

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 020 561**

(51) Int. Cl.:

<b>C07H 1/02</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/7056</b>	(2006.01)
<b>C07H 1/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>C07H 11/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)
<b>C07H 15/18</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/53</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/6615</b>	(2006.01)
<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/665</b>	(2006.01)
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/683</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/675</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/685</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/706</b>	(2006.01)		

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2015 E 21209687 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025 EP 4036099**

(54) Título: **Métodos para la preparación de ribósidos**

(30) Prioridad:

**29.10.2014 US 201462072331 P  
20.01.2015 US 201562105619 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.05.2025**

(73) Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.00%)  
333 Lakeside Drive  
Foster City, CA 94404, US**

(72) Inventor/es:

**AXT, STEVEN DONALD;  
BADALOV, PAVEL ROBERTOVICH;  
BRAK, KATRIEN;  
CAMPAGNA, SILVIO;  
CHTCHEMELININE, ANDREI;  
DOERFFLER, EDWARD;  
FRICK, MORIN MAE;  
GAO, DETIAN;  
HEUMANN, LARS V.;  
HOANG, BRITTANIE;  
LEW, WILLARD;  
MILBURN, ROBERT RONALD;  
NEVILLE, SEAN TIMOTHY;  
ROSS, BRUCE;  
RUEDEN, ERICK;  
SCOTT, ROBERT WILLIAM;  
SIEGEL, DUSTIN;  
STEVENS, ANDREW C.;  
TADEUS, CLARISSA;  
VIERA, TIAGO;  
WALTMAN, ANDREW W.;  
WANG, XIANGHONG;  
WHITCOMB, MARK CHARLES;**

**ES 3 020 561 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).

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 020 561**

(72) Inventor/es:

**WOLFE, LYDIA y  
YU, CHIA-YUN**

(74) Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 3 020 561 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

Métodos para la preparación de ribósidos

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

5

La invención se refiere de manera general a métodos y compuestos para tratar infecciones por virus *Filoviridae*, en particular métodos y nucleósidos para tratar el virus del Ébola, el virus de Marburg y el virus Cueva.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10

Los filovirus (por ejemplo, el virus del Ébola (EBOV) y el virus de Marburg (MARV)) se encuentran entre los virus más letales y destructivos. Provocan fiebres hemorrágicas virales graves, a menudo fatales, en humanos y primates no humanos (por ejemplo, monos, gorillas y chimpancés). Los filovirus son motivo de especial preocupación como posibles armas biológicas, ya que tienen el potencial de diseminarse por aerosoles y convertirse en armas.

15

El período de incubación de la infección por Filovirus varía de 2 a 21 días. El inicio de la enfermedad es abrupto y se caracteriza por fiebre alta, dolores de cabeza, dolores articulares y musculares, dolor de garganta, fatiga, diarrea, vómitos y dolor de estómago. En algunos pacientes pueden observarse erupciones, enrojecimiento de los ojos, hipo y hemorragia interna y externa. En el plazo de una semana desde haberse infectado con el virus, la mayoría de los pacientes experimentan dolores en el pecho y fallo orgánico múltiple, entran en shock y mueren. Algunos pacientes también experimentan ceguera y sangrado abundante antes de morir.

20

Los Filoviridae son una familia de virus de ARN. Se han identificado dos miembros de la familia Filoviridae: EBOV y MARV. Se han identificado dos tipos patógenos clave de la familia Filoviridae: Ebolavirus y MARV. Hay una variante identificada de MARV y cinco especies identificadas de ebolavirus: Zaire (es decir, el virus del Ébola, EBOV), Sudán, Tai Forest, Bundibugyo y Reston. Se desconocen el origen exacto, las localizaciones y el hábitat natural de los Filoviridae. Sin embargo, en base a la evidencia disponible y la naturaleza de virus similares, se postula que los Filoviridae son zoonóticos (es decir, transmitidos por animales) y normalmente se mantienen en un hospedador animal que es nativo del continente africano.

25

Durante más de 30 años, los ebolavirus se han asociado con episodios periódicos de fiebre hemorrágica en África Central que producen una enfermedad grave en los pacientes infectados. Las tasas de mortalidad en los brotes han variado del 50% para las especies de ebolavirus de Sudán (SEBOV) y hasta el 90% para las especies de ebolavirus de Zaire (EBOV, ZEBOV) (Sanchez et al., *Filoviridae: Marburg and Ebola Viruses*, en *Fields Virology* (eds. Knipe, D.M. & Howley, P.M.) 1409-1448 (Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia)). Un brote a fines de 2007 causado por una especie aparentemente nueva de ebolavirus en Uganda dio como resultado una tasa de mortalidad de aproximadamente el 25% (Towner et al., *PLoS Pathog.*, 4:e1000212 (2008)). El ZEBOV también ha diezmado poblaciones de simios salvajes en esta misma región de África (Walsh et al., *Nature*, 422:611-614 (2003)).

30

La prevención y el tratamiento de las infecciones por filovirus, incluyendo los ebolavirus (es decir, EBOV) presentan muchos desafíos. De hecho, no existen vacunas o modalidades de tratamiento posteriores a la exposición disponibles para prevenir o controlar las infecciones por EBOV. En cambio, los pacientes reciben terapia de apoyo, es decir, equilibrio de electrolitos y fluidos, oxígeno, mantenimiento de la presión arterial y tratamiento para cualquier infección secundaria.

35

En vista de la importancia de nuevas terapias para el tratamiento de infecciones por filoviridae, se necesitan nuevos métodos eficaces para producir ribósidos, ribósidos fosfatos y profármacos.

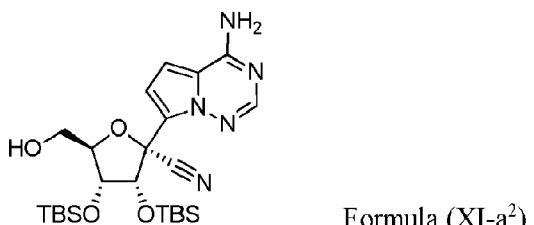
40

Los métodos para producir compuestos del tipo divulgado en la presente se conocen por la WO 2011/035250A1, la WO 2012/012776 A1, la WO 2012/012465 A1 y de Cho et al., *J. Med. Chem.*, 57, 5, 13 de marzo de 2014, 1812-1825 ("Discovery of the First C-Nucleoside HCV Polymerase Inhibitor (GS-6620) with Demonstrated Antiviral Response in HCV Infected Patients").

## SUMARIO DE LA INVENCIÓN

45

La presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup>

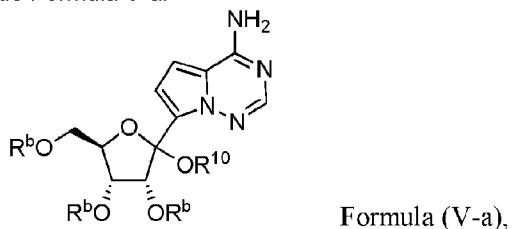


el método comprendiendo:

formar una mezcla de reacción que comprende un agente cianante, un ácido de Lewis, un ácido de Broenstedt, un solvente y un compuesto de Fórmula V-a:

5

10



en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup>, en donde

15

cada R<sup>b</sup> es independientemente un grupo protector de hidroxi;

alternativamente, dos grupos R<sup>b</sup> en carbonos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo -C(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>-;

R<sup>10</sup> es H o un grupo silylo; y

R<sup>19</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo o fenilo sustituido.

## 20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

### I. DEFINICIONES

A menos que se indique lo contrario, se pretende que los siguientes términos y frases, tal como se usan en la 25 presente, tengan los siguientes significados:

Cuando se usan nombres comerciales en la presente, los solicitantes pretenden que incluyan independientemente el producto con el nombre comercial y el ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos del producto con el nombre comercial.

30

Como se usa en la presente, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de Fórmula V" significa un compuesto de Fórmula V o una sal o cocristal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de Fórmula V" significa un compuesto de Fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De manera similar, con respecto a productos intermedios aislables, la frase "un compuesto de Fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales o cocristales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas realizaciones, con respecto a productos intermedios aislables, la frase "un compuesto de Fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

"Alquilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por 40 ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH<sub>3</sub>), etilo (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-pentilo (n-pentilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentilo (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), y octilo (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>.

"Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquilo, en el que un grupo alquilo, es como se ha definido anteriormente, está unido a la molécula original a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH<sub>3</sub> o -OMe), etoxi (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o -OtBu) y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están reemplazados por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con 65 por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace sp<sup>2</sup> doble carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo

puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-CH=CH<sub>2</sub>), alilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), ciclopentenilo (-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>), y 5-hexenilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

5

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace sp triple carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilénico (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH) y similares.

10

"Alquienilo" se refiere a un radical hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada o cílico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano original. Por ejemplo, un grupo alquienilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquienilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH<sub>2</sub>-), 1,1-etilo (-CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,2-etilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,1-propilo (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), 1,2-propilo (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), 1,3-propilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,4-butilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y similares.

15

"Alquenileno" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado, de cadena lineal o ramificada o cílico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alqueno original. Por ejemplo, un grupo alquenileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etilo (-CH=CH-).

20

25

"Alquinileno" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado, de cadena lineal o ramificada o cílico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alquino original. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno (-C≡C-), propargilo (-CH<sub>2</sub>≡C-), y 4-pentinilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>≡C-).

30

"Amino" se refiere de manera general a un radical de nitrógeno que puede considerarse un derivado del amoníaco, que tiene la fórmula -N(X)<sub>2</sub>, donde cada "X" es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, etc. La hibridación del nitrógeno es aproximadamente sp<sup>3</sup>. Los tipos no limitativos de amino incluyen -NH<sub>2</sub>, -N(alquilo)<sub>2</sub>, -NH(alquilo), -N(carbociclico)<sub>2</sub>, -NH(carbociclico), -N(heterociclico)<sub>2</sub>, -NH(heterociclico), -N(arilo)<sub>2</sub>, -NH(arilo), -N(alquil)(arilo), -N(alquil)(heterociclico), -N(carbociclico)(heterociclico), -N(aril)(heteroarilo), -N(alquil)(heteroarilo)), etc. El término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con por lo menos un grupo alquilo. Los ejemplos no limitativos de grupos amino incluyen -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(fenilo), -N(fenilo)<sub>2</sub>, -NH(bencilo), -N(bencil)<sub>2</sub>, etc. Alquilamino sustituido se refiere de manera general a grupos alquilamino, como se ha definido anteriormente, en los que por lo menos un alquilo sustituido, como se define en la presente, está unido al átomo de nitrógeno de amino. Los ejemplos no limitativos de alquilamino sustituido incluyen -NH(alquilen-C(O)-OH), -NH(alquilen-C(O)-O-alquilo), -N(alquilen-C(O)-OH)<sub>2</sub>, -N(alquilen-C(O)-O-alquilo)<sub>2</sub>, etc.

35

40

45

"Arilo" significa un radical hidrocarbonado aromático derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillos aromáticos original. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares. Grupos arilo adicionales típicos incluyen, pero no se limitan a, fenilo.

50

"Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp<sup>3</sup>, es reemplazado con un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la fracción alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

55

"Arilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp<sup>3</sup>, pero también un átomo de carbono sp<sup>2</sup>, se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo divulgados en la presente, y la porción alquenilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo divulgados en la presente. El grupo arilalquenilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la fracción alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y la fracción arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

60

65

"Arilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp<sup>3</sup>, pero también un átomo de carbono sp, se reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo

divulgados en la presente, y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo divulgados en la presente. El grupo arilalquinilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la fracción alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y la fracción arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

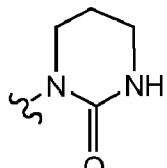
5 El término "sustituido" en referencia a alquilo, alquieno, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclico, heteroarilo, carbociclico, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquieno sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclico sustituido" y "carbociclico sustituido" significa alquilo, alquieno, arilo, arilalquilo, heterociclico, carbociclico respectivamente, en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con un sustituyente que no es hidrógeno. El término "fenilo sustituido" significa fenilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno 10 se reemplazan cada uno independientemente con un sustituyente que no es hidrógeno. Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a -X, -R<sup>b</sup>, -O-, =O-, -OR<sup>b</sup>, -SR<sup>b</sup>, -S-, -NR<sup>b</sup><sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>R<sup>b</sup><sub>3</sub>, =NR<sup>b</sup>, -CX<sub>3</sub>, -CN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHC(=O)R<sup>b</sup>, -OC(=O)R<sup>b</sup>, -NHC(=O)NR<sup>b</sup><sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-, -S(=O)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -OS(=O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup><sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>b</sup>, -OP(=O)(OR<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>b</sup>)(O<sup>-</sup>), -C(=O)R<sup>b</sup>, -C(=O)X, -C(S)R<sup>b</sup>, -C(O)OR<sup>b</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(S)OR<sup>b</sup>, -C(O)SR<sup>b</sup>, -C(S)SR<sup>b</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup><sub>2</sub>, -C(S)NR<sup>b</sup><sub>2</sub>, -C(=NR<sup>b</sup>)NR<sup>b</sup><sub>2</sub>, donde cada X es 15 independientemente un halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R<sup>b</sup> es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo o un grupo protector o fracción de profármaco. Los grupos alquieno, alquenieno y alquinieno también pueden estar sustituidos de manera similar. A menos que se indique lo contrario, cuando se usa el término "sustituido" junto con grupos como arilalquilo, que tienen dos o más fracciones capaces de sustitución, los sustituyentes pueden 20 unirse a la fracción arilo, a la fracción alquilo o a ambas.

20 El término "profármaco", como se usa en la presente, se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacéutica, es decir, el ingrediente activo, como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, reacción o reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis, y/o 25 reacción o reacciones químicas metabólicas. Por tanto, un profármaco es un análogo modificado covalentemente o una forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otras fracciones de los compuestos de Fórmula I-IV deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que pueda formularse en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Se contempla que los compuestos de Fórmula I-IV que tienen tal estabilidad se encuentren dentro del alcance de la 30 presente invención.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por un heteroátomo, como O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula original se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, -OCH<sub>3</sub>, etc.), una amina (por ejemplo, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, -SCH<sub>3</sub>). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula original se reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquiléter (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, etc.), una alquilamina (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, etc.), o un tioalquiléter (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquilo se 35 reemplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), o un grupo alquiltiol (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SH). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 40 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" o "heterociclico", como se usa en la presente, incluye a modo de ejemplo y no de limitación los heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" 50 (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 hasta la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención, "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en la presente, en el que uno o más (por ejemplo 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono han sido reemplazados por un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclico" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclicos sustituidos 55 incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes divulgados en la presente, incluyendo los grupos carbonilo. Un ejemplo no limitativo de un heterociclico sustituido con carbonilo es:

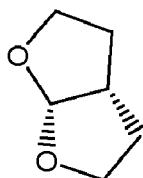


60 Los ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, 65

pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tienilo, tianthrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxytinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, 10  
isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxyazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo y bis-tetrahidrofuranilo:

10

15



A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos con enlaces de carbono están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Todavía más típicamente, los heterociclos con enlaces de carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos con enlaces de nitrógeno están enlazados en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o  $\beta$ -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos con enlaces de nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

35 "Heterocicliclalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , se reemplaza con un radical heterociclico (es decir, una fracción heterociclico-alquileno-). Los grupos heterociclico alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, heterocicil-CH<sub>2</sub>-, 2-(heterocicil)etan-1-ilo, y similares, en los que la porción "heterociclico" incluye cualquiera de los grupos heterociclico descritos anteriormente, incluyendo los descritos en P Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. 40 Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclico puede unirse a la porción alquilo del heterociclico alquilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclico alquilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquilo del grupo arilalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y la fracción heterociclico tiene de 2 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de heterocicliclalquilos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, heterociclos que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno de 5 miembros como tiazolilmétido, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmétido, oxazolilmétido, tiadiazolilmétido, etc., azufre de 6 miembros, heterociclos que contienen oxígeno y/o nitrógeno como piperidinilmétido, piperazinilmétido, morfolinilmétido, piridinilmétido, piridazinilmétido, pirimidinilmétido, pirazinilmétido, etc.

50 "Heterocicliclalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo de carbono  $sp^2$ , se reemplaza con un radical heterociclico (es decir, una fracción heterociclico-alquenileno-). La porción heterociclico del grupo heterociclico alquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclico descritos en la presente, incluyendo los descritos en P Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquenilo del grupo heterociclico alquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo divulgados en la presente. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclico puede unirse a la porción alquenilo del heterociclico alquenilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclico alquenilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclico alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y la fracción heterociclico tiene de 2 a 14 átomos de carbono.

60 "Heterocicliclalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , pero también un átomo de carbono  $sp$ , se reemplaza con un radical heterociclico (es decir, una fracción heterociclico-alquinileno-). La porción heterociclico del grupo heterociclico alquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclico descritos en la presente, incluyendo los descritos en P Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinilo del grupo heterociclico alquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo divulgados en la presente. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclico

puede unirse a la porción alquinilo del heterociclicl alquinilo por medio de un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclicl alquinilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo heterociclicl alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y la fracción heterociclico tiene de 2 a 14 átomos de carbono.

5

"Heteroarilo" se refiere a un heterociclico aromático que tiene por lo menos un heteroátomo en el anillo. Los ejemplos no limitativos de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos no limitativos de anillos heteroarilo incluyen todos los anillos aromáticos enumerados en la definición de "heterociclico", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo., pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

10

"Carbociclo" o "carbociclico" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, de 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos del anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6, 6], o anillos espiro-fusionados. Los ejemplos no limitativos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y fenilo. Los ejemplos no limitativos de biciclocarbociclos incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno y decalina.

15

"Carbociclitralquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un radical carbociclico como se describe en la presente. Los ejemplos típicos, pero no limitativos, de grupos carbociclitralquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

20

"Arilheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en la presente, en el que un átomo de hidrógeno (que puede estar unido o a un átomo de carbono o a un heteroátomo) se ha reemplazado por un grupo arilo como se define en la presente. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo, o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre que el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione una fracción químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener las fórmulas generales -alquieno-O-arilo, -alquieno-O-alquieno-arilo, -alquieno-NH-arilo, -alquieno-NH-alquieno-arilo-, -alquieno-S-arilo, -alquieno-S-alquieno-arilo, etc. Además, cualquiera de las fracciones alquieno en las fórmulas generales anteriores puede sustituirse adicionalmente con cualquiera de los sustituyentes definidos o exemplificados en la presente.

25

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con un grupo heteroarilo como se define en la presente. Los ejemplos no limitativos de heteroarilalquilo incluyen -CH<sub>2</sub>-piridinilo, -CH<sub>2</sub>-pirrolilo, -CH<sub>2</sub>-oxazolilo, -CH<sub>2</sub>-indolilo, -CH<sub>2</sub>-isoindolilo, -CH<sub>2</sub>-purinilo, -CH<sub>2</sub>-furanilo, -CH<sub>2</sub>-tienilo, -CH<sub>2</sub>-benzofuranilo, -CH<sub>2</sub>-benzotiofenilo, -CH<sub>2</sub>-carbazolilo, -CH<sub>2</sub>-imidazolilo, -CH<sub>2</sub>-tiazolilo, -CH<sub>2</sub>-isoxazolilo, -CH<sub>2</sub>-pirazolilo, -CH<sub>2</sub>-isotiazolilo, -CH<sub>2</sub>-quinolilo, -CH<sub>2</sub>-isoquinolilo, -CH<sub>2</sub>-piridazilo, -CH<sub>2</sub>-pirimidilo, -CH<sub>2</sub>-pirazilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-piridinilo, -CH(CH<sub>3</sub>)pirrolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)oxazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)indolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)isoindolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-purinilo, -CH(CH<sub>3</sub>)furanilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-tienilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-benzofuranilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-benzotiofenilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-carbazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)imidazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-tiazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-isoxazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-isotiazolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-quinolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-isoquinolilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-piridazilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirimidilo, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirazilo, etc.

30

El término "opcionalmente sustituido" en referencia a una fracción particular del compuesto de Fórmula I-IV (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido) se refiere a una fracción en la que todos los sustituyentes son hidrógeno o en la que uno o más de los hidrógenos de la fracción pueden estar reemplazados por sustituyentes como los enumerados bajo la definición de "sustituido".

35

El término "opcionalmente reemplazado" en referencia a una fracción particular del compuesto de Fórmula I-IV (por ejemplo, los átomos de carbono de dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) pueden estar opcionalmente reemplazados por -O-, -S-, o -NR<sup>a</sup>) significa que uno o más de los grupos metíleno del alquilo (C-C<sub>8</sub>) pueden estar reemplazados por 0, 1, 2 o más de los grupos especificados (por ejemplo, -O-, -S-, o -NR<sup>a</sup>).

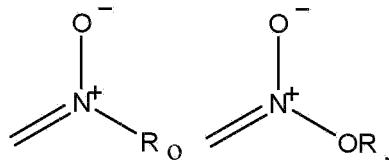
40

El término "átomo o átomos de carbono no terminales" en referencia a una fracción alquilo, alquenilo, alquinilo, alquieno, alquenileno o alquinileno se refiere a los átomos de carbono en la fracción que intervienen entre el primer átomo de carbono de la fracción y el último átomo de carbono en la fracción. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no de limitación, en la fracción alquilo -CH<sub>2</sub>(C\*)H<sub>2</sub>(C\*)H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o la fracción alquieno -CH<sub>2</sub>(C\*)H<sub>2</sub>(C\*)H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-los átomos de C\* se considerarían los átomos de carbono no terminales.

45

Ciertas alternativas de Q y Q<sup>1</sup> son óxidos de nitrógeno como <sup>+</sup>N(O)(R) o <sup>+</sup>N(O)(OR). Estos óxidos de nitrógeno, como se muestra aquí unidos a un átomo de carbono, también pueden representarse por grupos separados de carga como

5



10 respectivamente, y se pretende que sean equivalentes a las representaciones mencionadas anteriormente con el propósito de describir esta invención.

15 "Conector" o "enlace" significa una fracción química que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los conectores incluyen unidades repetidas de alquiloxy (por ejemplo, polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquilamino (por ejemplo, polietilenamino, Jeffamine™); y éster de diácido y amidas que incluyen succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

20 Los términos como "ligado a oxígeno", "ligado a nitrógeno", "ligado a carbono", "ligado a azufre" o "ligado a fósforo" significan que, si se puede formar un enlace entre dos fracciones usando más de uno tipo de átomo en una fracción, entonces el enlace formado entre las fracciones es a través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido ligado a nitrógeno estaría enlazado a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en lugar de a través de un átomo de oxígeno o carbono del aminoácido.

25 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I-IV, uno o más de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> son independientemente un radical de un éster de α-aminoácido de origen natural ligado a nitrógeno. Ejemplos de aminoácidos naturales incluyen isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, prolina, selenocisteína, serina, tirosina, arginina, histidina., ornitina y taurina. Los ésteres de estos aminoácidos comprenden cualquiera de los descritos para el sustituyente R, particularmente aquellos en los que R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) opcionalmente sustituido.

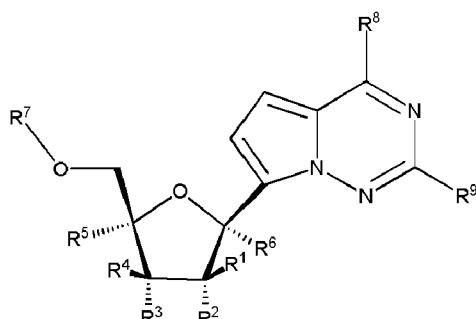
30 El término base de "purina" o "pirimidina" comprende, pero no se limita a, adenina, N<sup>6</sup>-alquilpurinas, N<sup>6</sup>-acilpurinas(en donde acilo es C(O)alquilo, arilo, alquilarilo, oarilalquilo), N<sup>6</sup>-benzilpurina, N<sup>6</sup>-halopurina, N<sup>6</sup>-vinilpurina, N<sup>6</sup>-purina acetilénica, N<sup>6</sup>-purina acilo, N<sup>6</sup>-purina hidroxialquilo, N<sup>6</sup>-allilaminopurina, N<sup>6</sup>-purina-tioalilo, N<sup>2</sup>-alquilpurinas, N<sup>2</sup>-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C<sup>5</sup>-alquilpirimidinas, C<sup>5</sup>-benzilpirimidinas, C<sup>5</sup>-halopirimidinas, C<sup>5</sup>-vinilpirimidina, C<sup>5</sup>-pirimidina acetilénica, C<sup>5</sup>-pirimidina acilo, C<sup>5</sup>-purina hidroxialquilo, C<sup>5</sup>-amidopirimidina, C<sup>5</sup>-cianopirimidina, C<sup>5</sup>-5-yodopirimidina, C<sup>6</sup>-yodo-pirimidina, C<sup>5</sup>-Br-vinilpirimidina, C<sup>6</sup>-Br-vinil piriniidina, C<sup>5</sup>-nitropirimidina, C<sup>5</sup>-amino-pirimidina, N<sup>2</sup>-alquilpurinas, N<sup>2</sup>-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, 35 triazolopirimidinilo, imidazolopirimidinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, pero no se limitan a, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Las bases de purina y pirimidina están ligadas al azúcar ribosa, o análogo de la misma, a través de un átomo de nitrógeno de la base. Los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno en la base pueden protegerse según sea necesario o se deseé. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetsiloso, t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo y grupos acilo como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

40 45 A menos que se especifique lo contrario, se pretende que los átomos de carbono de los compuestos de Fórmula I-IV tengan una valencia de cuatro. En algunas representaciones de estructuras químicas donde los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, se debe suponer que los sustituyentes de carbono restantes necesarios para proporcionar una valencia de cuatro son hidrógeno. Por ejemplo,

50

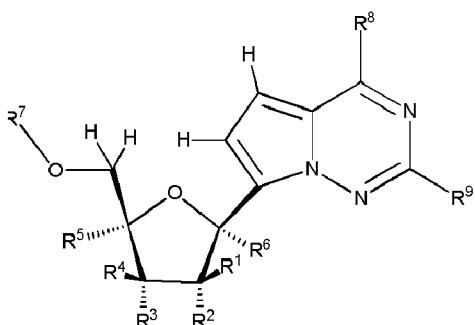
55

60



tiene el mismo significado que

65



15 "Grupo protector" se refiere a una fracción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una función de un grupo protector es servir como producto intermedio en la síntesis de la sustancia farmacológica original. Los grupos protectores químicos y las estrategias de protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Ver: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Ver también Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene, 4<sup>a</sup> Ed., 2006. Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, creando y rompiendo enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, como la polaridad, la lipofilia (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse con herramientas analíticas comunes. Los productos intermedios químicamente protegidos pueden ser ellos mismos biológicamente activos o inactivos. "Grupos protectores de hidroxi" se refiere a aquellos grupos protectores útiles para proteger grupos hidroxi (-OH).

20

25

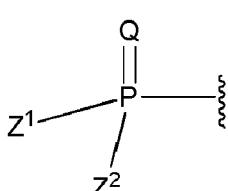
30 Los compuestos protegidos también pueden mostrar propiedades alteradas y, en algunos casos, optimizadas *in vitro* e *in vivo*, como el paso a través de las membranas celulares y la resistencia a la degradación o secuestro enzimático. En esta función, a los compuestos protegidos con efectos terapéuticos previstos puede hacerse referencia como profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco original en un profármaco, por lo que el fármaco original se libera tras la conversión del profármaco *in vivo*. Como los profármacos activos pueden absorberse más eficazmente que el fármaco original, los profármacos pueden poseer una mayor potencia *in vivo* que el fármaco original. Los grupos protectores se eliminan o *in vitro*, en el caso de productos intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de profármacos. Con los productos intermedios químicos, no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, los alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son farmacológicamente inocuos.

35

40 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre su compañero de imagen especular.

45 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

50 "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, reactividades y propiedades biológicas. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I-IV pueden tener un átomo de fósforo quiral cuando R<sup>7</sup> es



60 y Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son diferentes. Cuando por lo menos uno de cualquiera de Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> también tiene un centro quiral, por ejemplo, con Z<sup>1</sup> o Z<sup>2</sup> es un éster de α-aminoácido de origen natural, quiral, ligado a nitrógeno, entonces el compuesto de Fórmula I-IV existirá como diastereómeros porque hay dos centros de quiralidad en la molécula. Todos estos diastereómeros y sus usos descritos en la presente están incluidos en la presente invención. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución como electroforesis, cristalización y/o cromatografía. Los diastereómeros pueden tener diferentes atributos físicos como, pero no limitado a, solubilidad, estabilidades

65

- químicas y cristalinidad y también pueden tener diferentes propiedades biológicas como, pero no limitado a, estabilidad enzimática, absorción y estabilidad metabólica.
- 5 Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.
- 10 El modificador "aproximadamente" usado en conexión con una cantidad incluye el valor establecido y tiene el significado dictado por el contexto (por ejemplo, incluye el grado de error asociado con la medición de la cantidad particular).
- 15 El término "tratar", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en la presente, se refiere al acto de tratar, como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.
- 20 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente, es la cantidad de compuesto de Fórmula I-IV presente en una composición descrita en la presente que se necesita para proporcionar un nivel de fármaco deseado en las secreciones y tejidos de las vías respiratorias y los pulmones, o alternativamente, en el torrente sanguíneo de un sujeto que se va a tratar para dar una respuesta fisiológica anticipada o un efecto biológico deseado cuando tal composición se administra por la vía de administración elegida. La cantidad precisa dependerá de numerosos factores, por ejemplo, el compuesto particular de Fórmula I-IV, la actividad específica de la composición, el dispositivo de administración empleado, las características físicas de la composición, su uso pretendido, así como las consideraciones del paciente como gravedad del estado de la enfermedad, cooperación del paciente, etc., y puede ser determinada fácilmente por un experto en la técnica en base a la información proporcionada en la presente.
- 25 El término "solución salina normal" significa una solución de agua que contiene un 0,9% (p/v) de NaCl.
- 30 El término "solución salina hipertónica" significa una solución de agua que contiene más del 0,9% (p/v) de NaCl. Por ejemplo, la solución salina hipertónica al 3% contendría NaCl al 3% (p/v).
- 35 "Formar una mezcla de la reacción" se refiere al proceso de poner en contacto por lo menos dos especies distintas de tal manera que se mezclen y puedan reaccionar. Debe apreciarse, sin embargo, que el producto de reacción resultante puede producirse directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o de un producto intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que pueden producirse en la mezcla de la reacción.
- 40 "Agente de acoplamiento" se refiere a un agente capaz de acoplar dos compuestos dispares. Los agentes de acoplamiento pueden ser catalíticos o estequiométricos. Por ejemplo, los agentes de acoplamiento pueden ser un agente de acoplamiento a base de litio o un agente de acoplamiento a base de magnesio como un reactivo de Grignard. Los agentes de acoplamiento ejemplares incluyen, pero no se limitan a, n-BuLi, MgCl<sub>2</sub>, iPrMgCl, tBuMgCl, PhMgCl o combinaciones de los mismos.
- 45 "Silano" se refiere a un grupo que contiene silicio que tiene la fórmula SiR<sub>4</sub>, donde cada grupo R puede ser alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo u otros grupos que contienen silicio. Cuando el silano está ligado a otro compuesto, al silano se hace referencia como un "sillilo" y tiene la fórmula -SiR<sub>3</sub>.
- 50 "Halosilano" se refiere a un silano que tiene por lo menos un grupo halógeno ligado al átomo de silicio. Los halosilanos representativos tienen la fórmula halo-SiR<sub>3</sub>, donde cada grupo R puede ser alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo, u otros grupos que contengan silicio. Los halosilanos específicos incluyen Cl-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y Cl-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Cl.
- 55 "Base no nucleófila" se refiere a un donante de electrones, una base de Lewis, como bases nitrogenadas incluyendo trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4- dimetilaminopiridina y quinuclidina.
- 60 "Grupo saliente" se refiere a grupos que mantienen el par de electrones de enlace durante la escisión del enlace heterolítico. Por ejemplo, un grupo saliente se desplaza fácilmente durante una reacción de desplazamiento nucleófila. Los grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro, bromuro, mesilato, tosilato, triflato, 4-nitrobencenosulfonato, 4-clorobencenosulfonato, 4-nitrofenoxi, pentafluorofenoxi, etc. Un experto en la técnica reconocerá otros grupos salientes útiles en la presente invención.
- 65 "Agente de desprotección" se refiere a cualquier agente capaz de eliminar un grupo protector. El agente de desprotección dependerá del tipo de grupo protector usado. En la técnica se conocen agentes de desprotección representativos y pueden encontrarse en Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene, 4<sup>a</sup> Ed., 2006.

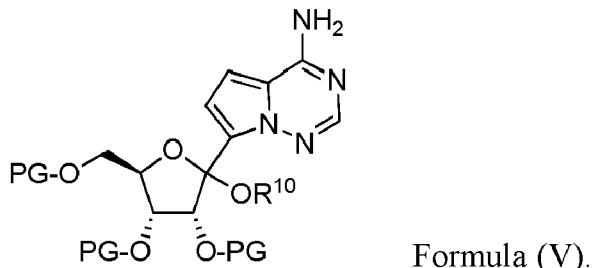
## II. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse mediante varios medios. Por ejemplo, los nucleósidos protegidos de Fórmula V pueden prepararse mediante la reacción de una lactona protegida con una base sustituida con yodo en condiciones de acoplamiento adecuadas. Luego, los nucleósidos pueden modificarse con una fracción de profármaco mediante la reacción de un nucleósido parcialmente protegido con una fracción de profármaco adecuado, después de la eliminación de los grupos protectores, para proporcionar los compuestos descritos en la presente.

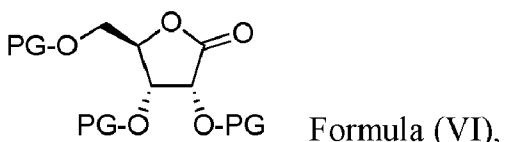
10      **A. Preparación de nucleósidos mediante Yodo-Base**

B.

