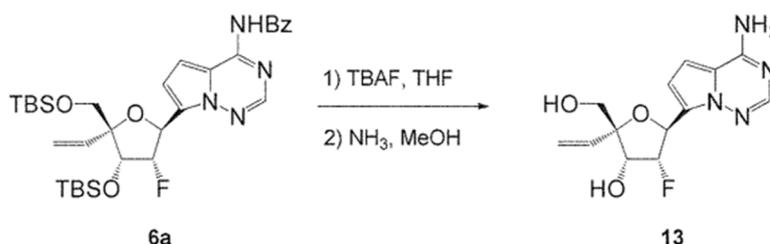
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (br s, 1H), 8,03 (br s, 2H), 7,58 (dt, J = 40,4, 7,4 Hz, 3H), 7,12 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,01 (dd, J = 17,5, 10,9 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 22,8 Hz, 1H), 5,46 (dd, J = 17,5, 2,1 Hz, 1H), 5,25 (dd, J = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 5,14 (ddd, J = 55,4, 4,9, 2,7 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 20,8, 4,8 Hz, 1H), 3,63 - 3,40 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,09 (d, J = 8,4 Hz, 6H), 0,00 (d, J = 14,1 Hz, 6H).

30 ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆) δ -191,86 (d, J = 56,8 Hz).

35 MS m/z = 627,3 [M+1].

40

45



50

55 **Ejemplo 13-(2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-2-viniltetrahidrofuran-3-ol**

60 **[0211]** El compuesto intermedio **6a** (146 mg, 0,23 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y la solución resultante se agitó en un baño de hielo. Se añadió solución de TBAF 1 M en THF (700 µl, 0,70 mmol) y se agitó durante 2 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con NaCl saturado (ac) (5x). Capa orgánica secada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se disolvió en amoníaco 7 M en MeOH (7 ml) y se agitó durante 18 h. Reacción concentrada bajo presión reducida. Purificado con C₁₈ HPLC preparatorio con TFA como modificador. Fracciones combinadas y concentradas bajo presión reducida. Se disolvió en NaHCO₃ (ac) y se repurificó con HPLC preparatoria en condiciones neutras. Las fracciones combinadas y se liofilizaron para proporcionar el ejemplo **13**.

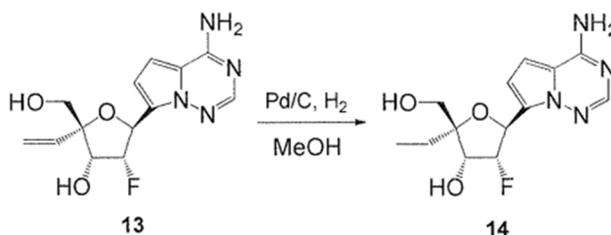
65 ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,54 (s, 1H), 6,62 - 6,49 (m, 2H), 5,98 - 5,79 (m, 1H), 5,55 - 5,36 (m, 2H), 5,31 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,11 (ddd, J = 54,8, 5,2, 2,9 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 20,6, 4,8 Hz, 1H), 3,62 - 3,43 (m, 2H).

¹⁹F RMN (376 MHz, D₂O) δ -193,23 (dd, J = 54,7, 44,2 Hz).

MS m/z = 295,2 [M+1]

65

5



10

Ejemplo 14 (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-etil-4-fluoro-2-(hidroximetil) tetrahidrofuran-3-ol

15

[0212] El Ejemplo 13 (5 mg, 0,017 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Luego se añadió 10% de Pd/C Degussa Catalyst (2 mg) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno gas. Después de 40 minutos, la mezcla resultante se filtró para eliminar Pd/C y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó para proporcionar el ejemplo 14.

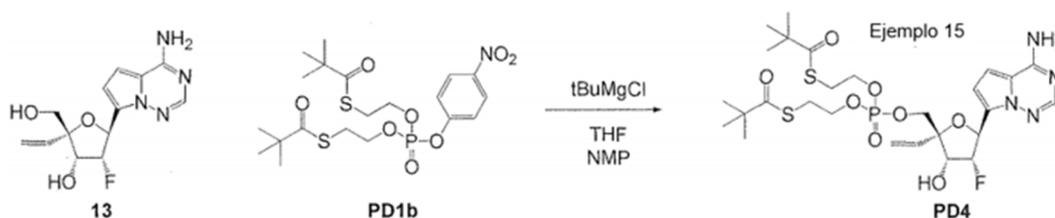
^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,67 (s, 1H), 6,79 - 6,55 (m, 2H), 5,54 - 5,12 (m, 2H), 4,46 (dd, $J = 15,1, 5,5$ Hz, 1H), 3,65 - 3,44 (m, 2H), 1,89 - 1,44 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

20

^{19}F RMN (376 MHz, D_2O) δ -197,62 (ddd, $J = 54,5, 20,6, 15,0$ Hz).

MS $m/z = 297,3$ [M+1].

25



30

Ejemplo 15 (PD4)-S,S'-2,2'-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-2-vinililtetrahidrofuran-2-il)metoxi)fosforil)bis(oxi)bis(etano-2,1-diil)bis(2,2-dimetilpropanoato)

35

[0213] El Ejemplo 13 (5 mg, 0,017 mmol) se disolvió en DMF anhidra (0,5 ml). Se agregó *p*-nitro-fenolato (13 mg, 0,026 mmol) en una porción. Se añadió gota a gota cloruro de *t*-butilmagnesio 1M en THF (25 ml, 0,026 mmol). Se agitó durante 1 h. Se calentó a 50°C y se agitó durante 2 h. Se añadió más *p*-nitro-fenolato (13 mg, 0,026 mmol) y se agitó durante 2 h. Se añadió más cloruro de *t*-butilmagnesio 1 M en THF (25 ml, 0,026 mmol) y se agitó durante 16 horas a 50°C. Enfriado a temperatura ambiente. La mezcla resultante se purificó directamente mediante una columna de HPLC preparativa y se eluyó con un gradiente lineal de 0-100% de ACN en agua para proporcionar el ejemplo 15 (PD4).

40

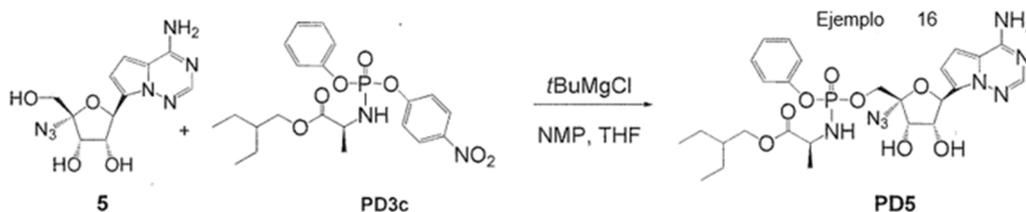
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 17,4, 10,9$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 5,8, 1,9$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,45 - 5,35 (m, 1H), 5,15 (ddd, $J = 55,6, 5,0, 2,2$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J = 22,5, 5,1$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 11,1, 5,2$ Hz, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 5H), 3,06 (dd, $J = 7,0, 6,1$ Hz, 4H), 1,21 (s, 9H), 1,18 (s, 9H).

45

^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ 192,99 (td, $J = 55,7, 23,6$ Hz).

MS $m/z = 663,0$ [M+1].

50



55

Ejemplo 16 (PD5)-(2S)-2-etilbutil 2-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-il)-2-azido-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi) (fenoxi)fosforil)amino)propanoato.

60

[0214] El Ejemplo 5 (5 mg, 0,016 mmol) se disolvió en *N*-metil-2-pirrolidona anhidra (0,2 mL) y THF (0,1 mL) se añadió bajo una atmósfera de argón. Luego se añadió a temperatura ambiente cloruro de *terc*-butil magnesio (1M en THF, 24 μl , 0,024 mmol) y se precipitaron sólidos blancos. Después de 5 minutos, se añadió una solución de *p*-nitrofenilfosfoamidato PD3c (15 mg, 0,032 mmol) en THF (0,1 ml) a la mezcla de reacción en una porción, y la mezcla resultante se calentó a 50°C. Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Luego se agregaron *p*-nitrofenilfosfoamidato PD3c (50 mg, 0,111 mmol) y cloruro de *terc*-

65

butilmagnesio (1M en THF, 24 μ l, 0,024 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 días más. El residuo resultante se purificó luego directamente por HPLC preparativa (Fenominex Synergi 4u Hidro-RR 80Å 150 x 30 mm columna, 40-100% de gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el ejemplo **16 (PD5)** (mezcla diastereomérica 2:1).

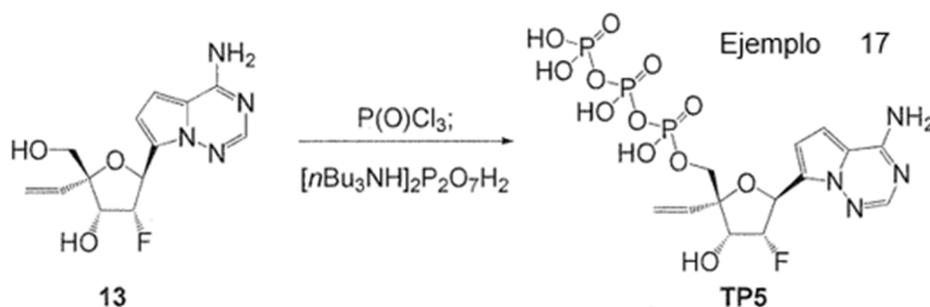
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (br s, 1H), 7,33 - 7,22 (br m, 2H), 7,22 a 7,10 (br m, 3H), 6,69 (br d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,61 (br d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,64 - 5,56 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,50 - 4,20 (m, 3H), 4,11 - 3,94 (m, 3H), 3,90 - 3,76 (m, 1H), 1,49 (s, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,40 - 1,24 (m, 7H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ 2,68 (s), 2,56 (s).

LC/MS: $t_R = 1,70$ min, MS $m/z = 619,09$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC.

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 ml/min.

HPLC: $t_R = 3,010$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.



Ejemplo 17 (TP5) - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-2-viniltetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.

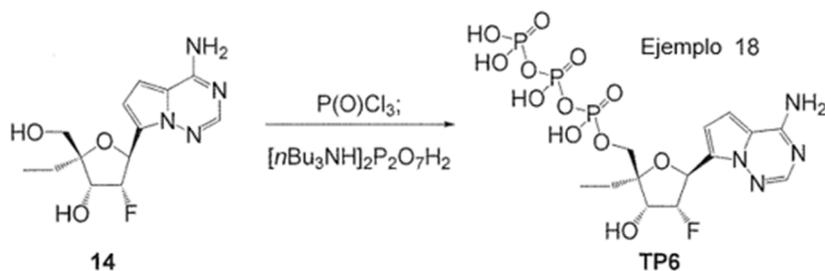
[0215] A una solución de ejemplo **13** (6,0 mg, 0,020 mmol) en $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0,6 ml) a 0°C se le añadió POCl_3 (50 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h, momento en el que la HPLC de intercambio iónico mostró una conversión de aproximadamente el 90%. Se añadió una solución de sales de tributilamina pirofosfato (250 mg) en ACN (0,6 ml), seguida de tributilamina (110 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción se detuvo con tampón de bicarbonato de trietilamonio (1 M, 5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se concentró y se evaporó con agua dos veces. El residuo se disolvió en H_2O (5 ml) y se cargó en una columna de intercambio iónico, se eluyó con H_2O , luego con 5-35% de tampón bicarbonato de trietilamonio (1M)- H_2O . Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se co-evaporaron con H_2O . El residuo sólido se disolvió en 3 ml de H_2O y 100 μL de NaOH (1 N) se añadió. La mezcla resultante se purificó con columna C-18, se eluyó con H_2O , y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el Ejemplo **17 (TP5)** como la sal de tetra-sodio.

^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,74 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,00 (dd, $J = 17,4, 11,1$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 23,3$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 16,9$ Hz, 1H), 5,32 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 5,14 (dd, $J = 54,0, 4,6$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 23,7, 4,5$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 11,3, 5,8$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J = 11,6, 3,8$ Hz, 1H).

^{31}P RMN (162 MHz, D_2O): δ -8,38 (d, $J = 20,5$ Hz), -13,67 (d, $J = 19,3$ Hz), -24,20 (t, $J = 19,9$ Hz).

^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -194,58 (dt, $J = 55,0, 23,8$ Hz).

MS $m/z = 533,0$ [M-1], 535,0 [M+1].



Ejemplo 18 (TP6) - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-etil-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.

[0216] A una solución de ejemplo **14** (5,0 mg, 0,017 mmol) en $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0,6 ml) a 0°C se le añadió POCl_3 (45 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 6 h, momento en el que la HPLC de intercambio iónico

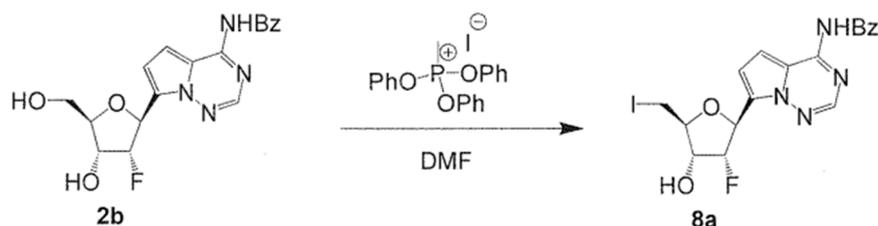
mostró una conversión de aproximadamente el 90%. Se añadió una solución de sales de tributilamina pirofosfato (250 mg) en ACN (0,6 ml), seguida de tributilamina (110 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción se detuvo con tampón de bicarbonato de trietilamonio (1 M, 5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se concentró y se evaporó con agua dos veces. El residuo se disolvió en H₂O (5 ml) y se cargó en una columna de intercambio iónico, se eluyó con H₂O, luego con 5-35% de tampón bicarbonato de trietilamonio (1M)-H₂O. Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron y se co-evaporaron con H₂O. El residuo sólido se disolvió en 3 ml de H₂O y 100 µL de NaOH (1 N) se añadió. La mezcla resultante se purificó con columna C-18, se eluyó con H₂O, y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar **18 (TP6)** como la sal de tetra-sodio.

¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,73 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 21,9, 3,5 Hz, 1H), 5,23 (dt, *J* = 55,2, 4,2 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 20,6, 5,3 Hz, 1H), 4,08 - 3,84 (m, 3H), 1,83 (dq, *J* = 14,4, 7,4, 6,9 Hz, 1H), 1,62 (dq, *J* = 15,0, 7,5 Hz, 1H), 0,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

³¹P RMN (162 MHz, D₂O): -5,72 (d, *J* = 20,2 Hz), -10,81 (d, *J* = 19,3 Hz), -21,60 (t, *J* = 19,8 Hz).

¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -194,77 (dt, *J* = 55,2, 21,2 Hz).

MS *m/z* = 535,1 [M-1], 536,9,0 [M+1].



Intermedio 8a - N-(7-((2S,3R,4R,5S)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(yodometil)tetrahidrofuran-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

[0217] Se añadieron a un matraz purgado de argón **2b** (68 mg, 0,183 mmol) en DMF (2 ml) seguido de yoduro de metiltrifenoxifosfonio (124 mg, 0,274 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 min, donde se observó una conversión completa en producto por LCMS. La reacción se detuvo con metanol y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El material bruto se repartió entre EtOAc y H₂O. Los orgánicos se separaron y se lavaron con salmuera. El material resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 - 100% de AcOEt/Hexanos) para proporcionar el intermedio **8a**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (m, 3H), 7,63 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,17 - 6,96 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 24,9 Hz, 1H), 5,19 (ddd, *J* = 54,6, 4,5, 2,1 Hz, 1H), 4,09 - 3,92 (m, 1H), 3,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 11,0, 3,4 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 11,0, 5,9 Hz, 1H).

¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -194,23 (m).

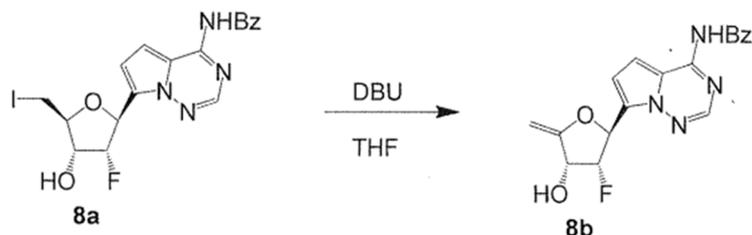
LC/MS: *t_R* = 1,13 min, MS *m/z* = 483,23 [M+1]

Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 µ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% de ACN.



Intermedio 8b-(3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-metilentetrahidrofuran-3-ol.

[0218] El intermedio **8a** (80 mg, 0,166 mmol) se disolvió en THF. Se añadió DBU (0,074 ml, 0,498 mmol) en una porción. La reacción se calentó luego a 60°C en un baño de aceite durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-70%/Hex) para proporcionar el intermedio **8b**.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34-8,05 (m, 3H), 7,63 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,97 - 5,82 (m, 2H), 5,39 - 5,13 (m, 1H), 4,89 - 4,69 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -198,14 (ddd, J = 53,9, 24,7, 20,9 Hz).

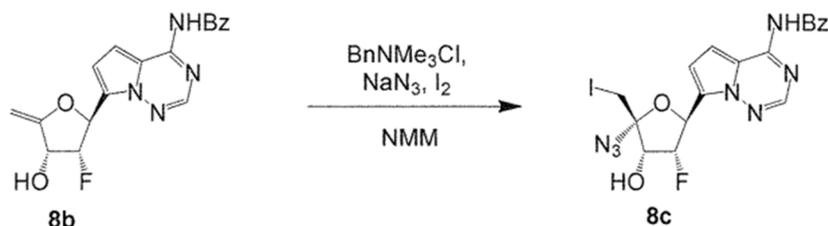
LC/MS: t_R = 1,05 min, MS m/z = 355,15 [M+1]

Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN.



Intermedio 8c - (2S,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-4-fluoro-2-(yodometil) tetrahidrofuran-3-ol.

[0219] Cloruro de benciltrimetilamonio (55 mg, 0,296 mmol) y azida de sodio (19,3 mg, 0,296 mmol) se disolvieron en ACN (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró y se añadió mediante una jeringa a una solución del intermedio **8b** (50 mg, 0,141 mmol) en THF (1 ml). Luego se añadió N-metilmorfolina (0,078 ml, 0,706 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de yodo (65 mg, 0,25 mmol) en THF (1 ml). Después de 15 minutos, se añadió cisteína de N-acetilo hasta que la evolución del gas ya no fue observable. Luego se añadió tiosulfato de sodio acuoso saturado hasta que la solución era de color amarillo claro. La mezcla bruta se repartió entre EtOAc y H_2O . Las fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60%/Hex) para proporcionar el intermedio **8c**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31-8,05 (m, 3H), 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 23,7 Hz, 1H), 5,55 - 5,31 (m, 1H), 4,62 (dt, J = 21,9, 5,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,56 (m, 2H).

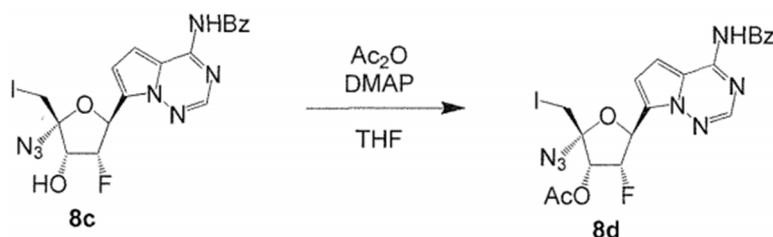
^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -194,44 (dt, J = 54,7, 22,8 Hz).

LC/MS: t_R = 1,19 min, MS m/z = 524,09 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN.



Intermedio 8d-(2S,3R,4S,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-4-fluoro-2-acetato de (yodometil)tetrahidrofuran-3-ilo.

[0220] A una solución de **8c** intermedio (40 mg, 0,076 mmol) en THF (1 ml) se añadió anhídrido acético (0,009 ml, 0,092 mmol) seguido de DMAP (10 mg, 0,082 mmol) a TA. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50%/Hex) para proporcionar el intermedio **8d**.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 - 8,02 (m, 3H), 7,62 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,95 - 5,80 (m, 1H), 5,70 - 5,43 (m, 2H), 3,71 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H).

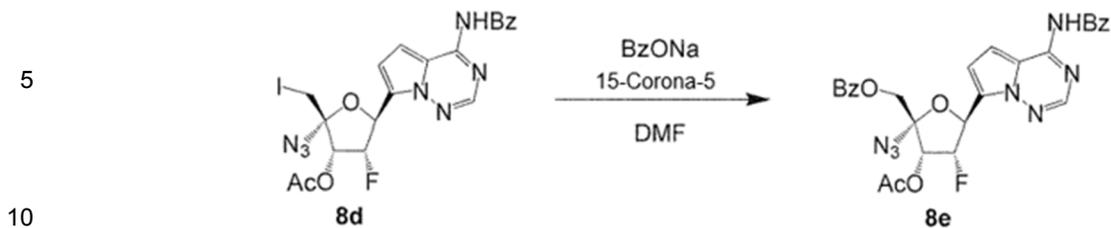
^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -192,78 (ddd, J = 55,7, 24,6, 18,5 Hz).

LC/MS: t_R = 1,35 min, MS m/z = 566,14 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN.



Intermedio 8e - ((2R,3R,4S,5S)-3-acetoxi-2-azido-5-(4-Benzamidopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluorotetrahidrofuran-2-il)benzoato de metilo.

15 **[0221]** A una solución de compuesto intermedio **8d** (30 mg, 0,053 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 15-corona-5 (0,105 ml, 0,531 mmol) y benzoato de sodio (77 mg, 0,531 mmol) a TA. La reacción se calentó luego a 105°C. Después de 30 h, la mezcla de reacción se dejó a TA y se repartió entre 5% de LiCl_(ac) y EtOAc. Las fases se dividieron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 - 60% de EtOAc/Hex) para proporcionar el intermedio **8e**.

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25-7,97 (m, 4H), 7,69 - 7,40 (m, 6H), 7,36 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,95-6,80 (m, 1H), 5,90 (d, *J* = 25,0 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,62 - 5,48 (m, 1H), 4,69 (dd, *J* = 79,3, 12,0 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

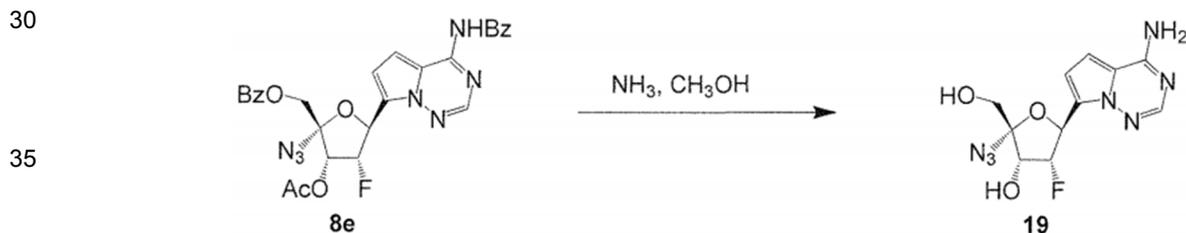
¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -192,57 (ddd, *J* = 53,9, 25,1, 22,0 Hz).

LC/MS: *t_R* = 1,45 min, MS *m/z* = 560,14 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

25 Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN.



40 **Ejemplo 19-(2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol.**

45 **[0222]** Para el intermedio **8e** (24 mg, 0,043 mmol) se añadió 7N NH₃ en CH₃OH (2 ml) a TA. Después de 16 h, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC de fase inversa sin modificador de ácido para proporcionar el ejemplo **19**.

¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,81 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,80 (dd, *J* = 24,7, 1,9 Hz, 1H), 5,22 (ddd, *J* = 55,6, 5,1, 1,9 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 22,9, 5,1 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H).

¹⁹F RMN (376 MHz, Metanol-d₄) δ -195,30 (ddd, *J* = 55,5, 24,6, 22,9 Hz).

50 LC/MS: *t_R* = 0,61 min, MS *m/z* = 310,02 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC

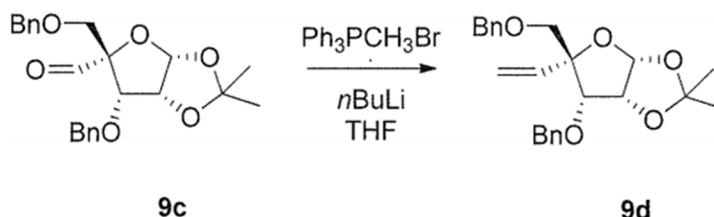
Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm

Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, Agua con 0,1% de ácido fórmico

Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min 2% ACN.

55

60



5

10 **Intermedio 9d-(3aR, 5R, 6S, 6aR)-6-(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)-2,2-dimetil-5-viniltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol**

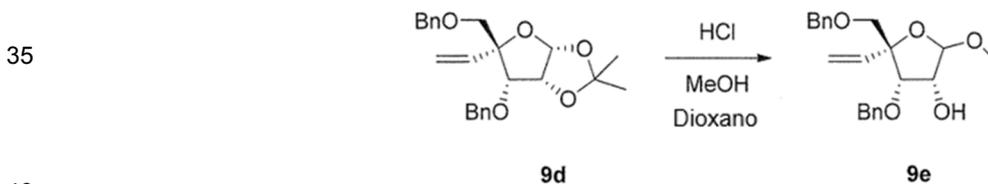
15 **[0225]** Se añadió n-butillitio 2,5 M (6,02 ml) a una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (5,38 g, 15,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78°C . La reacción se dejó calentar a 0°C y se añadió lentamente una solución de intermedio **9c** (2,00 g, 5,02 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó luego con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). Las capas se dividieron y la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 (120 g de SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-50% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el intermedio **9d** (1,01 g, 51%) como un aceite incoloro

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,17 (m, 10H), 6,19 (dd, $J = 17,6, 11,0$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,52 (dd, $J = 17,5, 1,9$ Hz, 1H), 5,25 (dd, $J = 11,1, 1,8$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,62-4,55 (m, 2H), 4,52 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,29 (s, 3H)

25 LC/MS: $t_R = 2,13$ min, MS $m/z = 419,24$ [M+Na]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 $\mu\text{l}/\text{min}$.

30 HPLC: $t_R = 4,37$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo al 50% en hexanos, $R_f = 0,55$ (UV)



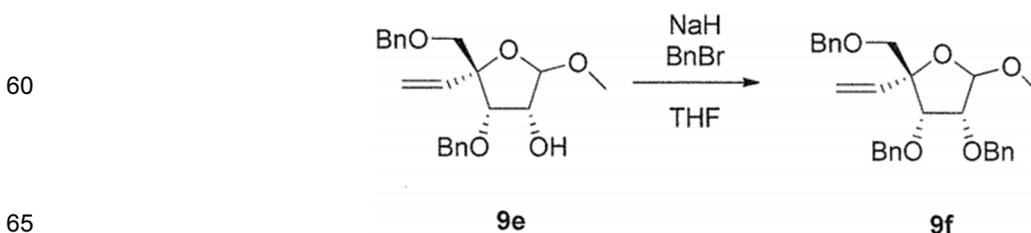
40 **Intermedio 9e - (3R,4S,5R)-4-(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)-2-metoxi-5-viniltetrahidrofuran-3-ol**

45 **[0226]** 4M HCl en dioxano (320 μL) se añadió a una solución del intermedio **9d** (1,01 g, 2,55 mmol) en metanol (12,5 ml) a TA. Después de 1,25 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). Las fases se dividieron y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **9e** bruto (1,05 g, mezcla de -2,5:1 de anómeros 1') como un aceite incoloro.

50 LC/MS: anómero mayor $t_R = 2,00$ min, EM $m/z = 393,22$ [M+Na], anómero menor $t_R = 1,98$ min, MS $m/z = 393,22$ [M+Na]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 $\mu\text{l}/\text{min}$.

55 HPLC: anómero mayor $t_R = 4,01$ min, anómero menor $t_R = 3,955$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo al 25% en hexanos, anómero mayor $R_f = 0,30$ (UV), anómero menor $R_f = 0,25$ (UV)



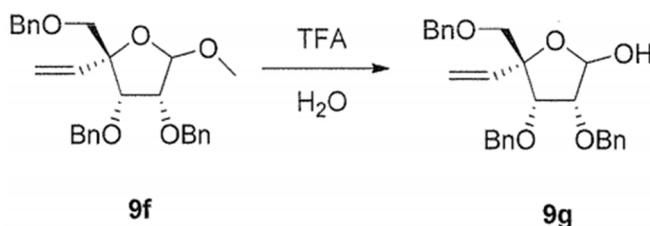
65 **Intermedio 9f - (2R,3S,4R)-3,4-**

Bis(benciloxi)-2-((benciloxi)metil)-5-metoxi-2-viniltetrahidrofurano

[0227] NaH (60% en peso, 130 mg, 3,2 mmol) se añadió como un sólido a una solución de **9e** intermedio (1,0 g, 2,7 mmol) en THF (13,5 ml) a TA bajo una atmósfera de argón. Después de 15 min, se añadió bromuro de bencilo (0,38 ml, 3,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y salmuera (100 ml). Las fases se dividieron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio **9f** bruto (1,57 g, mezcla de 2:1 de anómeros 1') como un aceite incoloro.

LC/MS: anómero mayor $t_R = 1,88$ min, MS $m/z = 483,36$ [M+Na], anómero menor $t_R = 1,83$ min, MS $m/z = 483,36$ [M+Na]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,5 min ACN 2-100%, 1,5 min-2,2 min ACN 100%, 2,2 min-2,4 min ACN 100% -, 2,4 min-2,5 min ACN 2% a 2 μ l/min.

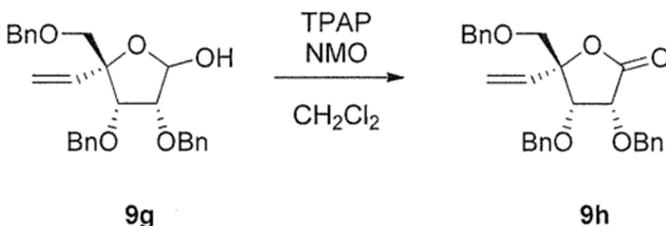
HPLC: anómero mayor $t_R = 4,83$ min, anómero menor $t_R = 4,62$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

**Intermedio 9g - (3R,4S,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)-5-viniltetrahidrofuran-2-ol**

[0228] Se añadió una solución de TFA (16 ml) y agua (1,6 ml) al intermedio **9f** (1,5 g, 3,2 mmol) a 0°C, y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA. Después de 9 h, se añadió agua (1 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (24 g de SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% acetato de etilo/hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado para proporcionar el producto intermedio **9g** (580 mg) como un aceite incoloro que era una mezcla con otras impurezas. La mezcla se usó directamente en el siguiente paso.

LC/MS: $t_R = 3,13$ min, MS $m/z = 463,88$ [M+OH]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 μ l/min.

HPLC: $t_R = 4,34$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

**Intermedio 9h - (3R,4S,5R)-3,4-Bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)-5-vinildihidrofuran-2(3H)-ona**

[0229] Perrutenato de tetrapropilamonio (45,7 mg, 130 μ mol) y 4-metilmorfolina N-óxido (457 mg, 3,89 mmol) se añadieron a una solución de compuesto intermedio **9g** (580 mg, 1,30 mmol) y 4Å MS (100 mg) en DCM (6,45 ml) a TA. Después de 1 h, se añadió gel de sílice (~ 500 mg) a la mezcla de reacción y la suspensión resultante se filtró a través de un tapón de gel de sílice (~ 1 g). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (12 g de SiO₂ Combiflash HP Gold Column, 0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el intermedio **9h** (254 mg, 18% en dos etapas) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,23 (m, 13H), 7,20 a 7,13 (m, 2H), 5,91 (dd, $J = 17,5, 11,2$ Hz, 1H), 5,49 (dd, $J = 17,5, 0,9$ Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 11,2, 0,9$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,74-4,68 (m, 2H), 4,55-4,47 (m, 3H), 4,39 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,46 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H)

LC/MS: $t_R = 2,19$ min, MS $m/z = 444,78$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 μ l/min.

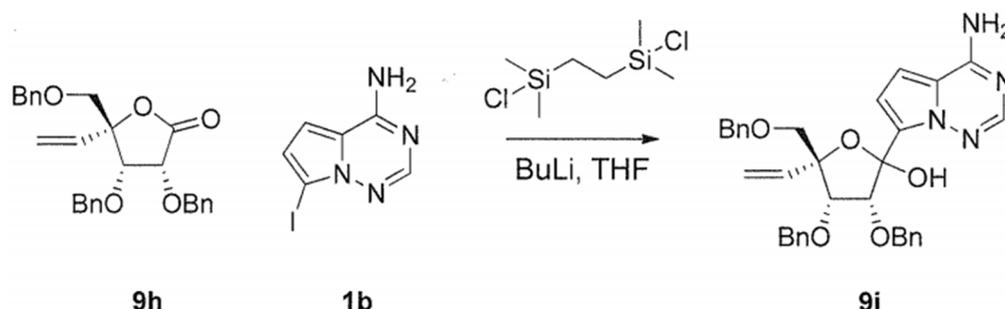
5 HPLC: $t_R = 4,53$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo al 25% en hexanos, $R_f = 0,45$ (UV)

10

15

20



Intermedio 9i - (3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)-5-viniltetrahidrofuran-2-ol

25

[0230] Se añadió n-butilitio (2,5M en hexanos, 1,0 ml, 2,5 mmol) rápidamente a una suspensión del intermedio **1b** (0,21 g, 0,81 mmol) y 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (0,17 g, 0,81 mmol) en THF (4 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se transfirió luego a través de una cánula a una solución de **9h** (0,18 g, 0,41 mmol) en THF (1 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 ml). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 (12 g de SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el intermedio **9i** (11,1 mg, 5%, mezcla de isómeros) como un aceite incoloro. LC/MS: $t_R = 1,97$ min, MS $m/z = 579,27$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 μ l/min.

30

35

40

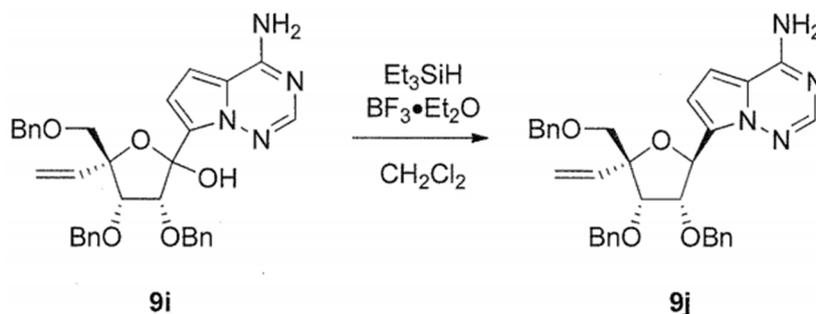
HPLC: $t_R = 3,37$ min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100.; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo, $R_f = 0,3$ (UV)

45

50

55



Intermedio 9j - 7-((2S,3S,4S,5R)-3,4-Bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)-5-viniltetrahidrofuran-2-il)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

60

[0231] A una solución de intermedio **9i** (11,0 mg, 19,0 μ mol) y trietilsilano (0,5 ml) en DCM (1 ml) se añadió trifluoruro de boro de dietilo (0,1 ml) lentamente a 0°C bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 (4 g de SiO_2 Combiflash HP Gold Column, 0-100% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el intermedio **9j** (7,7 mg, 72%) como una película incolora.

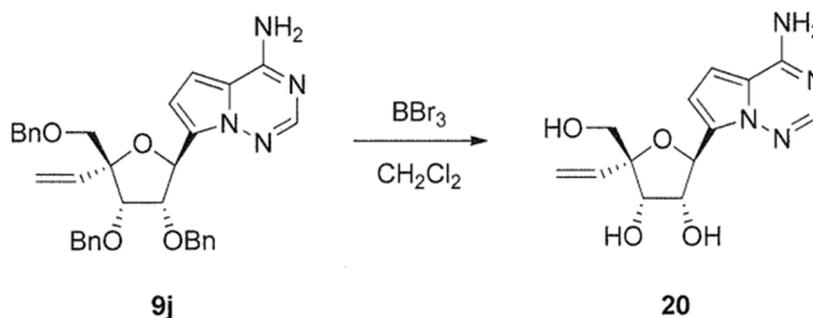
65

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,37 - 7,17 (m, 15H), 6,73 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 17,5, 10,9 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* = 17,5, 1,8 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J* = 10,9, 1,7 Hz, 1H), 4,72 - 4,56 (m, 4H), 4,49 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 4,43 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 5,6, 4,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H).

LC/MS: *t_R* = 2,32 min, MS *m/z* = 563,33 [M+H]⁺; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 μl/min.

HPLC: *t_R* = 3,51 min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 μl/min.

TLC: eluyente: acetato de etilo, *R_f* = 0,40 (UV)



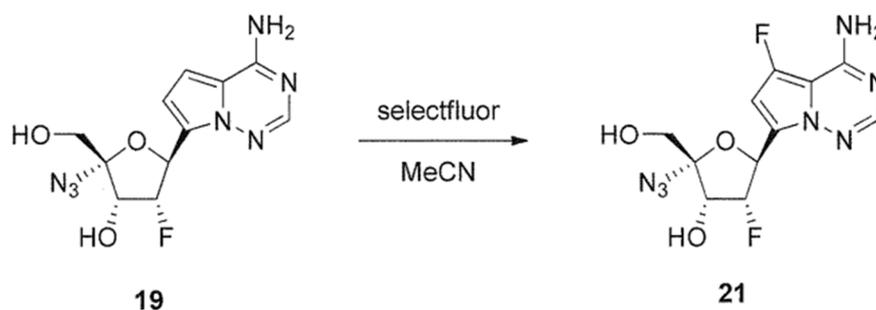
Ejemplo 20 - (2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-(hidroximetil)-2-viniltetrahidrofuran-3,4-diol

[0232] Tribromuro de boro (1M, 0,06 ml, 60 μmol) se añadió gota a gota a una solución del intermedio **9j** (7,7 mg, 13,7 μmol) en diclorometano (1 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 1,5 h adicionales. La reacción se enfrió a -78°C y se detuvo con una solución de metanol/piridina 2:1 (1,5 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Fenomenex Synergi 4u Hidro-RR 80A 150 x 30 mm, gradiente de acetonitrilo 0-100%/agua) para proporcionar el ejemplo **20** (0,5 mg, 13%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 17,4), 11,0 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 17,4, 2,0 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 10,9, 2,1 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 8,2, 5,7 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,49 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H)

LC/MS: *t_R* = 0,84 min, MS *m/z* = 293,19 [M+H]⁺; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,5 min ACN 2-100%, 1,5 min-2,2 min ACN 100%, 2,2 min-2,4 min ACN 100% -2, 2,4 min- 2,5 min ACN 2% a 2 μl/min

HPLC: *t_R* = 2,181 min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.



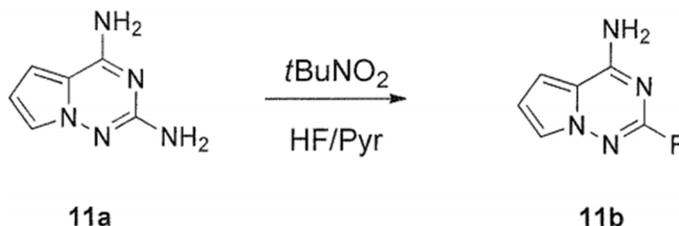
Ejemplo 21-(2R,3R,4R,5S)-5-(4-amino-5-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol

[0233] El Ejemplo **19** (237 mg, 0,766 mmol) y el selector fluorado (407 mg, 1,15 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (5 ml) y se añadió AcOH (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio y se filtró para eliminar los sólidos. Tras la concentración al vacío, el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo del 0 al 30% en agua) para dar el ejemplo **21** (27 mg, 11%) en forma de un sólido blanquecino.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,80 (dd, $J = 23,9, 1,7$ Hz, 1H), 5,16 (ddd, $J = 55,3, 5,0, 1,7$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 23,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,94 - 3,60 (m, 2H)
 ^{19}F RMN (376 MHz, CD_3OD) δ -161,76(s), -195,42 (d, $J = 55,4$ Hz)
 MS $m/z = 328$ [M+H]. Sistema MS: Thermo LCQ Fleet

5

10



15

Intermedio 11b - 2-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

[0234] El intermedio **11a** (2,0 g, 13,4 mmol) se cargó en un recipiente de poliTube. El recipiente de reacción se colocó luego en un baño de hielo y se añadieron secuencialmente tanto HF al 70%/Pyr (18 ml) como piridina (9 ml). Inmediatamente después de la adición de piridina, $t\text{BuNO}_2$ (2,07 ml, 17,43 mmol) se añadió a continuación lentamente durante 20 min. La solución va de marrón a negro con exotermia y desgasificación. La reacción se agitó luego durante 20 min adicionales, y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera. El producto bruto se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50-100% de AcOEt/Hex) para proporcionar el intermedio **11b** (1,68 g, 82%) en forma de un sólido color canela.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,49-8,09 (m, 2H), 7,58 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 4,5, 1\text{H}$), 6,59 (d, $J = 4,5, 1\text{H}$).
 ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73,42(s).

LC/MS: $t_R = 1,03$ min, MS $m/z = 153,08$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min ACN de 2% a 1,8 ml/min.