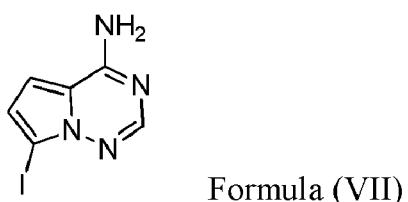
En una realización, la presente invención incluye un método para preparar un compuesto de Fórmula V:



25      El método para elaborar el compuesto de Fórmula V incluye formar una mezcla de la reacción que tiene un agente de acoplamiento, un halosilano, un compuesto de Fórmula VI:



35      y un compuesto de Fórmula VII:



45      en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de fórmula V, en donde cada PG es, independientemente, un grupo protector de hidroxi, alternativamente, dos grupos PG en carbonos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo -C(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>-; R<sup>10</sup> es H o un grupo sililo, y R<sup>19</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo o fenilo sustituido.

50      Puede usarse cualquier agente de acoplamiento adecuado en el método para elaborar el compuesto de Fórmula V. El agente de acoplamiento puede ser un agente de acoplamiento de litio, un agente de acoplamiento de sodio, un agente de acoplamiento de magnesio u otros. Por ejemplo, el agente de acoplamiento puede ser un agente de desprotonación como n-butil litio (n-BuLi), hidruro de sodio (NaH), hidruro de litio y aluminio (LAH o LiAlH<sub>4</sub>) y otros. El agente de acoplamiento puede ser también un agente de acoplamiento a base de magnesio como, pero no limitado a, MgCl<sub>2</sub>, iPrMgCl, tBuMgCl, PhMgCl, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento puede ser un agente de acoplamiento de litio o un agente de acoplamiento de magnesio. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento puede ser n-BuLi, MgCl<sub>2</sub>, iPrMgCl, tBuMgCl, PhMgCl o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento puede ser n-BuLi. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento puede ser PhMgCl e iPrMgCl.

60      El agente de acoplamiento puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el agente de acoplamiento puede estar presente en una cantidad de por lo menos 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V, como aproximadamente 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El agente de acoplamiento también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V, como de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V. En algunas

realizaciones, el agente de acoplamiento puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V.

5 Puede usarse cualquier halosilano adecuado en el método de elaboración del compuesto de Fórmula V. Por ejemplo, el halosilano puede ser un fluorosilano, un clorosilano, un bromosilano o un yodosilano. La porción de silano puede tener cualquier sustituyente adecuado, como alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o fenilo. Los halosilanos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, Cl-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, o Cl-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Cl. En algunas realizaciones, el halosilano puede ser un clorosilano. En algunas realizaciones, el halosilano puede ser Cl-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o Cl-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Cl. En algunas realizaciones, el halosilano puede ser TMSCl.

10 10 El grupo sililo de R<sup>10</sup> puede ser cualquier grupo adecuado, pero puede depender de la elección del halosilano. Por ejemplo, cuando el halosilano es TMSCl, el grupo sililo puede ser trimetilsililo.

15 15 El halosilano puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el halosilano puede estar presente en una cantidad de por lo menos 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V, como aproximadamente 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El halosilano también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V, como de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el halosilano puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V. En algunas realizaciones, el halosilano puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V.

20 20 El grupo protector de hidroxi puede ser cualquier grupo protector adecuado para un grupo funcional hidroxi. Los grupos protectores de hidroxi representativos incluyen, pero no se limitan a, silanos como trimetilsilano (TMS), t-butildimetilsilano (TBDMS) o t-butildifenilsilano (TBDPS), éteres como metil-metoxi (MOM), tetrahidropirano (THP), t-butilo, alilo o bencílico y ésteres como acetilo, pivaloílo o benzoílo. En algunas realizaciones, el grupo protector de hidroxi puede ser trimetilsilano (TMS), t-butildimetilsilano (TBDMS), t-butildifenilsilano (TBDPS), metil-metoxi (MOM), tetrahidropirano (THP), t-butilo, alilo, bencílico, acetilo, pivaloílo o benzoílo. En algunas realizaciones, el grupo protector de hidroxi puede ser bencílico.

25 25 Los grupos hidroxi en carbonos adyacentes, referidos como grupos 1,2-hidroxi, pueden formar un grupo protector cíclico llamado acetónido por reacción con una cetona de di-éter. Los acetónidos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetónido y acetal de bencilideno. En algunas realizaciones, los grupos protectores de hidroxi de los grupos hidroxi en carbonos adyacentes se pueden combinar para formar acetónido.

30 30 Cuando el grupo R<sup>19</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, R<sup>19</sup> puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, septilo u octilo. En algunas realizaciones, el grupo R<sup>19</sup> puede ser metilo.

35 35 En el método de la presente invención puede usarse cualquier solvente adecuado. Los solventes representativos incluyen, pero no se limitan a, pentano, pentanos, hexano, hexanos, heptano, heptanos, éter de petróleo, ciclopentanos, ciclohexanos, benceno, tolueno, xileno, trifluorometilbenceno, halobencenos como clorobenceno, fluorobenceno, díclorobenceno y difluorobenceno, cloruro de metileno, cloroformo, acetona, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser tetrahidrofurano.

40 40 La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -78° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente -50° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente -25° C a aproximadamente 50° C, o de aproximadamente -10° C a aproximadamente 25° C, o de aproximadamente 0° C a aproximadamente 20° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 0° C a aproximadamente 20° C.

45 45 La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la mezcla de la reacción puede estar a presión atmosférica. La mezcla de la reacción también puede exponerse a cualquier entorno adecuado, como gases atmosféricos, o gases inertes como nitrógeno o argón.

50 50 El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula V con cualquier rendimiento adecuado. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula V puede prepararse con un rendimiento de por lo menos aproximadamente el 50%, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o por lo menos aproximadamente el 95%.

55 55 El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula V con cualquier pureza adecuada. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula V puede prepararse con una pureza de por lo menos aproximadamente el 90, 95, 96, 97, 98 o por lo menos aproximadamente el 99%. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula V puede prepararse con por lo menos un 95% de pureza. En algunas realizaciones, el

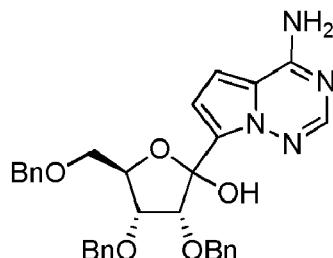
compuesto de Fórmula V puede prepararse con por lo menos un 98% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula V puede prepararse con por lo menos un 99% de pureza.

En algunas realizaciones, el método incluye preparar el compuesto de Fórmula V:

5

10

15



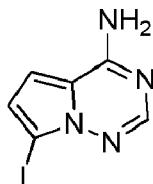
en donde el método incluye formar la mezcla de la reacción que tiene TMSCl, PhMgCl, iPrMgCl, el compuesto de Fórmula VI:

20

25

y el compuesto de Fórmula VII:

30



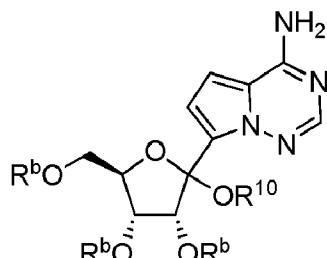
en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula V.

En algunas realizaciones, la presente invención incluye un método para preparar un compuesto de Fórmula V-a o Vb:

40

45

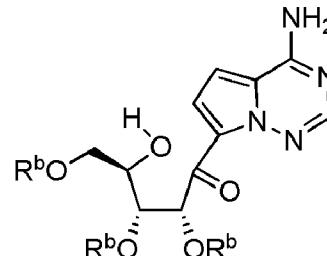
Formula (V-a),



50

55

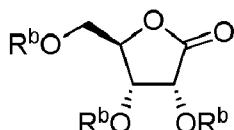
Formula (V-b).



El método para preparar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b comprende formar una mezcla de la reacción que tiene un agente de desprotonación, un agente de silylación, un agente de acoplamiento, un aditivo, un compuesto de Fórmula VI-a:

65

5

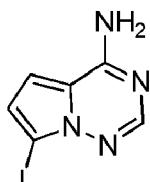


Formula (VI-a),

10

y un compuesto de Fórmula VII:

15



Formula (VII)

en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b, donde cada R<sup>b</sup> es independientemente un grupo protector de hidroxi, alternativamente, dos grupos R<sup>b</sup> en carbonos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo -C(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>10</sup> es H o un grupo sililo, y R<sup>19</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo o fenilo sustituido.

En el método de preparación del compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b puede usarse cualquier agente de desprotonación adecuado. El agente de desprotonación puede ser un agente de desprotonación de sodio, un agente de desprotonación a base de magnesio, un agente de desprotonación a base de litio, un agente de desprotonación a base de potasio u otros. Por ejemplo, el agente de desprotonación puede ser hidruro de sodio (NaH), cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl), cloruro de terc-butilmagnesio (tBuMgCl), cloruro de fenilmagnesio (PhMgCl), bromuro de fenilmagnesio (PhMgBr), butillitio (BuLi) metilitio (MeLi), cloruro de metilmagnesio (MeMgCl), bromuro de metilmagnesio (MeMgBr), terc-butillitio (tBuLi), isopropillitio (iPrLi), fenillitio (PhLi), hidruro de litio (LiH), hidruro de potasio (KH), etillitio (EtLi), bromuro de etilmagnesio (EtMgBr), cloruro de etilmagnesio (EtMgCl), propillitio (PrLi), bromuro de propilmagnesio (PrMgBr), cloruro de propilmagnesio (PrMgCl), ciclohexanelitio (cyHexLi), bromuro de ciclohexanomagnesio (cyHexMgBr), cloruro de ciclohexanomagnesio (cyHexMgCl) o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente de desprotonación puede ser PhMgCl.

El agente de desprotonación puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el agente de desprotonación puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El agente de desprotonación también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el agente de desprotonación puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII. En algunas realizaciones, el agente de desprotonación puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII.

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b puede usarse cualquier agente de silylación adecuado. Por ejemplo, el agente de silylación puede ser un fluorosilano, un clorosilano, un bromosilano o un yodosilano. Por ejemplo, el agente de silylación puede ser un cloruro de sililo trisustituido, un bromuro de sililo trisustituido, un yoduro de sililo trisustituido o un fluoruro de sililo trisustituido. La porción de sililo puede tener cualquier sustituyente adecuado, como alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o fenilo. Los agentes de silylación ejemplares incluyen, pero no se limitan a, Cl-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Cl-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Cl o terc-butildifenilsililo (TBDPS). En algunas realizaciones, el agente de silylación puede ser un clorosilano. En algunas realizaciones, el agente de silylación puede ser Cl-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, o Cl-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Cl. En algunas realizaciones, el agente de silylación puede ser TMSCl.

El grupo sililo de R<sup>10</sup> puede ser cualquier grupo adecuado, pero puede depender de la elección del agente de silylación. Por ejemplo, cuando el agente de silylación es TMSCl, el grupo sililo puede ser trimetilsililo.

55

El agente de silylación puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el agente de silylación puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como aproximadamente 0,0, 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El agente de silylación también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el agente de silylación puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,0 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII. En algunas realizaciones, el agente de silylación puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII.

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b puede usarse cualquier agente de

acoplamiento adecuado. El agente de acoplamiento puede ser un agente de acoplamiento de litio, un agente de desprotonación a base de magnesio u otros. Por ejemplo, el agente de acoplamiento puede ser n-butillitio ( $nBuLi$ ), cloruro de magnesio ( $MgCl_2$ ), cloruro de isopropilmagnesio ( $iPrMgCl$ ), cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio ( $iPrMgCl-LiCl$ ), cloruro de terc-butilmagnesio ( $tBuMgCl$ ), cloruro de fenilmagnesio ( $PhMgCl$ ), metillitio ( $MeLi$ ), cloruro de metilmagnesio ( $MeMgCl$ ), bromuro de metilmagnesio ( $MeMgBr$ ), terc-butillitio ( $tBuLi$ ), isopropillitio ( $iPrLi$ ), fenillitio ( $PhLi$ ), hidruro de litio ( $LiH$ ), hidruro de potasio ( $KH$ ), hidruro de sodio ( $NaH$ ), etillitio ( $EtLi$ ), bromuro de etilmagnesio ( $EtMgClBr$ ), cloruro de etilmagnesio ( $EtMgCl$ ), propillitio ( $PrLi$ ), bromuro de propilmagnesio ( $PrMgBr$ ), cloruro de propilmagnesio ( $PrMgCl$ ), ciclohexanelitio ( $cyHexLi$ ), bromuro de ciclohexanomagnesio ( $cyHexMgBr$ ), cloruro de ciclohexanomagnesio ( $cyHexMgCl$ ), o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento puede ser  $iPrMgCl$ .

El agente de acoplamiento puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el agente de acoplamiento puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El agente de acoplamiento también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII.

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b puede usarse cualquier aditivo adecuado. En algunas realizaciones, el aditivo es un ácido de Lewis. En algunas realizaciones, el aditivo puede ser  $BF_3-OEt_2$ ,  $SmOTf_3$ ,  $Sc(OTf)_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $LiCl$ ,  $LiBr$ ,  $TiCl(OiPr)_3$ ,  $ScCl_3$ ,  $Bu_4NBr+LaCl_3-2LiCl$ ,  $nLaCl_3+mLiCl$ , en donde m es de 0,5 a 50, n es de 1 a 100,  $LaCl_3+2LiCl$ ,  $Sm(OTf)_3+LiCl$ ,  $SmCl_3$ ,  $Bis[2-(N,N-dimetilamino)etil]éter$ , TMEDA,  $NdCl_3$ ,  $NdCl_3+CsCl$ ,  $nNdCl_3+mLiCl$ , donde m es de 0,5 a 50, n es de 1 a 100,  $NdCl_3+2LiCl$ ,  $NdCl_3+LiBr$ ,  $NdCl_3+Lil$ ,  $NdBr_3$ ,  $NdBr_3+CsCl$ ,  $nNdBr_3+mLiCl$ , donde m es de 0,5 a 50, n es de 1 a 100,  $NdBr_3+2LiCl$ ,  $NdBr_3+LiBr$ ,  $NdBr_3+Lil$ ,  $Nd(OTf)_3$ ,  $CeCl_3$ ,  $CeCl_3+CsCl$ ,  $nCeCl_3+mLiCl$ , donde m es de 0,5 a 50, n es de 1 a 100,  $CeCl_3+2LiCl$ ,  $CeCl_3+LiBr$ ,  $CeCl_3+Lil$ ,  $CeBr_3$ ,  $Ce(OTf)_3$ ,  $YCl_3$ ,  $YCl_3+CsCl$ ,  $nYCl_3+mLiCl$ , en donde m es de 0,5 a 50, n es de 1 a 100,  $YCl_3+2LiCl$ ,  $YCl_3+LiBr$ ,  $YCl_3+Lil$ ,  $YBr_3$ ,  $YBr_3+CsCl$ ,  $nYBr_3+mLiCl$ , en donde m es de 0,5 a 50, n es de 1 a 100,  $YBr_3+2LiCl$ ,  $YBr_3+LiBr$ ,  $YBr_3+Lil$ ,  $Y(OTf)_3$ ,  $LaCl_3$ ,  $La(OTf)_3$ ,  $MgCl_2$ ,  $TiCl_4$ ,  $SnCl_4$ ,  $AlCl_3$ ,  $Bu_4NCl$ , dietiléter de dietilenglicol (DGDE), DGDE+ $Bu_4NCl$ , DGDE+ $Bu_4NBr$ , DGDE+ $Bu_4NI$ ,  $CaCl_2$ ,  $CaBr_2$ ,  $CaI_2$ ,  $Ca(OTf)_2$ ,  $YCl_3$ ,  $YCl_3-2LiCl$ ,  $YCl_3-LiCl$  o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el aditivo puede ser  $LiCl$ ,  $Ca(OTf)_2$ ,  $CaCl_2$  y  $MgCl_2$ ,  $CeCl_3$ ,  $LaCl_3$  o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el aditivo puede ser  $YCl_3$ ,  $CeCl_3$ ,  $NdCl_3$ ,  $LaCl_3$  o una combinación de los mismos.

El aditivo puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el aditivo puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El aditivo también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el aditivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII. En algunas realizaciones, el aditivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII.

En algunas realizaciones, el aditivo es  $LaCl_3-2LiCl$  y está presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como aproximadamente 0, 0,1, 0,3, 0,5, 1,0, 2 o aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el aditivo es  $LaCl_3-2LiCl$  y está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,3 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,5 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el aditivo es  $LaCl_3-2LiCl$  y está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a 0,5 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII. En algunas realizaciones, el aditivo es  $LaCl_3-2LiCl$  y está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII.

En algunas realizaciones, el aditivo es  $CeCl_3$  y está presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como aproximadamente 0, 0,1, 0,3, 0,5, 1,0, 2 o aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el aditivo es  $CeCl_3$  y está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,3 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,5 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el aditivo es  $CeCl_3$  y está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a 0,5 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII. En algunas realizaciones, el aditivo es  $CeCl_3$  y está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII.

En algunas realizaciones, el aditivo es  $NdCl_3$  y está presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como aproximadamente 0, 0,1, 0,3, 0,5, 1,0, 2 o aproximadamente 2,0 eq.

(mol/mol). En algunas realizaciones, el aditivo es NdCl<sub>3</sub> y está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,3 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,5 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el aditivo es NdCl<sub>3</sub> y está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a 0,5 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII. En algunas realizaciones, el aditivo es NdCl<sub>3</sub> y está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII.

En algunas realizaciones, el aditivo es YCl<sub>3</sub> y está presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como aproximadamente 0, 0,1, 0,3, 0,5, 1,0, 2 o aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el aditivo es YCl<sub>3</sub> y está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII, como de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,3 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,5 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el aditivo es YCl<sub>3</sub> y está presente en una cantidad de aproximadamente 0 a 0,5 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII. En algunas realizaciones, el aditivo es YCl<sub>3</sub> y está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula VII.

Cuando el grupo R<sup>19</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, R<sup>19</sup> puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, septilo u octilo. En algunas realizaciones, el grupo R<sup>19</sup> puede ser metilo.

Cuando el grupo R<sup>b</sup> es un grupo protector de hidroxi, R<sup>b</sup> puede ser cualquier grupo protector de ejemplo descrito en Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene, 4<sup>a</sup> Ed., 2006. En algunas realizaciones, el grupo R<sup>b</sup> puede ser bencilo. En algunas realizaciones, el grupo R<sup>b</sup> puede ser TBS.

El grupo protector de hidroxi puede ser cualquier grupo protector adecuado para un grupo funcional hidroxi. Los grupos protectores de hidroxi representativos incluyen, pero no se limitan a, silanos, éteres, ésteres u otros. Los grupos protectores de hidroxi representativos incluyen, pero no se limitan a, trimetilsilano (TMS), t-butildimetsilano (TBDMS), t-butildifensilsilano (TBDPS), metil-metoxi (MOM), tetrahidropirano (THP), t-butilo, alilo, bencilo, acetilo, pivaloilo o benzoilo. En algunas realizaciones, el grupo protector de hidroxi puede ser trimetilsilano (TMS), t-butildimetsilano (TBDMS), t-butildifensilsilano (TBDPS), metil-metoxi (MOM), tetrahidropirano (THP), t-butilo, alilo, bencilo, acetilo, pivaloilo o benzoilo. En algunas realizaciones, el grupo protector de hidroxi puede ser bencilo. En algunas realizaciones, el grupo protector de hidroxi puede ser TBS.

Los grupos hidroxi en carbonos adyacentes, referidos como grupos 1,2-hidroxi, pueden formar un grupo protector cíclico llamado acetal o cetal por reacción con un aldehído, acetal, acetona o cetal. Acetales y cetales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetal de bencilideno y un acetónido. En algunas realizaciones, los grupos protectores de hidroxi de los grupos hidroxi en carbonos adyacentes pueden combinarse para formar acetónido.

En el método de la presente invención puede usarse cualquier solvente adecuado. Los solventes representativos incluyen, pero no se limitan a, pentano, pentanos, hexano, hexanos, heptano, heptanos, éter de petróleo, ciclopentanos, ciclohexanos, benceno, tolueno, xileno, diclorometano, trifluorometilbenceno, halobencenos como clorobenceno, diclorobenceno y difluorobenceno, cloruro de metileno, cloroformo, acetona, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, éter dibutílico, éter diisopropílico, metil terc-butil éter, dimetoxietano, dioxanos (1,4 dioxano), N-metil pirrolidinona (NMP), éter diisopropílico o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el solvente puede ser THF, MeTHF, tolueno, THF+dioxano, THF+piridina o THF+DCM, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser THF.

La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -78° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente -50° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente -25° C a aproximadamente 50° C, o de aproximadamente -10° C a aproximadamente 25° C, o de aproximadamente 0° C a aproximadamente 20° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 0° C a aproximadamente 20° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -30° C a aproximadamente -10° C.

La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la mezcla de la reacción puede estar a presión atmosférica. La mezcla de la reacción también puede exponerse a cualquier entorno adecuado, como gases atmosféricos, o gases inertes como nitrógeno o argón.

El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b con cualquier rendimiento adecuado. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b puede prepararse con un rendimiento de por lo menos aproximadamente el 50%, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o por lo menos aproximadamente el 95%.

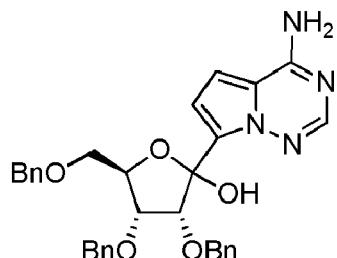
El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b con cualquier pureza adecuada. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b puede prepararse con una

pureza de por lo menos aproximadamente el 90, 95, 96, 97, 98 o por lo menos aproximadamente el 99%. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b puede prepararse con por lo menos un 95% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b puede prepararse con por lo menos un 98% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b puede prepararse con por lo menos un 99% de pureza.

5

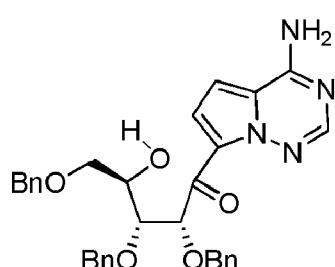
En algunas realizaciones, el método comprende preparar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b:

10



15

20

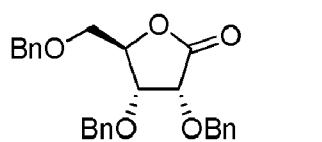


25

30

en donde el método comprende formar la mezcla de la reacción que tiene TMSCl, PhMgCl, iPrMgCl, LaCl<sub>3</sub>-2LiCl el compuesto de Fórmula VI:

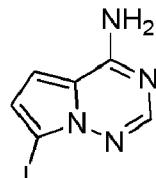
35



40

y el compuesto de Fórmula VII:

45

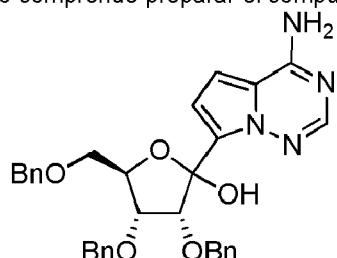


en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b.

50

En algunas realizaciones, el método comprende preparar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b:

55



60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

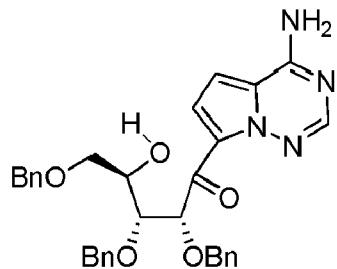
45

50

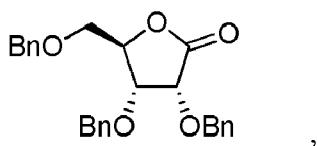
55

60

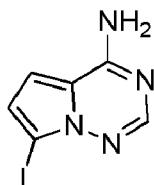
65



en donde el método comprende formar la mezcla de la reacción que tiene TMSCl, PhMgCl, iPrMgCl, CeCl<sub>3</sub> el compuesto de Fórmula VI:

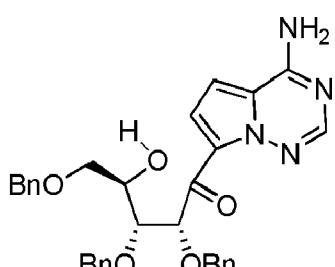
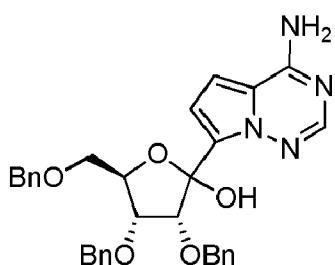


y el compuesto de Fórmula VII:



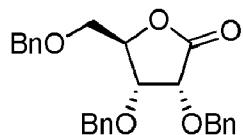
en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b.

En algunas realizaciones, el método comprende preparar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b:



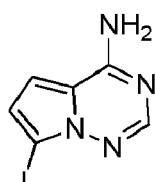
en donde el método comprende formar la mezcla de la reacción que tiene TMSCl, PhMgCl, iPrMgCl, NdCl<sub>3</sub> el compuesto de Fórmula VI:

5



y el compuesto de Fórmula VII:

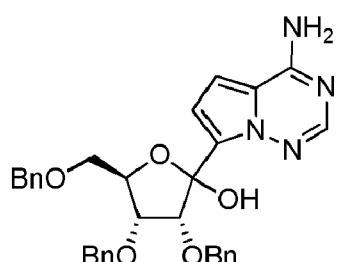
10



15 en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b.

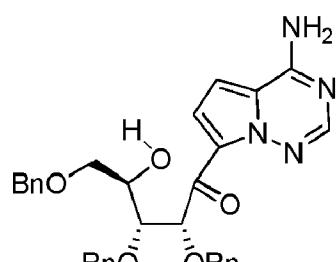
En algunas realizaciones, el método comprende preparar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b:

20



25

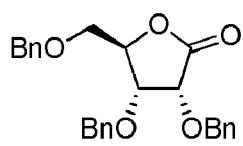
30



40

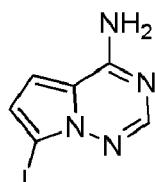
en donde el método comprende formar la mezcla de la reacción que tiene TMSCl, PhMgCl, iPrMgCl, YCl<sub>3</sub> el compuesto de Fórmula VI:

45



50 y el compuesto de Fórmula VII:

55

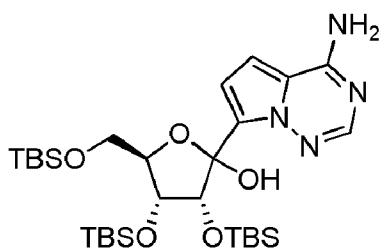


en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b.

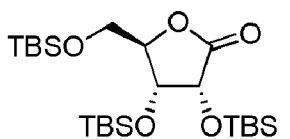
60

En algunas realizaciones, el método comprende preparar el compuesto de Fórmula V-a:

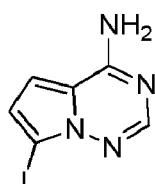
65



en donde el método comprende formar la mezcla de la reacción que tiene TMSCl, PhMgCl, iPrMgCl-LiCl, LaCl<sub>3</sub>-2LiCl el compuesto de Fórmula VI:



20 y el compuesto de Fórmula VII:

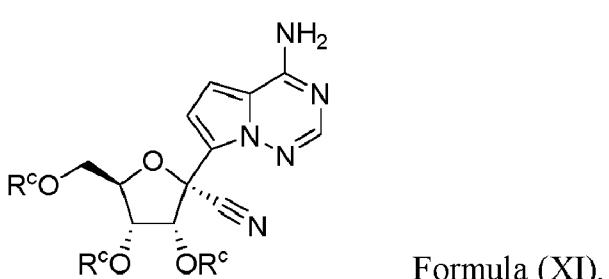


30 en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula V-a.

**C. Preparación de ciano nucleósidos**

D.

En la presente se divulga un método para preparar un compuesto de Fórmula XI:



en donde R<sup>c</sup> es H o un grupo protector de hidroxi, o dos R<sup>c</sup> en carbonos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo -C(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, y R<sup>19</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

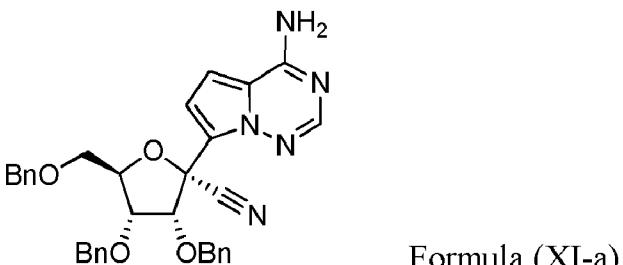
50 Cuando el grupo R<sup>19</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, R<sup>19</sup> puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, septilo u octilo. En algunas realizaciones, el grupo R<sup>19</sup> puede ser metilo.

55 Cuando el grupo protector de R<sup>c</sup> es un grupo protector de hidroxi, el grupo protector de hidroxi puede ser cualquier grupo protector adecuado para un grupo funcional hidroxi. Los grupos protectores de hidroxi representativos incluyen, pero no se limitan a, silanos, éteres, ésteres u otros. Los grupos protectores de hidroxi representativos incluyen, pero no se limitan a, trimetilsilano (TMS), t-butildimetilsilano (TBDMS), t-butildifenilsilano (TBDPS), metil-metoxi (MOM), tetrahidropirano (THP), t-butilo, alilo, bencilo, acetilo, pivaloilo o benzoilo. En algunas realizaciones, el grupo protector de hidroxi puede ser trimetilsilano (TMS), t-butildimetilsilano (TBDMS), t-butildifenilsilano (TBDPS), metil-metoxi (MOM), tetrahidropirano (THP), t-butilo, alilo, bencilo, acetilo, pivaloilo o benzoilo. En algunas realizaciones, el grupo protector de hidroxi puede ser bencilo. En algunas realizaciones, el grupo protector de hidroxi puede ser TBS.

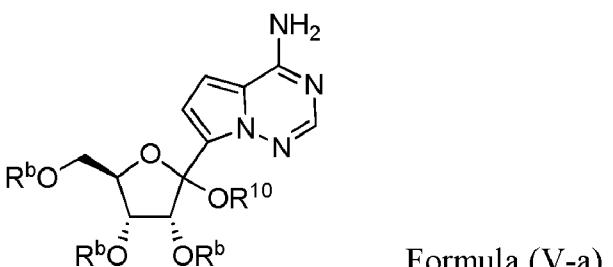
65 Los grupos hidroxi en carbonos adyacentes, referidos como grupos 1,2-hidroxi, pueden formar un grupo protector cíclico llamado un acetal o cetal por reacción con un aldehído, un acetal, una acetona o un cetal. Acetales y cetales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetal de bencilideno y un acetónido. En algunas realizaciones, los

grupos protectores de hidroxi de los grupos hidroxi en carbonos adyacentes pueden combinarse para formar acetónido.

En algunas realizaciones, la presente invención incluye un método para preparar un compuesto de Fórmula XI-a:



en donde el método comprende formar una mezcla de la reacción que tiene un agente de cianación, un ácido de Lewis, un ácido de Broenstedt, un solvente y el compuesto de Fórmula V-a o Vb:



en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula XI-a, donde  $R^b$  es independientemente un grupo protector de hidroxi, alternativamente, pueden combinarse dos grupos  $R^b$  en carbonos adyacentes para formar un grupo  $-C(R^{19})_2$ ,  $R^{19}$  es H o un grupo sililo, y  $R^{19}$  es H, alquilo  $C_1-C_8$ , fenilo o fenilo sustituido.

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-a puede usarse cualquier agente de cianación adecuado. Por ejemplo, el agente de cianación puede ser TMSCN, TBSCN, TESCN, HCN, KCN, NaCN, cianuro de 4-toluenosulfonilo, CuCN,  $CuCn^*LiCl$ , LiCN,  $Zn(CN)_2$ ,  $K4[Fe(CN)_6]$ , cianuro de tetrabutilamonio, cianuro de tetrametilamonio, cianuro de tetraetilamonio, cianuro de tetrabutilamonio, (incluyendo el cianuro de tetraalquilamonio, siendo el alquilo independientemente Me, Et, Pr, iPr, Bu, iBu, tertBu, Pent, Hex), cianuro de tributilestaño, cianuro de trimetilestaño, cianuro de trietilestaño, cianuro de tripropilestaño, (que incluye cianuro de cianuro de trialquilestaño, siendo el alquilo independientemente Me, Et, Pr, iPr, Bu, iBu, tertBu, Pent, Hex), 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente de cianación puede ser TMSCN.

El agente de cianación puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el agente de cianación puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El agente de cianación también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el agente de cianación puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b. En algunas realizaciones, el agente de cianación puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b.

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-a puede usarse cualquier ácido de Lewis adecuado. Por ejemplo, el ácido de Lewis puede ser TMSOTf, TMSOTf, TBSOTf, TESOTf, BF<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>, BCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>-THF, MgCl<sub>2</sub>, MgI<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>-OEt<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, ZnI<sub>2</sub>, LiCl, LiBr, LiI, AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, AlI<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, Pr<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, iPr<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, (tBu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>B, MeSiCl<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>, SiCl<sub>4</sub>, TMSCl, TMSI, TMSVr, TBSCI, TBSBr, TBSI, TESCI, TESBr, TESI, SmCl<sub>3</sub>, SmBr<sub>3</sub>, Sml<sub>2</sub>, Sml<sub>3</sub>, Scl<sub>3</sub>, ScBr<sub>3</sub>, Scl<sub>3</sub>, Sm(OTf)<sub>3</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(OiPr)<sub>4</sub>, Ti(OiPr)<sub>3</sub>Cl, Ti(OiPr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ti(OiPr)Cl<sub>3</sub>, Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, LiBF<sub>4</sub>, Mg(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, FeCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, FeBr<sub>2</sub>, FeI<sub>2</sub>, FeI<sub>3</sub>, Cu(OTf), Cu(OTf)<sub>2</sub>, cloruro de 4-toluenesulfónico, cloruro de bencenosulfónico, triflato de 4-toluenosulfónico, triflato de bencenosulfónico, cloruro de metilsulfónico, anhidrato metilsulfónico, InCl<sub>3</sub>, InBr<sub>3</sub>, InI<sub>3</sub>, In(OTf)<sub>3</sub>, Mg(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NaSO<sub>4</sub>; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis puede ser TMSOTf. En algunas realizaciones, puede usarse lo siguiente en el método para elaborar el compuesto de Fórmula XI-a en lugar de un ácido de Lewis: diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, ácido bencenosulfónico, HCl, ácido 4-toluenosulfónico, ácido trílico, ácido trifluoroacético, ácido 4-nitrobenzólico, ácido metilsulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, HBr, ácido acético, ácido fórmico, HI; o combinaciones de los mismos.