35

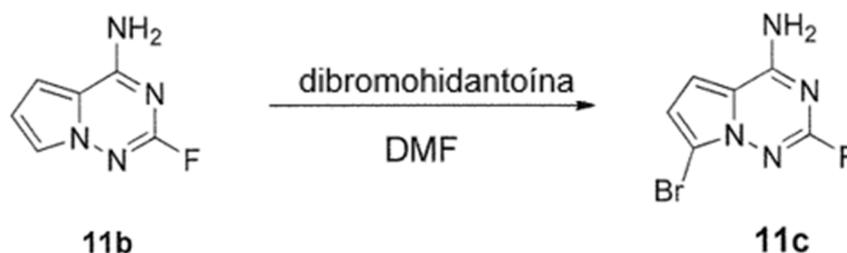
40

45

50

55

60



45

Intermedio 11c - 7-Bromo-2-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina.

50

55

60

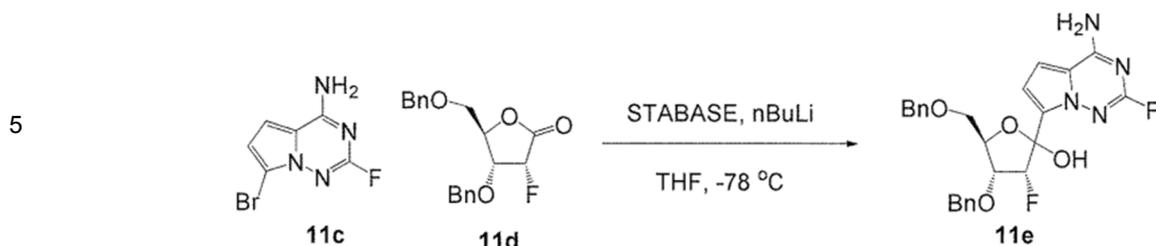
[0235] Una solución de **11b** (3,36 g, 22,1 mmol) en DMF (50 ml) se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3,16 g, 11,0 mmol) en DMF (50 ml) mediante un embudo de adición durante 40 min. Después de 1 h, la reacción se detuvo con una solución sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (ac) y el crudo se repartió entre EtOAc y LiCl (ac) al 5%. Los extractos orgánicos se extrajeron con LiCl al 5% (ac) (4 x) seguido de salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , los sólidos se eliminaron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a ultrasonidos con CH_2Cl_2 , y los sólidos se recogieron por filtración, y se secó a alto vacío para proporcionar **11c** intermedio (3,93 g, 77%) como un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,49-8,44 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H).

^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -71,45(s).

LC/MS: $t_R = 1,22$ min, MS $m/z = 232,98$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min ACN de 2% a 1,8 ml/min.

60



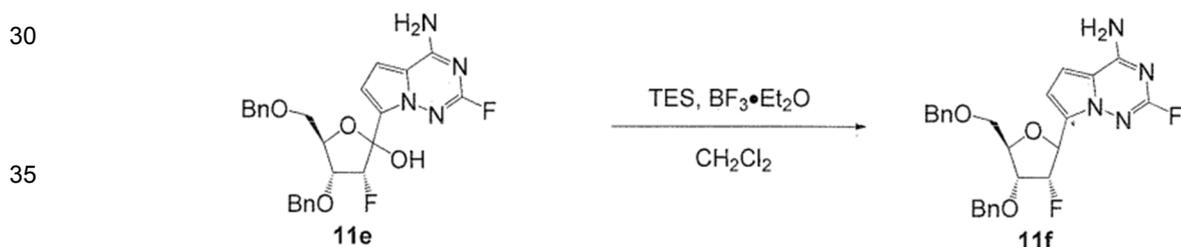
Intermedio 11e - (3R,4R,5R)-2-(4-amino-2-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-((bencilo)metil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol.

15

20

25

[0236] A una solución de 11c (2,09 g, 9,08 mmol) en THF (30 ml) se añadió 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (STABASE, 1,96 g, 9,08 mmol) en una porción, y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se enfrió luego a -78°C usando un baño de hielo seco con metanol. Se añadió *n*BuLi (2,5 M en hexanos, 10,9 ml, 27,2 mmol) de manera que se mantenga una temperatura interna de -65°C . Luego se añadió una solución de intermedio 11d (preparada de acuerdo con el documento WO2012012776, 2,5 g, 7,5 mmol) en THF (25 ml) a la mezcla de reacción durante 1 minuto. Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con agua seguido de salmuera. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el crudo 11e como una mezcla de isómeros, que se usó como tal para la siguiente etapa. LC/MS: $t_{\text{R}} = 1,32$ y $1,40$ min, MS $m/z = 483,15$ [M+H]⁺; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min ACN de 2% a 1,8 ml/min.



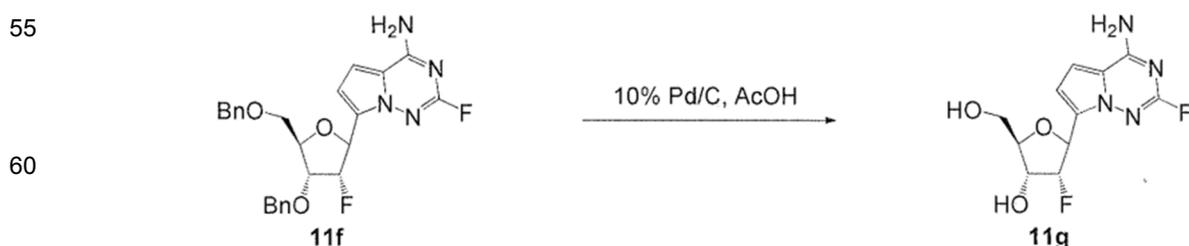
40

Intermedio 11f - 7-((2S,3S,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-il)-2-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina.

45

50

[0237] Intermedio 11e (1,99 g, 3,72 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (80 ml) y TES (4,75 ml, 29,7 mmol) se añadió a la mezcla. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,07 ml, 4,09 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con una solución sat. NaHCO_3 (ac) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución sat. NaHCO_3 (ac). Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-60%/Hex) para proporcionar el intermedio 11f (1,12 g, 64%, mezcla 2:1 de anómeros 1'). LC/MS: $t_{\text{R}} = 1,55$ min, MS $m/z = 467,47$ [M+H]⁺; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min ACN de 2% a 1,8 ml/min.

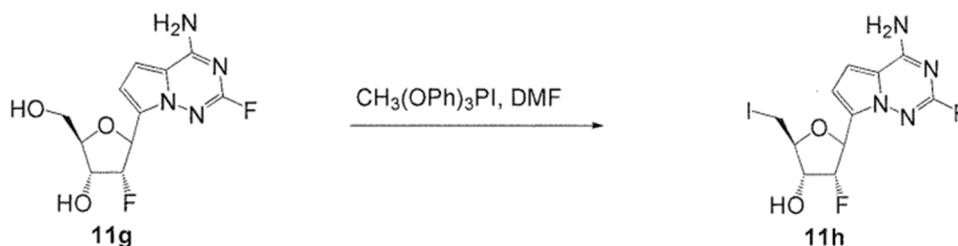


65

Intermedio 11g - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-amino-2-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol

[0238] El compuesto intermedio **11f** (0,82 g, 1,76 mmol) se disolvió en ácido acético (25 ml). El recipiente de reacción se purgó con argón y se añadió Pd/C al 10% (468 mg, 0,439 mmol). El recipiente se evacuó y se llenó con H₂ (g) (3 x). Después de 1 h, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y la torta del filtro se lavó con CH₃OH. El filtrado se concentró a presión reducida y luego se coevaporó con acetato de etilo seguido de hexanos para proporcionar el intermedio **11g** (503 mg, 98%, mezcla 2:1 de anómeros 1').

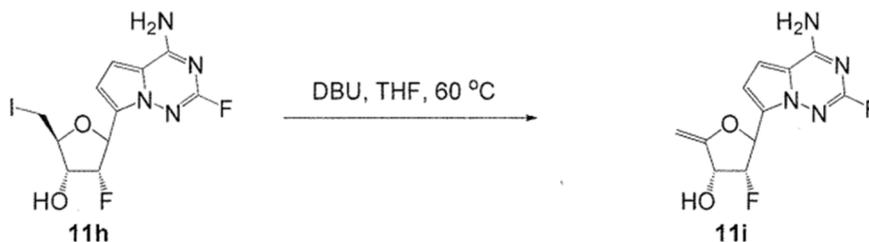
LC/MS: t_R = 0,81 min, MS m/z = 286,97 [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min ACN de 2% a 1,8 ml/min.



Intermedio 11h - (2S,3R,4R,5S)-5-(4-amino-2-fluoropirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(yodometil)tetrahidrofuran-3-ol.

[0239] A un matraz purgado de argón se añadió una solución de **11g** (283 mg, 0,989 mmol) en DMF (10 ml) seguido de una solución de yoduro de yoduro trifenoxifosfonio de metilo (0,536 g, 1,19 mmol) en 4 ml DMF. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante 10 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la reacción se detuvo con una solución sat. Na₂S₂O₃ (ac). El material bruto se repartió entre EtOAc y LiCl (ac) al 5%. Los orgánicos se separaron y se lavaron con salmuera. Los orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se recogió en ACN y se purificó por HPLC sin modificador de ácido para proporcionar el intermedio **11h** (201 mg, 52%, mezcla 2:1 de anómeros 1') como un sólido blanco.

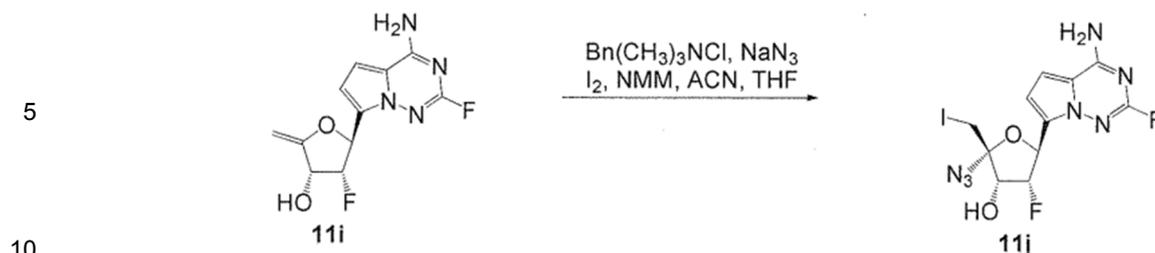
LC/MS: t_R = 1,08 min, MS m/z = 397,12 [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min de 2% de ACN a 1,8 ml/min.



Intermedio 11i - (3R,4R,5S)-5-(4-amino-2-fluoropirroló[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-metilenetetrahidrofuran-3-ol.

[0240] A una solución de **11h** (356 mg, 0,899 mmol) en THF (8 ml) se añadió DBU (0,403 ml, 2,70 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60°C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40-100% de AcOEt/Hex) para proporcionar el intermedio **11i** (201 mg, 83%, mezcla 2:1 de anómeros 1') como un sólido blanco.

LC/MS: t_R = 1,04 min, MS m/z = 269,14 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min ACN de 2% a 1,8 ml/min.



Intermedio 11j – (2S,3R,4R,5S)-5-(4-amino-2-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-4-fluoro-2-(yodometil)tetrahidrofuran-3-ol

15 **[0241]** Se disolvieron cloruro de benciltrimetilamonio (292 mg, 1,57 mmol) y azida sódica (102 mg, 1,57 mmol) en ACN (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se añadió a una solución de **11i** (0,201 g, 0,749 mmol) en THF (4 ml). Se añadió NMM (0,412 ml, 3,75 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de yodo (0,342 g, 1,35 mmol) en THF (4 ml). Después de 15 minutos, se añadió N-acetil

20 una luz amarilla. La mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20-100% de AcOEt/Hex) para proporcionar el intermedio **11j** (183 mg, 56%) como un único isómero. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,44 (d, $J = 28,6$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 23,8, 2,5$ Hz, 1H), 5,36 (ddd, $J = 54,9, 5,0, 2,6$ Hz, 1H), 4,60 (ddd, $J = 21,5, 6,9, 5,0$ Hz, 1H), 3,63 (ABq, $\Delta\delta = 0,09$ ppm, $J = 8$ Hz, 2H).

25 ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -71,74 (s), -194,57 (ddd, $J = 54,9, 24,0, 21,7$ Hz)

LC/MS: $t_R = 1,71$ min, MS $m/z = 437,93$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.

30

Intermedio 11k – Isobutirato de (2S,3R,4S,5S)-5-(4-amino-2-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-4-fluoro-2-(yodometilo)tetrahidrofuran-3-ilo.

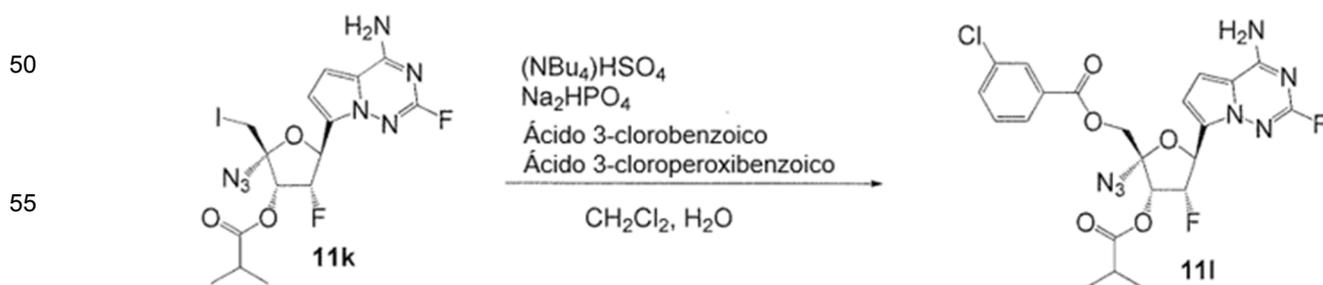
35 **[0242]** A una solución de **11j** (0,183 g, 0,419 mmol) en THF (10 ml) se añadió anhídrido isobutírico (0,083 ml, 0,502 mmol), TEA (0,118 ml, 0,837 mmol), y DMAP (10 mg, 0,084 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, y la reacción se inactivó con CH_3OH . La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 - 50% de EtOAc/Hex) para proporcionar el intermedio **11k** (0,198 g, 93%) como un sólido blanco.

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,48 (d, $J = 30,7$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 5,77 - 5,47 (m, 3H), 3,69 (ABq, $\Delta\delta = 0,05$ ppm, $J = 12$ Hz, 2H), 2,70 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,24 - 1,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) δ -71,58(s), -194,89 (ddd, $J = 55,0, 24,3, 16,8$ Hz).

LC/MS: $t_R = 1,56$ min, MS $m/z = 508,13$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.

45



Intermedio 11l – 3-clorobenzoato de ((2R,3R,4S,5S)-5-(4-amino-2-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-4-fluoro-3-(isobutiriloxi)tetrahidrofuran-2-il)metilo.

65 **[0243]** Intermedio **11k** (0,153 g, 0,302 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y H_2O (6 ml). Fosfato de potasio dibásico

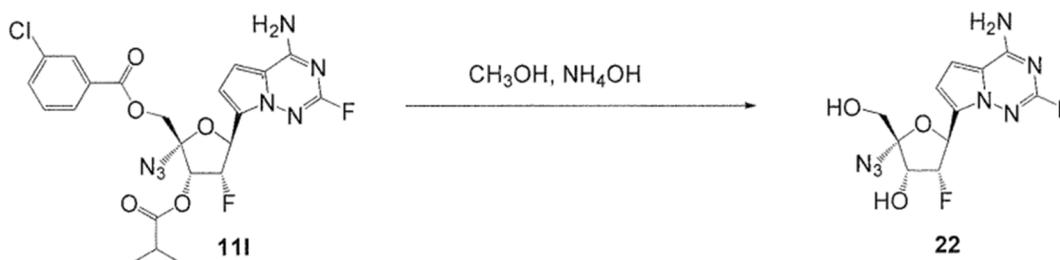
(0,138 g, 0,603 mmol), bisulfato de tetrabutilamonio (0,210 g, 0,618 mmol) y ácido 3-clorobenzoico (0,097 g, 0,618 mmol) fueron agregados secuencialmente. La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se añadió MCPBA (0,203 g, 0,905 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución sat $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (ac), y se concentró bajo presión reducida. El residuo acuoso

bruto se diluyó con ACN y se purificó por HPLC preparativa sin modificador de ácido para proporcionar el intermedio 11i (20 mg, 13%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (d, $J = 26,4$ Hz, 2H), 7,96 - 7,81 (m, 2H), 7,81 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,73 (s, 3H), 4,60 (ABq, $\Delta\delta = 0,08$ ppm, $J = 12$ Hz, 2H), 2,66 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,20 - 1,01 (m, 6H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) $\delta = -71,45$ (s), $-193,41$ (ddd, $J = 54,4, 25,4, 21,2$ Hz.).

LC/MS: $t_R = 2,22$ min, MS $m/z = 536,17$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.

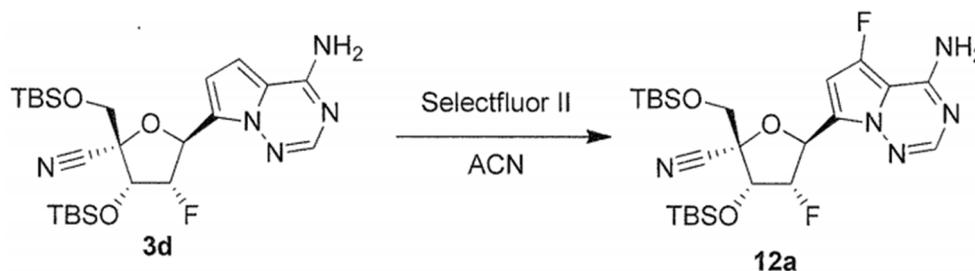


Ejemplo 22 - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-amino-2-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol

[0244] A una solución de intermedio 11i (22 mg, 0,041 mmol) en CH_3OH (1 ml) se añadió HCl conc. NH_4OH (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo se diluyó con un mínimo de H_2O y se purificó por HPLC preparativa sin modificador para proporcionar el ejemplo 22 (10 mg, 77%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (d, $J = 30,9$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,61 (dd, $J = 23,8, 2,1$ Hz, 1H), 5,44 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,18 (ddd, $J = 55,3, 5,1, 2,2$ Hz, 1H), 4,44 (ddd, $J = 23,7, 7,5, 5,0$ Hz, 1H), 3,59 (ddd, $J = 48,5, 12,0, 6,1$ Hz, 2H).

^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) $\delta = -71,18$ (s), $-193,48$ (dt, $J = 55,3, 23,8$ Hz).

LC/MS: $t_R = 1,13$ min, MS $m/z = 327,86$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.



Intermedio 12a - (2R,3R,4S,5S)-5-(4-amino-5-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-fluorotetrahidrofuran-2-carbonitrilo

[0245] A una solución del Intermedio 3d (57 mg, 0,109 mmol) en ACN (3 ml), se añadió Selectfluor II en una porción (52 mg, 0,164 mmol). Después de 1,5 h, la reacción se detuvo mediante la adición de NaHCO_3 saturado (ac). Se añadió acetato de etilo (4 ml) y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 5 minutos. La reacción se diluyó adicionalmente con EtOAc y NaHCO_3 saturado (ac). Las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo con agua y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El agente de secado se eliminó por filtración al vacío y el filtrado se concentró a presión reducida. El intermedio 12a (11 mg, 18,7%) se aisló del material bruto concentrado por cromatografía en columna de gel de sílice usando la siguiente rampa de disolvente: EtOAc al 0% en hexanos hasta 70% de EtOAc en hexanos, rápidamente a EtOAc al 100% una vez que el material de partida se eluye de la columna. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,65 (dd, $J = 24,8, 2,4$ Hz, 1H), 5,38 (dq, $J = 54,4, 2$ Hz, 1H), 4,88 (dd, $J = 19,2, 4,4$ Hz, 1H), 3,96 (ABq, $\Delta\delta$ AB = 0,141 ppm, $J = 11$ Hz, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,21 (s, 6H), 0,07 (s, 3H), $-0,02$ (s, 3H).

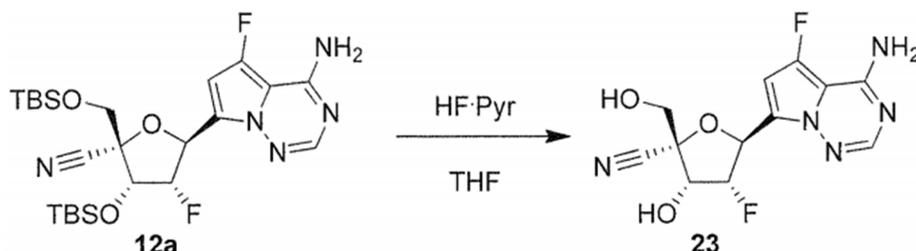
^{19}F RMN (376 MHz, CD_3) δ -161,795 (s), -194,806 (ddd, J = 54,5, 19,2, 18,8 Hz).

LC/MS: R T = 2,06 min, MS m/z = 540,64 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min 2-100% ACN, 2,4 min-2,8 min 100% ACN, 2,8 min-2,85 min 100%-2% ACN, 2,85 min-3 min 2% ACN.

5

10

15



Ejemplo 23 - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-amino-5-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

20

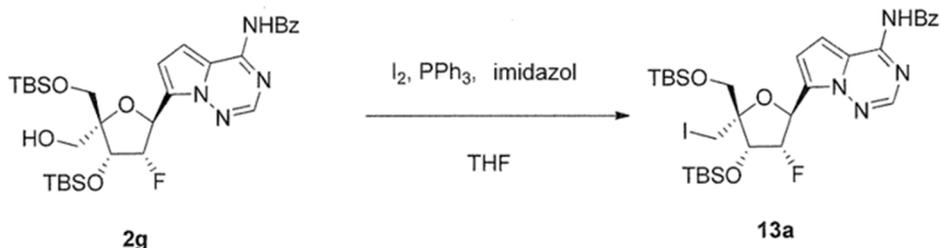
20

20

20

20

20



40

45

50

Intermedio 13a - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-fluoro-5-(yodometilo))tetrahidrofuran-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

55

55

55

55

55

55

55

55

55

55

55

55

55

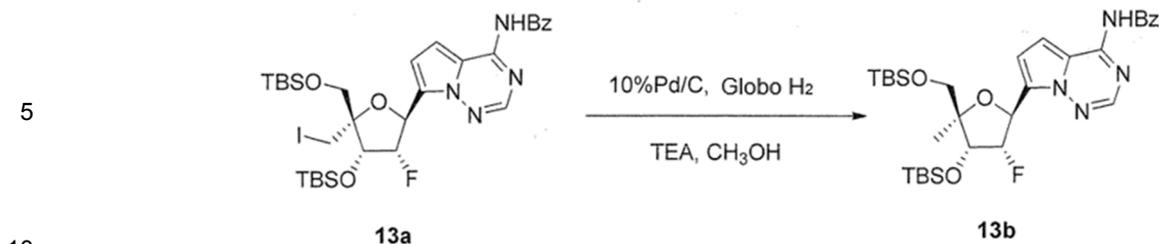
55

55

55

55

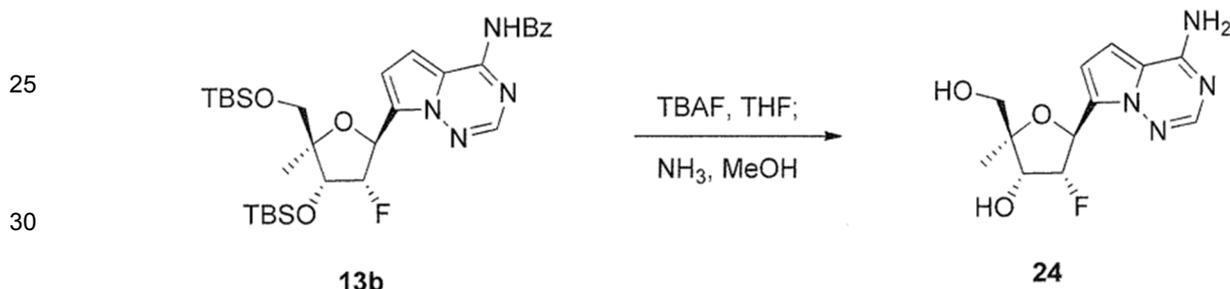
55



Intermedio 13b - N-(7-((2S,3S,4R,5R)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(((tercbutildimetilsilil)oxi)metil)-3-fluoro-5-metiltetrahidrofurano-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)benzamida.

15 **[0248]** El producto intermedio **13a** (200 mg, 0,243 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron Pd/C al 10% (100 mg, 0,094 mmol) y TEA (0,035 ml, 0,243 mmol). Después, la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de H₂ (globo) a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 a 40% de EtOAc en hexanos) para dar el intermedio **13b** (145 mg, 72%) como un sólido blanco con 75% de pureza.

20 MS *m/z* = 616 [M+H]. Sistema MS: Thermo LCQ Fleet



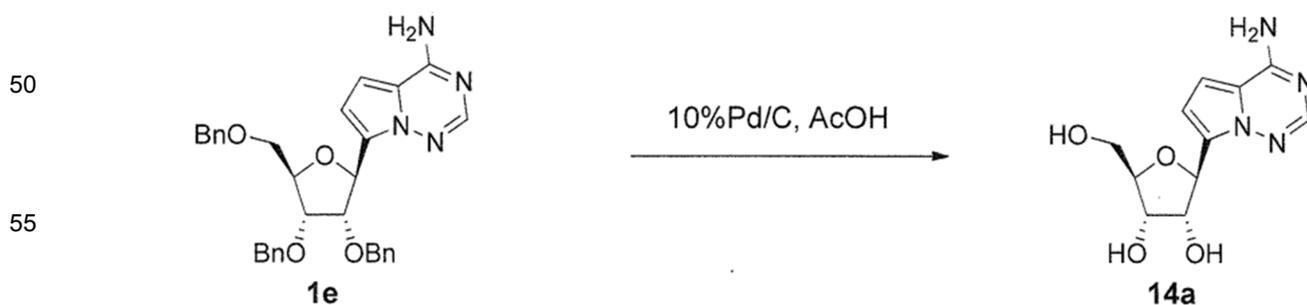
35 **Ejemplo 24 - (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-2-metiltetrahidrofur-3-ol.**

40 **[0249]** El intermedio **13b** (145 mg, 75% de pureza, 0,177 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se añadió TBAF (1M en THF, 0,53 ml, 0,531 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadió amoníaco metanólico (7 N, 10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 24 h y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo al 0 a 35% en agua en 20 minutos) para proporcionar el Ejemplo 24 (30 mg, 60%) como un sólido blanco.

45 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,78 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,53 (dd, *J* = 21,5, 4,0 Hz, 1H), 5,25 (ddd, *J* = 55,5, 5,3, 4,1 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 17,2, 5,2 Hz, 1H), 3,65 - 3,43 (m, 2H), 1,27 (s, 3H)

¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -197,08 (ddd, *J* = 55,4, 21,5, 17,1 Hz)

MS *m/z* = 282 [M+H]. Sistema MS: Thermo LCQ Fleet.



60 **Intermedio 14a - (2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3,4-diol.**

65 **[0250]** El compuesto intermedio **1e** (2,64 g, 4,91 mmol) se disolvió en ácido acético (50 ml). El matraz se purgó con argón y se añadió Pd/C al 10% (1,05 g, 0,982 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó con H₂ (g) tres veces. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ (g). Después de 1 h, el matraz se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite con lavados de CH₃OH. El filtrado se concentró a presión

reducida y luego se coevaporó con EtOAc seguido de hexanos. El residuo se colocó a alto vacío para proporcionar el intermedio **14a** (1,31 g, 99%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 6,82 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,06-4,56 (m, 3H), 4,21 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,77 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 3,48 (ddd, J = 38,9, 11,8, 4,4 Hz, 2H).

LC/MS: t_R = 0,47 min, MS m/z = 267,13 [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.

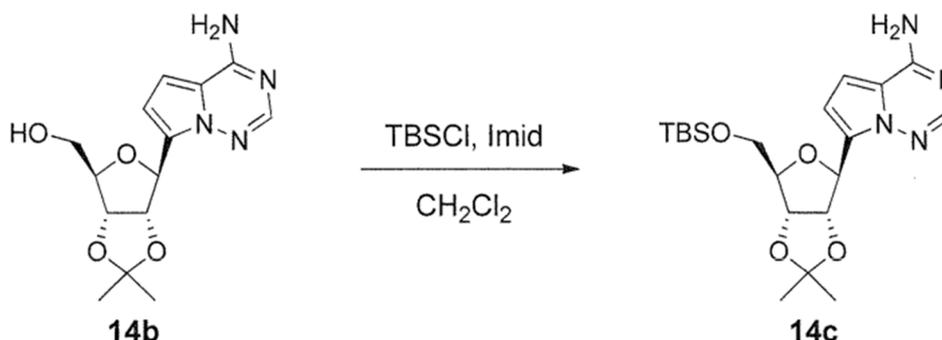


Intermedio 14b - ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol.

[0251] El producto intermedio **14a** (3,13 g, 11,7 mmol) se disolvió en acetona (80 ml) y el TsOH (6,00 g, 31,5 mmol) se añadió. Se añadió lentamente ortoformiato de trietilo (6,0 ml, 36,1 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH = 8. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo crudo se repartió entre EtOAc y salmuera. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (60-100% de EtOAc/Hex - 20% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el intermedio **14b** (2,55 g, 71%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 6,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 6,6, 4,9 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 6,7, 3,7 Hz, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 1H), 3,46 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

LC/MS: t_R = 0,87 min, MS m/z = 307,21 [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min ACN de 2% a 1,8 ml/min.

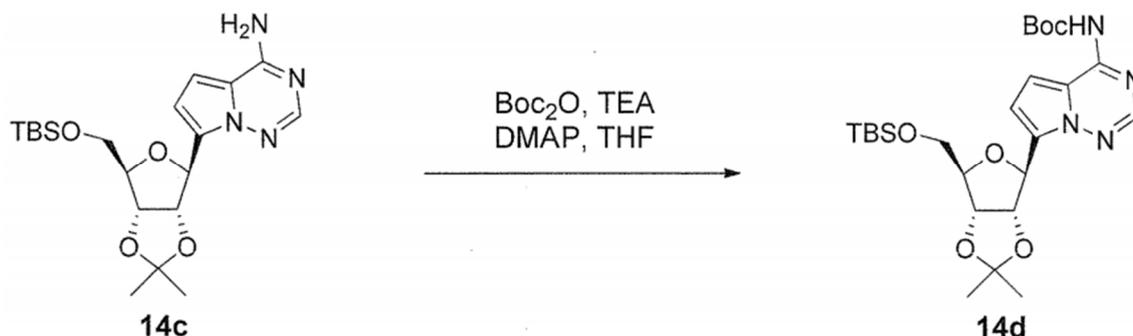


Intermedio 14c - 7-((3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina.

[0252] El compuesto intermedio **14b** (2,55 g, 8,32 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió imidazol (1,70 g, 24,9 mmol) seguido de TBSCl (1,88 g, 12,5 mmol). Después de 16 h, la reacción se detuvo con metanol. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo bruto se repartió entre agua y EtOAc. Los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50-100% de AcOEt/Hex) para proporcionar el intermedio **14c** (2,60 g, 74%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,82 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,00 (dd, $J = 6,5, 4,5$ Hz, 1H), 4,71 (dd, $J = 6,5, 3,7$ Hz, 1H), 3,97 (td, $J = 5,1, 3,6$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

LC/MS: $t_R = 1,91$ min, MS $m/z = 421,60$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.

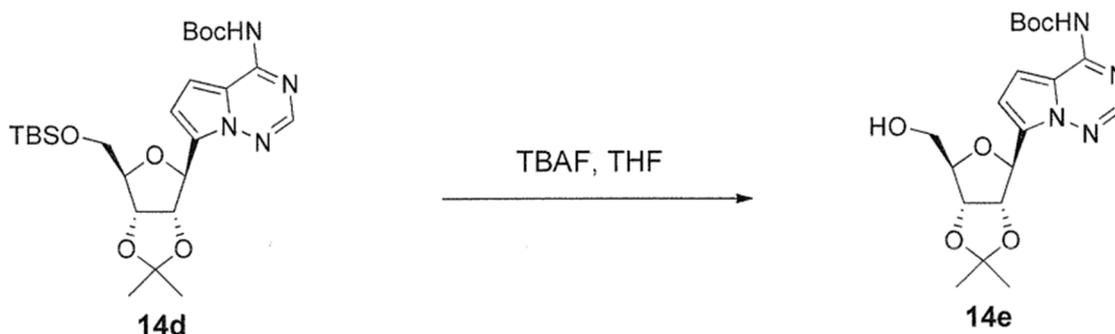


Intermedio 14d - terc-butilo (7-((3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato.

[0253] El intermedio **14c** (2,59 g, 6,16 mmol) se disolvió en THF (60 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Luego se agregaron BoC_2O (2,69 g, 12,3 mmol) y DMAP (0,3 g, 2,46 mmol). Se añadió lentamente TEA (2,56 ml, 18,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió MeOH (10 ml) seguido de NH_4OH (ac) conc. (50 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo bruto se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de EtOAc/Hex) para proporcionar el intermedio **14d** (2,82 g, 88%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 5,33 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,02 (dd, $J = 6,5, 4,3$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 6,5, 3,6$ Hz, 1H), 4,01 (q, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,32 (d, $J = 22,7$ Hz, 6H), 0,82 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

LC/MS: $t_R = 1,89$ min, MS $m/z = 521,27$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.



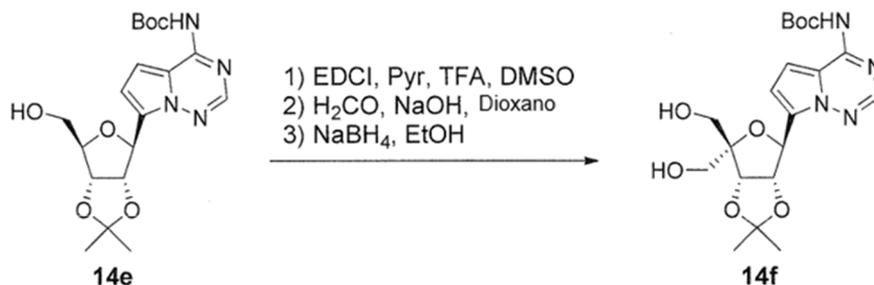
Intermedio 14e - terc-butilo (7-((3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato.

[0254] El compuesto intermedio **14d** (2,8 g, 5,4 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y se añadió TBAF (1,0 M en THF, 5,92 ml, 5,92 mmol). Después de 30 minutos, se añadió TBAF adicional (1,0 M en THF, 5,92 ml, 5,92 mmol). Después de otros 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 - 100% de AcOEt/Hex) para proporcionar el intermedio **14e** (2,19 g, 86%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,29 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 5,03 (dd, $J = 6,6, 4,7$ Hz, 1H), 4,85 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 6,6, 3,6$ Hz, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 1H), 3,46 (t, $J = 5,6$

Hz, 2H), 1,50 (s, 12H), 1,29 (s, 3H).

LC/MS: $t_R = 1,52$ min, MS $m/z = 407,05$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.



Intermedio 14f - terc-butilo (7-((3aS, 4S, 6aS)-6,6-bis(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato.

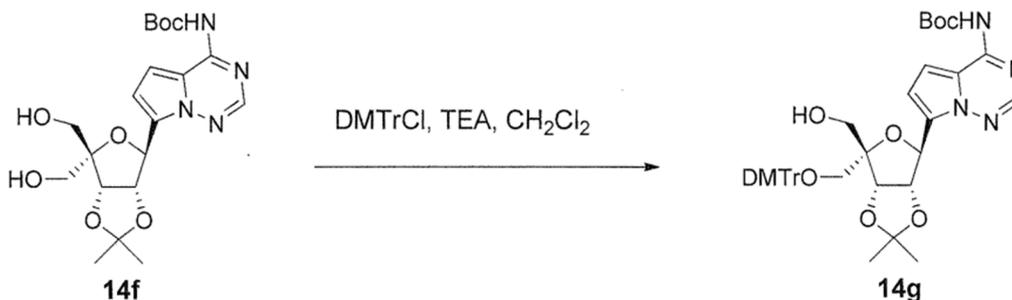
[0255] El intermedio **14e** (1,78 g, 4,38 mmol) se disolvió en DMSO (20 ml) y tolueno (15 ml). Se añadieron piridina (0,35 ml, 4,38 mmol) y EDCI (1,26 g, 6,56 mmol) seguido de TFA (0,178 ml, 2,39 mmol). Después de 90 minutos, se agregaron piridina adicional (0,35 ml, 4,38 mmol) y EDCI (1,26 g, 6,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales. La reacción se inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El crudo se puso a alto vacío durante 15 minutos y luego se usó como está para el siguiente paso.

[0256] El residuo bruto se disolvió en dioxano (15 ml) y formaldehído (37% en agua, 5,0 ml, 37,2 mmol) y NaOH₂N (5,34 ml, 10,7 mmol) se añadieron secuencialmente. Después de 10 minutos, la reacción se detuvo con AcOH y la mezcla resultante se repartió entre NaHCO₃ (ac) sat. y CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El crudo se colocó a alto vacío durante 15 minutos y luego se llevó directamente a la siguiente reacción.

[0257] El residuo bruto se disolvió en EtOH (50 ml) y NaBH₄ (0,324 g, 8,76 mmol) se añadió en pequeñas porciones. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con AcOH y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se repartió entre EtOAc y se saturó. NaHCO₃ (ac). La capa orgánica se dividió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50-100% de AcOEt/Hex) para proporcionar el intermedio **14f** (1,91 g, 68%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,06 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,79-4,74 (m, 2H), 4,45 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,73 - 3,46 (m, 3H), 3,40 - 3,30 (m, 1H), 1,50 (s, 12H), 1,27 (s, 3H).

LC/MS: $t_R = 1,45$ min, MS $m/z = 437,09$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.

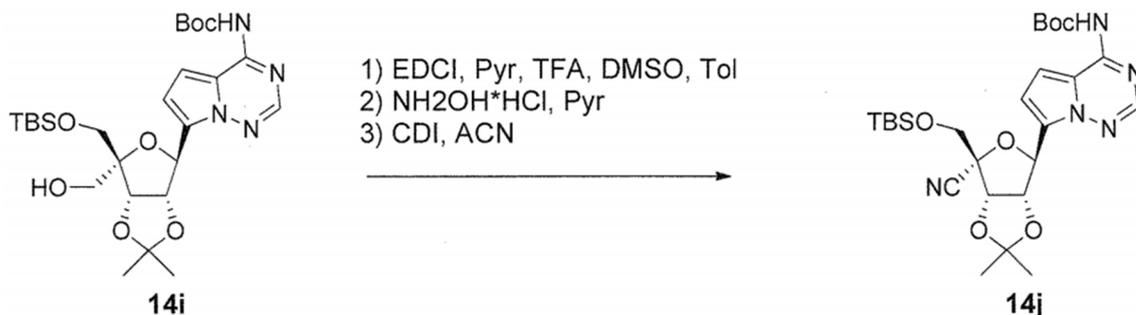


Intermedio 14g - terc-butilo (7-((3aS, 4S, 6S, 6aS)-6-((bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)metil)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato.

[0258] Intermedio **14f** (1,15 g, 2,63 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml) y TEA (0,73 ml, 5,27 mmol) fue añadido. La solución resultante se enfrió a 0°C y se añadió DMTrCl (1,35 g, 3,95 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,37 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 6,2, 4,8$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,51 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,49 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 1,49 (s, 12H), 1,28 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), -0,01 (s, 3H), -0,02 (s, 3H).

LC/MS: $t_R = 1,88$ min, MS $m/z = 551,25$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,0 min 2-100% de ACN, 1,0 min-2,80 min 100% de ACN, 2,8 min-2,85 min 100%-2% de ACN, 2,85 min-3,0 min 2% de ACN a 1,8 ml/min.



Intermedio 14j - terc-butilo (7-((3aS, 4S, 6R, 6aS)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato.

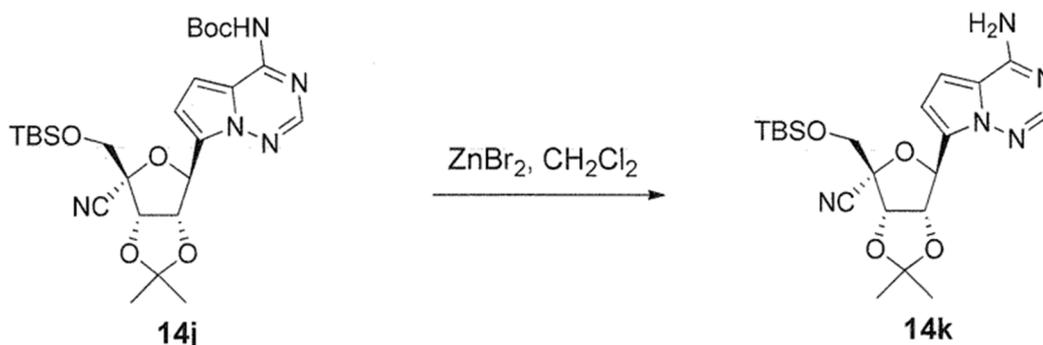
[0261] Intermedio **14i** (0,838 g, 1,52 mmol) se disolvió en DMSO (5 ml) y tolueno (3 ml). Se añadieron piridina (0,14 ml, 1,67 mmol) y EDCI (0,438 g, 2,28 mmol) seguido de TFA (0,057 ml, 0,761 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron piridina adicional (0,14 ml, 1,67 mmol) y EDCI (0,438 g, 2,28 mmol). Después de 1 h, se añadieron piridina adicional (0,14 ml, 1,67 mmol) y EDCI (0,438 g, 2,28 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con $\frac{1}{2}$ sat. NaHCO₃ (ac) y se dividió entre EtOAc y $\frac{1}{2}$ sat. NaHCO₃ (ac). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ se concentró a alto vacío durante 1 h para proporcionar un residuo que se utilizó directamente en el siguiente paso.