El ácido de Lewis puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el ácido de Lewis puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b, como aproximadamente 0,0, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El ácido de Lewis también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b, como de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el ácido de Lewis puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,0 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b.

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-a puede usarse cualquier ácido de Broenstedt adecuado. Por ejemplo, el ácido de Broenstedt puede ser TFA, ácido bencenosulfónico, HCl, ácido 4-toluenosulfónico, ácido trílico, ácido trifluoroacético, ácido 4-nitrobenzoico, ácido metilsulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, HBr, ácido acético, ácido fórmico, HI, ácido trifluorometilsulfónico, ácido 4-fluorobenzoico, ácido piválico, HBF<sub>4</sub>, ácido nítrico, ácido 4-cloro-benzoico, pentafluorofenol, HPF<sub>6</sub>, ácido canforsulfónico; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido de Broenstedt puede ser TFA.

El ácido de Broenstedt puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el ácido de Broenstedt puede estar presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 0,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b, como aproximadamente 0,0, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El ácido de Broenstedt también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b, como de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el ácido de Broenstedt puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b. En algunas realizaciones, el ácido de Broenstedt puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b.

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-a puede usarse cualquier solvente adecuado. Por ejemplo, el solvente puede ser DCM, THF, MeTHF, Et<sub>2</sub>O, MeCN, EtCN, tolueno, benceno, clorobenceno, nitrobenceno, fluorobenceno, metanol, etanol, 2-propanol, propanol, butanol, MTBE, EtOAc, iPrOAc, Me2O, (TMS)2O, acetona, 2-butanona, cloroformo, 1,2-dicloroetano, diglima, dioxano, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, metilisobutilcetona, DMAc, DMF, NMP, DMSO; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser DCM.

El solvente puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el solvente puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b, como aproximadamente 0,0, 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El solvente también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b, como de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el solvente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b. En algunas realizaciones, el solvente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a o Fórmula V-b.

La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -150° C a aproximadamente 0° C, o de aproximadamente -120° C a aproximadamente 0° C, o de aproximadamente -100° C a aproximadamente 0° C, o de aproximadamente -100° C a aproximadamente -50° C, o de aproximadamente -100° C a aproximadamente -70° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -120° C a aproximadamente -70° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de

aproximadamente -120° C a aproximadamente -100° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -80° C a aproximadamente -30° C.

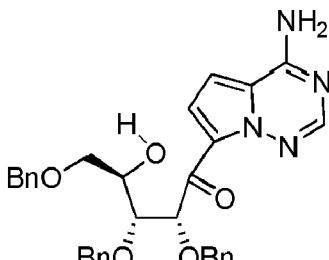
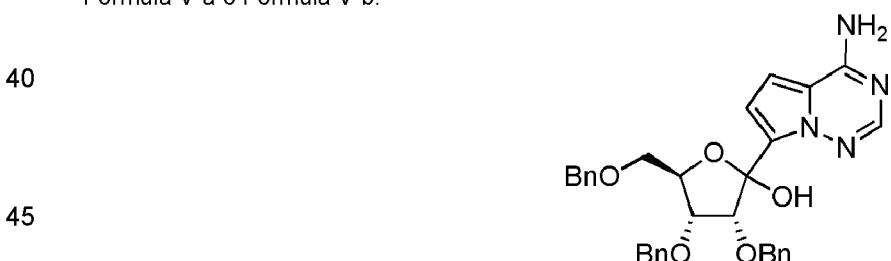
5 La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la mezcla de la reacción puede estar a presión atmosférica. La mezcla de la reacción también puede exponerse a cualquier entorno adecuado, como gases atmosféricos, o gases inertes como nitrógeno o argón.

10 El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula XI-a con cualquier rendimiento adecuado. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-a puede prepararse con un rendimiento de por lo menos aproximadamente el 50%, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o por lo menos aproximadamente el 95%.

15 El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula XI-a con cualquier pureza adecuada. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-a puede prepararse con una pureza de por lo menos aproximadamente el 90, 95, 96, 97, 98 o por lo menos aproximadamente el 99%. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula XI-a puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 95% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula XI-a puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 98% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula XI-a puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 99% de pureza.

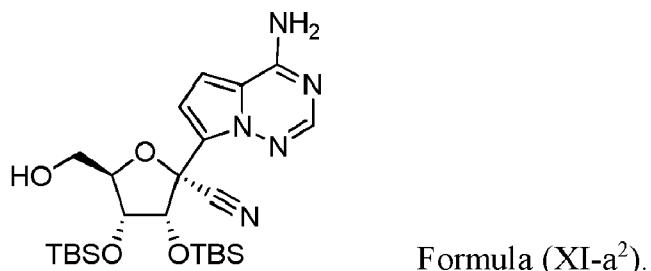
20 En algunas realizaciones, el método de la presente invención puede realizarse como un proceso de modo por lotes. En algunas realizaciones, el método de la presente invención puede realizar secomo un proceso de flujo.

En algunas realizaciones, el método comprende preparar el compuesto de Fórmula XI-a:

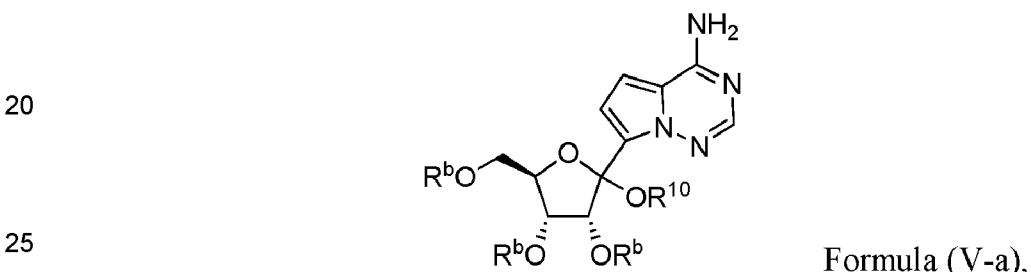


en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula XI-a. En ciertas realizaciones, el método de preparación de Formula XI-a se realiza entre aproximadamente -120° C y aproximadamente 20° C. En otra realización, el método de preparación de la Fórmula XI-a se realiza entre aproximadamente -120° C y aproximadamente 0° C. En otra realización, el método de preparación de la Fórmula XI-a se realiza entre aproximadamente -40° C y aproximadamente -20° C.

En algunas realizaciones, en el método de la presente invención se usa un compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup>:



15 Un método para preparar el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> comprende formar una mezcla de la reacción que tiene un agente de cianación, un ácido de Lewis, un ácido de Broenstedt, un solvente y el compuesto de Fórmula V-a:



30 en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup>, en donde R<sup>b</sup> es independientemente un grupo protector de hidroxi, alternativamente, pueden combinarse dos grupos R<sup>b</sup> en carbonos adyacentes para formar un grupo -C(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>10</sup> es H o un grupo sililo, y R<sup>19</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo o fenilo sustituido.

35 En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> puede usarse cualquier agente de cianación adecuado. Por ejemplo, el agente de cianación puede ser TMSCN, TBSCN, TESCN, HCN, KCN, NaCN, cianuro de 4-toluenosulfonilo, CuCN, CuCn\* LiCl, LiCN, Zn(CN)<sub>2</sub>, K4[Fe(CN)<sub>6</sub>], cianuro de tetrabutilamonio, cianuro de tetrametilamonio, cianuro de tetraetilamonio, cianuro de tetrabutilamonio, (incluyendo el cianuro de tetraalquilamonio, siendo el alquilo independientemente Me, Et, Pr, iPr, Bu, iBu, tertBu, Pent, Hex), cianuro de tributilestaño, cianuro de trimetilestaño, cianuro de trietilestaño, cianuro de tripropilestaño, (incluyendo cianuro de cianuro de trialquilestaño, siendo el alquilo independientemente Me, Et, Pr, iPr, Bu, iBu, tertBu, Pent, Hex), 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente de cianación puede ser TMSCN.

45 El agente de cianación puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el agente de cianación puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El agente de cianación también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el agente de cianación puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a. En algunas realizaciones, el agente de cianación puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a 50 aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a.

55 En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> puede usarse cualquier ácido de Lewis adecuado. Por ejemplo, el ácido de Lewis puede ser TMSOTf, TMSOTf, TBSOTf, TESOTf, BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>, BCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>-THF, MgCl<sub>2</sub>, MgI<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>-OEt<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, ZnI<sub>2</sub>, LiCl, LiBr, LiI, AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, AlI<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, Pr<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, iPr<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, (tBu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>B, MeSiCl<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>, SiCl<sub>4</sub>, TMSCl, TMSI, TMSVr, TBSCl, TBSBr, TBSI, TESCl, TESBr, TESI, SmCl<sub>3</sub>, SmBr<sub>3</sub>, Sml<sub>2</sub>, Sml<sub>3</sub>, Scl<sub>3</sub>, ScBr<sub>3</sub>, Scl<sub>3</sub>, Sm(OTf)<sub>3</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(OiPr)<sub>4</sub>, Ti(OiPr)<sub>3</sub>Cl, Ti(OiPr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ti(OiPr)Cl<sub>3</sub>, Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, LiBF<sub>4</sub>, Mg(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub>, FeBr<sub>3</sub>, FeBr<sub>2</sub>, FeI<sub>2</sub>, FeI<sub>3</sub>, Cu(OTf), Cu(OTf)<sub>2</sub>, cloruro de 4-toluenesulfonilo, cloruro de bencenesulfonilo, triflato de 4-toluenosulfonilo, triflato de bencenosulfonilo, cloruro de metilsulfonilo, anhidrato metilsulfónico, InCl<sub>3</sub>, InBr<sub>3</sub>, InI<sub>3</sub>, In(OTf)<sub>3</sub>, Mg(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NaSO<sub>4</sub>; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis puede ser TMSOTf. En algunas realizaciones, puede usarse lo siguiente en el método para elaborar el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> en lugar de un ácido de Lewis: diclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, ácido bencenosulfónico, HCl, ácido 4-toluensulfónico, ácido trílico, ácido trifluoroacético, ácido 4-nitrobenzólico, ácido metilsulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, HBr, ácido acético, ácido fórmico, HI; o combinaciones de los mismos.

60

El ácido de Lewis puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el ácido de Lewis puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El ácido de Lewis también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el ácido de Lewis puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a.

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> puede usarse cualquier ácido de Broenstedt adecuado. Por ejemplo, el ácido de Broenstedt puede ser TFA, ácido bencenosulfónico, HCl, ácido 4-toluensulfónico, ácido trílico, ácido trifluoroacético, ácido 4-nitrobenzoico, ácido metilsulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, HBr, ácido acético, ácido fórmico, HI, ácido trifluorometilsulfónico, ácido 4-fluorobenzoico, ácido piválico, HBF<sub>4</sub>, ácido nítrico, ácido 4-cloro-benzoico, pentafluorofenol, HPF<sub>6</sub>, ácido canforsulfónico; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido de Broenstedt puede ser TFA.

El ácido de Broenstedt puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el ácido de Broenstedt puede estar presente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El ácido de Broenstedt también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el ácido de Broenstedt puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a. En algunas realizaciones, el ácido de Broenstedt puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a.

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI o XI-a<sup>2</sup> puede usarse cualquier solvente adecuado. Por ejemplo, el solvente puede ser DCM, THF, MeTHF, Et<sub>2</sub>O, MeCN, EtCN, tolueno, benceno, clorobenceno, nitrobenceno, flurorbenceno, metanol, etanol, 2-propanol, propanol, butanol, MTBE, EtOAc, iPrOAc, Me<sub>2</sub>O, (TMS)<sub>2</sub>O, acetona, 2-butano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, diglima, dioxano, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, metilisobutilcetona, DMAc, DMF, NMP, DMSO; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser DCM.

El solvente puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el solvente puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a, como aproximadamente 0,0, 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El solvente también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a, como de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el solvente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a. En algunas realizaciones, el solvente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula V-a.

La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -150° C a aproximadamente 0° C, o de aproximadamente -120° C a aproximadamente 0° C, o de aproximadamente -100° C a aproximadamente 0° C, o de aproximadamente -100° C a aproximadamente -50° C, o de aproximadamente -100° C a aproximadamente -70° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -120° C a aproximadamente -70° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -120° C a aproximadamente -100° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -80° C a aproximadamente -30° C.

La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la mezcla de la reacción puede estar a presión atmosférica. La mezcla de la reacción también puede exponerse a cualquier entorno adecuado, como gases atmosféricos, o gases inertes como nitrógeno o argón.

El compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> puede proporcionarse con cualquier rendimiento adecuado. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> puede prepararse con un rendimiento de por lo menos aproximadamente el 50%, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o por lo menos aproximadamente el 95%.

El compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> puede proporcionarse con cualquier pureza adecuada. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> puede prepararse con una pureza de por lo menos aproximadamente el 90, 95, 96, 97, 98 o por lo menos aproximadamente el 99%. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 95% de pureza. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 98% de pureza. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 99% de pureza. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup> puede prepararse con por lo

menos aproximadamente un 99% de pureza.

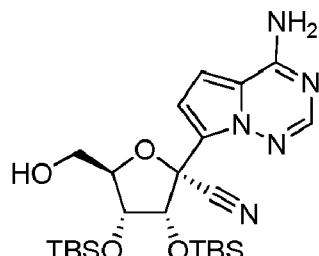
En algunas realizaciones, el método puede realizarse como un proceso de modo por lotes o como un proceso de flujo.

5

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup>:

10

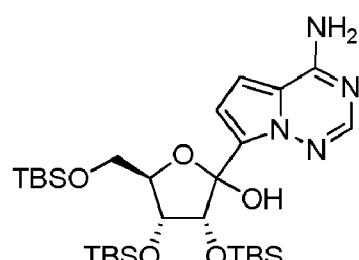
15



puede prepararse mediante un método que comprende formar la mezcla de la reacción que tiene TFA, TMSCN,  
20 TMSOTf y el compuesto de Fórmula V-a:

25

30



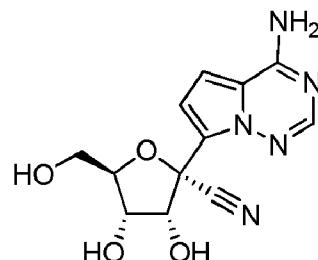
en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup>. El método de preparación de la Fórmula XI-a<sup>2</sup>  
puede realizarse entre aproximadamente -120° C y aproximadamente 20° C; entre aproximadamente -120° C y  
aproximadamente 0° C; o entre aproximadamente -40° C y aproximadamente -20° C.

35

En algunas realizaciones, la presente invención incluye un método para preparar un compuesto de Fórmula XI-b:

40

45

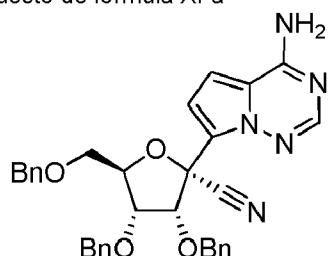


Formula (XI-b).

en donde el método comprende formar una mezcla de la reacción que tiene un ácido de Lewis, una base, un solvente,  
50 un agente de filtrado y el compuesto de fórmula XI-a

55

60



Formula (XI-a)

en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula XI-b.

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-b puede usarse cualquier ácido de Lewis adecuado.  
65 Por ejemplo, el ácido de Lewis puede ser TMSOTf, TMSOTf, TBSOTf, TESOTf, BF<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>, BCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>-THF, MgCl<sub>2</sub>,

MgI<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>-OEt<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, ZnI<sub>2</sub>, LiCl, LiBr, LiI, AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, AlI<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, Pr<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, iPr<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, (tBu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>B, MeSiCl<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>, SiCl<sub>4</sub>, TMSCl, TMSI, TMSVr, TBSCI, TBSBr, TBSI, TESCI, TESBr, TESI, SmCl<sub>3</sub>, SmBr<sub>3</sub>, SmI<sub>3</sub>, ScI<sub>3</sub>, ScBr<sub>3</sub>, ScI<sub>3</sub>, Sm(OTf)<sub>3</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(OiPr)<sub>4</sub>, Ti(OiPr)<sub>3</sub>Cl, Ti(OiPr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ti(OiPr)Cl<sub>3</sub>, Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, LiBF<sub>4</sub>, Mg(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, FeCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, FeBr<sub>2</sub>, FeBr<sub>3</sub>, FeI<sub>2</sub>, FeI<sub>3</sub>, Cu(OTf), Cu(OTf)<sub>2</sub>, cloruro de 4-

- 5 toluenesulfonilo, cloruro de bencenesulfonilo, triflato de 4-toluenosulfonilo, triflato de bencenosulfonilo, cloruro de metilsulfonilo, anhidrato metilsulfónico, InCl<sub>3</sub>, InBr<sub>3</sub>, InI<sub>3</sub>, In(OTf)<sub>3</sub>, Mg(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, NaSO<sub>4</sub>; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis puede ser TMSOTf. En algunas realizaciones, puede usarse lo siguiente en el método para elaborar el compuesto de Fórmula XI-b en lugar de un ácido de Lewis: diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, ácido bencenosulfónico, HCl, ácido 4-toluensulfónico, ácido trílico, ácido trifluoroacético, ácido 4-nitrobenzólico, ácido metilsulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, HBr, ácido acético, ácido fórmico, HI; o combinaciones de los mismos.
- 10

El ácido de Lewis puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el ácido de Lewis puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El ácido de Lewis también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el ácido de Lewis puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a. En algunas realizaciones, el ácido de Lewis puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a.

15

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-b puede usarse cualquier base adecuada. Por ejemplo, la base puede ser (alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>3</sub>N. En algunas realizaciones, la base puede ser Et<sub>3</sub>N.

20

25 La base puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, la base puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). La base también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, la base puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a. En algunas realizaciones, la base puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a.

30

35 En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-b puede usarse cualquier solvente adecuado. Por ejemplo, el solvente puede ser MeOH, DCM, THF, MeTHF, Et<sub>2</sub>O, MeCN, EtCN, tolueno, benceno, clorobenceno, nitrobenceno, fluorobenceno, metanol, etanol, 2-propanol, propanol, butanol, MTBE, EtOAc, iPrOAc, Me<sub>2</sub>O, (TMS)O<sub>2</sub>, acetona, 2-butano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, diglina, dioxano, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, metilisobutilcetona, DMAc, DMF, NMP, DMSO; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser MeOH.

40

45 El solvente puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el solvente puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El solvente también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el solvente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a. En algunas realizaciones, el solvente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a.

50

50 En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-b puede usarse cualquier agente de filtrado adecuado. Por ejemplo, el agente de filtrado puede ser gel de sílice, Celite® o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente de filtrado puede ser Celite®.

55 El agente de filtrado puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el agente de filtrado puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El agente de filtrado también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el agente de filtrado puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a. En algunas realizaciones, el agente de filtrado puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-a.

60

65 La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, la

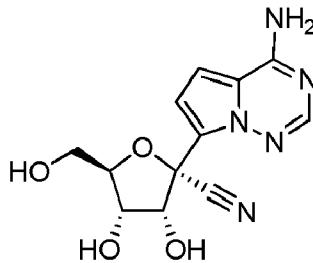
temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -50° C a aproximadamente 0° C, o de aproximadamente -40° C a aproximadamente 0° C, o de aproximadamente -30° C a aproximadamente 0° C, o de aproximadamente -20° C a aproximadamente 0° C, o de aproximadamente -20° C a aproximadamente -10° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -30° C a aproximadamente 0° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -20° C a aproximadamente -10° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -25° C a aproximadamente -15° C.

La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la mezcla de la reacción puede estar a presión atmosférica. La mezcla de la reacción también puede exponerse a cualquier entorno adecuado, como gases atmosféricos, o gases inertes como nitrógeno o argón.

El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula XI-b con cualquier rendimiento adecuado. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-b puede prepararse con un rendimiento de por lo menos aproximadamente el 50%, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o por lo menos aproximadamente el 95%.

El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula XI-b con cualquier pureza adecuada. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-b puede prepararse con una pureza de por lo menos aproximadamente el 90, 95, 96, 97, 98 o por lo menos aproximadamente el 99%. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula XI-b puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 95% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula XI-b se puede preparar con por lo menos aproximadamente un 98% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula XI-b puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 99% de pureza.

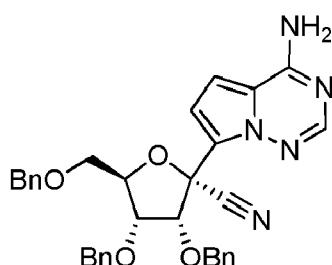
En algunas realizaciones, la presente invención incluye un método para preparar un compuesto de Fórmula XI-b:



Formula (XI-b).

en donde el método comprende formar una mezcla de la reacción que tiene BCL<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>N, MeOH, Celite® y el compuesto de Fórmula XI-a

40



Formula (XI-a)

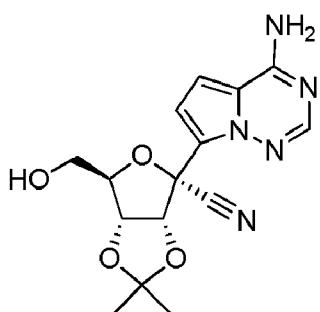
en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula XI-b. En ciertas realizaciones, el método de preparación de la Fórmula XI-b se realiza a entre aproximadamente -30° C y aproximadamente 0° C. En otra realización, el método de preparación de la Fórmula XI se realiza a entre aproximadamente -20° C y aproximadamente 0° C.

55

En algunas realizaciones, la presente invención incluye un método para preparar un compuesto de Fórmula XI-c:

60

65

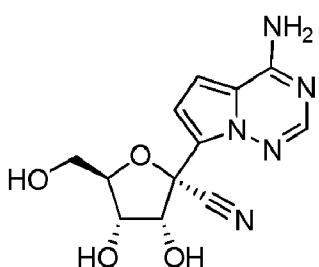


Formula (XI-c).

15

en donde el método comprende formar una mezcla de la reacción que tiene un solvente, un reactivo, un ácido y el compuesto de Fórmula XI-b

20



Formula (XI-b)

en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula XI-c.

30

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-c puede usarse cualquier solvente adecuado. Por ejemplo, el solvente puede ser acetona, MeOH, DCM, THF, MeTHF, Et<sub>2</sub>O, MeCN, EtCN, tolueno, benceno, clorobenceno, nitrobenceno, fluorobenceno, metanol, etanol, 2-propanol, propanol, butanol, MTBE, EtOAc, iPrOAc, Me<sub>2</sub>O, (TMS) 2O, acetona, 2-butanona, cloroformo, 1,2-dicloroetano, diglima, dioxano, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, metilisobutilcetona, DMAc, DMF, NMP, DMSO; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser acetona.

35

El solvente puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el solvente puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El solvente también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el solvente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b. En algunas realizaciones, el solvente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b.

40

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-c puede usarse cualquier reactivo adecuado. Por ejemplo, el reactivo puede ser 2,2-dimetoxipropano, acetona, 2-metoxipropeno, 2,2-diethylpropano, 2-ethoxipropano, 2,2-dimethyl-1,3-dioxolano, 2,2-dimethyl-1,3-dioxano; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el reactivo puede ser 2,2-dimetoxipropano.

45

El reactivo puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el reactivo puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,1 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b, como aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El reactivo también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b, como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el reactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b. En algunas realizaciones, el reactivo puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b.

50

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula XI-c puede usarse cualquier ácido adecuado. Por ejemplo, el ácido puede ser TMSOTf, TMSOTf, TBSOTf, TESOTf, BF<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>, BCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>-THF, MgCl<sub>2</sub>, MgI<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>-OEt<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, ZnI<sub>2</sub>, LiCl, LiBr, LiI, AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, AlI<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, Pr<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, iPr<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, (tBu)<sub>2</sub>Si(OTf)<sub>2</sub>, (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>B, MeSiCl<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>, SiCl<sub>4</sub>, TMSCl, TMSI, TMSVr, TBSCl, TBSI, TESCl, TESBr, TESI, SmCl<sub>3</sub>, SmBr<sub>3</sub>, SmI<sub>3</sub>, Scl<sub>3</sub>, ScBr<sub>3</sub>, Scl<sub>3</sub>, Sm(OTf)<sub>3</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(OiPr)<sub>3</sub>Cl, Ti(OiPr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

5 Ti(OiPr)Cl3,Zn(BF4)2, LiBF4, Mg(BF4)2, ZrCl4, FeCl2, FeCl3, FeBr2, FeBr3, FeI2, FeI3, Cu(OTf), Cu(OTf)2, cloruro de 4-toluenesulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, triflato de 4-toluenosulfonilo, triflato de bencenosulfonilo, cloruro de metilsulfonilo, anhidrato metilsulfónico, InCl3, InBr3, InI3, In(OTf)3, Mg(SO4)2, NaSO4, diciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, ácido bencenosulfónico, HCl, ácido 4-toluenosulfónico, ácido tríflico, ácido trifluoroacético, ácido 4-nitrobenzólico, ácido metilsulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, HBr, ácido acético, ácido fórmico, HI, TFA, ácido bencenosulfónico, HCl, ácido 4-toluensulfónico, ácido tríflico, ácido trifluoroacético, ácido 4-nitrobenzoico, ácido metilsulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, HBr, ácido acético, ácido fórmico, HI, ácido trifluorometilsulfónico, ácido 4-fluorobenzoico, ácido piválico, HBF4, ácido nítrico, ácido 4-cloro-benzoico, pentafluorofenol, HPF6, ácido canforsulfónico; o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido puede ser ácido sulfúrico.

10

15 El ácido puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Por ejemplo, el ácido puede estar presente en una cantidad de por lo menos 0,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b, como aproximadamente 0,0, 0,5, 1,0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol). El ácido también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 10,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b, como de aproximadamente 0,0 a aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol), o de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol). En algunas realizaciones, el ácido puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,0 a 1,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b. En algunas realizaciones, el ácido puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 eq. (mol/mol) al compuesto de Fórmula XI-b.

20

25 La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -50° C a aproximadamente 50° C, o de aproximadamente 0° C a aproximadamente 50° C, o de aproximadamente 0° C a aproximadamente 40° C, o de aproximadamente 0° C a aproximadamente 30° C, o de aproximadamente 0° C a aproximadamente 25° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 0° C a aproximadamente 23° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 0° C a aproximadamente 25° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 0° C a aproximadamente 30° C.

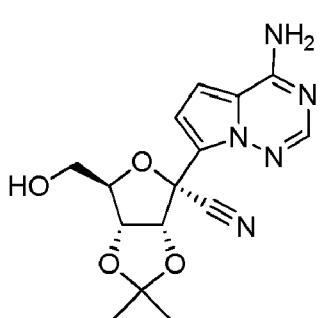
30 La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la mezcla de la reacción puede estar a presión atmosférica. La mezcla de la reacción también puede exponerse a cualquier entorno adecuado, como gases atmosféricos, o gases inertes como nitrógeno o argón.

35 El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula XI-c con cualquier rendimiento adecuado. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-c puede prepararse con un rendimiento de por lo menos aproximadamente el 50%, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o por lo menos aproximadamente el 95%.

40 El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula XI-c con cualquier pureza adecuada. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula XI-c puede prepararse con una pureza de por lo menos aproximadamente el 90, 95, 96, 97, 98 o por lo menos aproximadamente el 99%. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula XI-b puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 95% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula XI-b puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 98% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula XI-b puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 99% de pureza.

45

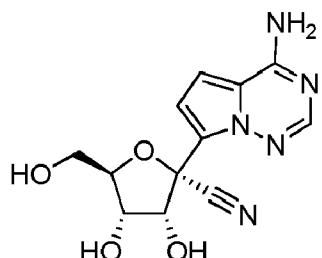
En algunas realizaciones, el método comprende preparar el compuesto de Fórmula XI-c:



60 en donde el método comprende formar una mezcla de la reacción que tiene acetona, 2,2-dimetoxipropano, ácido sulfúrico y el compuesto de Fórmula XI-b

5

10



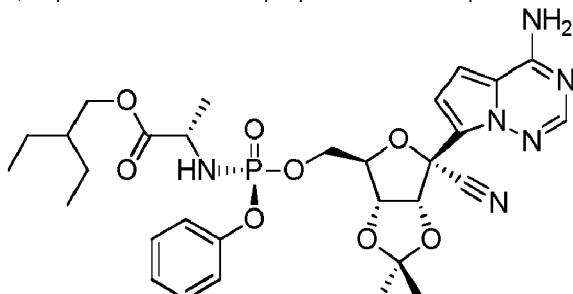
en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula XI-c. En ciertas realizaciones, el método de preparación de Fórmula XI-c se realiza a entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C. En otra realización, el 15 método de preparación de la Fórmula XI se realiza a entre aproximadamente 10° C y aproximadamente 30° C.

### C. Adición de la fracción de profármaco

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto 20

25

30

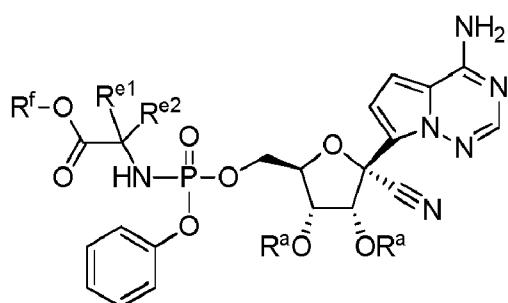


En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula VIII:

35

40

45

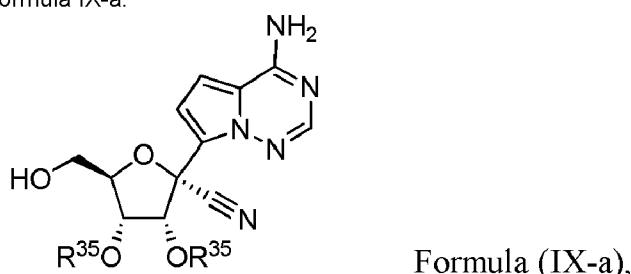


Formula (VIII)

en donde el método comprende formar una mezcla de la reacción que incluye un agente de acoplamiento, una base no nucleófila, un compuesto de Fórmula IX-a:

50

55



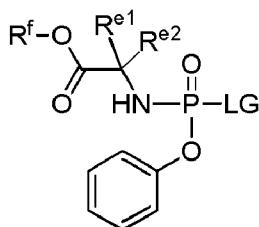
Formula (IX-a),

y un compuesto de Fórmula X:

60

65

5



Formula (X),

- 10 bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula VIII, en donde  $R^a$  es independientemente H o un grupo protector hidroxi, o dos  $R^a$  en carbonos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo  $-C(R^{19})_2$ ,  $R^{35}$  es independientemente H o un grupo protector hidroxi, o dos  $R^{35}$  en carbonos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo  $-C(R^{19})_2$ ,  $R^{19}$  es H o alquilo  $C_1-C_8$ ,  $R^{e1}$  y  $R^{e2}$  son cada uno independientemente H, alquilo o bencilo  $C_1-C_6$ ,  $R^f$  es H, alquilo  $C_1-C_8$ , bencilo, cicloalquilo  $C_3-C_6$ , o cicloalquilo  $CH_2-C_3-C_6$ ,  $R^{19}$  es H, alquilo  $C_1-C_8$ , fenilo o fenilo sustituido, 15 y LG es un grupo saliente.

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula VIII puede usarse cualquier agente de acoplamiento adecuado, como se ha descrito anteriormente para el método de preparación del compuesto de Fórmula V. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento puede ser un agente de acoplamiento de magnesio. En algunas realizaciones, 20 el agente de acoplamiento puede ser  $MgCl$ ,  $iPrMgCl$ ,  $tBuMgCl$ ,  $PhMgCl$  o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento puede ser  $MgCl_2$ .

En el método de elaboración del compuesto de Fórmula VIII puede usarse cualquier base no nucleófila adecuada. Las bases no nucleófilas representativas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina y quinuclidina. En algunas realizaciones, la base 25 no nucleófila puede ser diisopropiletilamina (DIPEA).

Los grupos protectores hidroxi, como se ha descrito anteriormente para el método de fabricación del compuesto de Fórmula V. Un grupo protector hidroxi ejemplar puede ser bencilo,  $SiR_3$ , en el que cada grupo R puede 30 ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, fenilo u otros grupos que contengan silicio, o los grupos PG pueden combinarse para formar un acetónido. Los silanos ejemplares incluyen, entre otros, el terc-butildimetsiloso (TBS). Los acetónidos ejemplares incluyen, entre otros, el acetónido y el acetal de bencilideno. En algunas realizaciones, los 35 grupos protectores didroxi de grupos hidroxi en carbonos adyacentes pueden combinarse para formar acetónido. En algunas realizaciones, los grupos PG se combinan para formar  $-C(R^{19})_2$ . En algunas realizaciones, cada  $R^a$  es el grupo protector PG donde los grupos PG se combinan para formar  $-C(Me)_2$ . En otras realizaciones, PG es un  $SiR_3$ . En otras realizaciones, PG es tert-butildimetsiloso (TBS).

Cuando el grupo  $R^e$  es alquilo  $C_1-C_8$ , cada  $R^e$  puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, septilo u octilo. En algunas realizaciones, 40 cada grupo  $R^e$  puede ser metilo.

Cuando el grupo  $R^f$  es alquilo  $C_1-C_8$ ,  $R^f$  puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, septilo u octilo. En algunas realizaciones, el grupo  $R^f$  puede 45 ser metilo, etilo, isopropilo, t-butilo o iso-hexilo. Cuando el grupo  $R^f$  es cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $R^f$  puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas realizaciones,  $R^f$  puede ser ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Cuando el grupo  $R^{19}$  es alquilo  $C_1-C_8$ ,  $R^{19}$  puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, septilo u octilo. En algunas realizaciones, el grupo 50  $R^{19}$  puede ser metilo.