[0262] El residuo se disolvió en piridina (8 ml) y clorhidrato de hidroxilamina (0,159 g, 2,28 mmol) se añadió en una porción. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se colocó a alto vacío durante 30 minutos y se usó tal como está para el tercer paso.

[0263] El residuo bruto se disolvió en ACN (8 ml). Se añadió CDI (0,37 g, 2,28 mmol) en una porción. Después de 45 minutos, se añadió CDI adicional (0,37 g, 2,28 mmol). Después de 1 h, la reacción se detuvo con $\frac{1}{2}$ sat. NaHCO₃ (ac). El crudo se repartió entre EtOAc y $\frac{1}{2}$ sat. NaHCO₃ (ac). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% de EtOAc/Hex) para proporcionar el intermedio **14j** (0,72 g, 87%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 6,6, 3,7$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

LC/MS: $t_R = 2,50$ min, MS $m/z = 546,15$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.



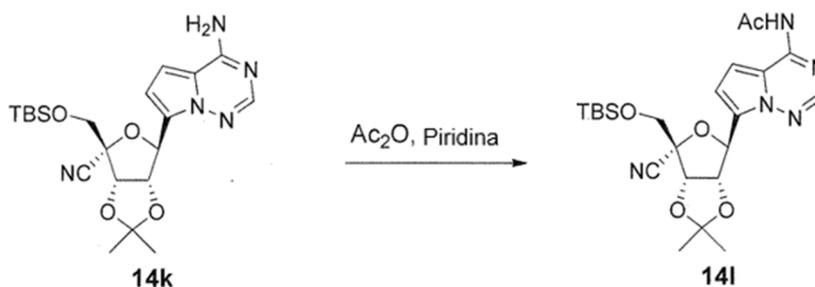
Intermedio 14k - (3aS, 4R, 6S, 6aS)-6-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(((terc-

butildimetilsililo)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonitrilo.

[0264] Intermedio **14j** (0,688 g, 1,26 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml). Se añadió bromuro de zinc (0,567 g, 2,52 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se añadió a un cartucho de carga de sílice y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 - 100% de EtOAc/Hex) para proporcionar el intermedio **14k** (0,56 g, 99%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 6,85 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 6,6, 3,8 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), -0,13 (s, 6H).

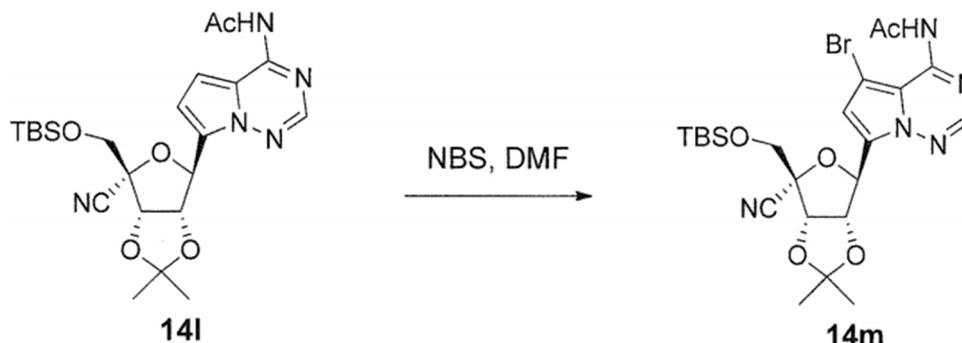
LC/MS: t_R = 2,27 min, MS *m/z* = 446,68 [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.

**Intermedio 14l - N-(7-((3aS, 4S, 6R, 6aS)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)acetamida.**

[0265] El compuesto intermedio **14k** (0,20 g, 0,449 mmol) se disolvió en piridina (2 ml), luego se añadió anhídrido acético (0,21 ml, 2,24 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de EtOAc/Hex) para proporcionar el intermedio **14l** (0,185 g, 85%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 6,6, 3,6 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,01 (s, 3H).

LC/MS: t_R = 1,14 min, MS *m/z* = 488,38 [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min ACN de 2% a 1,8 ml/min.

**Intermedio 14m - N-(5-bromo-7-((3aS, 4S, 6R, 6aS)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)acetamida.**

[0266] El compuesto intermedio **14l** (80 mg, 0,164 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió NBS (29 mg, 0,164 mmol) en una porción. Después de 45 minutos, la reacción se diluyó con metanol. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 - 50% de EtOAc/Hex) para proporcionar el intermedio **14m** (50 mg, 54%) como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,65 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 6,6, 3,2 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,02 (s,

3H), 0,00 (s, 3H).

LC/MS: $t_R = 1,79$ min, MS $m/z = 566,40$ [M+1]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% de ACN, 1,4 min-1,80 min 100% de ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% de ACN, 1,85 min-2 min ACN de 2% a 1,8 ml/min.

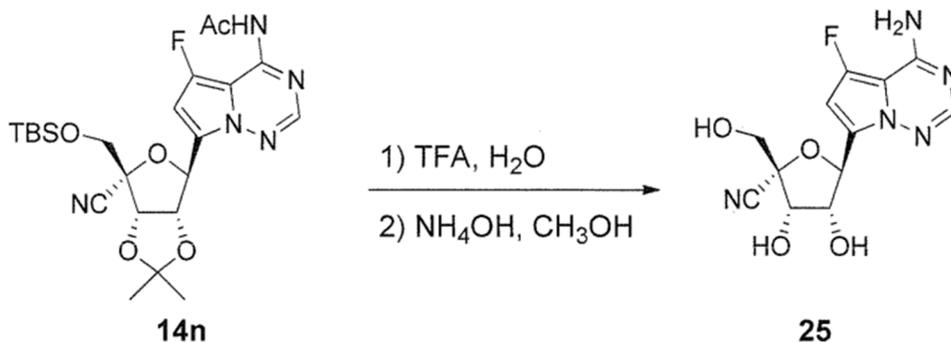


Intermedio 14n - N-(7-((3aS, 4S, 6R, 6aS)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-5-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)acetamida.

[0267] El compuesto intermedio **14m** (50 mg, 0,088 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y la solución se enfrió a -78°C . Se añadió nBuLi (2,5M en hexanos, 0,071 ml, 0,18 mmol). Después de 5 min, se añadió N- fluorobencenosulfonimida (NFSI, 33,4 mg, 0,106 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La reacción se detuvo entonces con AcOH. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el intermedio **14n** (10 mg, 22%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,13 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,65 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,23 (dd, $J = 6,7, 3,6$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). ^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -156,43(s).

LC/MS: $t_R = 1,65$ min, MS $m/z = 506,18$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min ACN 2-100%, 2,4 min-2,80 min ACN 100%, 2,8 min-2,85 min ACN 100%-2%, 2,85 min-3,0 min ACN 2% a 1,8 ml/min.



Ejemplo 25-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-5-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo.

[0268] El compuesto intermedio **14n** (11 mg, 0,022 mmol) se recogió en una solución de TFA al 50% en agua a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con sólido Na_2CO_3 para lograr un pH = 8. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían el ejemplo **25** se combinaron y se apartaron, y las fracciones que contenían el Acilo N6 se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo intermedio N6-acilo se recogió en HCl conc. $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{ac})}$ (1 ml) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó por HPLC. Las fracciones que contenían el ejemplo **25** se combinaron con las fracciones apartadas previamente que contenían el ejemplo **25** para proporcionar el ejemplo **25** (4 mg, 58%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_6) δ 7,71 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,44 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,48 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,36 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,83 ((ABq, $\Delta\delta = 0,05\text{ppm}$, $J = 12$ Hz, 2H).

^{19}F RMN (376 MHz, Metanol- d_4) δ -161,81(s).

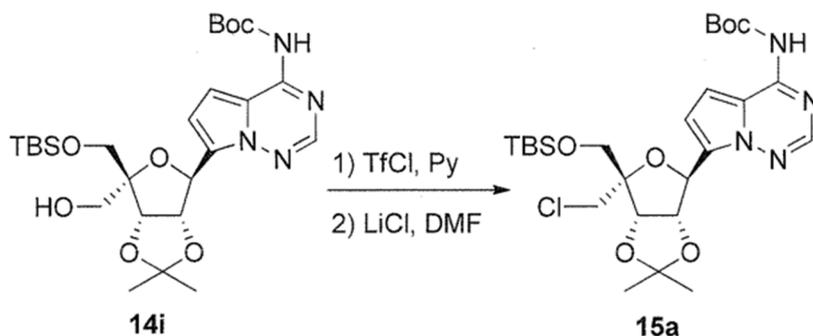
LC/MS: $t_R = 0,47$ min, MS $m/z = 310,13$ [M+H]; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ

Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, agua con 0,1% de ácido fórmico; Gradiente: 0 min-1,4 min 2-100% ACN, 1,4 min-1,80 min 100% ACN, 1,8 min-1,85 min 100%-2% ACN, 1,85 min-2 min ACN al 2% a 1,8 ml/min.

5

10

15



20

Intermedio 15a - terc-butilo (7-((3aS, 4S, 6R, 6aS)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-(clorometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)carbamato.

25

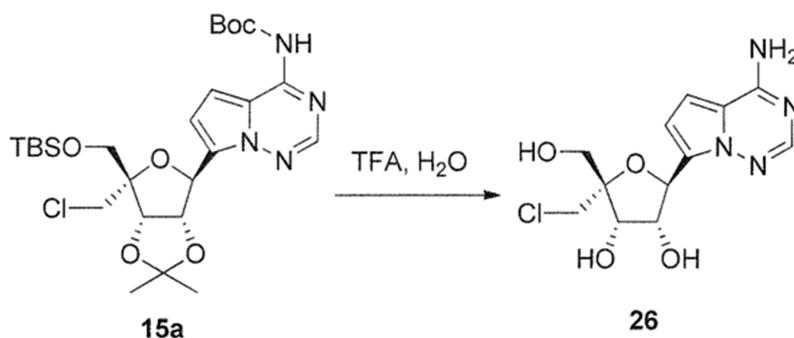
30

[0269] El compuesto intermedio **14i** (100 mg, 0,18 mmol) se disolvió en piridina anhidra (5 ml). Se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (23 μ l, 0,22 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo adicional (100 μ l). Después de 30 minutos adicionales, se añadió más cloruro de trifluorometanosulfonilo (100 μ l) y la reacción se agitó durante 30 minutos, momento en el que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en DMF anhidro (5 ml) y luego se añadió cloruro de litio (153 mg, 3,6 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-20% en hexanos) para proporcionar el intermedio **15a**. MS m/z = 569,0 [M+H]. Sistema MS: Thermo LCQ Advantage

35

40

45



50

Ejemplo 26 - (2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-(clorometil)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol.

55

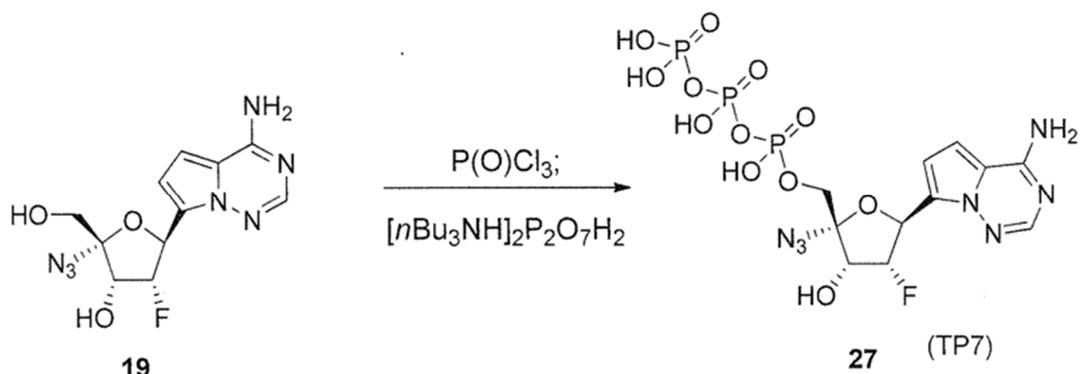
60

65

[0270] Intermedio **15a** se disolvió en una solución de TFA y agua (1:1, 5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró luego a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio y acetonitrilo y se purificó con HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo **26** (19 mg, 34%) como un polvo blanco.
 ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,61 (s, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 2H), 5,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 4,28 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,72 - 3,57 (m, 2H).
 MS m/z = 315,3 [M+H]. Sistema MS: Thermo LCQ Advantage

5

10



15 **Ejemplo 27 (también TP7) - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.**

[0271] Ejemplo 27 se preparó como la sal de tetra-sodio de una manera similar a la descrita por ejemplo TP4 empezando por ejemplo 19.

20 ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,76 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 25,2$ Hz, 1H), 5,24 (dd, $J = 55,2, 5,2$ Hz, 1H), 4,78 (dd, $J = 26,8, 5,2$ Hz, 1H), 4,08 - 4,18 (m, 2H).

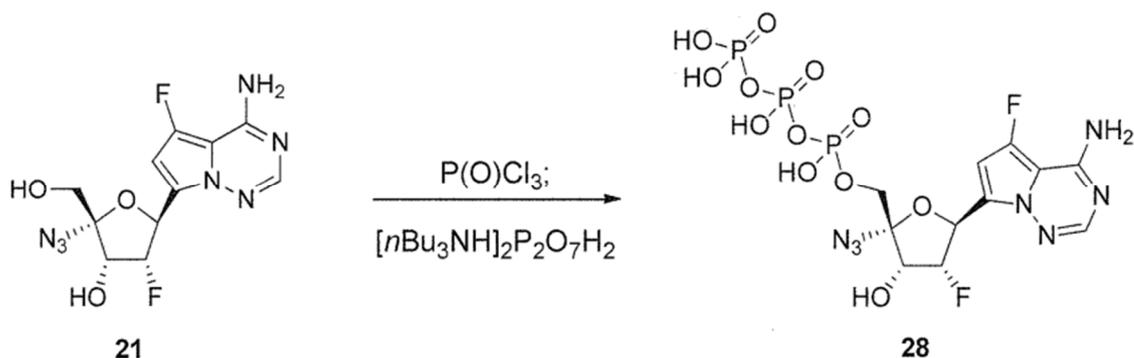
^{19}F RMN (376 MHz, D_2O) δ -193,74 - -194,02 (m).

^{31}P RMN (162 MHz, D_2O) δ -4,60 (d, $J = 53,2$ Hz, 1P), -10,25 (d, $J = 48,4$ Hz, 1P), -20,28 (t, $J = 48,4$ Hz, 1P).

25

30

35



40 **Ejemplo 28 - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-amino-5-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.**

[0272] Ejemplo 28 se preparó como la sal de tetra-sodio de una manera similar a la descrita por ejemplo TP4 empezando por ejemplo 21.

45 ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,64 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,90 (d, $J = 24,4$ Hz, 1H), 5,20 (dd, $J = 54,8, 4,8$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 27,2, 4,8$ Hz, 1H), 4,05 - 4,18 (m, 2H).

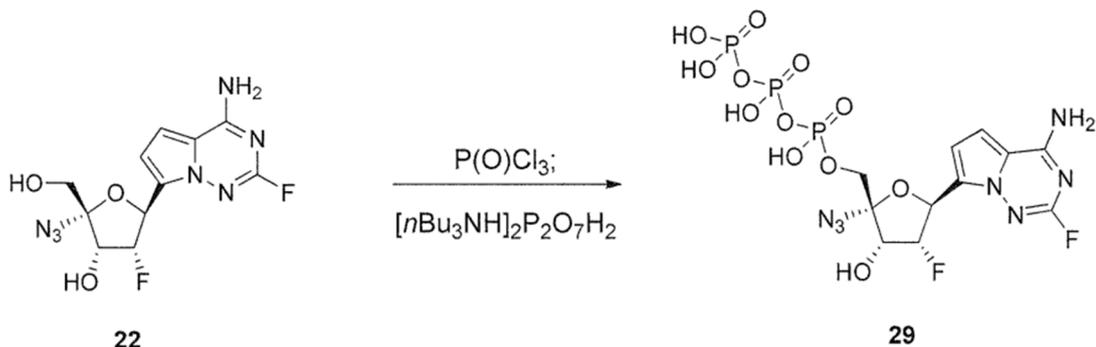
^{19}F RMN (376 MHz, D_2O) δ -161,00(s), -196,39 - -196,69 (m).

^{31}P RMN (162 MHz, D_2O) δ -8,24 (d, $J = 50,4$ Hz), -14,20 (d, $J = 46,0$ Hz), -24,08 (t, $J = 48,4$ Hz). MS $m/z = 567,87$ [M+1]. Sistema MS: Thermo LCQ Advantage

50

55

60



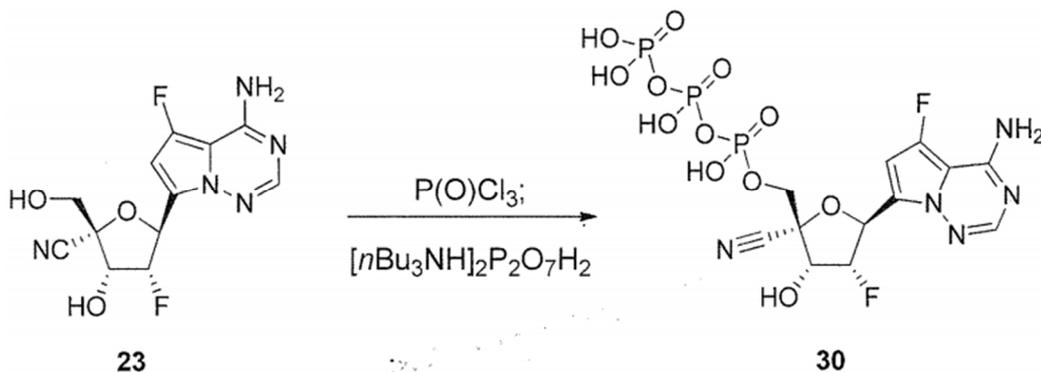
65 **Ejemplo 29 - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-amino-2-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-azido-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.**

[0273] El Ejemplo 29 se preparó como la sal tetrasódica de una manera similar a la descrita, por ejemplo, **TP4**, comenzando con el Ejemplo 22.

^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 6,81 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,81 (d, $J = 24,4$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 54,4, 4,8$ Hz, 1H), 4,70 (dd, $J = 26,8, 4,4$ Hz, 1H), 4,02 - 4,12 (m, 2H).

^{19}F RMN (376 MHz, D_2O) δ -75,95(s), -196,51 - -196,80 (m).

^{31}P RMN (162 MHz, D_2O) δ -8,29 (d, $J = 53,2$ Hz), -14,22 (d, $J = 48,4$ Hz), -24,09 (t, $J = 48,4$ Hz). MS $m/z = 567,59$ [M+1]. Sistema MS: Thermo LCQ Advantage



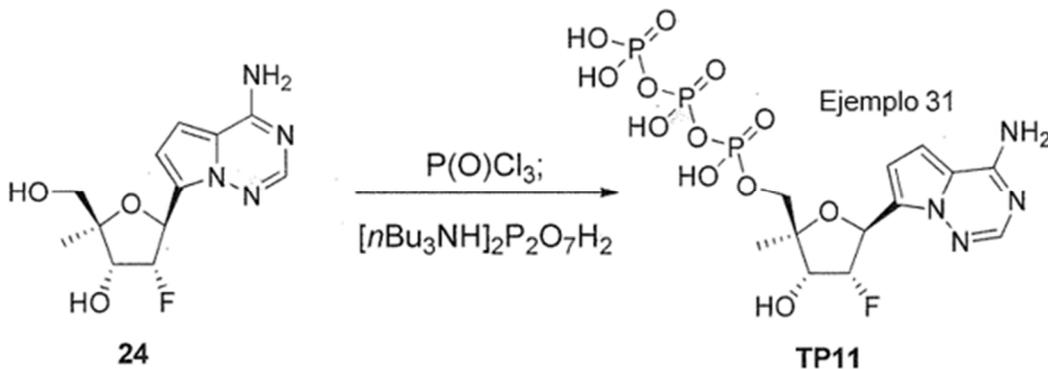
Ejemplo 30 - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-amino-5-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-ciano-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.

[0274] El ejemplo 30 se preparó como la sal tetra-sódica de manera similar a la descrita, por ejemplo, **TP4**, comenzando con el ejemplo 23.

^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,64 (s, 1H), 6,57 (s 1H), 5,87 (d, $J = 24,8$ Hz, 1H), 5,26 (dd, $J = 53,6, 4,0$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 25,2, 4,4$ Hz, 1H), 4,26-4,35 (m, 2H).

^{19}F RMN (376 MHz, D_2O) δ -161,05 (s), -194,92 - -195,19 (m).

^{31}P RMN (162 MHz, D_2O) δ -8,22 (d, $J = 50,8$ Hz), -14,48 (d, $J = 48,4$ Hz), -24,01 (t, $J = 48,4$ Hz). MS $m/z = 551,91$ [M+1]. Sistema MS: Thermo LCQ Advantage



Ejemplo 31 (también TP11) - ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-2-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.

[0275] Ejemplo 31 se preparó como la sal de tetra-sodio de una manera similar a la descrita por ejemplo **TP4** empezando por ejemplo 24

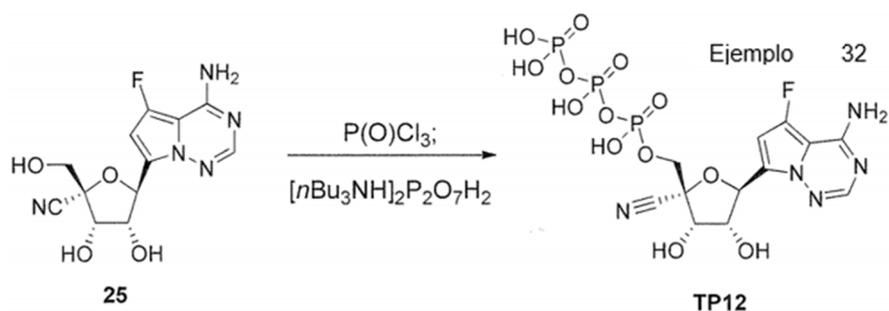
^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,66 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 23,6, 2,4$ Hz, 1H), 5,16 (ddd, $J = 55,2, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 23,2, 5,2$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J = 11,6, 6,0$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 10,8, 4,0$ Hz, 1H), 1,2 (s, 3H).

^{19}F RMN (376 MHz, D_2O) δ -195,74 - -196,01 (m).

^{31}P RMN (162 MHz, D_2O) δ -8,24 (d, $J = 50,4$ Hz), -13,54 (d, $J = 45,6$ Hz), -24,11 (t, $J = 48,0$ Hz).

5

10



Ejemplo 32 (también TP12) - ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-amino-5-fluoropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.

15

[0276] Ejemplo 32 se preparó como la sal de tetra-sodio de una manera similar a la descrita por ejemplo TP4 empezando por ejemplo 25.

^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,59 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,48 (dd, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 11,6, 6,0$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 11,2, 5,2$ Hz, 1H).

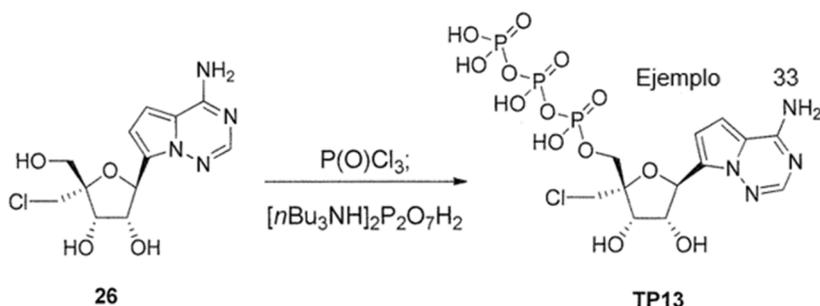
20

^{19}F RMN (376 MHz, D_2O) δ -161,25(s).

^{31}P RMN (162 MHz, D_2O) δ -8,29 (d, $J = 48,4$ Hz), -14,49 (d, $J = 53,2$ Hz), -24,15 (t, $J = 48,4$ Hz). MS $m/z = 549,90$ [M+1]. Sistema MS: Thermo LCQ Advantage

25

30



35

Ejemplo 33 (también TP13) - ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-(clorometilo)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno.

40

[0277] Ejemplo 33 se preparó como la sal de tetra-trietilamina en una manera similar a la descrita por ejemplo TP3 empezando por ejemplo 26.

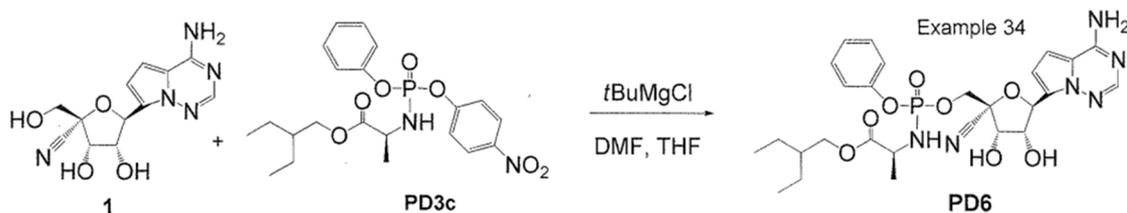
^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,76 (s, 1H), 6,92 (br s, 1H), 6,85 (br s, 1H), 5,32 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,78 (dd, $J = 8, 6,4$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,08 (dd, $J = 10,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,83 - 3,95 (m, 3H), 3,07 (q, $J = 7,6$ Hz, 24 H), 1,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 36 H).

45

^{31}P RMN (162 MHz, D_2O) δ -9,44 (d, $J = 45,6$ Hz), -11,51 (d, $J = 48,8$ Hz), -22,95 (t, $J = 48,4$ Hz). MS $m/z = 555,06$ [M+1]. Sistema MS: Thermo LCQ Advantage

50

55



Ejemplo 34 (también PD6) - (2S)-2-etilbutilo 2-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno)amino)propanoato.

60

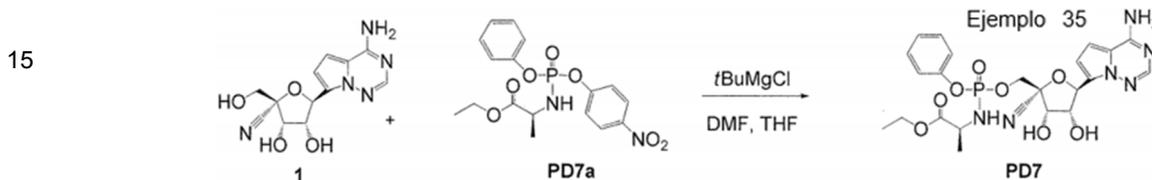
[0278] El Ejemplo 1 (3,8 mg, 0,013 mmol) se disolvió en *N*-metil-2-pirrolidona anhidra (0,2 mL) y se añadió THF (0,1 mL) bajo una atmósfera de argón. Luego se añadió a temperatura ambiente cloruro de *tert*-butil magnesio (1 M en THF, 20 μl , 0,024 mmol) y se precipitaron sólidos blancos. Después de 5 minutos, se añadió una solución de *p*-nitrofenilfosoramidato PD3c (12 mg, 0,026 mmol) en THF (0,1 ml) a la mezcla de reacción en una porción, y la mezcla resultante se calentó a 50°C. Después de 20 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Fenominex Synergi 4u Hidro-RR 80A columna de 150 x 30 mm, 40-100% de gradiente de acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron para proporcionar el ejemplo 34 (2,9 mg, 37%, mezcla diastereomérica 3:2) como un sólido blanco.

65

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (s, 0,3H), 7,78 (s, 0,6H), 7,38 - 7,10 (m, 5H), 6,85 (dd ancho, *J* = 4,7, 2,2 Hz, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 5,54 - 5,46 (m, 1H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,53 - 4,31 (m, 3H), 4,07 - 3,84 (m, 3H), 1,54 - 1,39 (m, 1H), 1,38 - 1,19 (m, 7H), 0,92 - 0,81 (m, 6H) 29H
³¹P RMN (162 MHz, CD₃OD) δ 3,25 (br s).

5 LC/MS: *t_R* = 1,55 min, MS *m/z* = 603,19 [M+H]⁺; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 μl/min.

10 HPLC: *t_R* = 2,98 min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.



Ejemplo 35 (también PD7) - (2S)-etilo 2-((((((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina)-7-il)-2-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato

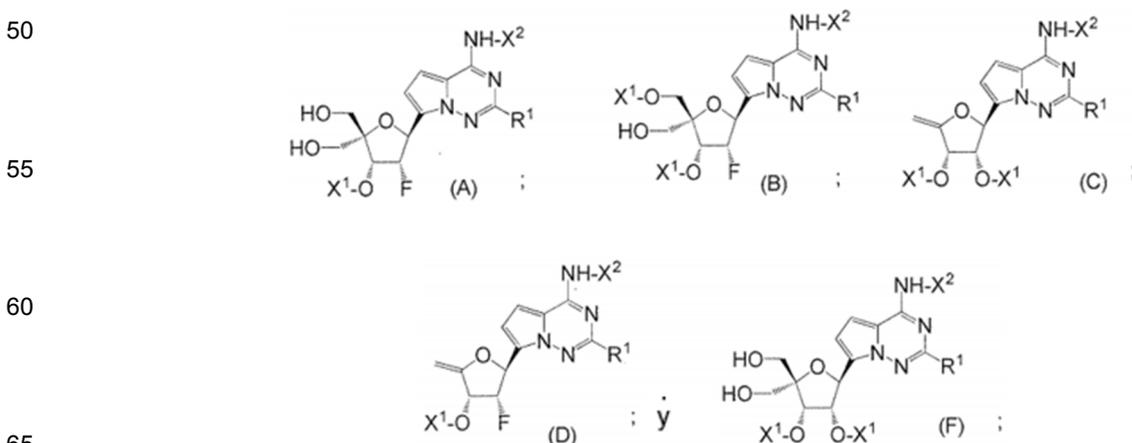
25 **[0279]** El Ejemplo 1 (19 mg, 65,3 μmol) se disolvió en NMP (0,2 ml). Se añadió THF (0,1 ml) seguido de cloruro de terc-butil magnesio (solución 1,0 M en tetrahydrofurano, 0,098 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Después de 5 min, una solución del intermedio **PD7a** (preparado según US20120009147A1, 51,4 mg, 130 μmol) en THF (0,1 ml) se añadió, y la mezcla resultante se calentó a 50°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Fenominex Synergi 4u Hidro-RR 80A columna de 150 x 30 mm, gradiente de acetonitrilo del 5 al 100%/agua). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, y el residuo resultante se volvió a purificar mediante HPLC preparativa (Fenominex Luna 5u C18 columna de 100 x 30 mm, gradiente de acetonitrilo de 5 a 100%/agua) para proporcionar el ejemplo **35** (12 mg, 34%, 3: 2 mezcla de diastereoisómeros) como un sólido blanco.

30 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (d, *J* = 2,3 Hz, 0,4H), 7,78 (d, *J* = 2,3 Hz, 0,6H), 7,36 - 7,12 (m, 5H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 5,53 - 5,46 (m, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 4,55 - 4,30 (m, 3H), 4,15 - 3,98 (m, 2H), 3,93 - 3,79 (m, 1H), 1,30 - 1,12 (m, 6H).

35 ³¹P RMN (162 MHz, CD₃OD) δ 3,27 (br s).
 LC/MS: diastereómero mayor *t_R* = 1,28 min, MS *m/z* = 547,14 [M+H]⁺, diastereómero menor *t_R* = 1,30 min, MS *m/z* = 547,04 [M+H]⁺; Sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,0 min 2-100% de ACN, 2,0 min-3,05 min 100% de ACN, 3,05 min-3,2 min 100%-2% de ACN, 3,2 min-3,5 min de 2% de ACN a 2 μl/min.

40 HPLC: diastereómero mayor *t_R* = 2,44 min, diastereómero menor *t_R* = 2,46 min; Sistema de HPLC: serie Agilent 1100; Columna: Géminis 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de TFA, agua con 0,1% de TFA; Gradiente: 0 min-5,0 min 2-98% de ACN, 5,0 min-6,0 min de 98% de ACN a 2 ml/min.

45 **[0280]** También se proporcionan comprende realizaciones separadas, respectivamente, compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C), Fórmula (D) y Fórmula (E):



en el que, en

cada caso, X¹

representa un grupo protector de oxígeno y X 2 representa un grupo protector de amina.

[0281] grupos útiles protectores de oxígeno incluyen un éter de sililo o un grupo de tipo protector de bencilo, incluyendo grupos metoxibencilo.

[0282] Los grupos protectores útiles de éter de sililo incluyen trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), dimetilisopropilsililo (IP-DMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo (TDS), *t*-butildimetilsililo (TBS o TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililxilil, trisopropilsililo (TIPS), difenilmetilsililo (DPMS), di-*t*-butilmetilsilil (DT-BMS), trifenilsililo (TPS), metildifenilsililo (MDPS), *t*-butilmetoxifenilsilil, tris (trimetilsilil) sililo (sisil), (2-hidroxiestiril) dimetilsililo (HSDMS), (2-hidroxiestiril) diisopropilsililo (HSDIS). *t*-butilmetoxifenilsilil (TBMPS), y grupos protectores *t*-butoxidifenilsilil (DPTBOS).

[0283] Los grupos protectores de utilidad de tipo bencilo incluyen bencilo, bencilo halogenado, *p*-metoxibencilo, benciloximetilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, *p*-CF₃-bencilo, *p*-metilbencilo, *p*-metoxibencilo, 3,5-dimetilbencilo, *p*-terc-butilbencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, incluyendo *p*-Br-bencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-ciclobencilo, *p*-fenilbencilo, 2,6-difluorobencilo, *p*-acilaminobencilo (PAB), *p*-azidobencilo (Azb), 4-Azido-3-Clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, *p*-(metilsulfinil)bencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3- metil-2-picolilo N-oxido, 2-quinolinimetil, difenilmetilo (DPM), *p,p'*-dinitrobenzohidrido, trifenilmetilo, alfa-naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetil, di(*p*-metoxifenil) fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoloxifenil)metilo y grupos protectores 2-naftilmetilo.

[0284] Grupos protectores de amina útiles incluyen carbonilo *p*-metoxibencilo (Moz o Meoz), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenil (PMP), grupos protectores de tosilo (Ts o Tos), trifluoroacetamida y tritilo. Los grupos protectores de aminas útiles también incluyen grupos protectores de carbamato y amida. Los ejemplos de grupos protectores de carbamato incluyen carbamatos de metilo y etilo, tales como 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil (Tbfmoc), 2-cloro-3-indenilmetil (Climoc), benz[*f*]inden-3-ilmetil (Bimoc), 2,7-di-*t*-butil[9-(10,10-dioxo -10,10,10,10-tetrahidrotioxanil)]metilo (DBD-Tmoc), [2-(1,3-ditianil)metil (Dmoc), y 1,1-dioxobenzob[*b*]tiofeno-2-ilmetilo (Bsmoc) carbamatos.

[0285] Los ejemplos de carbamatos de etilo sustituidos útiles incluyen 1,1-dimetil-2-cianoetilo, 2-fosfonioetilo (Peoc), 2-metiltoetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2,2,2-tricloroetilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etil (Teoc), 2-feniletilo (hZ), 1-(1-adamantil)-1-metiletil (Adpoc), 1,1-dimetil-2-bromoetilo, 1,1-dimetil-2-cloroetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), 1-metil-1-(4-bifenililo)etilo (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), 2-(2'-piridil)etilo, 2-(4'piridil)etilo, 2,2-bis(4'-nitrofenil)etil (Bnpeoc), *N*-(2-pivaloilamino)-1,1-dimetiletilo, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo (NpSSPeoc), 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, *t*-butilo (Boc o BOC), 1-adamantilo (1-Adoc), 2-adamantilo (2-Adoc), vinilo (Voc), alilo (Aloc o alloc), 1-isopropilalilo (Ipaoc), cinamilo (Coc), 4-nitrocinaamilo (Noc), 3-(3'-piridil)prop-2-enilo (Paloc), 8-quinolilo y *N*- hidroxipipinadinilo, carbamatos, así como carbildatos de alquilditio, incluyendo metilditio, etilditio, isopropilditio, *t*-butilditio y carbamatos de fenamitio.

[0286] También son útiles los que contiene arilo y carbamatos sustituidos que contienen arilo tales como bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfinilbencilo (MsZ), 9-antrilmetil, 4-metiltofenil (Mtpc), 1-metil-1-(trifenilfosfonio)etil (2-trifenilfosfonioisopropil) (Ppoc), 2-dansiletilo (Dnseoc), 2-(4-nitrofenil)etilo (Npeoc), 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ), 4-azidobencilo (ACBZ), 4-azidometoxibencilo, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, *p*-(dihidroxiboril)bencilo, carbobenciloxi (Cbz), 4-Benzisoxazolilmetil (Bic), 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Tcroc), fenilo y carbamatos de difenilmetilo. Los carbamatos adicionales incluyen butinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1,1-dimetilpropinilo y carbamatos de 1-metil-1-ciclopropilmetilo.

[0287] Grupos protectores útiles de amida para aminas incluyen *N*-formilo, *N*-acetilo, *N*-cloroacetilo, *N*-tricloroacetilo, *N*-fluoroacetilo tri-(TFA), *N*-fenilacetilo, *N*-3-fenilpropionilo, *N*-4-pentenoilo, *N*-picolinilo, *N*-3-piridilcarboxamido, *N*-benzoilfenilalanilo, *N*-benzoilo y amidas de *N-p*-fenilbenzoilo.

Actividad antiviral

[0288] Otra realización se refiere a métodos de inhibición de las infecciones virales, que comprenden la etapa de tratar una muestra o sujeto sospechoso de tener dicha inhibición con una composición de la presente memoria.

[0289] En este documento se consideran muestras sospechosas de contener un virus que incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; tejidos o cultivos celulares; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejidos y similares); muestras de laboratorio; muestras de comida, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, particularmente células recombinantes que sintetizan una glucoproteína deseada; y similares. Normalmente, se sospechará que la muestra contiene un organismo que induce una infección viral, con frecuencia un organismo patógeno como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio, incluyendo agua y mezclas de disolventes orgánicos/agua. Las muestras incluyen organismos vivos, como los seres humanos, y

materiales hechos por el hombre, como los cultivos celulares.

[0290] Si se desea, la actividad anti-virus de un compuesto después de la aplicación de la composición se puede observar mediante cualquier método incluyendo métodos directos e indirectos de detección de dicha actividad. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos para determinar dicha actividad. Típicamente, uno de los métodos de selección descritos anteriormente se aplica, sin embargo, cualquier otro método, como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo, también es aplicable.

[0291] La actividad antiviral de un compuesto se puede medir usando protocolos de cribado estándar que se conocen. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto se puede medir utilizando los siguientes protocolos generales.

Actividad antiviral del virus sincitial respiratorio (RSV) y ensayos de citotoxicidad Actividad anti-RSV

[0292] La actividad antiviral contra RSV se determina utilizando un ensayo de protección de células citopáticas infecciosas en células HEp-2. En este ensayo, los compuestos que inhiben la infección viral y/o la replicación producen un efecto citoprotector contra la destrucción celular inducida por el virus que se puede cuantificar utilizando un reactivo de viabilidad celular. Las técnicas utilizadas aquí son adaptaciones novedosas de los métodos descritos en la literatura publicada (Chapman et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2007, 51 (9): 3346-53.)

[0293] Las células HEp-2 se obtienen de ATCC (Manassas, VI) y se mantienen en medios MEM suplementados con un 10% de suero bovino fetal y penicilina/estreptomycin. Las células se pasan dos veces por semana y se mantienen la etapa de subconfluencia. La reserva comercial de RSV cepa A2 (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD) se titula antes de la prueba de compuestos para determinar la dilución apropiada de la reserva de virus que genera un efecto citopático deseable en las células HEp-2.

[0294] Para los ensayos antivirales, células HEp-2 se cultivan en grandes frascos de cultivo celular hasta casi confluencia pero no completamente así. Los compuestos a ensayar están prediluidos en DMSO en placas de dilución de compuesto de 384 pocillos, ya sea en un formato de respuesta de dosis estandarizado de 8 o 40 muestras por placa. Se preparan incrementos de dilución en serie de 3 veces de cada compuesto de prueba en las placas y las muestras de prueba se transfieren a través de un aparato de transferencia acústica (Echo, Labcyte) a 100 nl por pocillo en el ensayo de cultivo celular en placas de 384 pocillos. Cada dilución del compuesto se transfiere en muestras simples o cuadruplicadas a placas de ensayo secas, que se almacenan hasta que el ensayo está listo para funcionar. Los controles positivo y negativo están dispuestos en forma opuesta en los extremos de la placa en bloques verticales (1 columna).