Cuando el grupo  $R^{35}$  es un grupo protector hidroxi,  $R^{35}$  puede ser cualquier grupo protector de ejemplo descrito en Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene, 4.<sup>a</sup> ed., 2006. En algunas realizaciones, el grupo  $R^{35}$  puede ser bencilo. En algunas realizaciones, el grupo  $R^{35}$  puede ser TBS.

El grupo saliente puede ser cualquier grupo saliente adecuado. Los grupos salientes LG adecuados incluyen, entre otros, cloruro, bromuro, mesilato, tosilato, triflato, 4-nitrobencenosulfonato, 4-clorobencenosulfonato, 4-nitrofenoxi, pentafluorofenoxi, etc. En algunas realizaciones, el grupo saliente LG puede ser 4-nitrofenoxi o pentafluorofenoxi. En algunas realizaciones, el grupo saliente LG puede ser 4-nitrofenoxi.

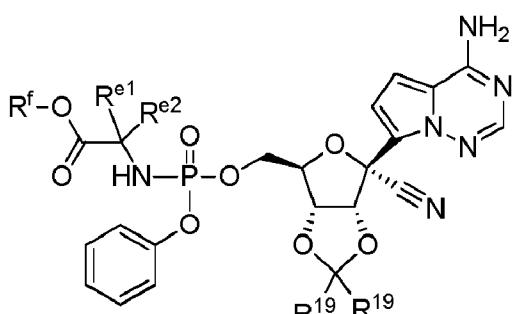
En algunas realizaciones, cada  $R^a$  es PG donde los grupos PG se combinan para formar  $-C(R^{19})_2$ ,  $R^f$  es alquilo  $C_1-C_8$ ,  $R^{19}$  es alquilo  $C_1-C_8$  y el grupo saliente LG es 4-nitrofenoxi o pentafluorofenoxi.

En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es  $MgCl_2$  y la base no nucleófila es diisopropiletilamina.

65

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIII puede ser

5



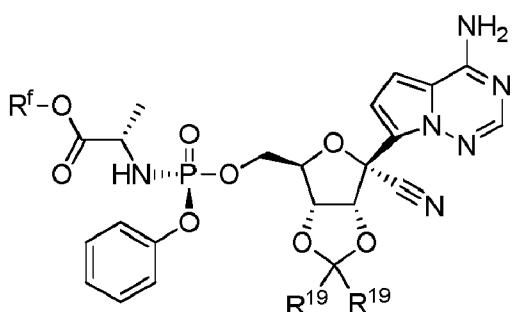
10

15

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIII puede ser

20

25

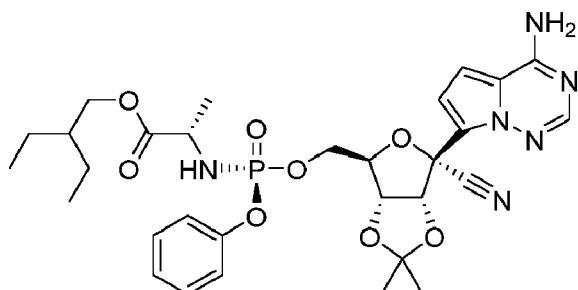


30

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIII puede ser

35

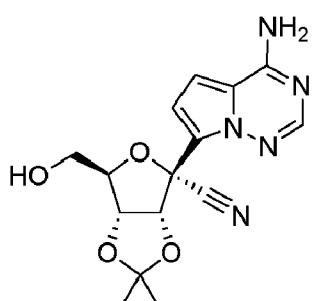
40



45

En algunas realizaciones, el método de preparación del compuesto de Fórmula VIII comprende formar la mezcla de la reacción que incluye MgCl<sub>2</sub>, DIPEA, el compuesto de la Fórmula IX:

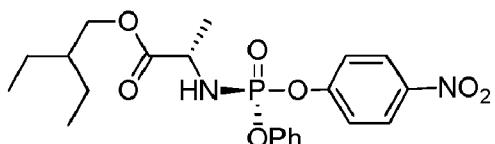
55



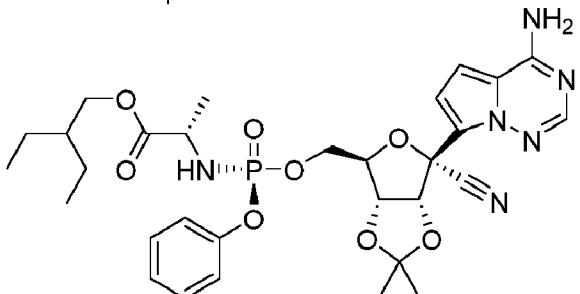
y el compuesto de Fórmula X:

60

65



en condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula VIII:



5

10

15

20

25

30

40

45

50

55

60

65

Cuando los grupos R<sup>a</sup> del compuesto de Fórmula VIII son los grupos protectores hidroxi PG, el método puede incluir el paso adicional de eliminar los grupos protectores para formar el compuesto de Fórmula VIII donde cada R<sup>a</sup> es H. En algunas realizaciones, el método de preparación del compuesto de Fórmula VIII comprende formar una segunda mezcla de reacción que incluye un agente de desprotección y el compuesto de Fórmula VIII en el que cada grupo Ra es el grupo protector PG, en condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula VIII en el que cada R<sup>a</sup> es H. El agente de desprotección puede ser cualquier agente adecuado para eliminar los grupos protectores PG, como hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, o ácido. Por ejemplo, si el grupo protector PG es bencilo, el agente de desprotección puede ser hidrógeno y platino sobre carbono. Alternativamente, cuando el grupo protector PG es un acetónido, el agente de desprotección puede ser un ácido. Los ácidos representativos incluyen, entre otros, ácido acético, ácido acético glacial, ácido trifluoroacético (TFA), ácido clorhídrico, ácido clorhídrico concentrado, ácidos fórmicos, ácido toluenosulfónico, ácido sulfúrico y otros. Otros ácidos representativos son, entre otros, los que se encuentran en Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons: Nueva York, 2006. En algunas realizaciones, el método de preparación del compuesto de Fórmula VIII comprende formar una segunda mezcla de la reacción que incluye un ácido y el compuesto de Fórmula VIII en donde los grupos R<sup>a</sup> se combinan para formar -C(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>- en condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula VIII donde cada R<sup>a</sup> es H. En algunas realizaciones, el ácido puede ser ácido clorhídrico. Alternativamente, cuando el grupo protector PG es SiR<sub>3</sub>, el agente de desprotección puede ser TBAF, piridina HF, HCl, TsOH, ácido canforsulfónico, AcCl en MeOH, BF<sup>3</sup> OEt<sup>2</sup>, TFA, AcOG, ácido fórmico, HBr, F, HF, Et<sub>3</sub>N-HF, KF-H<sub>2</sub>O, KHF<sub>2</sub>, NaF, LiF, LiCl, LiBr, LiI y otros.

En el método de la presente invención puede usarse cualquier solvente adecuado. Los solventes representativos incluyen, pero no se limitan a, pentano, pentanos, hexano, hexanos, heptano, heptanos, éter de petróleo, ciclopentanos, ciclohexanos, benceno, tolueno, xileno, trifluorometilbenceno, halobencenos como clorobenceno, fluorobenceno, diclorobenceno y difluorobenceno, cloruro de metileno, cloroformo, acetona, acetato de etilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el solvente puede ser acetonitrilo. En algunas realizaciones, el solvente puede ser MeCN. En algunas realizaciones, el solvente puede ser tetrahidrofurano.

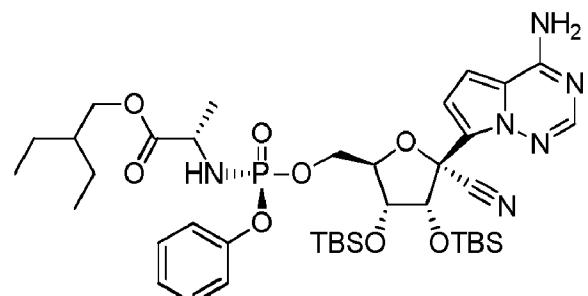
La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -78° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente -50° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente -25° C a aproximadamente 50° C, o de aproximadamente -10° C a aproximadamente 25° C, o de aproximadamente 0° C a aproximadamente 20° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 0° C a aproximadamente 20° C.

La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la mezcla de la reacción puede estar a presión atmosférica. La mezcla de la reacción también puede exponerse a cualquier entorno adecuado, como gases atmosféricos o gases inertes como nitrógeno o argón.

El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula VIII con cualquier rendimiento adecuado. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula VIII puede prepararse con un rendimiento de por lo menos aproximadamente el 50%, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o por lo menos aproximadamente el 95%.

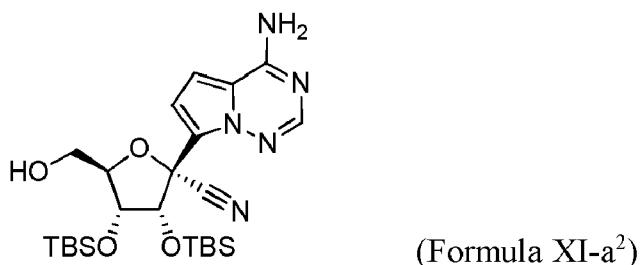
El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula VIII con cualquier pureza adecuada. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula VIII puede prepararse con una pureza de por lo menos aproximadamente el 90, 95, 96, 97, 98 o por lo menos aproximadamente el 99%. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIII puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 95% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIII puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 98% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIII puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 99% de pureza.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIII puede ser



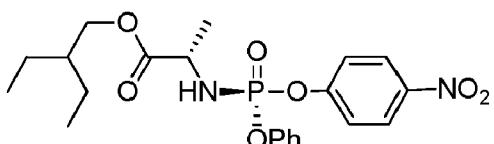
En algunas realizaciones, el método para preparar el compuesto de Fórmula VIII comprende formar la mezcla de la reacción que incluye MgCl<sub>2</sub>, DIPEA, el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup>:

15



y el compuesto de Fórmula X:

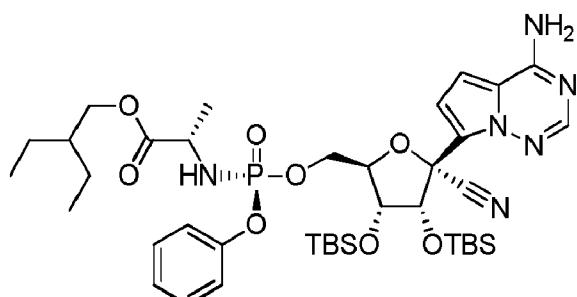
30



35

en condiciones adecuadas para formar el compuesto de Fórmula VIII:

40



50

El método puede incluir el paso adicional de eliminar los grupos protectores para formar el compuesto de Fórmula VIII donde cada TBS es H.

55

La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier temperatura adecuada. Por ejemplo, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente -78° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente -50° C a aproximadamente 100° C, o de aproximadamente -25° C a aproximadamente 50° C, o de aproximadamente -10° C a aproximadamente 25° C, o de aproximadamente 0° C a aproximadamente 20° C. En algunas realizaciones, la temperatura de la mezcla de la reacción puede ser de aproximadamente 0° C a aproximadamente 20° C.

60

La mezcla de la reacción del método puede estar a cualquier presión adecuada. Por ejemplo, la mezcla de la reacción puede estar a presión atmosférica. La mezcla de la reacción también puede exponerse a cualquier entorno adecuado, como gases atmosféricos, o gases inertes como nitrógeno o argón.

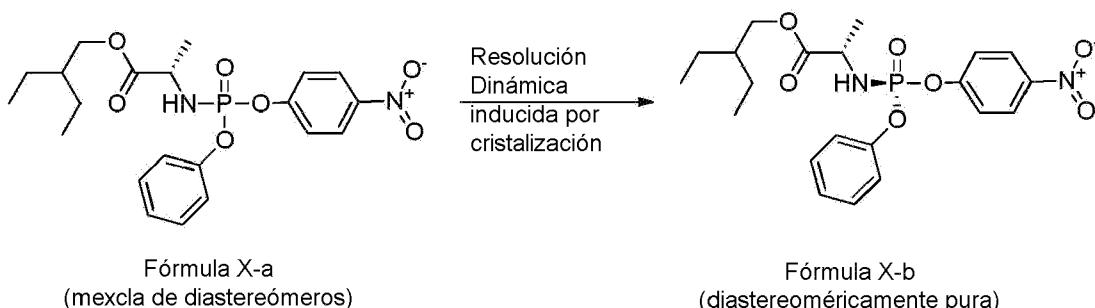
65

El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula VIII con cualquier rendimiento adecuado. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula VIII puede prepararse con un rendimiento de por lo menos aproximadamente el 50%, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o por lo menos aproximadamente el 95%.

El método de la presente invención puede proporcionar el compuesto de Fórmula VIII con cualquier pureza adecuada. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula VIII puede prepararse con una pureza de por lo menos aproximadamente el 90, 95, 96, 97, 98 o por lo menos aproximadamente el 99%. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIII puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 95% de pureza. En algunas 5 realizaciones, el compuesto de Fórmula VIII puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 98% de pureza. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula VIII puede prepararse con por lo menos aproximadamente un 99% de pureza.

#### D. Preparación de la Fórmula X-b por resolución dinámica inducida por cristalización

En una realización, el método de la presente invención comprende la resolución dinámica inducida por cristalización de 2-((4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-2-etilbutilo (Fórmula X-a):



para proporcionar 2-((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo (Fórmula X-b). El método comprende someter una solución que comprende: a) un solvente adecuado; b) una base adecuada; c) 2-((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo; y, opcionalmente, d) uno o más cristales semilla de 2-((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo, en condiciones que proporcionen la epimerización del centro de fósforo, en condiciones que también proporcionan cristalización selectiva de 2-((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo.

La cristalización puede llevarse a cabo en cualquier solvente adecuado. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en un solvente orgánico aprótico o en una mezcla de los mismos. Por ejemplo, el solvente orgánico aprótico puede comprender acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, diclorometano, acetona, metiletilcetona, metil *terc*-butiléter, tolueno o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos. En una realización, el solvente comprende acetonitrilo.

La resolución puede llevarse a cabo en presencia de cualquier base adecuada. Por ejemplo, la resolución puede llevarse a cabo en presencia de una base seleccionada de 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 7-metil-1,5,7-triazabaciclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), Base de Hunig ( $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ), tetrametilguanidina, una base de Verkade (por ejemplo, 2,8,9-trisopropil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfábiciclo[3.3.3]undecano y 2,8,9-trisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfábiciclo[3.3.3]undecano), un carbonato metálico (por ejemplo,  $M_x\text{CO}_3$ ), un fenóxido metálico ( $M^+\text{OPh}$ ) y PhOTMS en combinación con una fuente de iones de fluoruro (por ejemplo,  $R_4\text{N}^+\text{F}^-$ , TASF (difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio), o TBAT (trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio), y mezclas de los mismos, en donde cada M es un metal adecuado como un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, y cada R es, por ejemplo, un alquilo ( $C_1\text{-}C_6$ ). En una realización específica, la base es DBU.

La resolución también puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada, por ejemplo, una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente 50° C. En una realización específica, la resolución se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0° C.

En una realización específica, la resolución se lleva a cabo en presencia de fenol.

El porcentaje de 2-((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo en la mezcla diastereomérica de partida puede estar en cualquier parte del intervalo de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 99%. En una realización de la invención, el porcentaje de 2-((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo en la mezcla diastereomérica de partida está en el intervalo de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 20%. En una realización, el porcentaje de Compuesto 2-((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo en la mezcla diastereomérica de partida está en el intervalo de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 99%. En una realización, el porcentaje de Compuesto 2-((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo en la mezcla diastereomérica de partida está en el intervalo de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 99%. En una realización, el compuesto 2-((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo final es por lo menos aproximadamente el 90%,

aproximadamente el 95%, aproximadamente el 97% o aproximadamente el 99% diastereoméricamente puro. En una realización, el Compuesto 2-(((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo final contiene menos del 1% de cualquier impureza diastereomérica. En una realización, el compuesto 2-(((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo final está libre de cualquier impureza diastereoisomérica detectable.

5

## EJEMPLOS

Para describir los detalles experimentales se usan ciertas abreviaturas y acrónimos. Aunque la mayoría de  
10 estos serán entendidos por un experto en la técnica, la Tabla 1 contiene un listado de muchas de estas abreviaturas y acrónimos.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

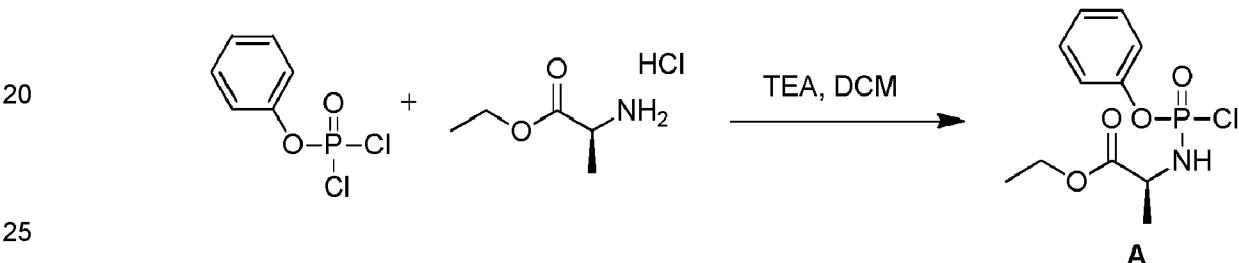
65

**Tabla 1. Listado de abreviaturas y siglas.**

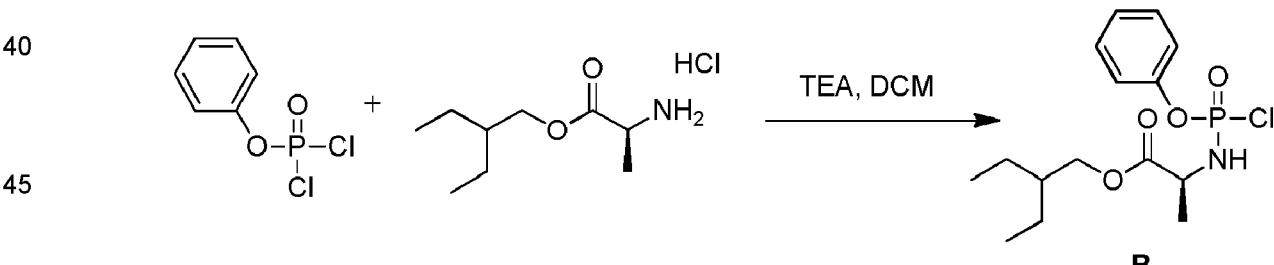
<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
5 Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bencilbromuro
10 BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoilo
15 CDI	carbonil diimidazol
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
15 DBU	1,5-diazabiciclo[5.4.0]undec-5-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
20 DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTCI	cloruro de dimetoxitritilo
25 DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4,4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
30 ESI	ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LDA	diisopropilamida de litio
35 LRMS	espectro de masas de baja resolución
MCPBA	ácido metacloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
40 MMTC	cloruro de mono metoxitritilo
m/z o m/e	relación masa a carga
MH <sup>+</sup>	masa más 1
MH <sup>-</sup>	masa menos 1
45 MsOH	ácido metanosulfónico
MS o ms	espectro de masas
MTBE	terc-butilmetyléter
NBS	N-bromosuccinimida
50 Ph	fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
THF	tetrahidrofurano
TMSCl	clorotrimetilsilano
55 TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	triethylamina
TBA	tributylamina
60 TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCI	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de triethylamonio
TFA	ácido trifluoroacético

(continuación)

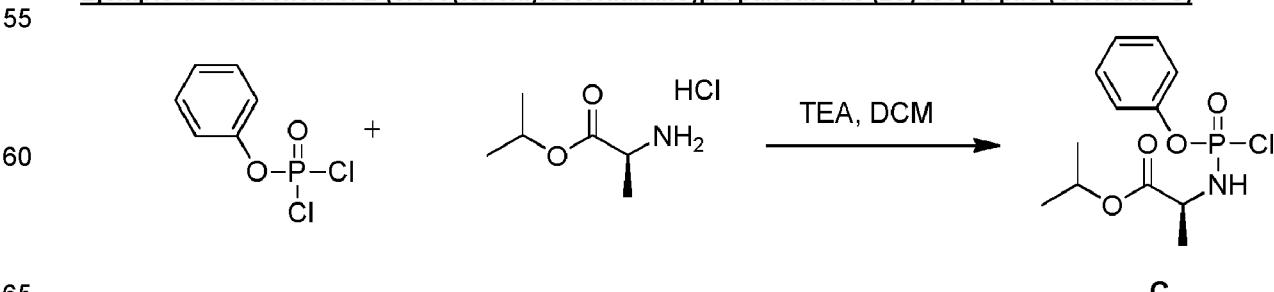
Abreviatura	Significado
TLC o tlc	cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoílo
Turbo Grignard	mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
δ	partes por millón en el campo de tetrametilsilano

5  
10**E. Preparación de Compuestos**15 **Ejemplo de referencia 1. 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-etilo (Cloridato A)**

30 Se disolvió sal de clorhidrato de éster de etil alanina (1,69 g, 11 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhídrido (10 ml) y la mezcla se agitó con enfriamiento a 0° C bajo  $\text{N}_2(\text{g})$ . Se añadió diclorofosfato de fenilo (1,49 ml, 10 mmol) seguido de la adición 35 gota a gota de  $\text{Et}_3\text{N}$  durante aproximadamente 10 min. Luego, la mezcla de la reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante aproximadamente 12 h. Se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  anhídrido (50 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min. El sólido que se formó se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con  $\text{EtOAc}$  al 0-50% en hexanos para proporcionar el producto intermedio A.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7.39-7.27 (m, 5H), 4.27 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.32 (m, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (121.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 8.2, 7.8.

**Ejemplo de referencia 2. 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-2-ethylbutilo (Cloridato B)**

50 El éster de clorofosforamidato de 2-ethylbutil alanina **B** se preparó usando el mismo procedimiento que el Cloridato A excepto que se sustituyó el éster de etil alanina por éster de 2-ethylbutil alanina. El material se usa bruto en la siguiente reacción. El tratamiento con metanol o etanol forma el producto desplazado con la señal LCMS requerida.

**Ejemplo de referencia 3. 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo (Cloridato C)**

El éster de clorofosforamidato de isopropilalanina C se preparó usando el mismo procedimiento que el cloridato A excepto que se sustituyó el éster de alanina de etilo por éster de isopropilalanina. El material se usa bruto en la siguiente reacción. El tratamiento con metanol o etanol forma el producto desplazado con la señal LCMS requerida.

5 **Ejemplo de referencia 4. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (Compuesto 1)**

10

15

20

25

30

35

40

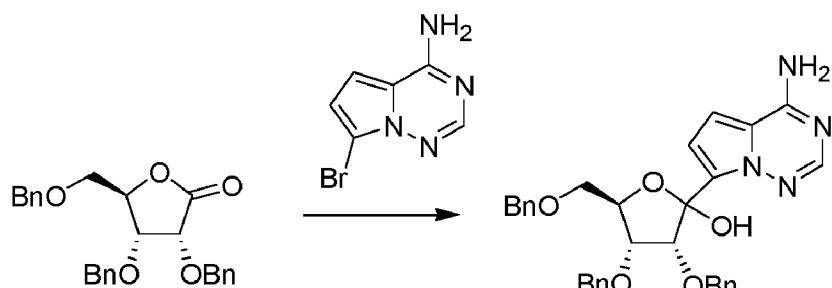
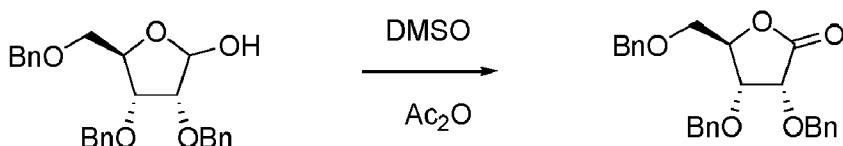
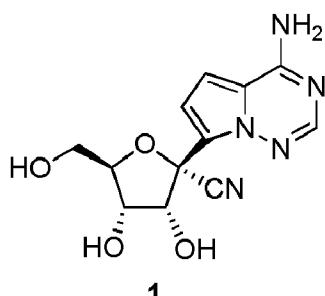
45

50

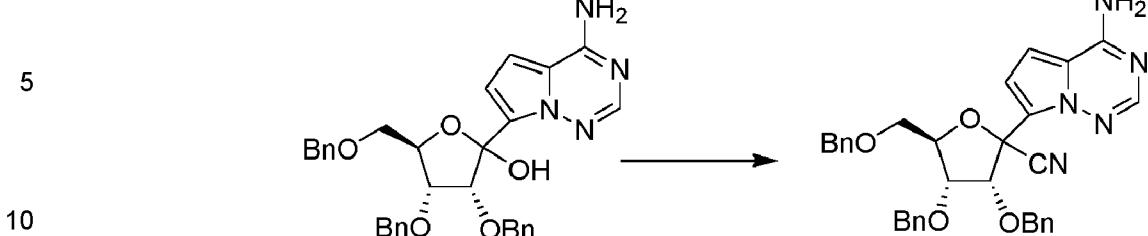
55

60

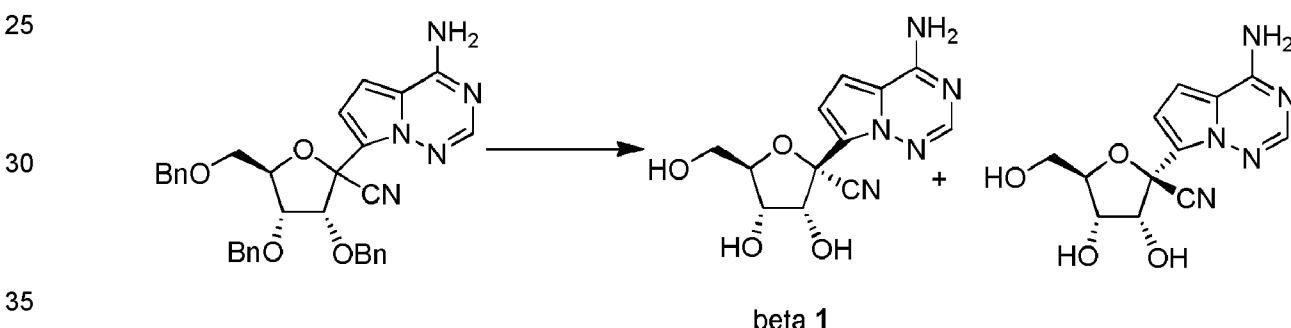
65



- El lactol disponible comercialmente (10 g, 23,8 mmol) se disolvió en DMSO anhídrico (30 ml) bajo N<sub>2</sub>(g). Se añadió AC<sub>2</sub>O (20 ml) y la mezcla de la reacción resultante se agitó a TA durante aproximadamente 48 h. La mezcla de la reacción se vertió sobre H<sub>2</sub>O con hielo (500 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con H<sub>2</sub>O (3 x 200 ml). El extracto orgánico se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25% en hexanos para proporcionar la lactona. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30-7.34 (m, 13H), 7.19-7.21 (m, 2H), 4.55-4.72 (m, 6H), 4.47 (s, 2H), 4.28 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 2H). LCMS m/z 436.1 [M+H<sub>2</sub>O], 435.2 [M+OH]- Tr = 2.82 min. HPLC Tr = 4.59 [2-98% ACN en H<sub>2</sub>] durante 5 min a un flujo de 2 ml/min.



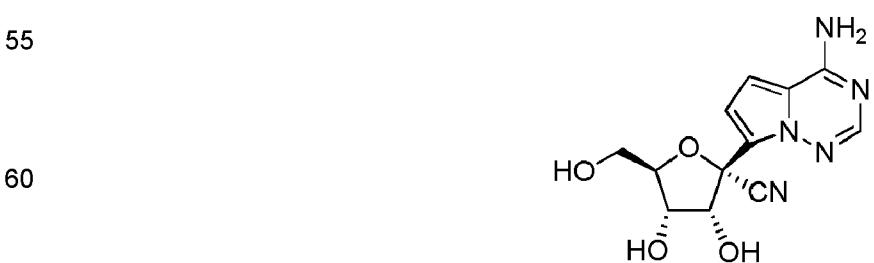
El hidroxinucleósido (1,1 g, 2,0 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (40 ml) y la solución se enfrió con agitación a aproximadamente -78° C bajo  $\text{N}_2(\text{g})$ . Se añadió TMS-CN (0,931 ml, 7 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min adicionales. Se añadió lentamente TMSOTf (1,63 ml, 9,0 mmol) a la reacción y la mezcla se agitó durante 1 h. Luego, la mezcla de la reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 ml) y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (120 ml) para inactivar la reacción. La mezcla de la reacción se agitó durante 10 min más y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-75% y hexanos para proporcionar el tribencil ciano nucleósido como una mezcla de anómeros.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.94 (s, 0.5H), 7.88 (s, 0.5H), 7.29-7.43 (m, 13H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.70-6.76 (m, 1H), 6.41 (bs, 2H), 5.10 (d,  $J = 3.9$  Hz, 0.5H), 4.96 (d,  $J = 5.1$  Hz, 0.5H), 4.31-4.85 (m, 7H), 4.09-4.18 (m, 2H), 3.61-3.90 (m, 2H). LCMS  $m/z$  562 [M+H].



El tribencil ciano nucleósido (70 mg, 0,124 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (2 ml) y se enfrió a aproximadamente -20° C bajo  $\text{N}_2(\text{g})$ . Se añadió una solución de  $\text{BCl}_3$  (1N en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,506 ml, 0,506 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 h. a -78° C. Cuando la reacción se hubo completado por LC/MS, se añadió MeOH para inactivar la reacción. Se dejó calentar la mezcla de la reacción a TA y se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa C18, eluyendo durante 5 min con  $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1%), seguido de un gradiente de MeCN al 0-70% en  $\text{H}_2\text{O}$  (TFA al 0,1%) durante 35 min, para eluir el anómero  $\alpha$  y anómero  $\beta$ . **(anómero  $\alpha$ )**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.96 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.90 (dd,  $J = 12.9, 2.4$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 13.2, 4.5$  Hz, 1H). **(anómero  $\beta$ )**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.80-8.00 (br s, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.07 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.63 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.48-3.64 (m, 2H). LCMS  $m/z$  292.2 [M+H], 290.0 [M-H]. Tr= 0.35 min.  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz, DMSO), 156.0, 148.3, 124.3, 117.8, 117.0, 111.2, 101.3, 85.8, 79.0, 74.7, 70.5, 61.4. HPLC Tr = 1.32 min

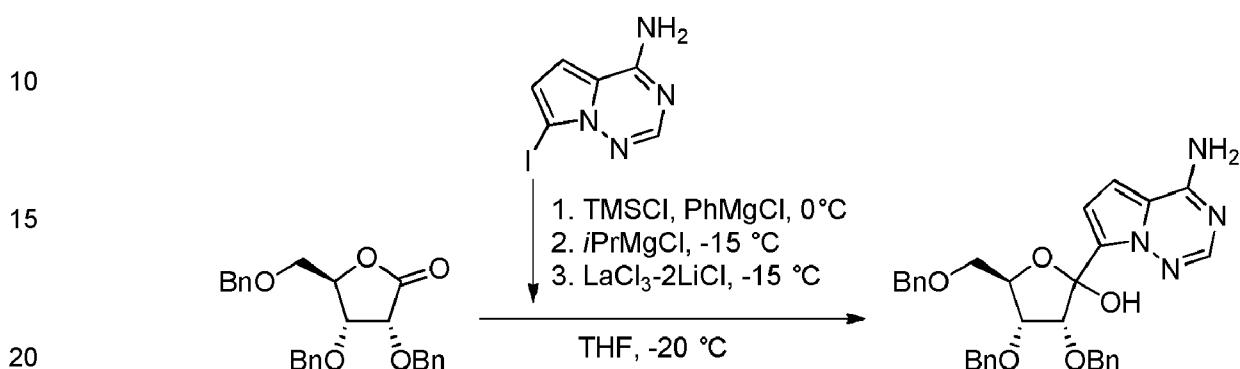
50

**Ejemplo 4-a.** **(2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo (compuesto 1)**



A continuación se describe la preparación de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo.

**Preparación de (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metil)tetrahidrofuran-2-ol usando LaCl<sub>3</sub>-2LiCl**



25 Se preparó una solución de 7-yodopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (7,5 g, 28,8 mmol, 1,0 equiv.) en THF (67 ml). La solución se enfrió a aproximadamente 0°C y se añadió TMSCl (3,3 ml, 30,3 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 30 min y luego se añadió PhMgCl (2 M en THF; 28 ml, 56,8 mmol, 1,97 equiv.) mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla de la reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 35 min y luego se enfrió a aproximadamente -15°C. Luego, se añadió iPrMgCl (2 M en THF, 14 ml, 30,2 mmol, 1,05 equiv.) mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de aproximadamente -10°C. Despues de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente -15°C, se añadió LaCl<sub>3</sub>-2LiCl (0,6 M en THF, 50 ml, 14,4 mmol, 0,5 equiv.) mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de aproximadamente -15°C. La mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 25 min a aproximadamente -20°C.

En un matraz separado, se preparó una solución de (3R,4R,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)methyl)dihidrofuran-2(3H)-ona (10,0 g, 23,9 mmol, 0,83 equiv.) en THF (45 ml). La solución se enfrió a aproximadamente -20° C y luego se transfirió a la solución de Grignard mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de aproximadamente -15° C. La mezcla de la reacción resultante se agitó a aproximadamente -20° C durante aproximadamente 30 min.

La reacción se inactivó con HCl 2 M (53 ml) y la mezcla se calentó a aproximadamente 15° C. Se añadió iPrOAc (38 ml) y se separaron las fases orgánica y acuosa. La capa acuosa inferior se descargó, y la capa orgánica superior se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> al 2,5% en peso (53 ml), NaHCO<sub>3</sub> al 2,5% en peso (53 ml), y NaCl al 10% en peso (53 ml).