[0295] Posteriormente, se prepara una mezcla infecciosa utilizando una dilución apropiada de la reserva de virus determinada previamente por titulación con células a una densidad de 50.000/ml y se agregan 20 uL/pocillo a las placas de prueba con compuestos mediante automatización (uFlow, Biotek). Cada placa incluye controles negativos y positivos (16 réplicas cada uno) para crear estándares de inhibición de virus de 0% y 100%, respectivamente. Después de la infección con RSV, las placas de prueba se incuban durante 4 días en una incubadora de cultivo celular a 37°C. Después de la incubación, se agrega un reactivo de viabilidad celular, Cell TiterGlo (Promega, Madison, WI) a las placas de ensayo, que se incuban brevemente, y se mide una lectura luminiscente (Envision, Perkin Elmer) en todas las placas de ensayo. El efecto citopático inducido por RSV, el porcentaje de inhibición, se determina a partir de los niveles de viabilidad celular remanente. Estos números se calculan para cada concentración ensayada en relación con los controles de inhibición de 0% y 100%, y el valor de CE₅₀ para cada compuesto se determina mediante regresión no lineal como una concentración que inhibe el efecto citopático inducido por RSV en un 50%. Se utilizan diversos compuestos potentes anti-RSV como controles positivos para la actividad antiviral.

Ensayo de citotoxicidad en células HEp-2

[0296] La citotoxicidad de los compuestos ensayados se determina en células HEp-2 no infectadas en paralelo con la actividad antiviral utilizando el reactivo de viabilidad celular de una manera similar a la descrita anteriormente para otros tipos de células (Cihlar et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2008,52 (2): 655-65.). El mismo protocolo que para la determinación de la actividad antiviral se usa para la medición de la citotoxicidad del compuesto, excepto que las células no están infectadas con RSV. En su lugar, se agrega una mezcla de células no infectadas a la misma densidad a 20 ul/pocillo a las placas que contienen compuestos prediluidos, también a 100 nl/muestra. Las placas de ensayo se incuban luego durante 4 días seguidos de un ensayo de viabilidad celular utilizando la misma adición de reactivo de CellTiter Glo y la medición de lecturas luminiscentes. Las células no tratadas y las células tratadas a 2 uM de puromicina (Sigma, St. Louis, MO) sirven como control de la viabilidad celular del 100% y 0%, respectivamente. El porcentaje de viabilidad celular se calcula para cada concentración de compuesto analizada en relación con los controles de 0% y 100% y el valor de CC₅₀ se determina mediante regresión no lineal como una concentración de compuesto que reduce la viabilidad celular en un 50%.

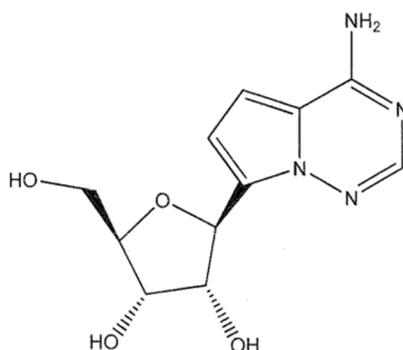
Ensayo de citotoxicidad en células MT-4

[0297] La línea celular MT-4 se obtuvo del programa de reactivos de referencia y de investigación para el SIDA de

NIH (Germantown, MD) y se cultivó en medio RPMI-1640 (Irvine Scientific, Santa Ana, CA, Cat. 9160) complementada con 10% de FBS, 100 unidades/ml de penicilina, 100 unidades/ml de estreptomina y L-glutamina 2mM. Las células MT-4 se pasaron dos veces por semana para mantener las densidades celulares por debajo de $0,6 \times 10^6$ células/ml. Los medios RPMI-1640 completos que contenían concentraciones de 100x de un compuesto diluido en serie de 3 veces, con un rango de 26 nM a 530 μM , se estamparon por cuadruplicado en placas negras de 384 pocillos. Después de la adición del compuesto, 2×10^3 Se añadieron células MT-4 a cada pocillo usando un dispensador de líquido MicroFlo (BioTek, Winooski, VT) y las células se cultivaron durante 5 días a 37°C en un 5% de CO₂ incubadora. Después de la incubación, las células se dejaron equilibrar a 25°C y la viabilidad celular se determinó mediante la adición de 25 μl de reactivo de viabilidad de Cell-Titer Glo. La mezcla se incubó durante 10 minutos a 25°C, y la señal de luminiscencia se cuantificó en un lector de placas Victor Luminescence. El valor CC₅₀ se define como la concentración de compuesto que reduce la viabilidad celular en un 50% según lo determinado por la señal de Cell-Titer Glo. Los datos se analizaron utilizando el software Pipeline Pilot Plate Data Analytics Collection (versión 7,0, Accelrys, San Diego, CA). Los valores de CC₅₀ se calcularon a partir de un análisis de regresión no lineal usando una ecuación de dosis-respuesta sigmoide de 4 parámetros: $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior}-\text{Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogCC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$ donde las partes superior e inferior se fijaron en 100% y 0% de viabilidad celular, respectivamente. Los valores CC₅₀ se calcularon como la media de \pm desviación estándar de 3 experimentos independientes.

Ejemplo	CE ₅₀ /μM	HEp-2 CC ₅₀ /μM	MT-4 CC ₅₀ /μM
1	7,3	>50	>53
2	9,6	>100	>106
3	2,0	>100	>106
4	30	>50	>53
5	2,1	>50	>53
10 (PD1)	1,0	39	7,3
11 (PD2)	1,2	42	19,7
12 (PD3)	3,0	>50	27
13	10,5	>100	>106
14	40	>100	>106
15 (PD4)	1,6	35	7,9
16 (PD5)	0,3	18	25
19	0,40	>44	16
20	>50	>50	
21	50	36	15
22	0,57	>100	32
23	23,5	72	21
24	1,0	>100	11
25	9,2	>100	>93
26	>50	42	>57
34 (PD6)	0,21	>50	>50
35 (PD7)	0,34	>50	47

[0298] Otra ventaja se refiere a la ventaja de que los compuestos que tienen sustitución R⁴ proporcionan en comparación con compuestos que carecen de sustitución R⁴ (es decir, aquellos en los que R⁴ = H) con respecto a la citotoxicidad MT-4. Por ejemplo, el compuesto (2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3,4-diol (Patilo, SA; Otter, RA; Klein, RS Tetrahedron Lett. 1994, 35, 5339-5342), que tiene la estructura:



exhibe un MT-4 CC₅₀ = 0,007 μM ;

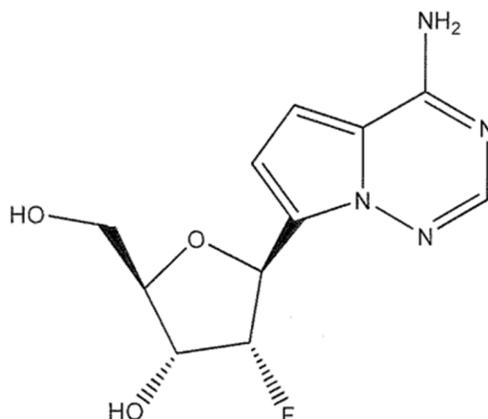
y 26 exhiben todos un MT-4 CC₅₀ > 53 μM . Además, el compuesto (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrol[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol (documento WO2012037038A1), que tiene la estructura:

mientras que los Ejemplos 1, 4, 5, 20

5

10

15



exhibe un MT-4 CC_{50} = 30 μ m); mientras que los Ejemplos 2, 3, 13, y 14 presentan todos una CC MT-4 $50 > 106 \mu$ m.

20 **[0299]** Otra ventaja se refiere a la ventaja que R^3 = compuestos F que llevan sustitución R^4 proporciona en comparación con compuestos que carecen de sustitución R^4 (es decir, aquellos en los que R^4 = H) con respecto a la actividad anti-RSV de HEp-2. Por ejemplo, el compuesto (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-3 ol (documento WO2012037038A1) que tiene la estructura anterior tiene una HEp-2 CE_{50} => 100 μ m; mientras que los ejemplos 2, 3, 13, 14, 19, 21, 22, 23 y 24 exhiben CE_{50} = <100 μ m.

25

Preparación de RSV RNP

30 **[0300]** Los complejos de ribonucleoproteína (RNP) de RSV se prepararon a partir de un método modificado de Mason *et al* (1). Las células HEp-2 se colocaron en placas a una densidad de $7,1 \times 10^4$ células/cm² en MEM + suero bovino fetal al 10% (FBS) y se dejaron unir durante la noche a 37°C (5% de CO₂). Después del acoplamiento, las células se infectaron con RSV A2 (MOI = 5) en 35 ml de MEM + 2% de FBS. A las 20 horas posteriores a la infección, el medio se reemplazó con MEM + FBS al 2% suplementado con 2 μ g/ml de actinomicina D y se devolvió a 37°C durante una hora. Luego, las células se lavaron una vez con PBS y se trataron con 35 ml de PBS + 250 μ g/ml de liso-lectina durante un minuto, después de lo cual se aspiró todo el líquido. Las células se recogieron desechándolas en 1,2 ml de tampón A [acetato de TRIS 50 mM (pH 8,0), acetato de potasio 100 mM, DTT 1 mM y 2 μ g/ml de actinomicina D] y se lisaron por paso repetido a través de una aguja de calibre 18 (10 veces). El lisado celular se colocó en hielo durante 10 minutos y luego se centrifugó a 2400 g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante (S1) se eliminó y el sedimento (P1) fue interrumpida en 600 μ l de tampón B [10 TRIS mM de acetato (pH 8,0), acetato de potasio 10 mM y 1,5 mM MgCl₂] suplementado con 1% de Triton X-100 por paso repetido a través de una aguja de calibre 18 (10 veces). El sedimento resuspendido se colocó en hielo durante 10 minutos y luego se centrifugó a 2400 g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante (S₂) se eliminó y el sedimento (P2) se rompió en 600 μ l de tampón B suplementado con desoxicolato al 0,5% y Tween 40 al 0,1%. El sedimento suspendido se colocó en hielo durante 10 minutos y luego se centrifugó a 2400 g para 10 minutos a 4°C. Se recogió la fracción de sobrenadante (S3), que contenía los complejos de RSV RNP enriquecidos, y se determinó la concentración de proteína mediante absorbancia UV a 280 nm. Fracciones en alícuotas RSV RNP S3 se almacenaron a -80°C.

45

Ensayo RSV RNP

50 **[0301]** Las reacciones de transcripción contenían 25 μ g de complejos de RNP RSV crudos en 30 μ l de tampón de reacción [50 mM de TRIS-acetato (pH 8,0), 120 mM de acetato de potasio, 5% de glicerol, 4,5 mM de MgCl₂, 3 mM de DTT, 2 mM de ácido etilenglicol-bis(2-aminoetil)-tetraacético (EGTA), 50 μ g/ml BSA, 2,5 U RNasin (Promega), ATP, GTP, UTP, CTP y 1,5 uCi [α -³²P] NTP (3000 Ci/mmol)]. El nucleótido radiomarcado usado en el ensayo de transcripción se seleccionó para coincidir con el análogo de nucleótido que se está evaluando para la inhibición de la transcripción de RSV RNP. Se añadió NTP fría y competitiva a una concentración final de la mitad de su K_m (ATP = 20 μ m, GTP = 12,5 μ m, UTP = 6 μ m y CTP = 2 μ m). Los tres nucleótidos restantes se agregaron a una concentración final de 100 μ m.

55

60 **[0302]** Para determinar si los análogos de nucleótidos inhibían la transcripción de RSV RNP, los compuestos se agregaron usando una dilución en serie de 6 pasos en incrementos de 5 veces. Después de una incubación de 90 minutos a 30°C, las reacciones de RNP se detuvieron con 350 μ l de tampón de lisis Qiagen RLT y el ARN se purificó utilizando un kit Qiagen RNeasy 96. El ARN purificado se desnaturalizó en un tampón de carga de muestras de ARN (Sigma) a 65°C durante 10 minutos y se realizó en un gel de agarosa/MOPS al 1,2% que contenía formaldehído 2M. El gel de agarosa se secó y se expuso a una pantalla Storm fosforimager y se desarrolló utilizando un Storm fosforimager (GE Healthcare). La concentración de compuesto que redujo el total de transcripciones radiomarcadas en un 50% (CI_{50}) se calculó mediante un análisis de regresión no lineal de dos réplicas.

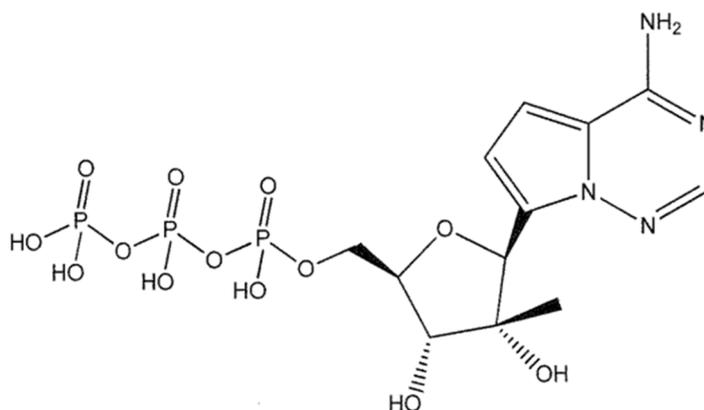
65

Referencia Mason, S., Lawetz, C., Gaudette, Y., Do, F., Scouten, E., Lagace, L., Simoneau, B. y Liuzzi, M. (2004)

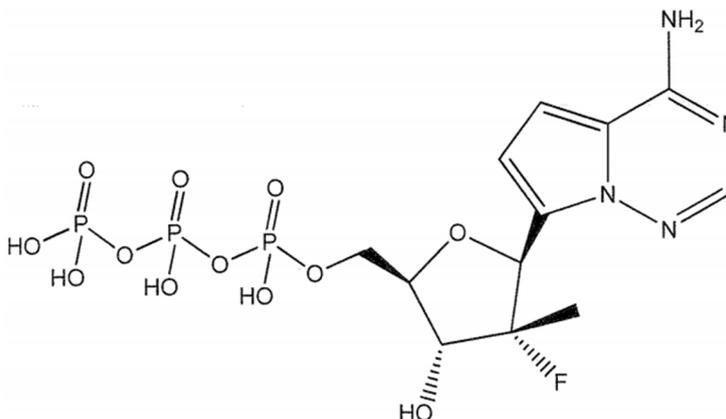
Ensayo de detección dependiente de la poliadenilación para la actividad de la transcriptasa de ARN del virus sincitial respiratorio e identificación de un inhibidor. Nucleic Acids Research, 32, 4758-4767.

Ejemplo	Cl ₅₀ /μM
6 (TP1)	0,086
7 (TP2)	1
8 (TP3)	0,025
9 (TP4)	0,12
17 (TP5)	0,56
18 (TP6)	0,42
27 (TP7)	0,097
28 (TP8)	0,086
29 (TP9)	0,080
30 (TP10)	
31 (TP11)	
32 (TP12)	0,022
32 (TP13)	

Una consideración adicional se refiere a la ventaja de que los compuestos ejemplificados exhiben una potente inhibición de la transcripción de RSV RNP en comparación con los compuestos con sustitución 2' CMe. Por ejemplo, ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno (WO2008089105A2, y WO201002877A2), que tiene la estructura:



exhibe un Cl₅₀ = 8,5 μm; mientras que el Ejemplo **TP3** muestra una Cl₅₀ = 0,025 μm. Además, el compuesto ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-aminopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]Triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo trifosfato de tetrahidrógeno (documento WO 2011035231 A1), que tiene la estructura:



exhibe un Cl₅₀ => 100 μm; mientras que los Ejemplos **TP1** exhiben un Cl₅₀ = 0,086 μm y **TP2** exhibe un Cl₅₀ = 1 μm.

REIVINDICACIONES

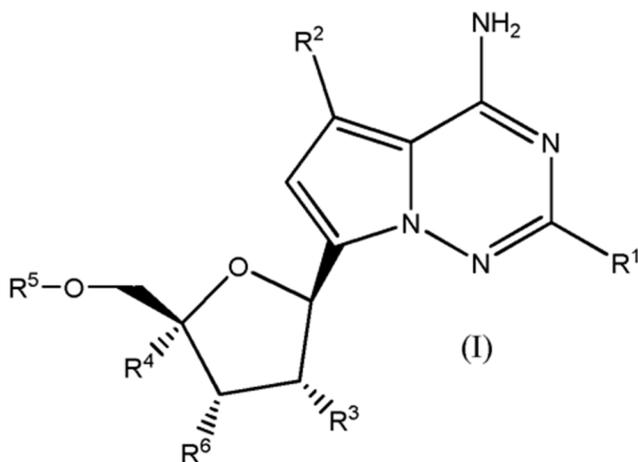
1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

10

15

20



en donde:

25

R¹ es H o F;

R² es H o F;

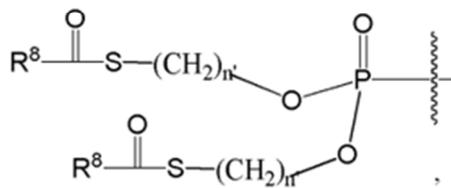
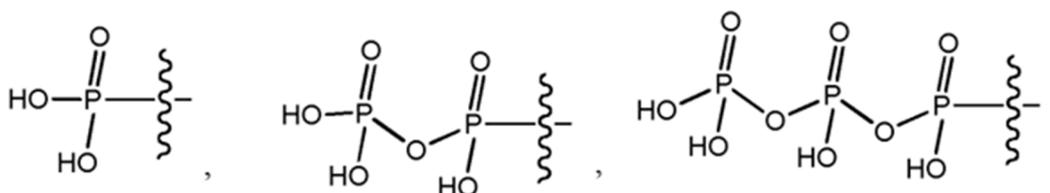
R³ es OH o F;

R⁴ es CN, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alquenoilo, C₂-C₄ alquinilo, C₃-C₄ cicloalquilo, azido, halógeno, o C₁-C₂ haloalquilo;

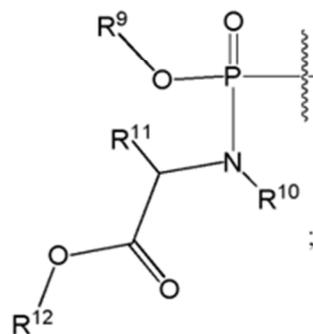
30

R⁶ es OH;

R⁵ se selecciona del grupo de H y:



y



en donde:

n' se selecciona entre 1,2, 3 y 4;

R⁸ se selecciona de C₁-C₈ alquilo, -O-C₁-C₈ alquilo, bencilo, -O-bencilo, -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo, -O-CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo, y CF₃;

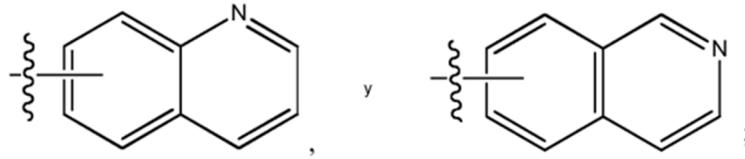
60

R⁹ se selecciona de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo,

65

55

5



10

R¹⁰ se selecciona de H y CH₃;
 R¹¹ se selecciona de H y C₁-C₆ alquilo;
 R¹² se selecciona de H, C₁-C₈ alquilo, bencilo, C₃-C₆ cicloalquilo, y -CH₂-C₃-C₆ cicloalquilo.

15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es H.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R² es H.