45 La fase orgánica se concentró hasta aproximadamente 45 ml y luego se diluyó con *i*PrOAc (75 ml). La solución se concentró de nuevo a aproximadamente 45 ml y luego se diluyó con *i*PrOAc (23 ml). La solución se concentró hasta aproximadamente 45 ml y luego se filtró sobre una almohadilla de Celite. La solución filtrada se concentró hasta aproximadamente 26 ml y luego se diluyó con MTBE (75 ml). Despues de 2 h, se añadió lentamente heptano (23 ml) y la suspensión se agitó a aproximadamente 25° C durante aproximadamente 2 h, y luego se enfrió a aproximadamente -5° C durante aproximadamente 8 h. Los sólidos se aislaron por filtración y la torta del filtro se lavó con MTBE/heptano (4:1, 23 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a no más de aproximadamente 35° C para producir (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(bencíloxi)-5-((bencíloxi)methyl)tetrahidrofuran-2-ol.

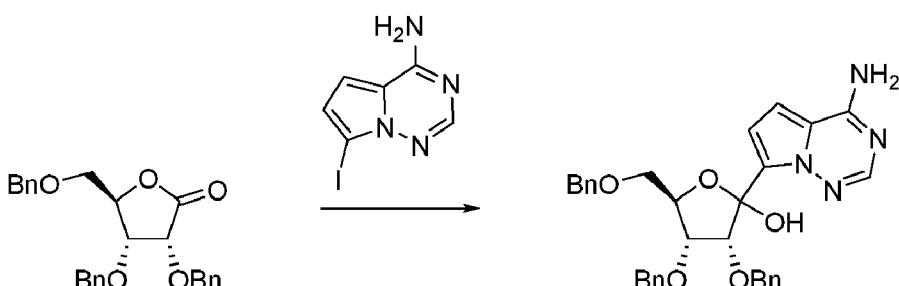
55 Preparación de (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(bencilioxi)-5-((bencilioxi)metil)tetrahidrofuran-2-ol usando CeCl<sub>3</sub>

60

65

5

10

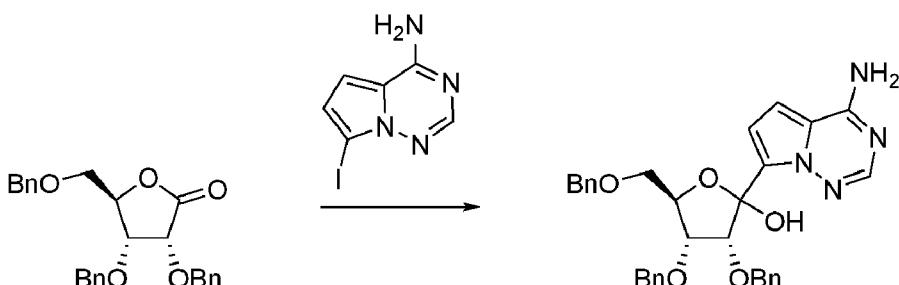


El yodopirazol (5,02 g, 19,3 mmol) se disolvió en THF (45 g) y la solución se enfrió a aproximadamente 0° C con agitación. Se añadió TMSCl (2,04 g, 18,7 mmol) y después de aproximadamente 1 h se añadió cloruro de fenil magnesio (2,0 M en THF, 19,9 g, 38,2 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió a aproximadamente -20° C y se añadió lentamente cloruro de isopropil magnesio (2,0 M en THF, 9,99 g, 20,5 mmol). Después de aproximadamente 30 min, la mezcla de la reacción se transfirió a una mezcla de cloruro de cerio anhídrico (4,75 g, 19,3 mmol) en THF (22 g) a aproximadamente -20° C. Después de aproximadamente 1,5 h, se añadió lentamente una solución de lactona (6,73 g, 16,1 mmol) en THF (22 g) y la mezcla de la reacción resultante se agitó durante aproximadamente 1 h. Se añadió HCl 2 M (41 g), la mezcla se calentó a aproximadamente 15° C, y se añadió acetato de isopropilo (35 g). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 2,5% (2 x 40 g), NaCl al 10% (1 x 35 g) y se concentraron a aproximadamente 30 ml de volumen. Se cargó acetato de isopropilo (44 g) y la solución se concentró hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se cargó acetato de isopropilo (43 g) y la solución se concentró hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. La solución se filtró y el filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 18 ml. Se añadió *terc*-butilmetyléter (37 g) seguido de cristales semilla del producto (10,7 mg). Después de aproximadamente 14 h, se añadió n-heptano (10,5 g) y la mezcla se enfrió a aproximadamente -5° C y se filtró. Los sólidos se lavaron con *terc*-butilmetyléter (9 g) a aproximadamente -5° C y se secaron al vacío a aproximadamente 34° C durante aproximadamente 15 h para proporcionar el producto.

30 Preparación de (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)methyl)tetrahidrofuran-2-ol usando CeCl<sub>3</sub> e iPrMgCl-LiCl

35

40



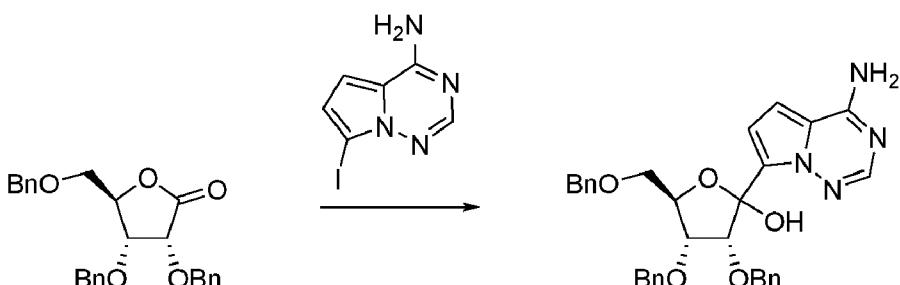
45 El yodopirazol (5,03 g, 19,3 mmol) se disolvió en THF (45 g) y la solución se enfrió a aproximadamente 0° C con agitación bajo N<sub>2</sub>(g). Se añadió TMSCl (2,06 g, 19,0 mmol) y después de aproximadamente 1 h se añadió cloruro de fenil magnesio (2,0 M en THF, 20,23 g, 38,8 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió a aproximadamente -20° C y se añadió lentamente un complejo de cloruro de isopropil magnesio-cloruro de litio (2,0 M en THF, 15,37 g, 21,0 mmol). Después de aproximadamente 1 h, la mezcla de la reacción se transfirió a una mezcla de cloruro de cerio (4,77 g, 19,4 mmol) en THF (22 g) a aproximadamente -20° C. Después de aproximadamente 1 h, se añadió lentamente una solución de lactona (6,75 g, 16,1 mmol) en THF (23 g) y la mezcla de la reacción resultante se agitó durante aproximadamente 1,5 h. Se añadió HCl 2M (40 g), la mezcla se calentó a aproximadamente 15° C y se añadió acetato de isopropilo (35 g). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 2,5% (2 x 40 g), NaCl al 10% (1 x 36 g) y se concentraron a aproximadamente 30 ml de volumen. Se añadió acetato de isopropilo (44 g) y la solución se concentró hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. La solución se filtró y el filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 18 ml. Se añadió *terc*-butilmetyléter (37 g) seguido de cristales semilla del producto (10,5 mg). Después de aproximadamente 14 h se añadió n- heptano (11 g) y la mezcla se enfrió a aproximadamente -5° C y se filtró. Los sólidos se lavaron con *terc*-butilmetyléter (9 g) a aproximadamente -5° C y se secaron al vacío a aproximadamente 34° C durante aproximadamente 15 h para proporcionar el producto.

60 Preparación de (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)methyl)tetrahidrofuran-2-ol usando YCl<sub>3</sub>

65

5

10

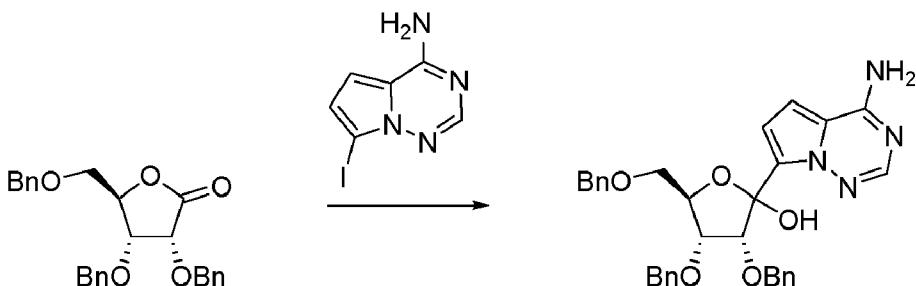


El yodopirazol (4,99 g, 19,2 mmol) se disolvió en THF (44 g) y la solución se enfrió a aproximadamente 0° C con agitación. Se añadió TMSCl (2,45 ml, 19,4 mmol) y después de aproximadamente 30 min se añadió cloruro de fenil magnesio (2,0 M en THF, 20,29 g, 39,0 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió a aproximadamente -20° C y se añadió lentamente cloruro de isopropil magnesio (2,0 M en THF, 9,85 g, 20,1 mmol). Después de aproximadamente 30 min, la mezcla de la reacción se transfirió a una mezcla de cloruro de litio anhídrico (3,76 g, 19,3 mmol) y lactona (6,68 g, 16,0 mmol) en THF (24 g) a aproximadamente -20° C. Después de aproximadamente 2,5 h, se añadió HCl 2M (30 g), la mezcla se calentó a aproximadamente 15° C y se añadió acetato de isopropilo (22 g). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 2,5% (2 x 40 g), NaCl al 10% (1 x 35 g) y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se cargó acetato de isopropilo (44 g) y la solución se concentró hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se cargó acetato de isopropilo (45 g) y la solución se concentró hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. La solución se filtró y el filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 18 ml. Se añadió *terc*-butilmétileter (37 g) seguido de cristales semilla del producto (11,5 mg). Después de aproximadamente 1 h, se añadió *n*-heptano (15 ml) y la mezcla se enfrió a aproximadamente -5° C y se agitó durante aproximadamente 17 h. La lechada se filtró y los sólidos se lavaron con una mezcla de *terc*-butilmétileter (8 g)/*n*-heptano (2 g) preenfriada a aproximadamente -5° C. Los sólidos resultantes se secaron al vacío a aproximadamente 34° C durante aproximadamente 22 h para proporcionar el producto.

30 Preparación de (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)methyl)tetrahidrofuran-2-ol usando NdCl<sub>3</sub>

35

40



45

50

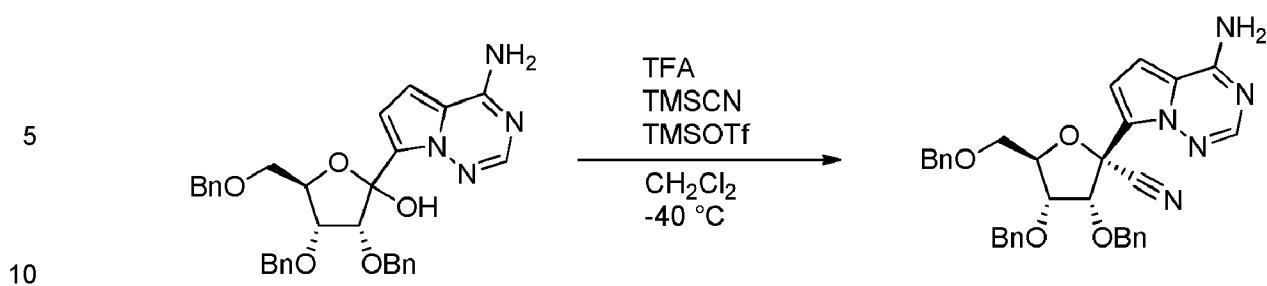
55

60

El yodopirazol (5,02 g, 19,3 mmol) se disolvió en THF (38 g) y la solución se enfrió a aproximadamente 0° C con agitación bajo N<sub>2</sub>(g). Se añadió TMSCl (2,45 ml, 19,4 mmol) y después de aproximadamente 1 h se añadió cloruro de fenilmagnesio (2,0 M en THF, 19,75 g, 38,0 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió a aproximadamente -20° C y se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 9,40 g, 19,2 mmol). Después de aproximadamente 1,5 h, la mezcla de la reacción se transfirió a una mezcla de cloruro de neodimio (III) anhídrico (4,03 g, 16,1 mmol) y lactona (6,70 g, 16,0 mmol) en THF (22 g) a aproximadamente -20° C. Después de aproximadamente 1,5 h, la mezcla de la reacción se calentó a -10° C y, después de 2 h adicionales, se añadió HCl 2M (36 g). La mezcla se calentó a aproximadamente 15° C y se añadió acetato de isopropilo (23 g). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 2,5% (2 x 44 g), NaCl al 10% (1 x 41 g) y se concentraron a aproximadamente 30 ml de volumen. Se cargó acetato de isopropilo (44 g) y la solución se concentró hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se cargó acetato de isopropilo (45 g) y la solución se concentró hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. La solución se filtró y el filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 18 ml. Se añadió *terc*-butilmétileter (37 g) seguido de cristales semilla del producto (11,9 mg). Después de aproximadamente 1 h se añadió *n*-heptano (15 ml) y la mezcla se enfrió a aproximadamente -5° C y se agitó durante aproximadamente 15 h. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con una mezcla de *terc*-butilmétileter (8 g)/*n*-heptano (11 g) preenfriada a aproximadamente -5° C. Los sólidos resultantes se secaron al vacío a aproximadamente 34° C durante aproximadamente 25 h para proporcionar el producto.

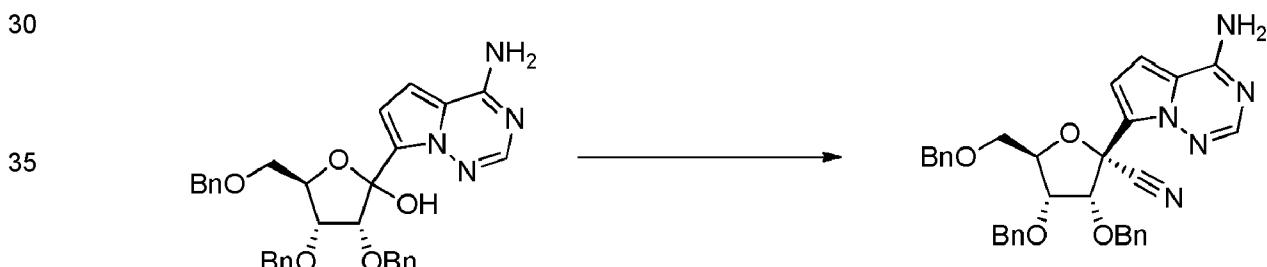
Preparación de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)methyl)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo

65



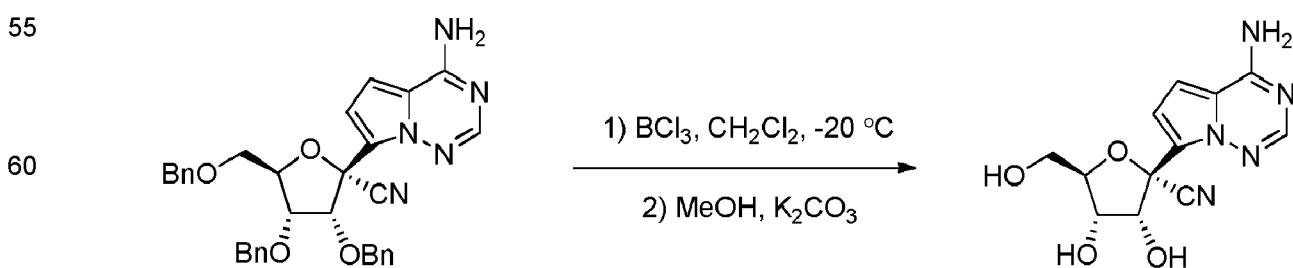
Se cargó una solución preenfriada (-40° C) de (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)methyl)tetrahidrofuran-2-ol (10,0 gramos, 18,1 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (100 ml) con ácido trifluoroacético (6,19 gramos, 54,3 mmol, 3,0 equiv.), seguido de una solución preenfriada (-30° C) de TMSOTf (24,1 gramos, 108,6 mmol, 6,0 equiv.) y TMSCN (10,8 gramos, 108,6 mmol, 6,0 equiv.) en DCM (50 ml) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de aproximadamente -25° C. La mezcla de la reacción se agitó por debajo de aproximadamente -30° C durante no menos de 10 minutos y se inactivó en una solución preenfriada (aproximadamente -10° C) de 20% en peso de KOH ac. (120 ml). La mezcla bifásica se calentó a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se lavó con 10% en peso de NaCl ac. (3 x 50 ml). La fase orgánica se filtró, se concentró al vacío hasta aproximadamente 50 ml, se volvió a diluir con tolueno (200 ml) y se concentró al vacío hasta 140 ml a aproximadamente 50° C. La solución se sembró con (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)methyl)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo a aproximadamente 55° C. Se agitó a aproximadamente 55° C durante aproximadamente una hora y se enfrió a aproximadamente 0° C durante aproximadamente 6 horas. Los sólidos se aislaron por filtración y la torta del filtro se lavó con tolueno (30 ml). Los sólidos se secaron al vacío a aproximadamente 50° C.

**Preparación de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)metyl)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo mediante química de flujo**



40 Se bombaron secuencialmente soluciones de (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(benciloxy-5-((benciloxy)metil)tetrahidrofuran-2-ol (23,0 g en 460,07 g de DCM), TMSOTf (55,81 g en 138,07 g de DCM) y TMSCN (25,03 g en 138,10 g de DCM) a un reactor de tubo a aproximadamente -40° C. La mezcla de la reacción se recogió en un matraz, se mantuvo en un baño de hielo, que contenía una solución acuosa de KOH al 20% (46,91 g de KOH y 210 g de agua). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de KOH al 10% (10 g de KOH y 90 ml de agua) y con salmuera al 10% (2 x 100 g). La fase orgánica se concentró al vacío hasta aproximadamente 4 volúmenes, se cargó alcohol isopropílico (162,89 g) y la mezcla se concentró al vacío hasta aproximadamente 10 volúmenes. El contenido se calentó a aproximadamente 60° C, luego se ajustó a aproximadamente 0° C durante aproximadamente 6,5 h y se agitó a aproximadamente 0° C durante aproximadamente 15,5 h. La suspensión resultante se filtró, los sólidos se enjuagaron con alcohol isopropílico (61,79 g) y luego se secaron a aproximadamente 50° C a presión reducida durante la noche para proporcionar el producto.

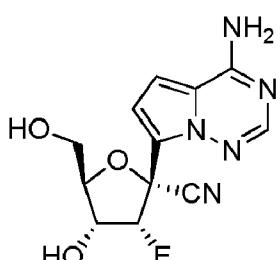
Preparación de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo



El tribencil ciano nucleósido (48,8 g, 86,9 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (244 ml) y se enfrió a aproximadamente -20° C. Se añadió gota a gota una solución de BC<sub>l</sub> (1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 295 ml, 295 mmol, 3,4 equiv.), manteniendo la temperatura interna por debajo de aproximadamente -15° C. Después de la adición, la mezcla de la reacción se agitó durante 1 h a aproximadamente -20° C. Se añadió gota a gota MeOH (340 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de -15° C. La solución resultante se destiló hasta aproximadamente 250 ml y luego se volvió a llenar con aproximadamente 250 ml de MeOH. La solución resultante se destiló de nuevo hasta aproximadamente 250 ml, luego se volvió a llenar con aproximadamente 250 ml de MeOH y finalmente se destiló hasta aproximadamente 125 ml. Se añadió agua (125 ml), seguido de solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20% en peso en agua, 125 ml). Se comprobó el pH y se descubrió que era de ~3. Se añadió una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20% en peso en agua, 50 ml) y se descubrió que el pH era de ~8. La suspensión resultante se agitó durante la noche, luego se filtró y se lavó con agua (50 ml) y MeOH (50 ml). La torta de producto húmedo se secó durante la noche a aproximadamente 40° C durante la noche.

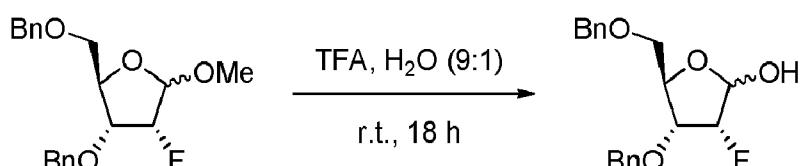
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.96 (s, 1H), 7.20 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.90 (dd, J=12.9, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J=13.2, 4.5 Hz, 1H).

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

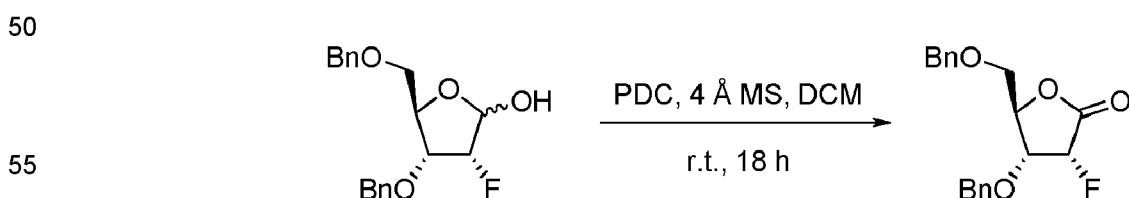


2

30 A continuación se describe la preparación de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo.

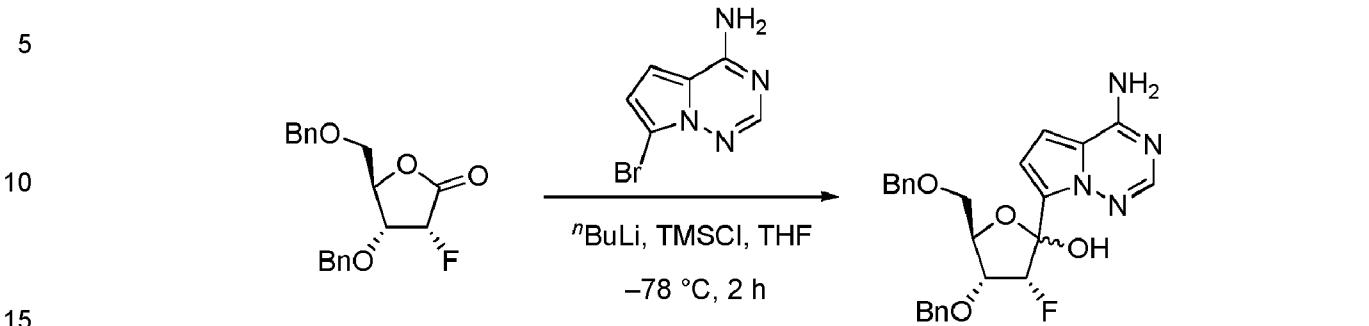


40 **2-desoxi-2-fluoro-4,5-O,O-dibencil-D-arabinosa.** Se trató 1'-metoxi-2-desoxi-2-fluoro-4,5-O,O-dibencil-D-arabinosa (1,0 g, 2,88 mmol) en TFA (13,5 ml) con H<sub>2</sub>O (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 h. Luego la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se trató con NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaCl (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (Columna de 80 g SiO<sub>2</sub> CombiFlash HP Gold) eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para proporcionar 2-desoxi-2-fluoro-4,5-O,O-dibencil-D-arabinosa como un sólido blanco: R<sub>f</sub> = 0.52 (25% EtOAc en hexanos). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (m, 10H), 5.35 (m, 1H), 4.68-4.29 (m, 7H), 3.70 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.50 (d, J=10.5 Hz, 2H). <sup>19</sup>F NMR (282.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -207 (m), -211 (m). LCMS m/z 350 [M+H<sub>2</sub>O].

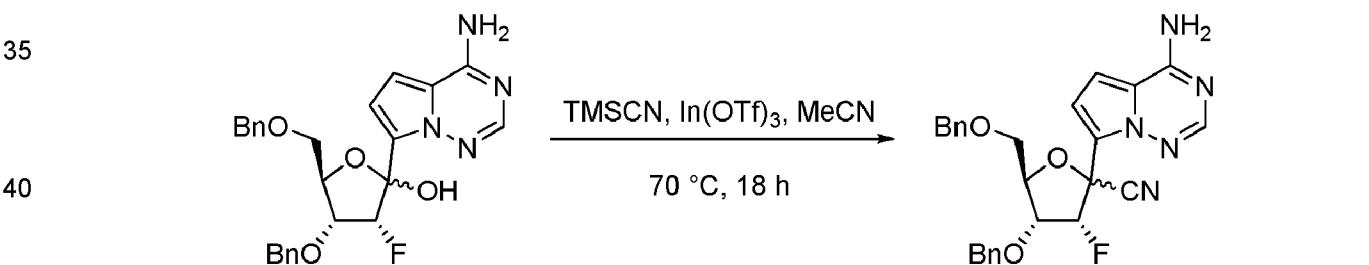


60 **(3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximethyl)-3-fluorodihydrofuran-2(3H)-ona.** Se disolvió 2-desoxi-2-fluoro-4,5-O,O-dibencil-D-arabinosa (4,3 g, 12,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85 ml), se trató con 4 Å MS (10 g) y dicromato de piridinio (14,4 g, 38,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El eluyente se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (Columna de 120 g SiO<sub>2</sub>HP Gold CombiFlash) eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para proporcionar (3R,4R,5R)-4-(benciloxi)-5-(benciloximethyl)-3-fluorodihydrofuran-2(3H)-ona como un aceite transparente (3,5 g, 83%): R<sub>f</sub> = 0,25 (25% de EtOAc en hexanos). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (m, 10H), 5.45 (dd, J=49, 5.7, Hz, 1H), 4.85 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.52 (m, 4 H), 4.29 (d, J=5.4 Hz, 1H), 2.08 (dd, J=15.3, 10.2 Hz, 2H). <sup>19</sup>F NMR (282.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -216. LCMS m/z 348

[M+H<sub>2</sub>O]. HPLC (gradiente de MeCN-H<sub>2</sub>O al 6-98%, modificador de TFA al 0,05%) t<sub>R</sub>= 5,29 min. Phenomenex Synergi 4 m Hydro-RP 80 A, 50 × 4,60 mm, 4 micras; Caudal de 2 ml/min



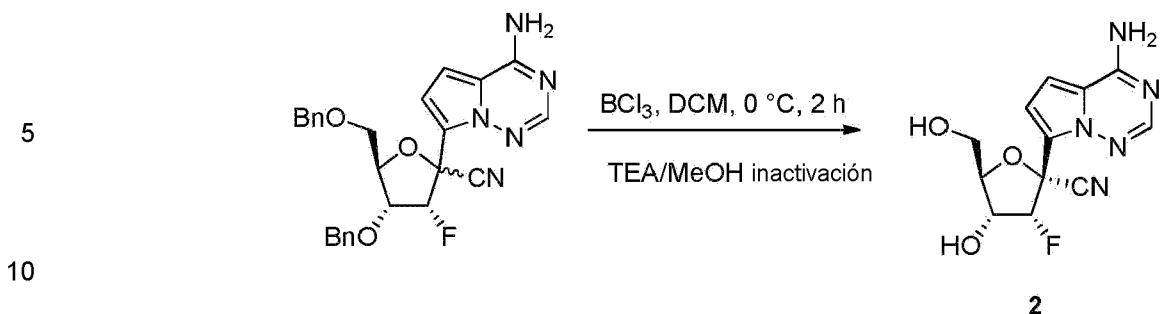
**(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol.** Se trató 7-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (68 mg, 0,319 mmol) en THF (1,4 ml) con TMSCl (89 µl, 0,703 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Despues, la mezcla se enfrió a aproximadamente -78° C y se trató con *n*BuLi (1,0 M en hexanos, 1,09 ml, 1,09 mmol). La solución se agitó durante aproximadamente 30 min y luego se trató con (3*R*,4*R*,5*R*)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorodihidrofuran-2(3H)-ona (106 mg, 0,319 mmol) gota a gota en THF (1,4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y luego se añadió AcOH (83 µl, 1,44 mmol) en THF (1,0 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se calentó a TA y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhídrico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (Columna de 40 g SiO<sub>2</sub>HP Gold CombiFlash) eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos seguido de un gradiente del 0-100% de (MeOH al 20% en EtOAc) en EtOAc para proporcionar (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol como un sólido blanco (68 mg, 44%, mezcla 60/40 de isómeros α/β). R<sub>f</sub> = 0.32 (EtOAc). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (m, 10H), 6.95 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.65 (m, 6H), 4.71 (m, 2H). <sup>19</sup>F NMR (282.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -211 (m). LCMS m/z 465 [M+H]. HPLC (gradiente de MeCN-H<sub>2</sub>O al 6-98%, modificador de TFA al 0,05%) t<sub>R</sub> = 4,37 min. (isómero α), 4,54 min. (isómero β).



**(3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-carbonitrilo:** se disolvió (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-ol (195 mg, 0,42 mmol) en MeCN (1,4 ml) se trató con TMSCN (336 µl, 2,52 mmol) e In(OTf)<sub>3</sub> (708 mg, 1,26 mmol). La solución se agitó a aproximadamente 70° C durante 18 h y luego se enfrió a aproximadamente 0° C. La mezcla se trató con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 gotas) y luego se calentó a TA y se diluyó con EtOAc (100 ml) y H<sub>2</sub>O (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de NaCl (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (Columna de 40 g SiO<sub>2</sub>HP Gold CombiFlash) eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos para proporcionar (3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-carbonitrilo como un sólido blanco (mezcla 60/40 de isómeros α/β). Datos para ambos isómeros: R<sub>f</sub> = 0.53 (EtOAc). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 (m, 10H), 7.00 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 5.85 (dd, J= 52, 3.3 Hz, 1H), 5.55 (dd, J= 53, 4.5 Hz, 1H), 4.71 (m, 7H), 3.87 (m, 2H), 3.72 (m, 2H). <sup>19</sup>F NMR (282.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -196 (m), -203 (m). LCMS m/z 474 [M+H]. HPLC (gradiente de MeCN-H<sub>2</sub>O al 6-98%, modificador de TFA al 0,05%) t<sub>R</sub> = 4,98 min.

60

65

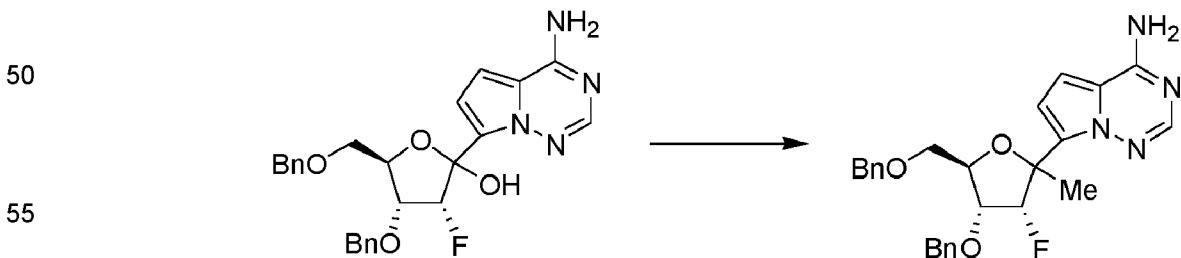


**(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (2)** Se disolvió (3 *R*,4*R*,5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-(bencilogi)-5-(bencilogoximetil)-3-fluorotetrahidrofuran-2-carbonitrilo (110 mg, 0,23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml) y se enfrió a aproximadamente 0° C. La mezcla de la reacción se trató con BC<sub>l</sub> (1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 766 µl, 0,77 mmol) y se agitó durante 2 h. Luego, la mezcla se enfrió a aproximadamente -78° C y se trató con Et<sub>3</sub>N (340 µl, 2,44 mmol) seguido de MeOH (2 ml) antes de dejar calentar a TA. La reacción se concentró a presión reducida y luego se coevaporó con MeOH (3 x 5 ml). Luego, el residuo se suspendió en H<sub>2</sub>O (5 ml) y se trató con NaHCO<sub>3</sub> (1 g). La solución se agitó durante 10 min y luego se concentró a presión reducida. El residuo se filtró y se lavó con MeOH (3 x 10 ml) en un embudo de vidrio fritado (grueso) y el eluyente se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC de fase inversa (MeCN al 6-98% en gradiente de H<sub>2</sub>O con de modificador de TFA al 0,05%) para proporcionar (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo 2 como sólido blanco y el isómero α. Datos para el isómero β: *R*<sub>f</sub> = 0.13 (MeOH al 10% en EtOAc). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 53, 3.3 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H). <sup>19</sup>F NMR (282.2 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ - 197 (m). LCMS *m/z* 294 [M+H]. HPLC (gradiente de MeCN-H<sub>2</sub>O al 2-98%, modificador de TFA al 0,05%) *t*<sub>R</sub> = 1,49 min.

Ejemplo de referencia 6. (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metiltetrahidrofuran-3-ol (Compuesto 3)

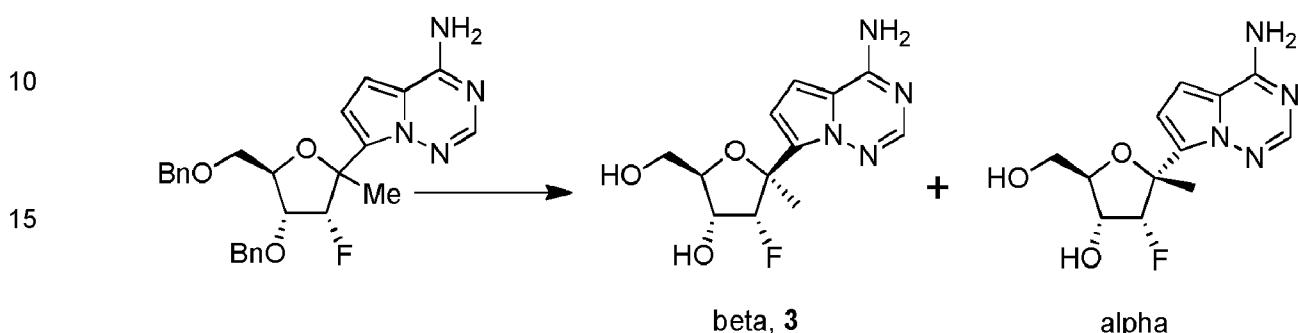


45 A continuación, se describe la preparación de (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-5-metiltetrahidrofuran-3-ol.