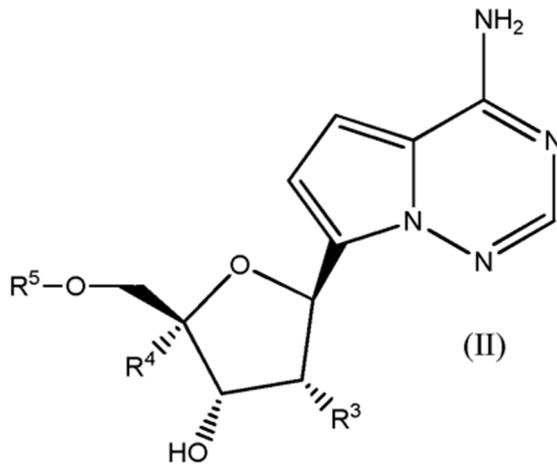
20

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de Fórmula (II):

25

30

35



40

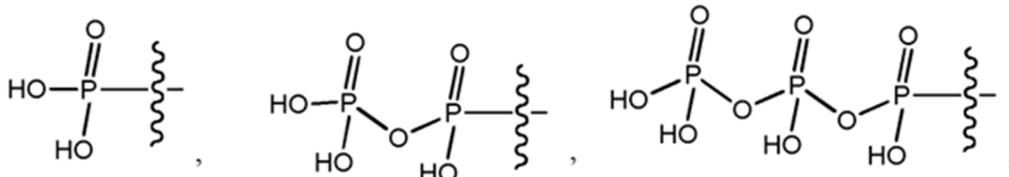
en donde:

R³ es OH o F;

R⁴ es CN, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alquenoilo, C₂-C₄ alquinoilo, C₃-C₄ cicloalquilo, azido, halógeno, o C₁-C₂ haloalquilo;

45

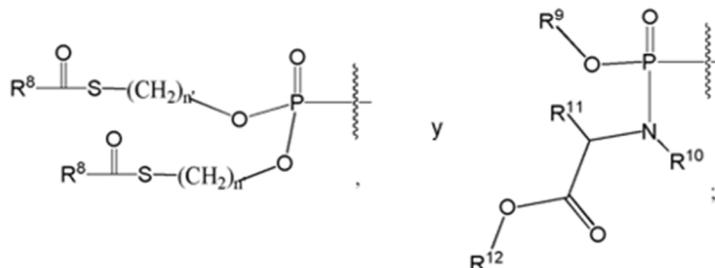
R⁵ se selecciona del grupo de H y:



55

60

65



en donde:

n' se selecciona entre 1, 2, 3 y 4;

R^8 se selecciona de C_1-C_8 alquilo, $-OC_1-C_8$ alquilo, bencilo, $-O$ -bencilo, $-CH_2-C_3-C_6$ cicloalquilo, $-O-CH_2-C_3-C_6$ cicloalquilo, y CF_3 ;

R^9 es fenilo;

R^{10} se selecciona de H y CH_3 ;

R^{11} se selecciona de H y C_1-C_6 alquilo;

R^{12} se selecciona de H, C_1-C_8 alquilo, bencilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y $-CH_2-C_3-C_6$ cicloalquilo.

5 **5.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es CN, metilo, etilo, etenilo, etinilo, azido, F, Cl, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, o $-CF_3$.

15 **6.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^3 es F.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^3 es OH.

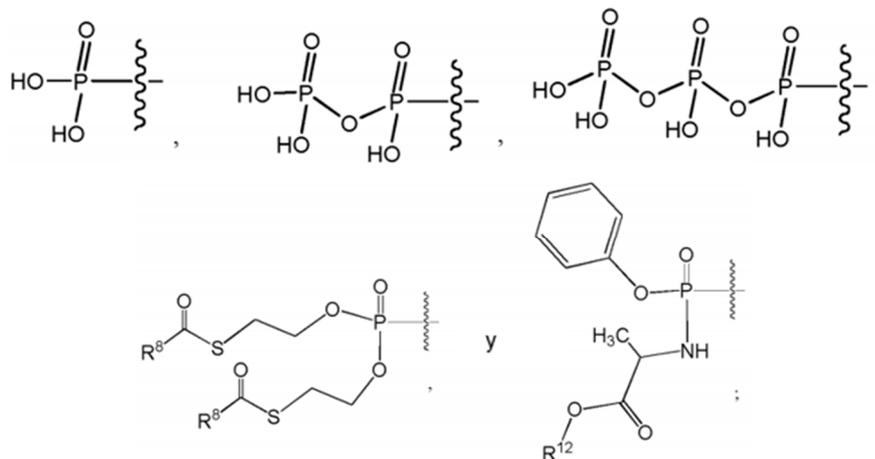
20 **8.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es CN.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es metilo, etilo, vinilo o etinilo.

25 **10.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^4 es halometilo.

30 **11.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es H.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 se selecciona del grupo de:



55 en donde:

R^8 se selecciona entre C_1-C_8 alquilo, C_1-C_8 alquilo, bencilo y cicloalquilo $-CH_2-C_3-C_6$; y

R^{12} se selecciona de C_1-C_8 alquilo, bencilo, C_3-C_6 cicloalquilo, y $-CH_2-C_3-C_6$ cicloalquilo.

60 **13.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

(A) R^8 se selecciona de alquilo C_1-C_8 ; o

(B) R^8 se selecciona de alquilo C_1-C_6 ; o

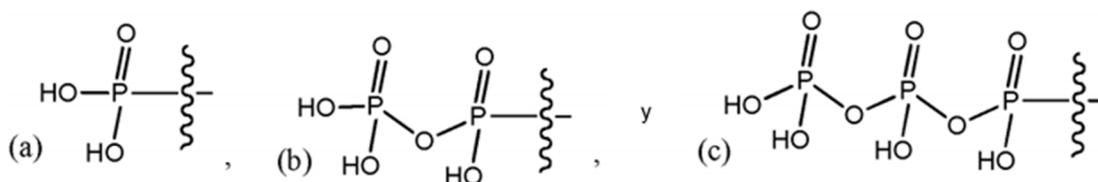
(C) R^8 se selecciona de alquilo C_1-C_5 ; o

(D) R^8 se selecciona de alquilo C_1-C_4 ; o

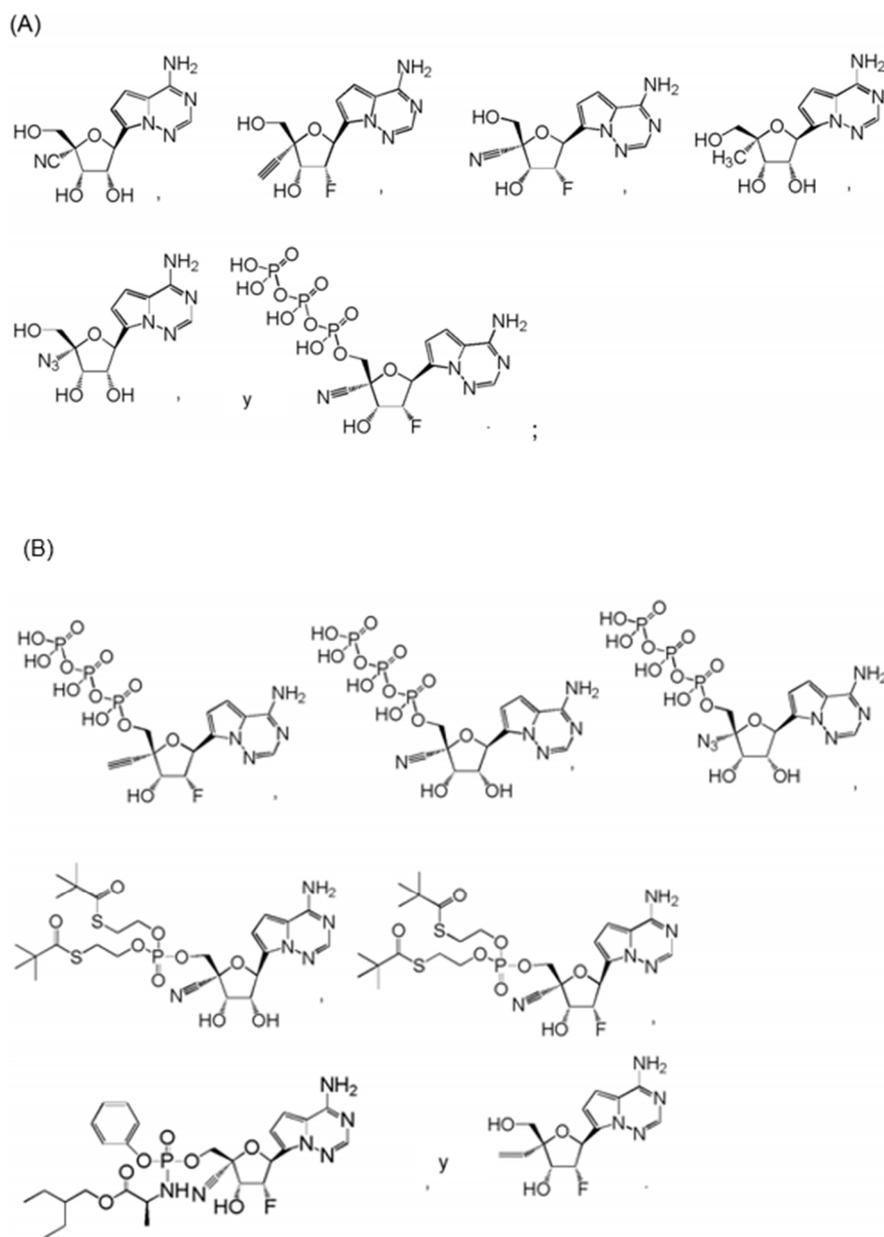
(E) R¹² se selecciona de alquilo C₁-C₈; o
 (F) R¹² se selecciona de alquilo C₁-C₄.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende además la condición de que cuando R³ es F, R⁴ no es metilo.

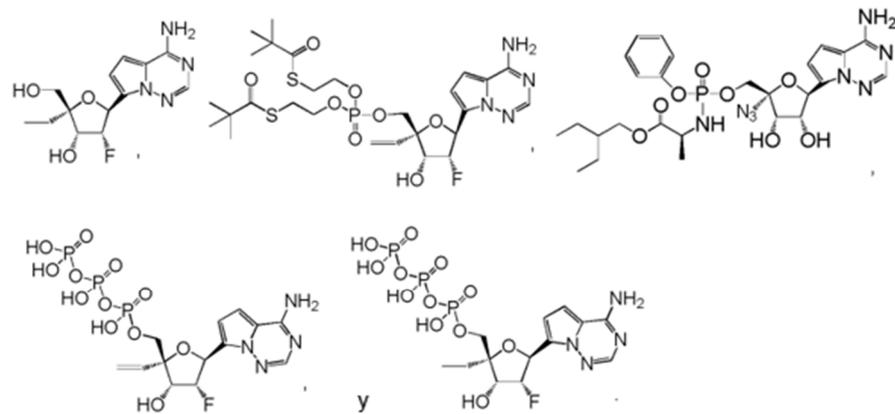
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ se selecciona del grupo de H y:



16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo de:

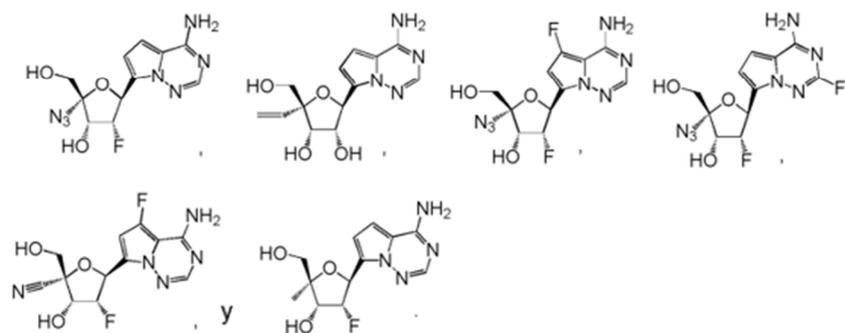


(C)



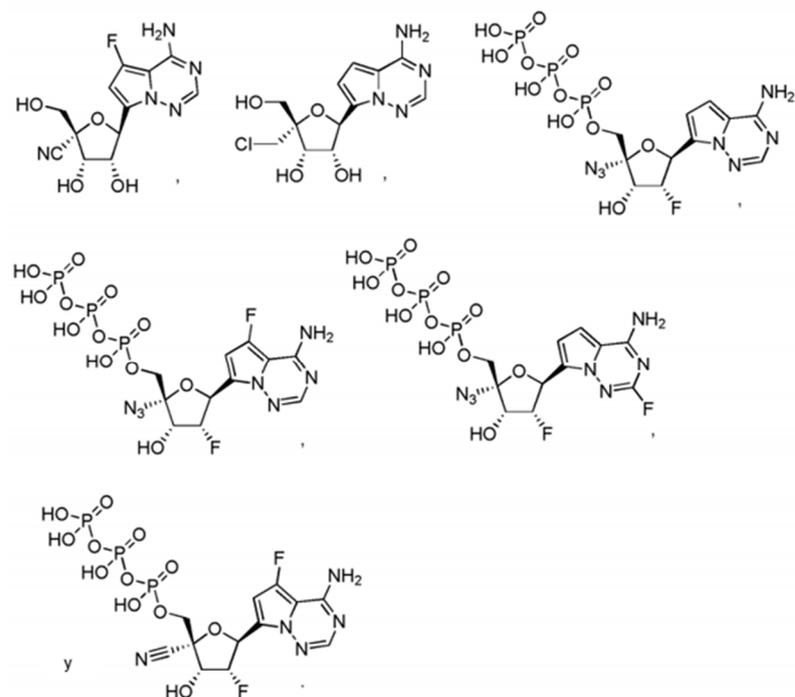
o

(D)



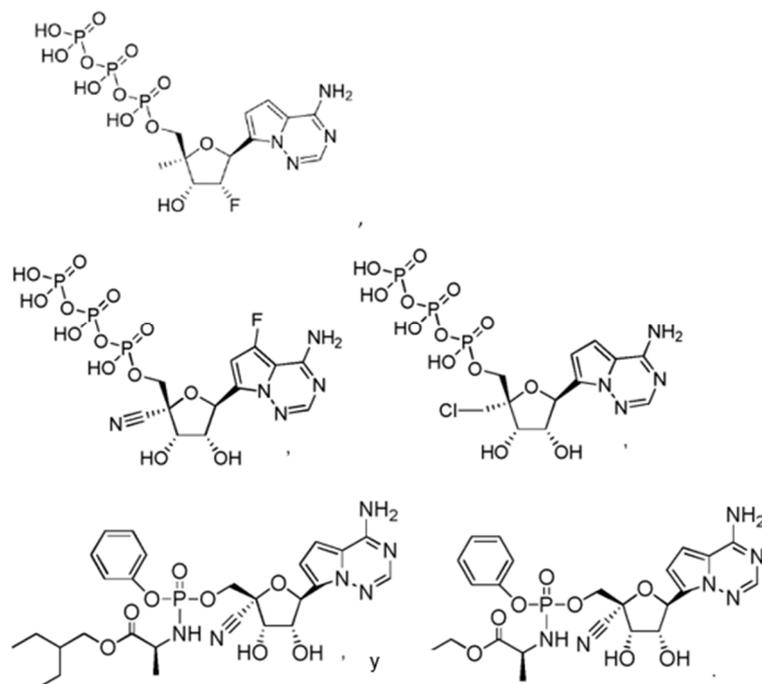
o

(E)



o

(F)

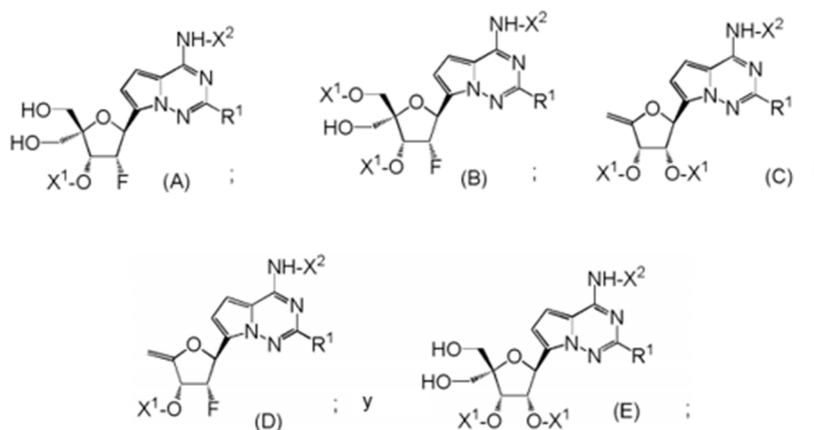


17. Una formulación farmacéutica que comprenda un efecto farmacéutico es una gran cantidad de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-16, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección por el virus *Pneumovirinae* o una infección por el virus sincitial respiratorio en un ser humano.

19. Un compuesto seleccionado de

(i) Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C), Fórmula (D) y Fórmula (E):



en donde X¹ es un grupo protector de oxígeno que es

un grupo protector éter de sililo seleccionado de trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo (TDS), *t*-butildimetilsililo (TBS o TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TB DPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililxilil, triisopropilsililo (TIPS), metilsililo difenil-(DPMS), di-*t*-butilmetilsilil (DTBMS), trifenilsililo (TPS), metildifenilsililo (MDPS), *t*-butilmetoxifenilsilil, tris(trimetilsilil)sililo (sisilo), (2-hidroxistiril)dimetilsililo (HSDMS), (2-hidroxiestiril)diisopropilsilil (HSDIS). *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMP S) y *t*-Butoxidifenilsililo (DPTBOS); o

un grupo protector de tipo bencilo seleccionado de bencilo, bencilo halogenado, *p*-metoxibencilo, benciloioloximetilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, *p*-CF₃-bencilo, *p*-metilbencilo, *p*-metoxibencilo, 3,5-dimetilbencilo, *p*-terc-butilbencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, incluido *p*-Br-bencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2,6-difluorobenzilo, *p*-acilaminobencilo (PAB), *p*-azidobencilo (Azb), 4-azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, *p*-(metilsulfinil)bencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo N-oxido, 2-quinolinilmetilo, difenilmetilo (DPM), *p,p'*-dinitrobenzidrido, trifenilmetilo, alfa-naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metilo, y 2-naftilmetilo;

y X² es un grupo protector de amina que es

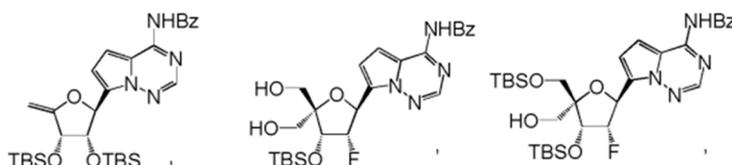
seleccionado de *p*-metoxibencil carbonilo (Moz o MeOZ), acetilo (ac), benzoilo (Bz), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts o Tos), trifluoroacetamida y tritilo; o

un grupo protector de carbamato seleccionado de 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 17-tetrabenzo[*a,c,g,i*]fluorenilmetilo (Tbfmoc), 2-cloro-3-indenilmetil (Climoc), benz[*f*]inden-3-ilmetil (Bimoc), 2,7-di-*t*-butil [9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxanil)]metilo (DBD-Tmoc), [2-(1,3-ditianil)metil (Dmoc), 1,1-dioxobenzo[*b*]tiofeno-2-ilmetilo (Bsmoc), 1,1-dimetil-2-cianoetilo, 2-fosfonioetilo (Peoc), 2-metiltoetilo, 2-(*p*-toluensulfonyl)etilo, 2,2,2-tricloroetil (Troc), 2-(trimetilsilil)etilo (Teoc), 2-feniletal (hZ), 1-(1-adamantil)-1-metiletal (Adpoc), 1,1-dimetil-2-bromoetilo, 1,1-dimetil-2-cloroetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), 1-metil-1-(4-Bifenil)etil (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletal (t-Bumeoc), 2-(2'-piridil)etilo, 2-(4'piridil)etilo, 2,2-bis(4'-nitrofenilo)etil (Bnpeoc), N-(2-pivaloilamino)-1,1-dimetiletal, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletal (NpSSPeoc), 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo, *t*-butilo (Boc o BOC), 1-adamantilo (1-Adoc), 2-adamantilo (2-Adoc), vinilo (Voc), alilo (Aloc o alloc), 1-isopropilalilo (Ipaoc), cinamilo (Coc), 4-nitrocinaamilo (Noc), 3-(3'-piridil)prop-2-enilo (Paloc), 8-quinolilo, *N*-hidroxipiperidinilo, metilditio, etilditio, isopropilditio, *t*-butilditio, fenilditio, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfinilbencilo (Msz), 9-antrilmetilo, 4-metiltiofenilo (Mtpc), 1-metil-1-(trifenilfosfonio)etilo (2-trifenilfosfonioisopropilo) (Ppoc), 2-dansiloetilo (Dnseoc), 2-(4-nitrofenil)etilo (NPEOC), 4-fenilacetoxibencilo (PhAcOZ), bencilo 4-Azido (ACBZ), 4-Azidometoxibencilo, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, *p*-(dihidroxiboril)bencilo, carbenciloxi (Cbz), 4-Benzisoxazolilmetil (Bic), 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetil (Troc), fenileno, difenilmetilo, butinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1,1-dimetilpropinilo y carbamatos de 1-metil-1-ciclopropilmetilo;

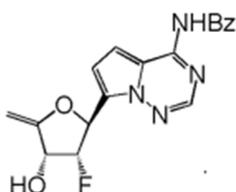
o un grupo protector de amida para las aminas seleccionado de *N*-formilo, *N*-acetilo, *N*-cloroacetilo, *N*-tricloro-acetilo, *N* trifluoroacetilo (TFA), *N*-fenilacetilo, *N*-3-fenilpropionilo, *N*-4-pentenoilo, *N*-picolinilo, *N*-3-piridilcarboxamido, *N*- benzoilfenilalanilo, *N*-benzoilo y amidas de *N*-*p*-fenilbenzoilo;

y R¹ es H o F;
o

(ii) un compuesto seleccionado de:



y



20. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento en un ser humano de una infección por el virus de *Pneumovirinae* o una infección por el virus sincitial respiratorio.