60 El nucleósido de partida (preparado como se describe en la síntesis del compuesto 2) (0,355 g, 0,765 mmol) se disolvió en THF anhídrico (35 ml) y se enfrió a aproximadamente 0° C con agitación bajo N<sub>2</sub>(g). Se añadió una solución de cloruro de metilmagnesio (2 ml, 6 mmol) (3N en THF) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Se añadió ácido acético (7 mmol) para inactivar la reacción y luego se eliminaron los solventes mediante rotación a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución se sometió a un tapón de gel de sílice para aislar el producto (0,355 g) como una mezcla bruta. LC/MS (m/z: 480, M<sup>+</sup>). El material bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (20 ml) y se colocó bajo N<sub>2</sub>(g). La solución se agitó y se trató con ácido metanosulfónico (0,2 ml, 2,74 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante

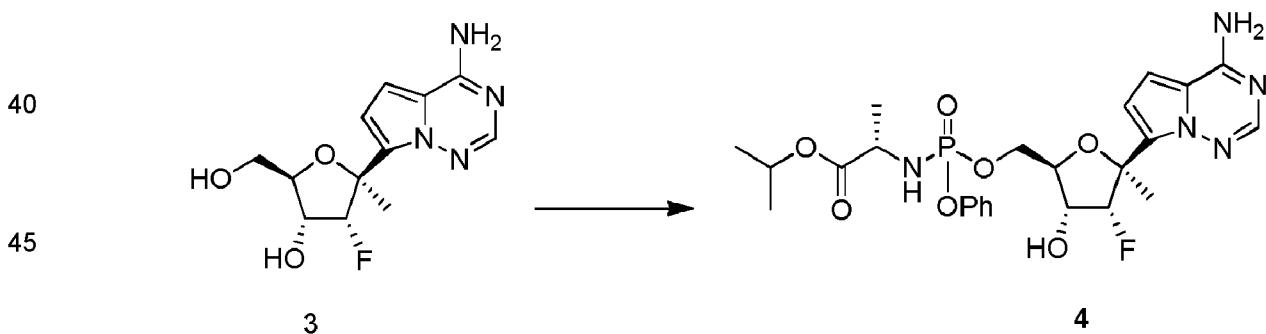
aproximadamente 12 h a TA y luego se inactivó mediante la adición de Et<sub>3</sub>N (3,5 mmol). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para proporcionar el nucleósido sustituido con metilo como una mezcla 4:1 de anómeros beta y alfa, respectivamente. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) anómero principal δ 7.87 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 10 H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.23 (br s, 2H), 5.53 (dd, J = 55, 3.3 Hz, 1H), 4.42-4.75 (m, 4H), 4.19-4.26 (m, 1H), 3.65-4.00 (m, 3H), 1.74 (d, J = 3.9 Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (282.2 MHz, CD<sub>3</sub>CN) anómero principal δ -207 (m, 1F). LCMS m/z 463 [M+H].



Se mezclaron juntos el material nucleósido bencilado (0,134 g, 0,290 mmol), el catalizador de Degussa (0,268 g) y AcOH (30 ml). La atmósfera de reacción se cargó con H<sub>2</sub>(g) y la reacción se agitó durante aproximadamente 2 h. El catalizador se eliminó por filtración y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de H<sub>2</sub>O y se sometió a HPLC de fase inversa (columna C<sup>18</sup> hidro RP) para aislar el anómero β 3. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 54, 3.6 Hz, 1H), 3.97-4.10 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 12.6, 4.8 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 4.2 Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (282.2 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -207 (m, IF).

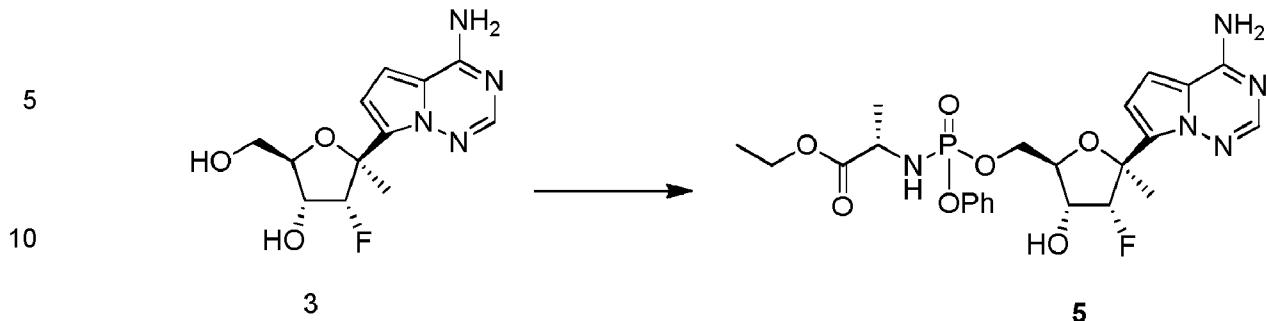
Se caracterizó una pequeña cantidad de anómero alfa como sigue. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.86 (s, 1H), 7.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 54, 3.9 Hz, 1H), 4.39 (ddd, J = 26.1, 9.9, 3.6 Hz, 2H), 4.00 - 4.05 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 12.3, 2.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 12.6, 4.8, 1H), 1.56 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (282.2 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -198 (dd, J = 54, 26 Hz, IF).

**Ejemplo de referencia 7. 2-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-4-fluoro-3-hidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-isopropilo (Compuesto 4)**



Se disolvió el nucleósido 3 (0,011 g, 0,04 mmol) en trimetilfosfato (2 ml) y se enfrió a 0° C. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>(g) y 1-metilimidazol (0,320 ml, 5 mmol) seguido de la alanilin-monoisopropilo, se añadió monofenol fosforoclorhidrato C (0,240 ml, 4,4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 2 h. a 0° C y luego se dejó calentar lentamente a TA mientras se monitorizaba por LC/MS. Cuando se hubo completado según LCMS, la mezcla de la reacción se trató con H<sub>2</sub>O (5 ml) y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos. Las fracciones de producto se recogieron y concentraron. El residuo se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el profármaco de monoamidato de isopropilo de alanina 4 como una mezcla de isómeros. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.87 (s, 1H), 7.17-7.44 (m, 5 H), 6.71-6.83 (m, 2H), 6.14 (br, s, 2H), 5.38 (dd, J = 56, 3.3 Hz, 1H), 4.92-5.01 (m, 1H), 3.86-4.46 (m, 6H), 3.58 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.18-1.34 (m, 9H). LCMS m/z 552 [M+H].

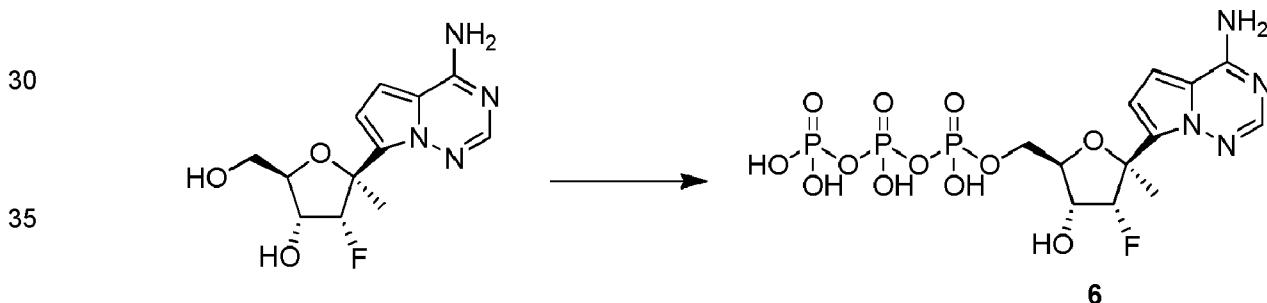
**Ejemplo de referencia 8. 2-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-4-fluoro-3-hidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-etilo (Compuesto 5)**



15 Se disolvió el nucleósido 3 (0,026 g, 0,092 mmol) en trimetilfosfato (2 ml) y se enfrió a 0° C. La mezcla se agitó bajo N<sub>2</sub>(g) y se añadieron 1-metilimidazol (0,062 ml, 0,763 mmol) seguido de la cloridato A (0,160 g, 0,552 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 2 h a 0° C y luego se dejó calentar lentamente a TA. Se añadió H<sub>2</sub>O (5 ml) para inactivar la reacción y luego la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexanos. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron. El producto bruto se eluyó usando del 0 a al 100 por ciento de EtOAc en hexanos. El producto bruto se recogió y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa para producir el compuesto 5. LCMS *m/z* 538 [M+H]<sup>+</sup>.

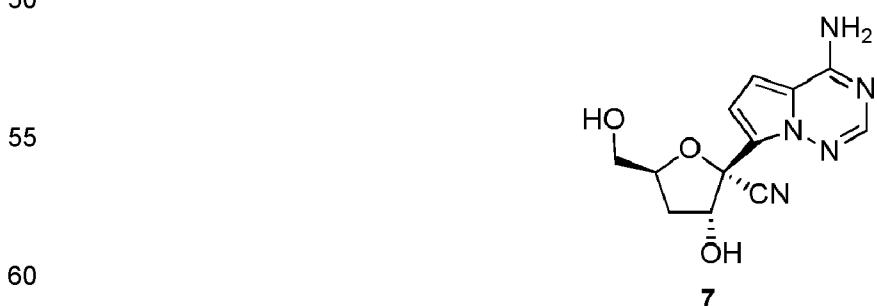
20

25 **Ejemplo de referencia 9.** ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-5-metiltetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno trifosfato (Compuesto 6)



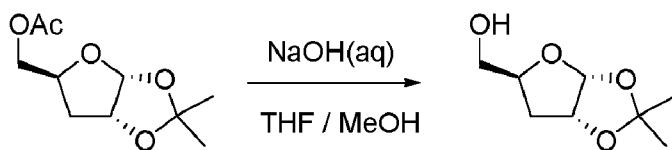
**40** El nucleósido **3** (0,022 g, 0,056 mmol) se disolvió en trimetilfosfato (1 ml) y se agitó bajo N<sub>2</sub>(g). Se añadió oxicloruro de fósforo (0,067 ml, 0,73 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h. La monitorización mediante columna analítica de intercambio iónico determinó el momento en el que se formó >80 por ciento de monofosfato. Se añadió una solución de tributilamina (0,44 ml, 1,85 mmol) y pirofosfato de trietilamonio (0,327 g, 0,72 mmol) disuelto en DMF anhidra (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 20 min y luego se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de trietilamonio IN en H<sub>2</sub>O (5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en H<sub>2</sub>O. La solución se sometió a cromatografía de intercambio iónico para producir el compuesto del producto del título **6**. LCMS *m/z* 521 [MH]<sup>+</sup>. Tr = 0,41. TR de intercambio iónico de HPLC = 9,40 min

Ejemplo de referencia 10. (2R,3R,5S)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (compuesto 7)



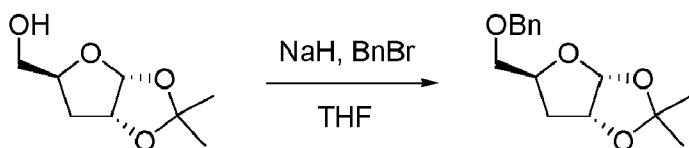
A continuación se describe la preparación de (2*R*,3*R*,5*S*)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo.

5



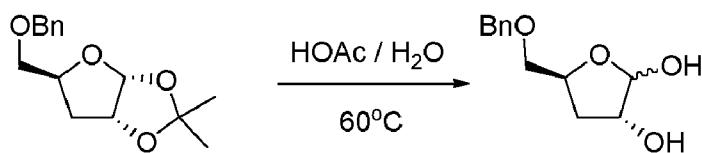
El material de acetato (1,2 g, 5,5 mmol) (J. Org. Chem. 1985, 50, 3457, De Bernardo et al) se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH y THF (10 ml). Se añadió una solución 1N de NaOH (ac.) (10 ml) hasta que el pH fue de 13. La mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 2 h y luego se neutralizó a pH 8-9 mediante la adición de AcOH. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para dar el producto deseado (866 mg, 90%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.84 (d,  $J$ = 3.6 Hz, 1H), 4.78 (t,  $J$ = 4.5 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.93-3.54 (m, 2H), 2.04-1.84 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

20



(3 $\alpha$ R,5S,6 $\alpha$ R)-5-(bencilogoximetil)-2,2-dimethyl-tetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol. Se disolvió hidruro de sodio (188 mg, 7,46 mmol) en THF anhídrico (5 ml) y se agitó en  $\text{N}_2(\text{g})$  a TA. El alcohol (866 mg, 4,97 mmol) se disolvió en THF anhídrico (3 ml) y luego se añadió en porciones durante 5 min a la mezcla de hidruro de sodio. La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 20 min. y luego se añadió bromuro de bencilo (892  $\mu\text{l}$ , 7,46 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 2 h y luego se vertió sobre una mezcla acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y EtOAc enfriada con hielo (30 ml). La capa orgánica se separó y luego la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en hexanos para dar el producto de éter bencílico.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.27 (m, 5H), 5.86 (d,  $J$ = 3.6 Hz, 1H), 4.74 (t,  $J$ = 4.2 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

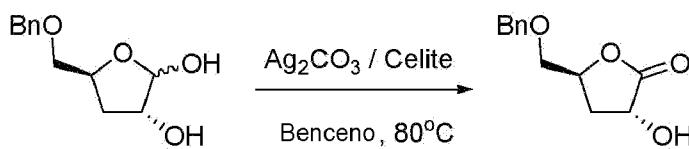
35



40

(3R,5S)-5-(bencilogoximetil)-tetrahidrofuran-2,3-diol. Se disolvió el éter bencílico (910 mg, 3,44 mmol) en una mezcla de AcOH y  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) 1:1 y se agitó a aproximadamente 60° C durante aproximadamente 7 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para dar el producto diol (705 mg, 91%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36-7.27 (m, 5H), 5.40 (d,  $J$ = 3.9 Hz, 0.5H), 5.17 (s, 0.5H), 4.67-4.56 (m, 3H), 4.33 (m, 0.5H), 4.24 (d,  $J$ = 4.8 Hz, 0.5H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 2H).

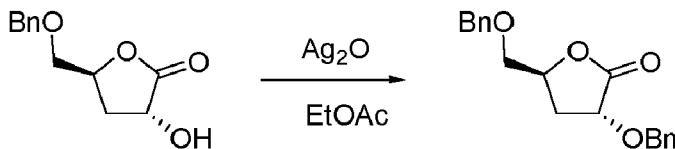
50



60

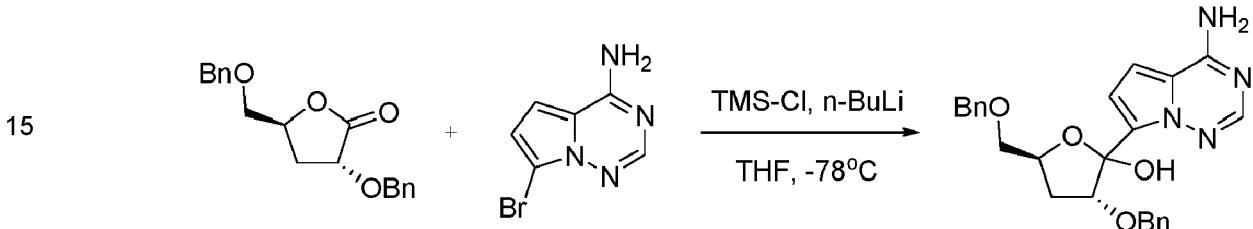
(3R,5S)-5-(bencilogoximetil)-3-hidroxi-dihidrofuran-2(3H)-ona. El diol (705 mg, 3,14 mmol) se disolvió en benceno (30 ml) y se trató con una mezcla de celite de carbonato de plata (3,46 g, 6,28 mmol). La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 80° C bajo  $\text{N}_2(\text{g})$  durante aproximadamente 2 h. Luego, la mezcla se enfrió a TA, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para dar el producto de lactona.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.27 (m, 5H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.60-4.49 (m, 2H), 3.74-3.54 (m, 2H), 2.61-2.35 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H).

65

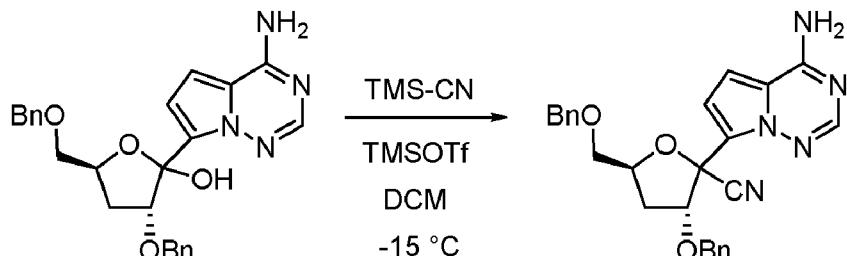


**(3R,5S)-3-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-dihidrofuran-2(3H)-ona.** La lactona (600 mg, 2,7 mmol) se disolvió en EtOAc (30 ml) y se trató con óxido de plata (626 mg, 2,7 mmol) seguido de bromuro de bencilo (387  $\mu$ l, 3,24 mmol). Luego, la mezcla de la reacción se agitó a aproximadamente 50° C bajo N<sub>2</sub>(g) durante aproximadamente 8 h. Luego se añadió más óxido de plata (300 mg) y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 50° C durante aproximadamente 16 h. Se añadieron bromuro de bencilo (50  $\mu$ l) y óxido de plata (150 mg) adicionales y la mezcla se agitó durante aproximadamente 8 h más. La mezcla de la reacción se dejó enfriar, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20% en hexanos para dar el producto del título. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39-7.27 (m, 10H), 4.99 (d, *J*= 11.4 Hz, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.39 (t, *J*= 8.1 Hz, 1H), 3.72-3.51 (m, 2H), 2.42-2.25 (m, 2H).

10

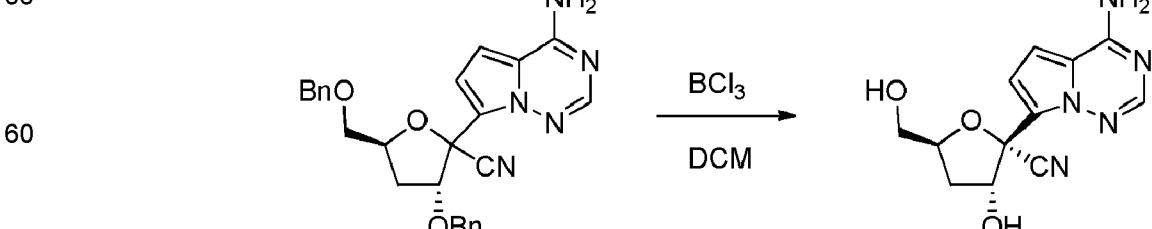


**(3R,5S)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-tetrahidrofuran-2-ol.** La 7-bromopirrolo [1,2-f] [1,2,4] triazin-4-amina (607 mg, 2,85 mmol) se disolvió en THF anhidro (10 ml) y se agitó en Ar(g) a TA. Se añadió gota a gota TMSCl (1,1 ml, 8,55 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y luego se secó a vacío alto. El residuo se suspendió en THF (20 ml) y se agitó en Ar(g) a aproximadamente -78° C. Se añadió gota a gota una solución de n-BuLi 2,5M en hexano (2,28 ml, 5,7 mmol) durante aproximadamente 10 min. y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 60 min. Se añadió la lactona (742 mg, 2,37 mmol) disuelta en THF anhidro (7 ml) a la mezcla anterior durante aproximadamente 20 min. La mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 2 h. y luego se inactivó con AcOH hasta que el pH fue de 5-6. La mezcla se dejó calentar a TA y luego se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada, NaCl saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-80% en hexanos para dar el producto del título. LCMS *m/z* 447,2 [M+H], 445,1 [MH].



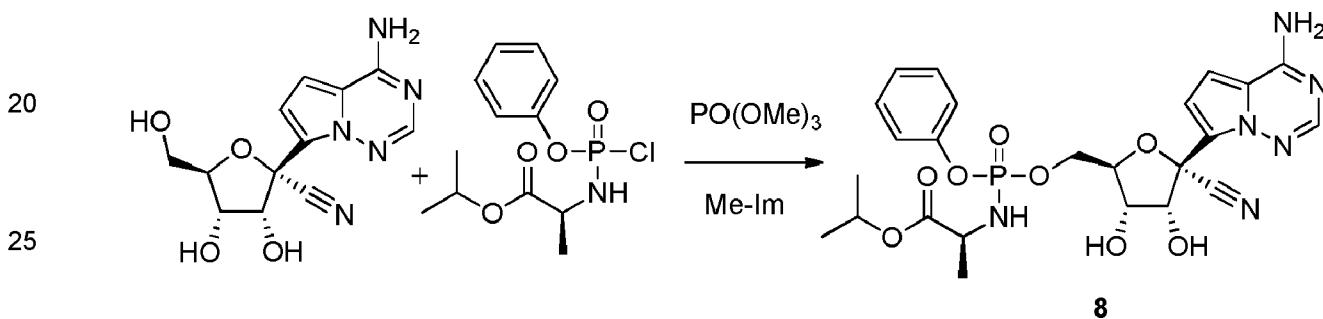
**(3R,5S)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-(benciloxi)-5-(benciloximetil)-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo.** Se disolvió el alcohol (250 mg, 0,56 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 ml) y se agitó bajo Ar(g) a aproximadamente -15° C. Se añadió gota a gota TMSCN (448  $\mu$ l, 3,36 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min. Se añadió gota a gota TMSOTf (466  $\mu$ l, 2,58 mmol) durante 10 min y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 90 min a aproximadamente -15° C. Se añadió TMSCN (224  $\mu$ l, 3 eq.) y TMSOTf (202  $\mu$ l, 2 eq.) adicional y se continuó agitando durante aproximadamente 5 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> para inactivar la reacción y la mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min. La capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaCl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-70% en hexanos para dar el producto del título. LCMS *m/z* 456,3 [M+H], 454,1 [MH].

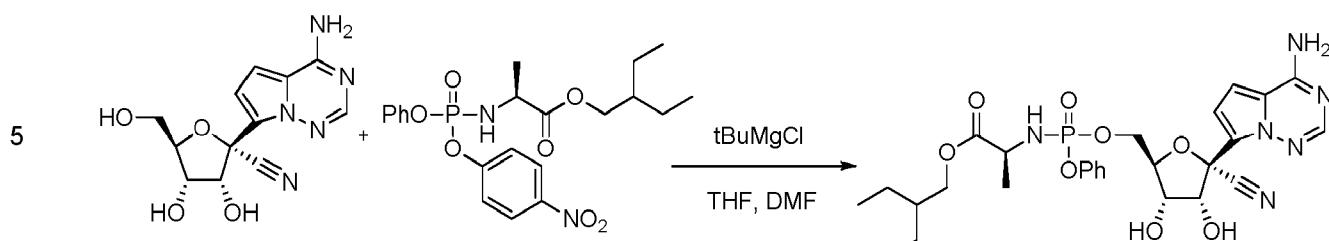
55



(2R,3R,5S)2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3-hidroxi-5-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (7). Se disolvió el éter de bencilo (150 mg, 0,329 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (2 ml) y la mezcla se agitó bajo Ar(g) a aproximadamente -20° C. Se añadió gota a gota una solución de BCl<sub>3</sub> 1M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (724 µl, 0,724 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 2 h. Se añadió BCl<sub>3</sub> 1 M adicional en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (724 µl, 0,724 mmol) y se continuó agitando durante 2 h. Luego, la mezcla se enfrió a aproximadamente -78° C y se trató lentamente con una mezcla 2:1 de Et<sub>3</sub>N y MeOH (3 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min y luego se trató con MeOH (10 ml). La reacción se dejó calentar a TA y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH de nuevo y se trató con NaHCO<sub>3</sub> sólido. La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 min y luego el sólido se eliminó por filtración. La solución se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado 7. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.71 (s, 1H), 6.75 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.91 (t, J=6.3 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 2H), 2.18 (m, 2H). LCMS m/z 276.1 [M+H], 274.0 [M-H].

Ejemplo de referencia 11. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo (Compuesto 8)



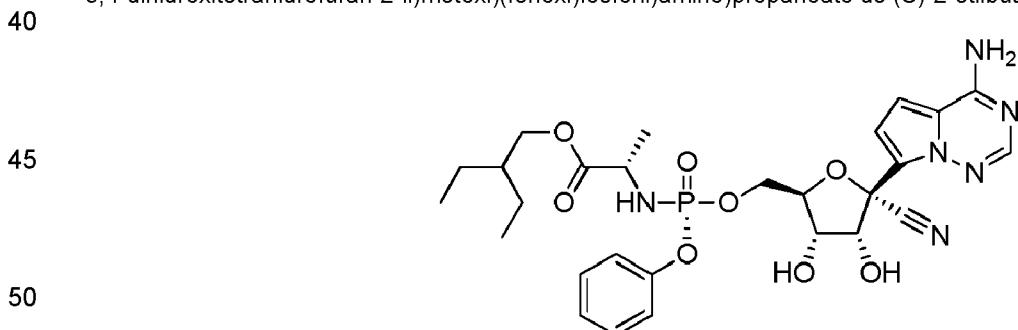


**2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-2-ethylbutilo.** Se disolvió 2-((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo (1,08 g, 2,4 mmol) en DMF anhídrico (9 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a TA. Se añadió (2R,3S,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (350 mg, 1,2 mmol) a la mezcla de la reacción en una porción. Luego se añadió gota a gota a la reacción una solución de cloruro de *t*-butilmagnesio en THF (1 M, 1,8 ml, 1,8 mmol) durante aproximadamente 10 minutos. La reacción se agitó durante aproximadamente 2 h, momento en el que la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 15 ml) seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 0-10% en DCM) para proporcionar 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-2-ethylbutilo (311 mg, 43 %, Mezcla diastereoisomérica 1 0,4 en fósforo) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.85 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.05 - 3.80 (m, 3H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 7H), 0.85 (m, 6H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.71, 3.65. LCMS *m/z* 603.1 [M+H], 600.9 [M-H]. HPLC (gradiente de MeCN-H<sub>2</sub>O al 2-98% con modificador de TFAal 0,1% de más de 8,5 min, 1,5 ml/min, Columna: Phenomenex Kinetex C18, 2,6 um 100 Å, 4,6 x 100 mm) *t*<sub>R</sub> = 5,544 min, 5.601 min

30 Separación de los diastereómeros (S) y (R)

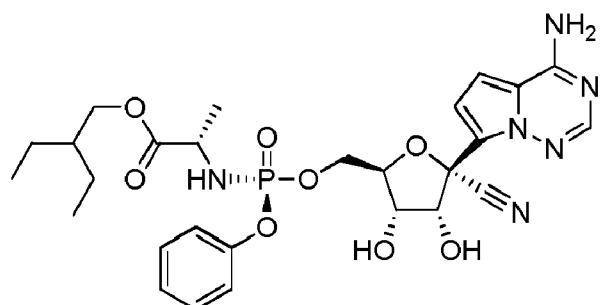
Se disolvió 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-2-ethylbutilo en acetonitrilo. La solución resultante se cargó en una columna quirala Lux Cellulose-2, se equilibró en acetonitrilo y se eluyó con acetonitrilo isocrático/metanol (95:5 vol/vol). El primer diastereoisómero eluyente tuvo un tiempo de retención de 17,4 min y el segundo diastereoisómero eluyente tuvo un tiempo de retención de 25,0 min.

El primer diastereómero de elución es 2-((R)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo:



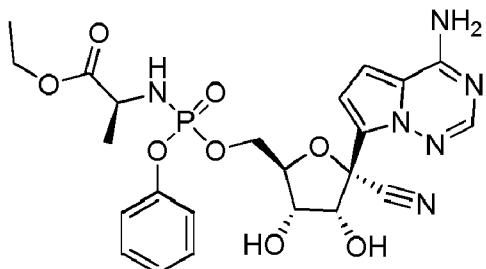
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (br t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 1H), 1.48 (sep, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 1.34 (p, *J* = 7.3 Hz, 4H), 1.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.71 (s). HPLC (gradiente de MeCN-H<sub>2</sub>O al 2-98% con modificador de TFA al 0,1% de más de 8,5 min, 1,5 ml/min, Columna: Phenomenex Kinetex C18, 2,6 um 100 Å, 4,6 x 100 mm) *t*<sub>R</sub> = 5,585 min.

60 El segundo diastereómero eluyente es 2-((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo:



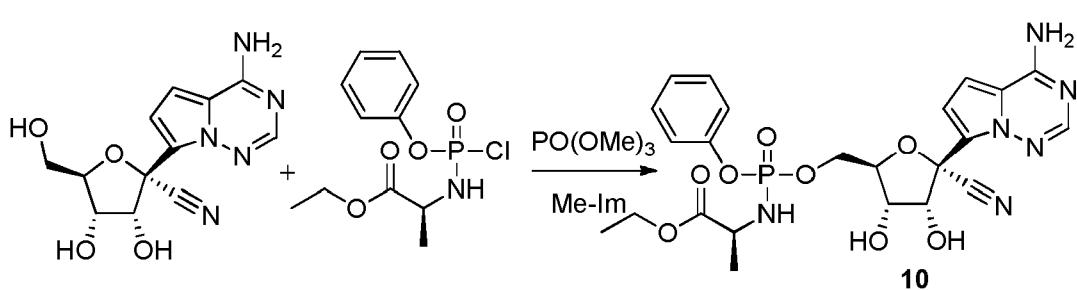
15  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.14 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 1.47 (sep, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 7H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H).  $^{31}\text{P}$ NMR (162 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.73 (s). HPLC (gradiente de MeCN-H<sub>2</sub>O al 2-98% con modificador de TFA al 0,1% de más de 8,5 min, 1,5 ml/min, Columna: Phenomenex Kinetex C18, 2,6 um 100 Å, 4,6 x 100 mm) *t<sub>R</sub>* = 5,629 min.

20 **Ejemplo de referencia 13. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-etilo (Compuesto 10)**



35 a continuación se describe La preparación de 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-etilo.

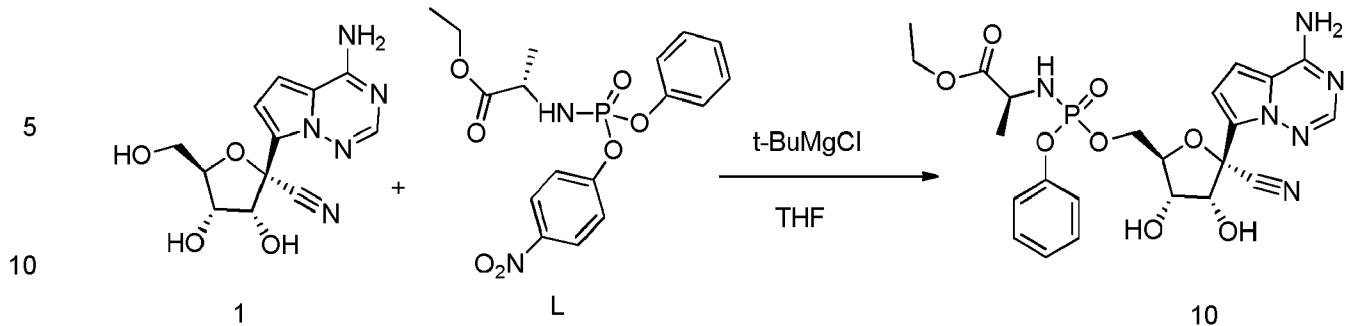
35 Procedimiento 1. Preparación mediante cloridato A



55 Procedimiento 2. Preparación mediante el compuesto L de nitrobenceno

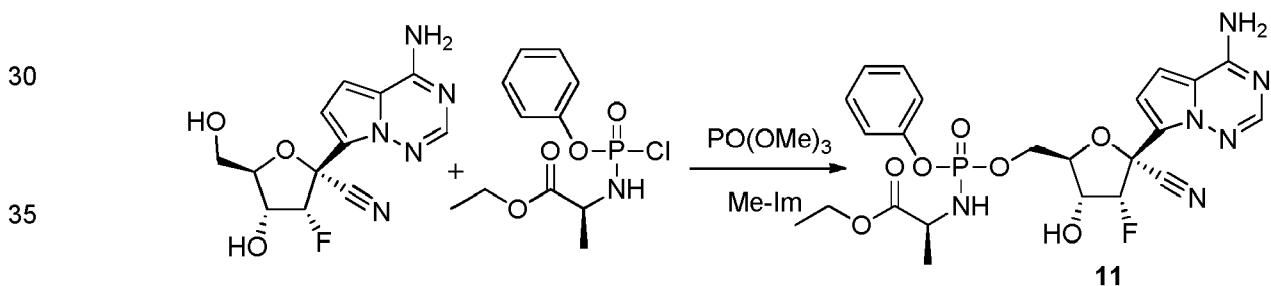
60

65



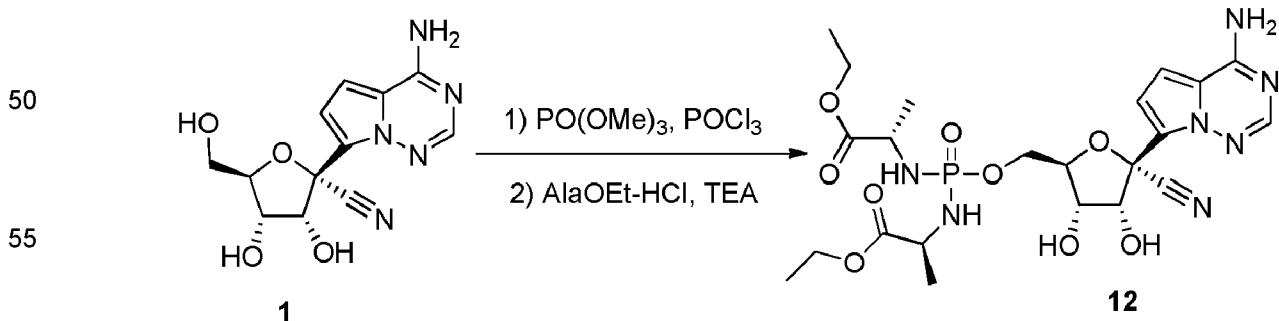
El compuesto **1** (50 mg, 0,17 mmol) se disolvió en NMP-THF (1:1 ml) y se enfrió con un baño de hielo. A continuación, se añadió tBuMgCl (0,257 ml, 0,257 mmol) durante aproximadamente 5 min. La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante aproximadamente 30 min. Luego, se añadió una solución del compuesto **L** (preparada de acuerdo con la US20120009147, 74,6 mg, 0,189 mmol) en THF (2 ml). Después de aproximadamente 30 min, la mezcla de la reacción se purificó por HPLC (acetonitrilo del 10 al 80% en agua) para dar el compuesto **29** como un sólido amarillo. El sólido se purificó adicionalmente con cromatografía en gel de sílice (MeOH del 0 al 20% DCM) para proporcionar el compuesto **29**.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.76 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 6.99 (m, 3H), 6.87 - 6.72 (m, 2H), 4.70 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 4.20 (dd,  $J$  = 9.7, 7.9, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 4.10 (dt,  $J$  = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.72 (ddq,  $J$  = 14.3, 9.3, 7.1 Hz, 1H), 1.17 (dd,  $J$  = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 5H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.73, 3.68. MS m/z = 547 (M+1)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo de referencia 14. 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-5-ciano-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-etilo (Compuesto 11)



El compuesto **11** se preparó a partir del compuesto **2** y el cloridato **A** usando el mismo método que para la preparación del compuesto **8**.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.91 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 5H), 6.98-6.90 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 4.50-4.15 (m, 4H), 4.12-3.90 (m, 3H), 1.33-1.18 (m, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR (121.4 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.8. LCMS  $m/z$  549.0 [M+H]<sup>+</sup>, 547.1 [M-H]<sup>-</sup>.

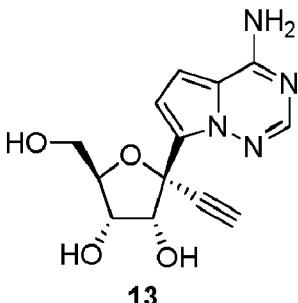
45 Ejemplo de referencia 15. 2,2'-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)fosforil)bis(azanediil)dipropanoato de (2S,2'S)-diethilo (Compuesto 12)



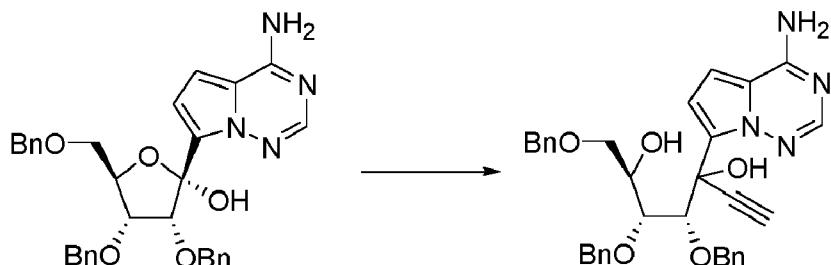
El nucleósido 1 (14,6 mg, 0,05 mmol) se disolvió en fosfato de trimetilo anhidro (0,5 ml) y se agitó bajo N<sub>2</sub>(g) a TA. Se añadió POCl<sub>3</sub> (9,2  $\mu$ l, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 60 min. Se añadió clorhidrato de éster etílico de alanina (61 mg, 0,4 mmol) y luego Et<sub>3</sub>N (70  $\mu$ l, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 15 min. y luego se añadió Et<sub>3</sub>N adicional (70  $\mu$ l, 0,5 mmol) para dar un pH de la solución de 9-10. La mezcla se agitó durante aproximadamente 2 h y luego se diluyó con EtOAc, se lavó con solución NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada seguido de solución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa (columna C<sub>18</sub>) para proporcionar el producto 12. <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 7H), 3.83 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 12H). <sup>31</sup>P NMR (121.4 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 13.8. LCMS *m/z* 570.0 [M+H]<sup>+</sup>, 568.0 [M-H].

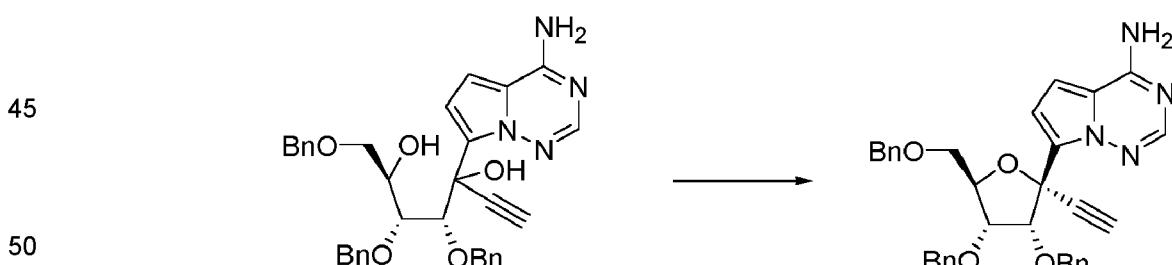
5    Ejemplo de referencia 16. (2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-etinil-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol (compuesto 13)



20    A continuación se describe la preparación de (2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-etinil-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol.



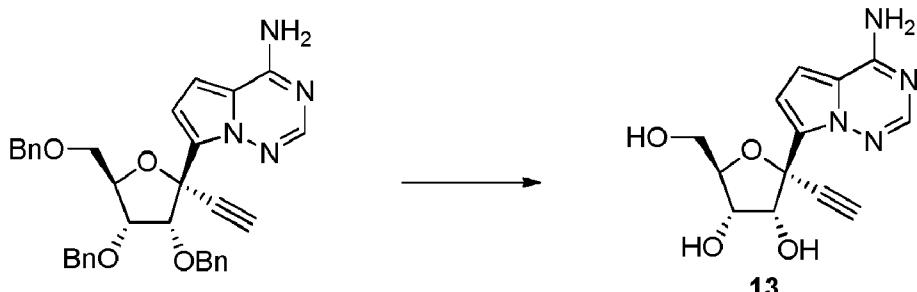
35    El alcohol nucleósido (0,6 g, 1,08 mmol) (preparado como se describe en la síntesis del Compuesto 1) se disolvió en THF anhídrico (8 ml) y se colocó bajo N<sub>2</sub>(g). La mezcla de la reacción se agitó y se enfrió a aproximadamente 0° C y luego se trató con una solución 0,5 N de bromuro de etinil magnesio en THF (17,2 ml, 17,2 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a TA. Se añadió AcOH (1,5 ml) para inactivar la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución se sometió a una almohadilla de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos del 0 al 80% para proporcionar el producto del título como una mezcla bruta. LCMS *m/z* 579 [M+H]<sup>+</sup>.



55    El alcohol de etinil bruto (0,624 g, 1,08 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (10 ml) y se colocó bajo N<sub>2</sub>(g). La mezcla se agitó y se añadió ácido sulfónico (0,2 ml, 2,74 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 12 h. a TA. Cuando se hubo completado por LCMS, se añadió Et<sub>3</sub>N (0,56 ml) para inactivar la reacción. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos del 0 al 75% para proporcionar el nucleósido de etinilo como una mezcla de anómeros. LCMS *m/z* 561 [M+H]<sup>+</sup>.

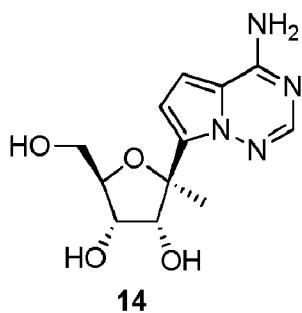
60

65

5  
10

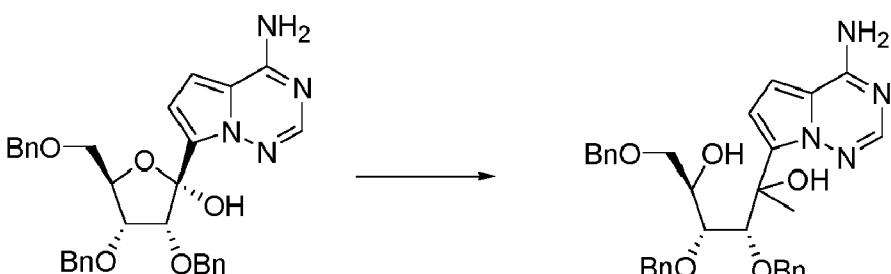
El nucleósido de tribencilo (0,650 g, 1,16 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (30 ml) y se enfrió a -78° C bajo N<sub>2</sub>(g). Se añadió una solución de tribromuro de boro (1N en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5,5 ml) y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 h a -78° C. Se añadió una solución de MeOH (10 ml) y piridina (2 ml) para inactivar la reacción y se dejó que la mezcla alcanzara TA. La mezcla se concentró a presión reducida y se sometió a HPLC preparativa para proporcionar el anómero  $\alpha$  (20 mg) y el anómero  $\beta$  **13** (110 mg). (**anómero  $\beta$** ) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7.81 (s, 1H), 7.76 (br s, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 5.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.95-3.99 (m, 1H), 3.85-3.91 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.52 (d, J = 0.9 Hz, 1H). (**anómero  $\alpha$** ) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7.80 (s, 1H), 7.59 (bs, 2H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.48 (d, J = 0.6 Hz, 1H). LCMS m/z 291 [M+H].

**Ejemplo de referencia 17. (2R,3R,4R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-1,3,4-tris(benciloxi)hexano-2,5-diol (compuesto 14)**

30  
35

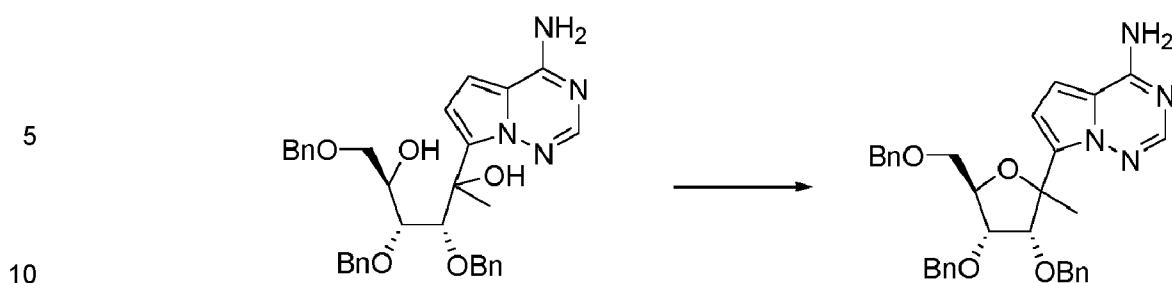
40

A continuación, se describe la preparación de (2R,3R,4R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-1,3,4-tris(benciloxi)hexano-2,5-diol.

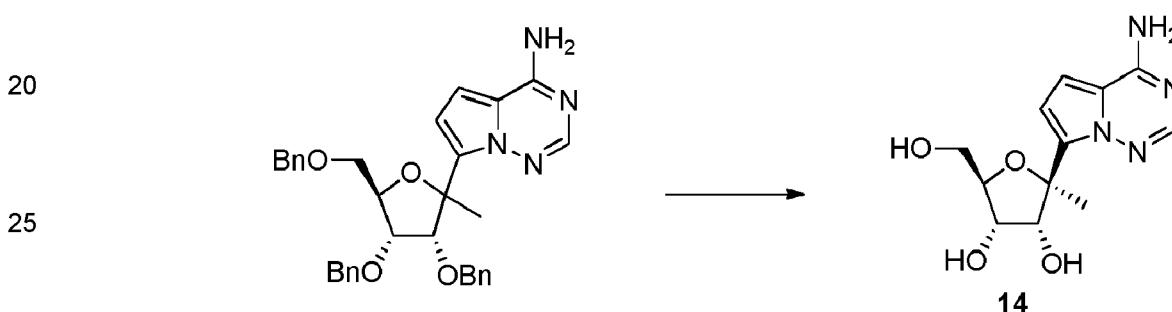
45  
5055  
60

El alcohol tribencílico de la síntesis del Compuesto 1 (0,250 g, 0,453 mmol) se disolvió en THF anhidro (25 ml) y se agitó bajo N<sub>2</sub>(g). La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y luego se añadió una solución 3,0 N de cloruro de metil magnesio en THF (1,2 ml, 3,62 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a TA. Se añadió ácido acético (1,5 ml) para inactivar la reacción y luego la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se sometió a una almohadilla de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 80% en hexanos. Luego, se usó el producto bruto (0,452 g) en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS m/z 569 [M+H].

65



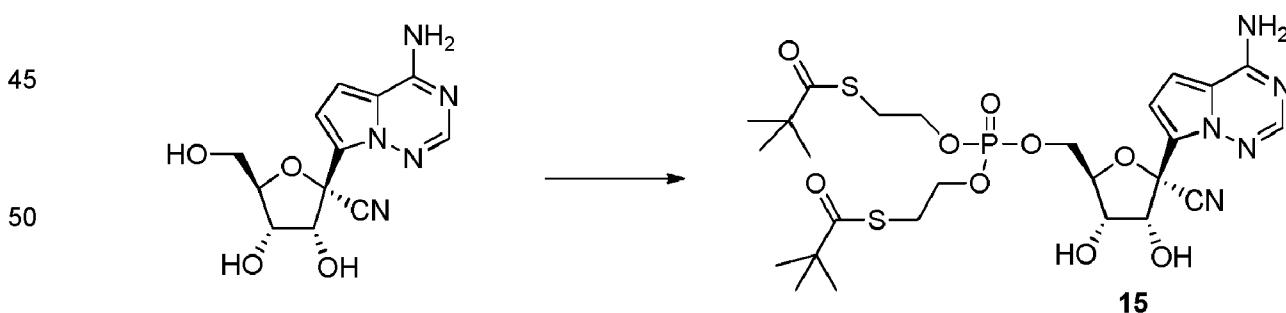
El nucleósido de metilo bruto (0,452 g, 0,796 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (20 ml) y se agitó bajo N<sub>2</sub>(g). Se añadió ácido metanosulfónico (0,2 ml, 2,78 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 12 horas a TA. Se añadió Et<sub>3</sub>N (0,56 ml) para inactivar la reacción y luego la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 75% en hexanos para proporcionar el producto como una mezcla de anómeros. LCMS m/z 551 [M+H].



30 El nucleósido de tribencilo (0,20 g, 0,364 mmol) se disolvió en AcOH (30 ml) y se cargó con Pd/C (Degussa) (400 mg). La mezcla agitada se lavó abundantemente con N<sub>2</sub>(g) tres veces y luego se introdujo H<sub>2</sub>(g), la reacción se agitó bajo H<sub>2</sub>(g) durante 2 h. y luego se eliminó el catalizador por filtración. La solución se concentró a presión reducida y bajo el residuo se volvió a disolver en H<sub>2</sub>O. La solución se sometió a HPLC preparativa en condiciones neutras para proporcionar el α-anómero y β-anómero **14**. (**anómero α**) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.81 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 3.88-4.95 (m, 1H), 3.58-3.86 (dd, 2H), 1.50 (s, 3H). (**anómero β**) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.91 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.00-4.09 (m, 2H), 3.63-3.82 (dd, 2H), 1.67 (s, 3H). LCMS m/z 281 [M+H].

35

**Ejemplo de referencia 18.** S, S'-2,2'-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxifosforil)bis(oxi)bis(etano-2,1-diil)bis(2,2-dimetilpropanotioato) (Compuesto 15)

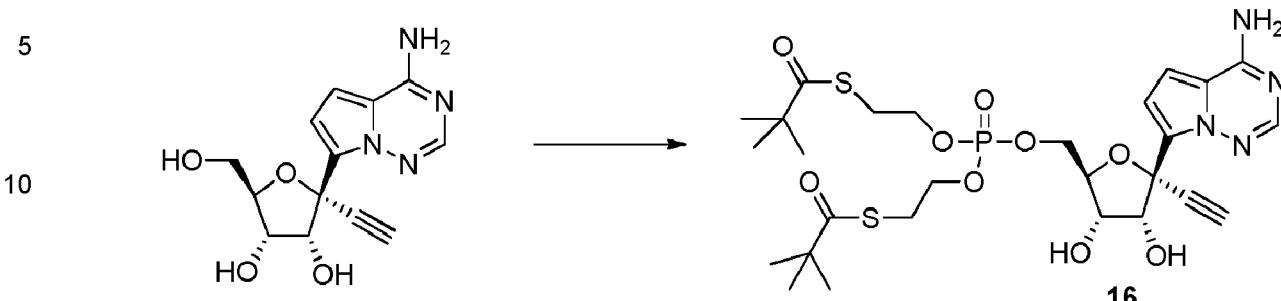


55 El nucleósido **1** (0,028 g, 0,096 mmol) se disolvió en trimetilfosfato (1 ml). La reacción se agitó bajo N<sub>2</sub>(g) y después se trató con 1H-tetrazol (0,021 g, 0,29 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y el fosfano (Nucleoside Nucleotides, Nucleic acids; 14;3-5; 1995;763-766. Lefebvre, Isabelle; Pompon, Alain; Perigaud, Christian; Girardet, Jean-Luc; Gosselin, Gilles; et al.) (87 mg, 0,192 mmol). La reacción se agitó durante 2 h. y luego se inactivó con peróxido de hidrógeno al 30% (0,120 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a TA y luego se trató con tiosulfato de sodio acuoso saturado (1 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. y luego se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a HPLC preparativa para aislar el producto del título **15**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.98 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.44 (bs, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.80 (bs, 1H), 3.11 (m, 4H), 1.24 (s, 9H). <sup>31</sup>P NMR (121.4 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -1.85 (s). LCMS m/z 661 [M+H].

60

65 **Ejemplo de referencia 19.** S,S'-2,2'-(((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-etinil-3,4-

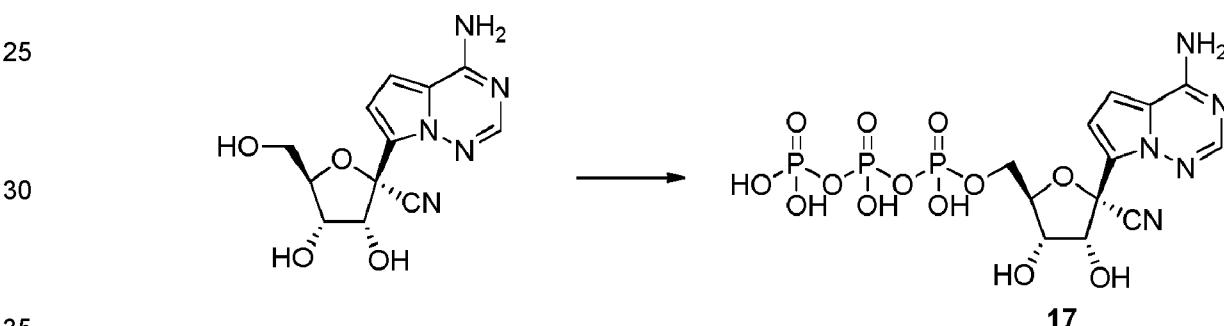
dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)fosforil)bis(oxi)bis(etano-2,1-diil)bis(2,2-dimetilpropanotioato) (Compuesto 16)



El compuesto 16 se preparó usando el mismo método que el compuesto 15 excepto que se sustituyó el compuesto 13 como nucleósido de partida.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 6.86 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 6.29 (bs, 2H), 4.69 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.14-4.33 (m, 5H), 3.99-4.07 (m, 4H), 3.53 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.11 (q,  $J = 5.7$  Hz, 4H), 1.22 (s, 18H). LCMS  $m/z$  658.9 [M+]. Tr=2.31

20

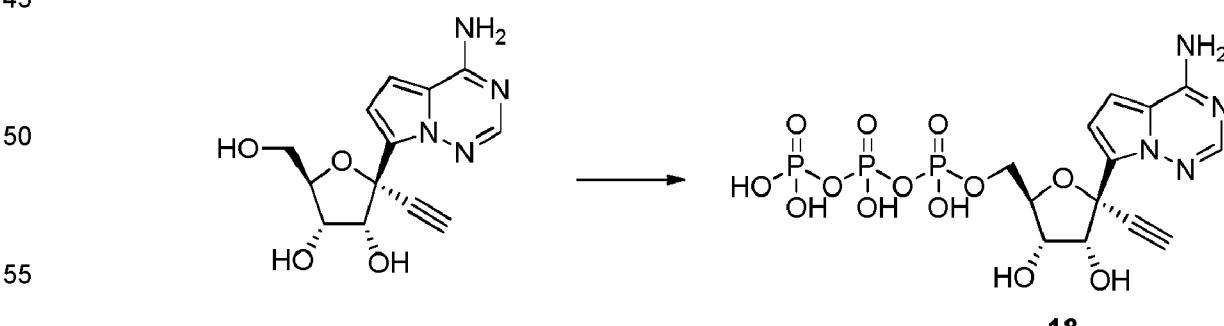
Ejemplo de referencia 20. Trifosfato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno (Compuesto 17)



El compuesto 17 se preparó a partir del compuesto 1 usando un procedimiento similar al de la preparación del compuesto 6. El producto se aisló como sal sódica.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.76 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 1H).  $^{31}\text{P}$  NMR (121.4 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -5.4 (d, 1P), -10.8 (d, 1P), -21.1 (t, 1P). LCMS  $m/z$  530 [M-H], 531.9 [M+H] Tr = 0.22 min. Tr de intercambio iónico de HPLC = 9,95 min.

45

Ejemplo de referencia 21. Trifosfato de ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-etinil-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno (Compuesto 18)



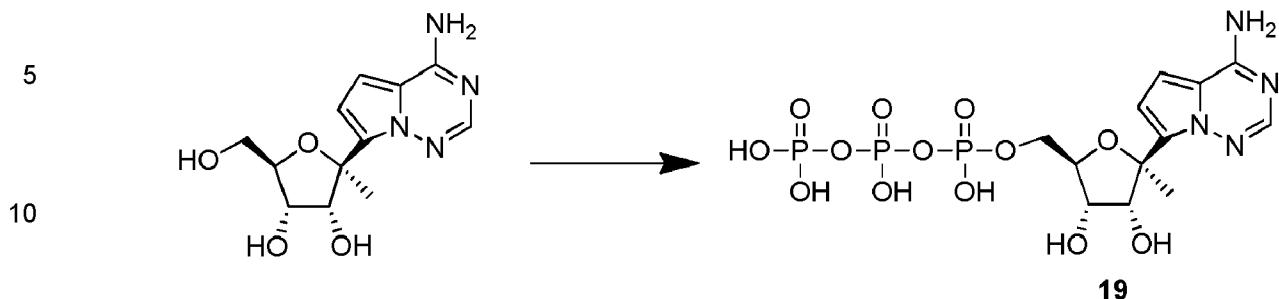
60

El compuesto 18 se preparó a partir del compuesto 13 usando un procedimiento similar al de la preparación del compuesto 6. El producto se aisló como la sal de TEA.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.06 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (121.4 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -10.8 (d, 1P), -11.2 (d, 1P), -23.2 (t, 1P). LCMS  $m/z$  530.8 [M+H], Tr = 0.46. Tr de intercambio iónico por HPLC = 9,40 min.

65

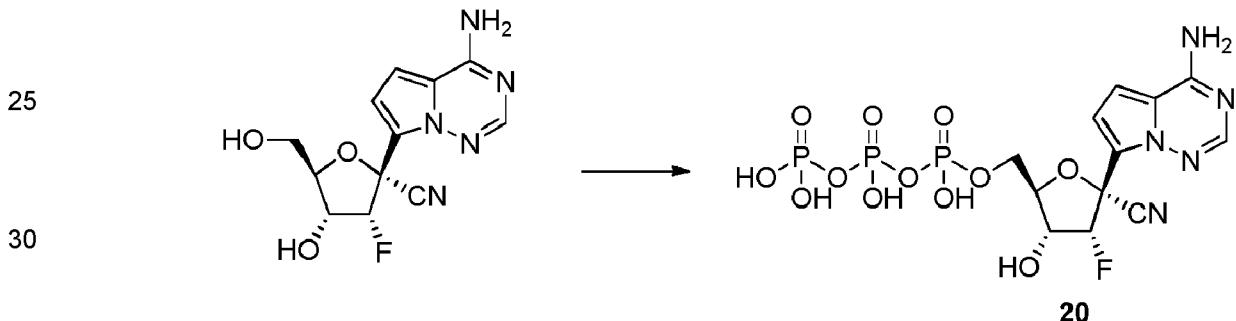
Ejemplo de referencia 22. Trifosfato de ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-

**metiltetrahidrofuran-2-il)metil tetrahidrógeno (Compuesto 19)**



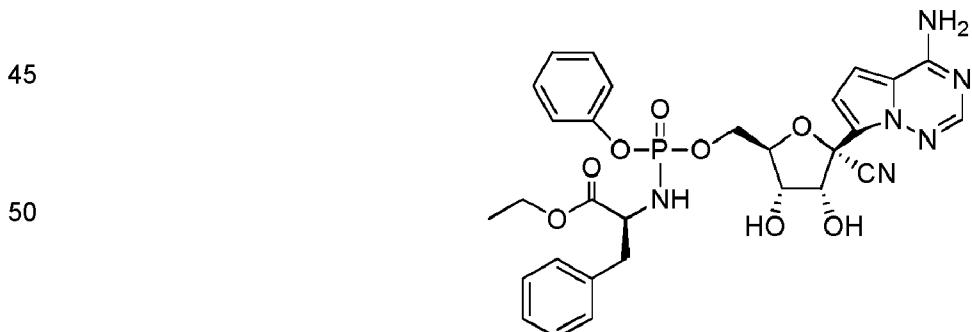
15 El compuesto **19** se preparó a partir del compuesto **14** usando un procedimiento similar al de la preparación del compuesto **6**.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.78 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 1.54 (s, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (161 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  -10.6 (m), -23.0 (m). LCMS  $m/z$  521.0 [M+H].

**Ejemplo de referencia 23. Trifosfato de ((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-ciano-4-ftuoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)methyl tetrahidrógeno (Compuesto 20)**



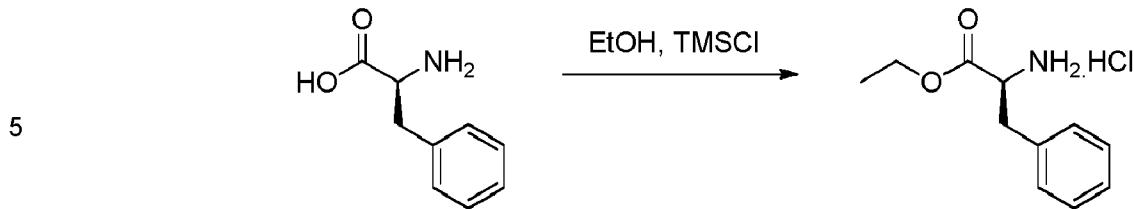
35 El Compuesto **20** se preparó a partir del compuesto **2** usando un procedimiento similar a la preparación del compuesto **6**. H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.78 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 53, 4.4 Hz, 1H), 4.38-4.50 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 2H). <sup>31</sup>P NMR (161 MHz, D<sub>2</sub>O) δ -5.7 (d, 1P), -11.0 (d, 1P), -21.5 (t, 1P). LCMS m/z 533.9.0 [M+H], 532.0 [M-H] Tr = 1.25 min. Intercambio iónico por HPLC Tr = 11,0 min.

40 Ejemplo de referencia 24. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)-3-fenilpropanoatode (2S)-etilo (21)



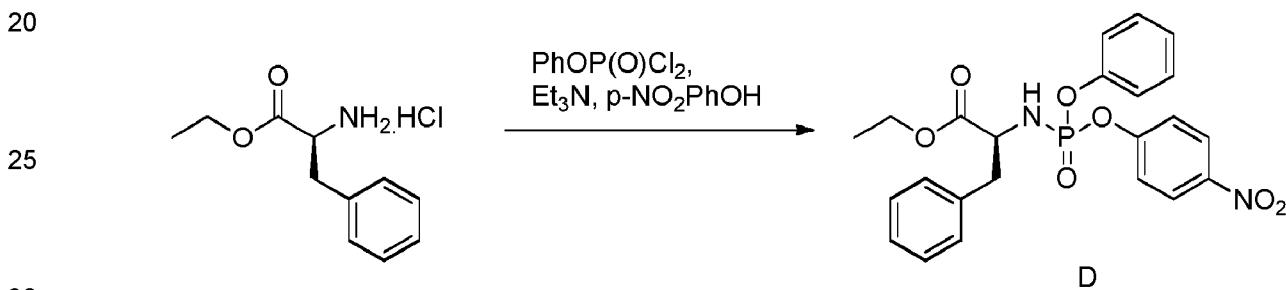
A continuación se describe la preparación de 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)-3-fenilpropanato de (2S)-etilo

#### Preparación de clorhidrato de 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-etilo.



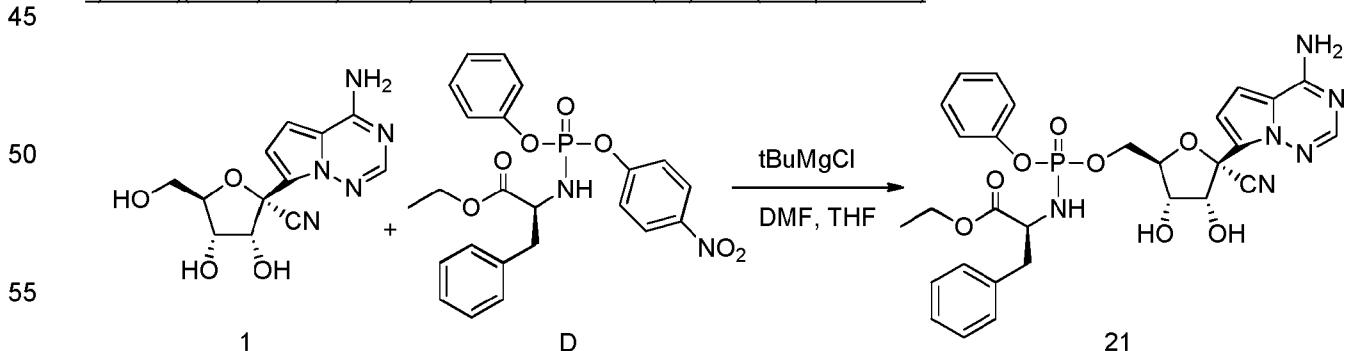
Se recogió L-fenilalanina (5 g, 30 mmol) en EtOH (30 ml). Se añadió TMSC1 (6,915 ml, 54 mmol) a la reacción a TA. El recipiente de reacción se equipó con un condensador de refluxo y la reacción se colocó en un baño a 80° C. La reacción se agitó durante la noche. Al día siguiente, la reacción se enfrió a TA, se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recogió en Et<sub>2</sub>O. La lechada resultante se filtró y los sólidos aislados se lavaron adicionalmente con Et<sub>2</sub>O. Los sólidos lavados se colocaron a vacío alto para producir el ejemplo clorhidrato de 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-etilo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52 (s, 3H), 7.30 (m, 5H), 4.24 (AB X,  $J_{AX} = 7.8$  Hz,  $J_{BX} = 6.2$  Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.17, 3.05 (AB X,  $J_{AB} = -14$  Hz,  $J_{BX} = 5.8$  Hz,  $J_{AX} = 7.6$  Hz, 2H), 1.09 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

Preparación de 2-(((4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)-3-fenilpropanoato de (2S)-etilo (Compuesto D)



Se disolvió clorhidrato de 2-amino-3-fenilpropanoato de (S)-etilo (1,01 g, 4,41 mmol) en DCM (50 ml). Esta solución se enfrió a aproximadamente 0° C y se añadió PhOP(O)Cl<sub>2</sub> (0,656 ml, 4,41 mmol), seguido de la adición lenta de Et<sub>3</sub>N (1,62 ml, 11,5 mmol) durante 5 min. Se retiró el baño frío y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante un período de 80 min. Se añadió p-NO<sub>2</sub>PhOH (0,583 g, 4,19 mmol), seguido por más Et<sub>3</sub>N (0,3 ml, 2,1 mmol). El progreso de la reacción se monitorizó mediante LC/MS. Una vez completada la reacción, se diluyó con Et<sub>2</sub>O y los sólidos resultantes se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró y el compuesto D se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de carga seca de 25 g, columna de 120 g; eluyente: 100% de hexanos aumentando gradualmente hasta 55% de EtOAc en hexanos). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.17 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.09-7.25 (m, 10H), 4.17 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.14 (m, 3H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -1.479 (s), -1.719 (s). MS m/z = 471.01 [M+1].

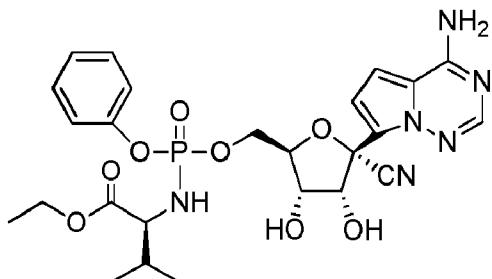
Preparación de 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)-3-fenilpropanoato de (2S)-etilo (Compuesto 21)



Se disolvió el compuesto **1** (0,030 g, 0,103 mmol) en DMF (1 ml) y luego se añadió THF (0,5 ml). Se añadió t-BuMgCl (1 M/THF, 154,5 µl, 0,154 µmol) a la reacción gota a gota con agitación vigorosa. La lechada blanca resultante se agitó a TA durante aproximadamente 30 min. Se añadió gota a gota a la reacción a TA una solución del compuesto **D** (0,058 g, 0,124 mmol) en THF (1 ml). El progreso de la reacción se monitorizó mediante LC/MS. Cuando la reacción progresó hasta una conversión del 50%, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con ácido acético glacial (70 µl). La reacción se concentró y el compuesto **21** se aisló del residuo mediante HPLC de fase inversa.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.91 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H), 7.90 (brs, 2H), 7.09-7.30 (m, 8H), 7.01, (t,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 4.4 Hz,

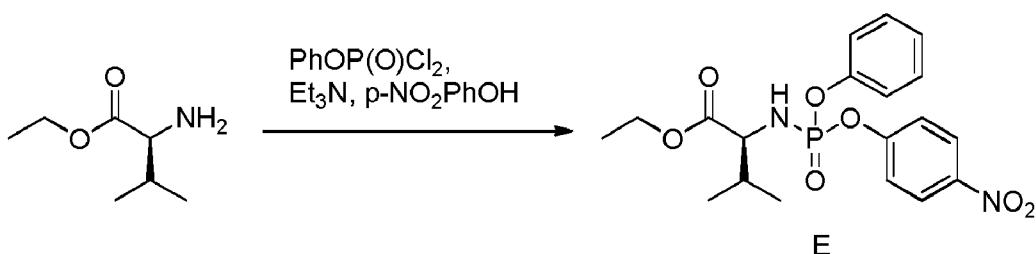
1H), 6.82 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.62 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.78-4.01 (m, 6H), 2.92 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.04 (m, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.69 (s), 3.34 (s). MS *m/z* = 623.0 [M+H].

5 Ejemplo de referencia 25. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo (22)



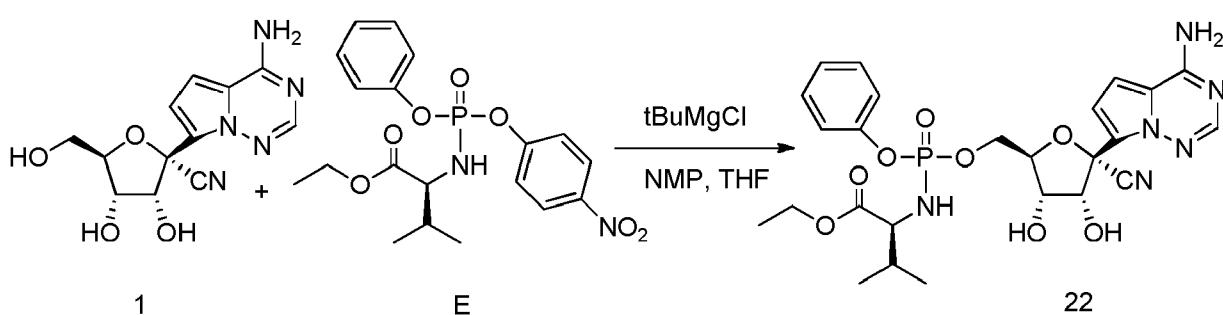
A continuación se describe la preparación de 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo.

## Preparación de 3-metil-2-((4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)butanoato de (2S)-etilo (Compuesto E)



El 2-amino-3-metilbutanoato de (S)-etilo (0,351 g, 1,932 mmol) se disolvió en DCM (17 ml). Esta solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió PhOP(O)Cl<sub>2</sub> (0,287 ml, 1,932 mmol), seguido de la adición lenta de Et<sub>3</sub>N (1,62 ml, 11,4 mmol) durante aproximadamente 5 min. Se retiró el baño frío y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante un período de 1 h. Se añadió p-NO<sub>2</sub>PhOH (0,255 g, 1,836 mmol), y el progreso de la reacción se monitorizó por LC/MS. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O y los sólidos resultantes se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró y el compuesto E se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de carga seca de 12 g, columna de 80 g; eluyente: 100% de hexanos aumentando gradualmente hasta 55% de EtOAc en hexanos). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.30 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20-7.27 (m, 3H), 6.60 (quart, J = 11.6 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.11 (m, 3H), 0.79 (m, 6H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0.342 (s), -0.578 (s). MS m/z = 422.9 [M+H].

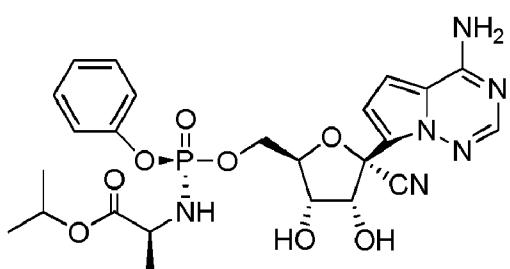
Preparación de 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-etilo (Compuesto 22)



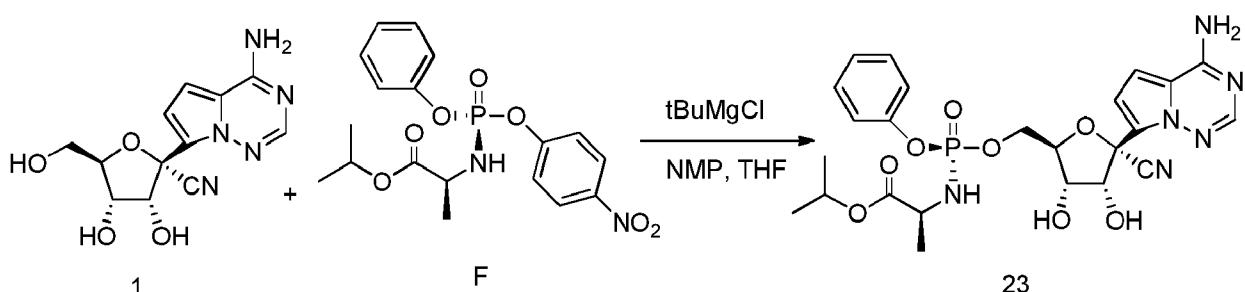
Se disolvió el compuesto **1** (0,040 g, 0,137 mmol) en NMP (1,5 ml) y luego se añadió THF (0,25 ml). Esta solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió *t*-BuMgCl (1 M/THF, 425,7  $\mu$ l, 0,426  $\mu$ mol) gota a gota con agitación vigorosa. Se retiró el baño de hielo y la lechada blanca resultante se agitó a TA durante aproximadamente 15 min. Se añadió gota a

gota a la reacción a TA una solución del compuesto E (0,081 g, 0,192 mmol) en THF (0,5 ml). El progreso de la reacción se monitorizó mediante LC/MS. Cuando la reacción progresó hasta una conversión del 50%, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con ácido acético glacial (70 µl). La reacción se concentró y el compuesto 22 se semipurificó del residuo mediante HPLC de fase inversa. El material semipuro se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cartucho de carga seca de 12 g, columna de 40 g; eluyente: 100% de EtOAc aumentando gradualmente hasta 10% de MeOH en EtOAc) para producir el compuesto 22.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (brs, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.90 (*t*, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 5.87 (quart. *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.93-4.15 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.09-1.16 (m, 3H), 0.70-0.83 (m, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.59 (s), 4.47 (s). MS *m/z* = 575.02 [M+H].

Ejemplo de referencia 26. 2-((R)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo (23)

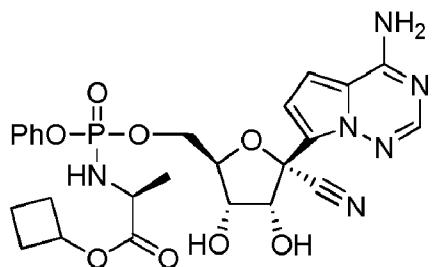


A continuación se describe La preparación del 2-((R)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxietahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (S)-isopropilo



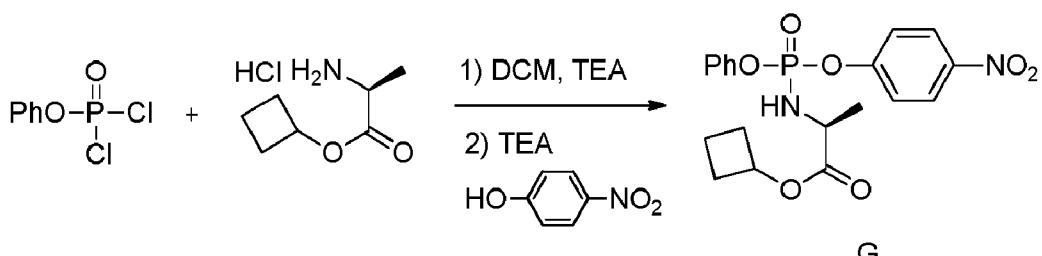
El compuesto 1 (60,0 mg, 206 µmol) se disolvió en NMP (0,28 ml). Se añadió THF (0,2 ml) seguido de cloruro de terc-butil magnesio (solución 1,0 M en tetrahidrofuran, 0,309 ml) a TA en una atmósfera de argón. Después de 20 min, se añadió una solución del compuesto F (preparado de acuerdo con Cho, A. et al J. Med. Chem. 2014, 57, 1812-1825., 81 mg, 206 µmol) en THF (0,2 ml) y la mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50° C. Después de 3 h, la mezcla de la reacción se dejó enfriar a TA y se purificó directamente mediante HPLC preparativa (Phenomenex Synergi 4u Hydro-RR 80 Å 150 x 30 mm columna, 5-100% de gradiente de acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto 23.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.34 — 7.26 (m, 2H), 7.21 — 7.12 (m, 3H), 6.91 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 4.92 (sept,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 4.80 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.43 — 4.34 (m, 1H), 4.33 — 4.24 (m, 1H), 4.18 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (dq,  $J$  = 9.7, 7.1 Hz, 2H), 1.27 (dd,  $J$  = 7.1, 1.0 Hz, 3H), 1.18 (dd,  $J$  = 6.3, 4.8 Hz, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR(162 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.72 (s). LC/MS:  $t_{\text{R}}$  = 1.39 min, MS  $m/z$  = 561.11 [M+H]; sistema de LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; sistema de MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2.6 $\mu$  XB-C18 100A, 50 × 4.6 mm; Solventes: ACN con ácido acético al 0,1%, agua con ácido acético al 0,1%; Gradiente: 0 min-2.0 min 2-100% ACN, 2.0 min-3.05 min 100% ACN, 3.05 min-3.2 min 100%-2% ACN, 3.2 min-3.5 min 2% ACN at 2 $\mu$ l/min. HPLC:  $t_{\text{R}}$  = 2.523 min; sistema de HPLC: Agilent serie 1100.; Columna: Gemini 5 $\mu$  C18 110A, 50 × 4.6 mm; Solventes: ACN con TFA al 0,1%, agua con TFA al 0,1%; Gradiente: 0 min-5.0 min 2-98% ACN, 5.0 min-6.0 min 98% ACN a 2 ml/min.

**Ejemplo de referencia 27. (2S)-ciclobutilo 2-((((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-aminopirrolo [2,1-f] [1,2,4] triazin-7-ilo)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il) metoxil (fenoxi) fosforil amino) propanoato (24)**



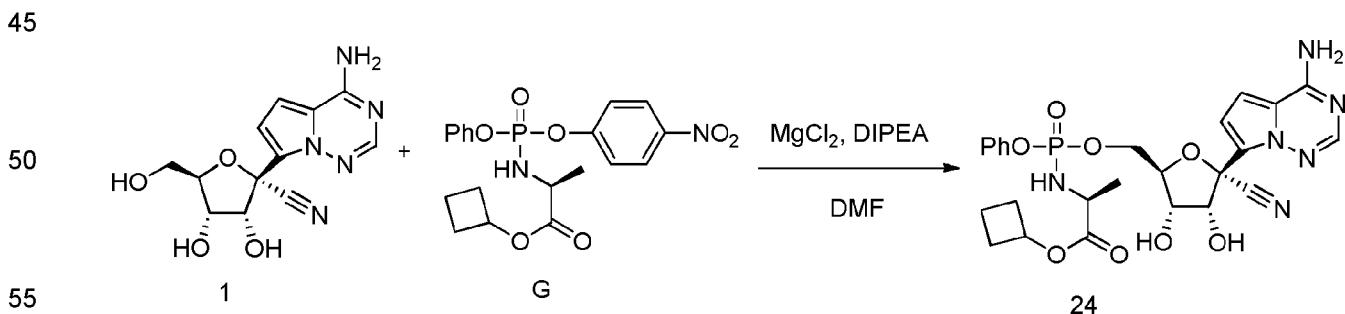
A continuación se describe la preparación de 2-((((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-ciclobutilo

15 Preparación de (2S)-ciclobutil 2-(((4-nitrofenoxi) (fenoxi) fosforil) amino) propanoato (Compuesto G)



Se disolvió diclorofosfato de fenilo (1,49 ml, 10 mmol) en 10 ml de DCM anhidro y se agitó en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. Se añadió clorhidrato de éster isobutilico de L-alanina (0,9 g, 5 mmol) en una porción. Luego, se añadió gota a gota trietilamina (765  $\mu$ l, 5,5 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 1 h. Se añadió gota a gota más trietilamina (765  $\mu$ l, 5,5 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 45 min. Se añadió *p*-nitrofenol (1,25 g, 9 mmol) en una porción y se agitó durante aproximadamente 30 min. Se añadió trietilamina (765  $\mu$ l, 5,5 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 2 h. Luego se añadieron *p*-nitrofenol (1,25 g, 9 mmol) y trietilamina (765  $\mu$ l, 5,5 mmol) adicionales y la reacción se agitó durante aproximadamente 2 h más. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%, seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Luego, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó con una columna de gel de sílice (EtOAc al 0-20-50% en hexanos) para dar el compuesto G.  $^1$ H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.33 — 8.23 (m, 2H), 7.52 — 7.33 (m, 4H), 7.33 — 7.17 (m, 3H), 4.96 — 4.85 (m, 1H), 4.07 — 3.96 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.07 — 1.91 (m, 2H), 1.83 — 1.70 (m, 1H), 1.70 — 1.55 (m, 1H), 1.32 (m, 3H).  $^{31}$ P NMR (162 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  -1.36, -1.59. MS *m/z* = 420.9 [M+H].

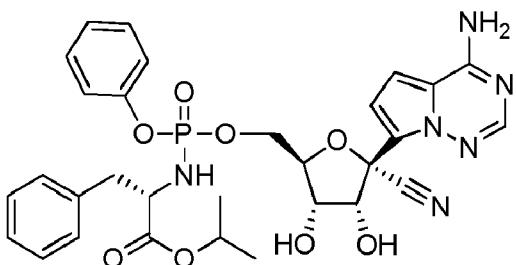
Preparación 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-ciclobutilo (Compuesto 24)



El compuesto **1** (58 mg, 0,2 mmol) se mezcló con el compuesto **G** (101 mg, 0,24 mmol) en 2 ml de DMF anhidra. Se añadió cloruro de magnesio (42 mg, 0,44 mmol) en una porción. La mezcla de la reacción se calentó a aproximadamente 50° C. Se añadió DIPEA (87 µl, 0,5 mmol) y la reacción se agitó durante aproximadamente 2 h a aproximadamente 50° C. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 5% seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Luego, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó con columna de gel de sílice (MeOH al 0-2-5% en DCM) para proporcionar el compuesto **24**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.85 (m, 1H), 7.34 — 7.22 (m, 2H), 7.22 — 7.08 (m, 3H), 6.94 — 6.84 (m, 2H), 4.95 — 4.85 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.46

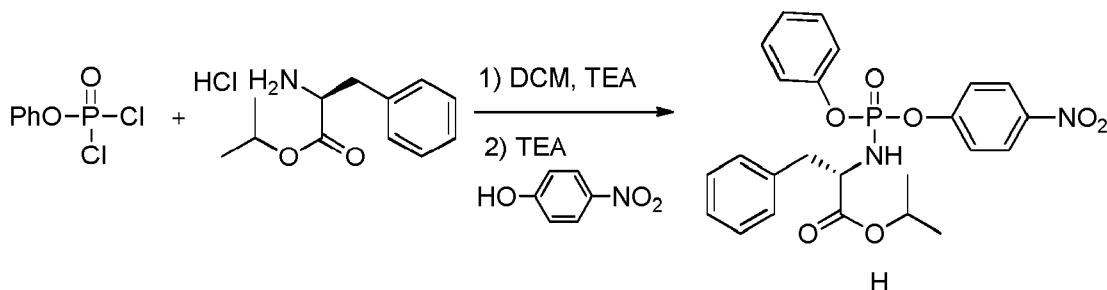
— 4.34 (m, 2H), 4.34 — 4.24 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.84 — 1.68 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.30 — 1.16 (m, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{cd}_{3}\text{od}$ )  $\delta$  3.70, 3.65. MS  $m/z$  = 573.0 [M+H].

5 **Ejemplo de referencia 28. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino-3-fenilpropanoato de (2S)-isopropilo (25)**



A continuación se describe la preparación de 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino-3-fenilpropanoato de (2S)-isopropilo.

20 **Preparación de 2-((4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforilamino-3-fenilpropanoato de (2S)-isopropilo (Compuesto H)**

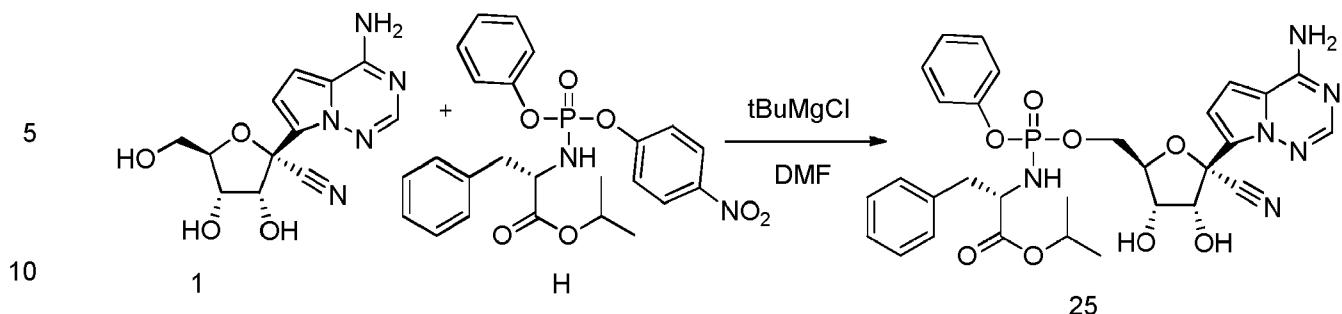


25 Se disolvió diclorofosfato de fenilo (718  $\mu\text{l}$ , 4,8 mmol) en 10 ml de DCM anhídrico y se agitó en una atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. Se añadió clorhidrato de éster isopropílico de L-fenilalanina (1 g, 4,1 mmol) en una porción. Se añadieron otros 10 ml de DCM anhídrico. Se añadió gota a gota trietilamina (736  $\mu\text{l}$ , 5,3 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 30 min. Luego se añadió gota a gota más trietilamina (736  $\mu\text{l}$ , 5,3 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante 30 min. Luego se añadió gota a gota más trietilamina (736  $\mu\text{l}$ , 5,3 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 15 min. Luego se añadió p-nitrofenol (600 mg, 4,32 mmol). Luego se retiró el baño de hielo y la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 40

aproximadamente 2 h. Se añadieron más p-nitrofenol (50 mg) y trietilamina (736  $\mu\text{l}$ , 5,3 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 1 h.

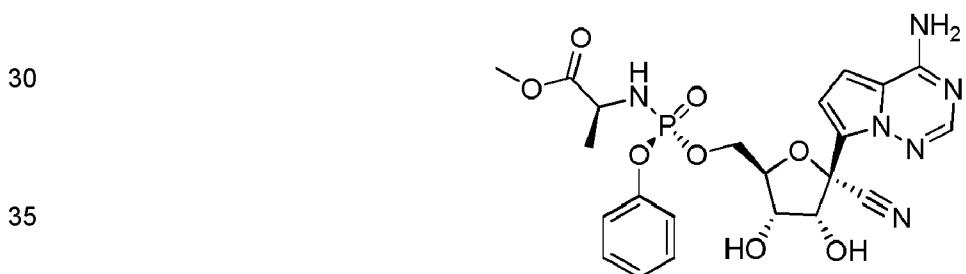
45 Luego, la mezcla de la reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%, seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró a presión reducida. El bruto se purificó con columna de gel de sílice (EtOAc al 0-15% en hexanos) para dar el compuesto H.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (m, 2H), 7.38 — 50 7.13 (m, 10H), 7.13 — 7.02 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.02 (dd,  $J$ = 6.1, 1.8 Hz, 2H), 1.21 — 1.08 (m, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{cdcl}_3$ )  $\delta$  -2.96, -2.98. MS  $m/z$  = 485.0 [M+H].

55 **Preparación de 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino-3-fenilpropanoato de (2S)-isopropilo (Compuesto 25)**

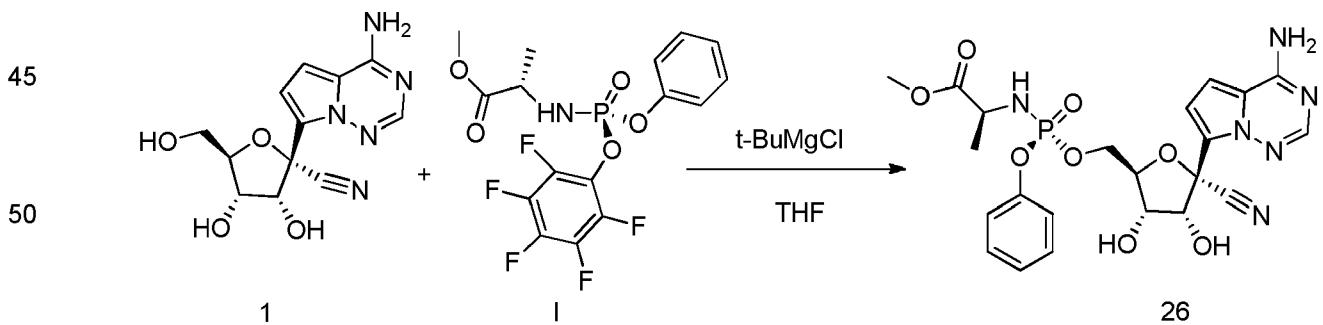


Se mezclaron el compuesto **1** (58 mg, 0,2 mmol) y el compuesto **H** (116 mg, 0,24 mmol) y se añadieron 2 ml de DMF anhidra. La mezcla de la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota tBuMgCl 1M en THF (300 µl, 0,3 mmol) durante 3 minutos y la mezcla de la reacción se agitó luego durante aproximadamente 16 h. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se concentró a presión reducida. El residuo bruto se purificó con una columna de gel de sílice (MeOH al 0-5% en DCM) para dar el compuesto **25**.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (m, 1H), 7.27 — 7.08 (m, 8H), 7.08 — 6.97 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 4.91 — 4.84 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.19 — 4.04 (m, 2H), 4.04 — 3.91 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 1.14 (m, 3H), 1.06 (m, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.63, 3.25. MS *m/z* = 637.0 [M+H].

25 Ejemplo de referencia 29. 2-((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-metilo (26)



A continuación se describe la preparación de 2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-metilo.

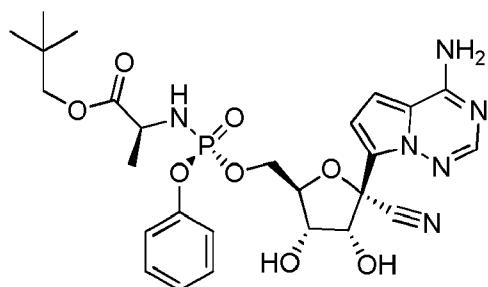


El compuesto 1 (100 mg, 0,34 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se enfrió con un baño de agua con hielo. Luego se añadió gota a gota lentamente t-BuMgCl 1M (0,52 ml, 0,77 mmol). La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió el compuesto I (preparado de acuerdo con la WO 2012142085, 219 mg, 0,52 mmol) en THF (2 ml) durante 5 min y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc, se enfrió en un baño de agua con hielo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (2 ml), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se concentró al vacío. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 al 20% en DCM) y HPLC preparativa (acetonitrilo del 10 al 80% en agua) para dar el compuesto 26. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.21 — 7.09 (m, 3H), 6.94 — 6.81 (m, 2H), 4.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.38 (ddq, *J* = 10.8, 5.3, 2.7 Hz, 2H), 4.33 — 4.23 (m, 1H), 4.18 (*t*, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.86 (dq, *J* = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.27 (dd, *J* =

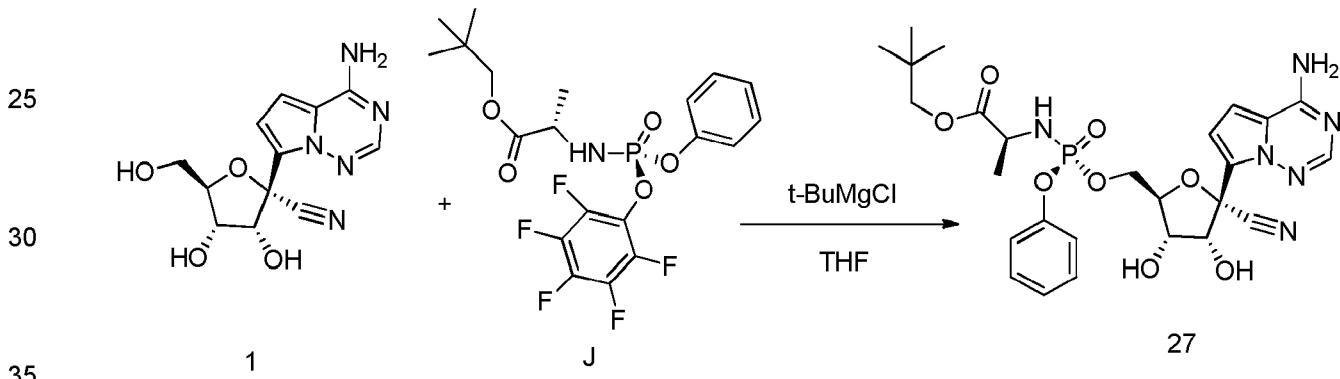
7.2, 1.1 Hz, 3H). MS  $m/z$  = 533 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 30. 2-((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (S)-neopentilo (27)

5

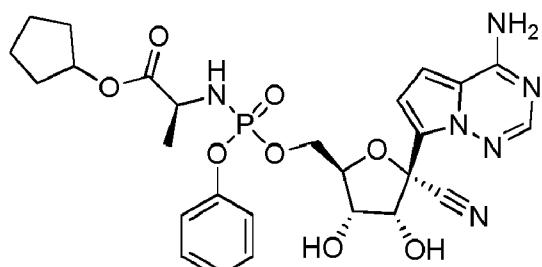


A continuación se describe la preparación de 2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-neopentilo.

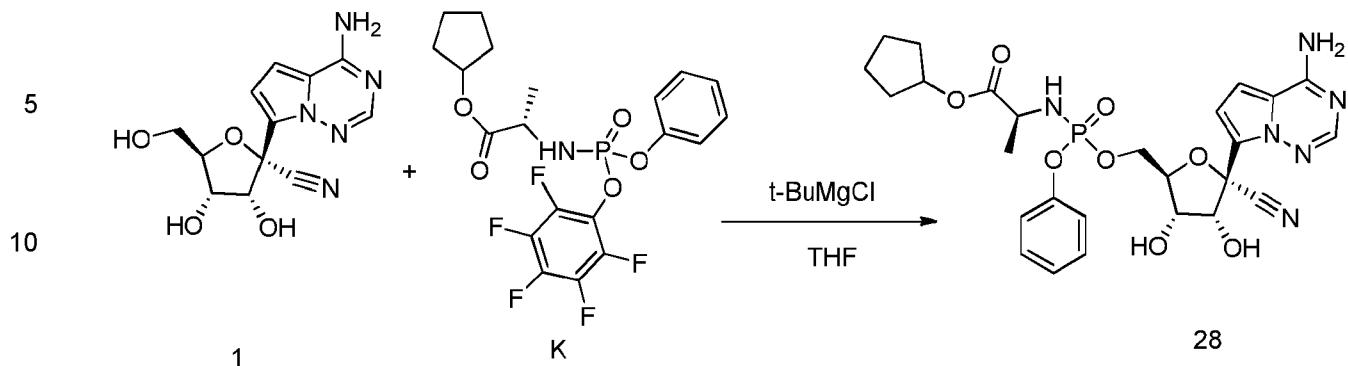


El compuesto **1** (100 mg, 0,34 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Luego se añadió gota a gota lentamente t-BuMgCl 1 M (0,52 ml, 0,77 mmol). La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió el compuesto **J** (preparado según la WO2012075140, 248 mg, 0,52 mmol) durante aproximadamente 5 min y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 24 h a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se enfrió en un baño de agua con hielo, se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (2 ml), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 al 20% en DCM) y HPLC preparativa (acetonitrilo del 10 al 80% en agua) para dar el Compuesto **27**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.36 — 7.24 (m, 2H), 7.23 — 7.10 (m, 3H), 6.96 — 6.85 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.38 (tdd, *J* = 10.0, 4.9, 2.5 Hz, 2H), 4.32 — 4.24 (m, 1H), 4.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.91 (dq, *J* = 9.8, 7.1 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.31 (dd, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H). MS m/z = 589 (M+1)<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 31. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-ciclopentilo (28)

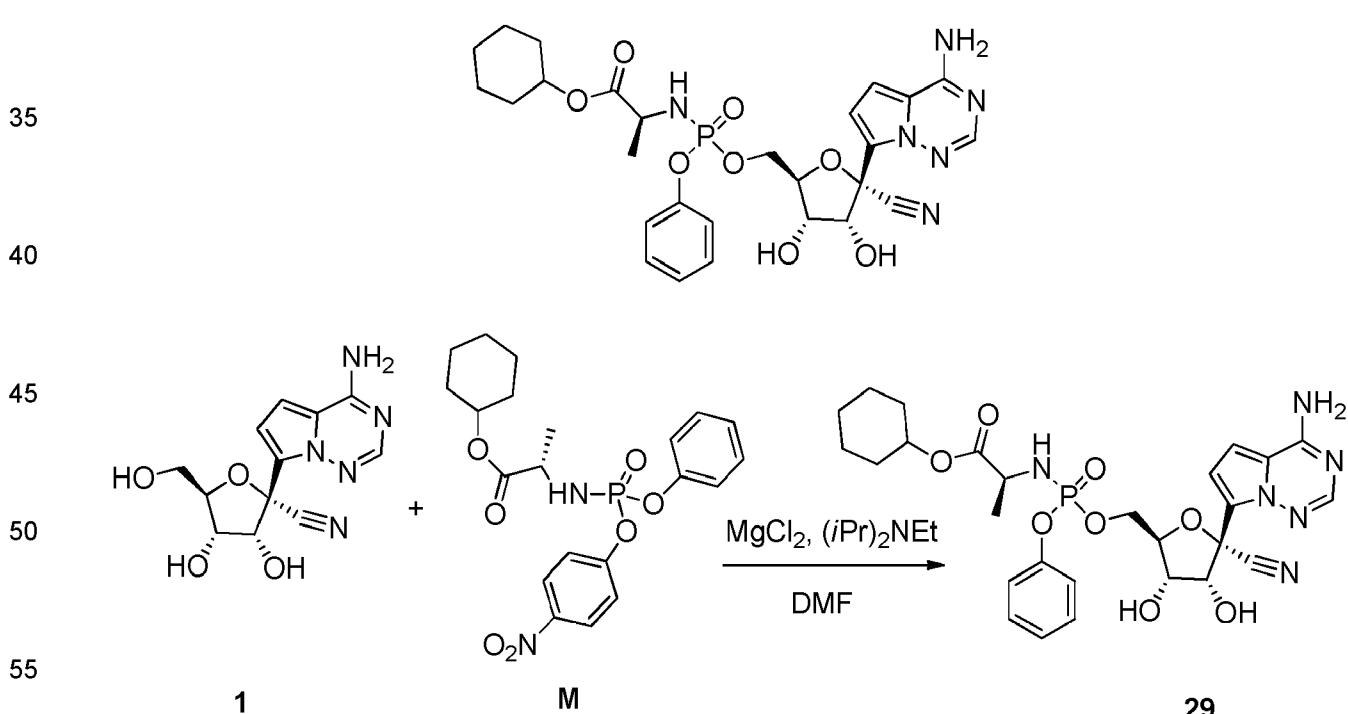


A continuación se describe la preparación de 2-((((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-ciclopentilo.



El compuesto **1** (100 mg, 0,34 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Luego se añadió gota a gota lentamente t-BuMgCl 1M (0,52 ml, 0,77 mmol). La mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. Luego se añadió el compuesto **K** (preparado de acuerdo con la WO2012075140, 247 mg, 0,52 mmol) en THF (2 ml) durante aproximadamente 5 min y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 24 h a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se enfrió en un baño de agua con hielo, se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (2 ml), se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 0 al 20% en DCM) y HPLC preparativa (acetonitrilo del 10 al 80% en agua) para dar el ejemplo **28**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.33 — 7.22 (m, 2H), 7.14 (tdd, *J* = 7.6, 2.1, 1.1 Hz, 3H), 6.95 — 6.87 (m, 2H), 5.13 — 5.00 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.48 — 4.35 (m, 2H), 4.30 (ddd, *J* = 10.6, 5.7, 3.6 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.78 (dq, *J* = 9.2, 7.1 Hz, 1H), 1.81 (ddt, *J* = 12.5, 5.9, 2.4 Hz, 2H), 1.74 — 1.49 (m, 6H), 1.21 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 3H). MS m/z = 587 (M+1)<sup>+</sup>.

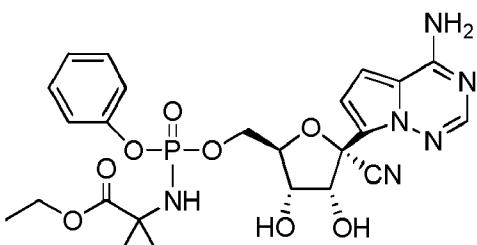
Ejemplo de referencia 32. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-ciclohexilo (29)



A una mezcla de compuesto **1** (50 mg, 0,343 mmol), compuesto **M** (preparado de acuerdo con la US20130143835, 93 mg, 0,209 mmol) y MgCl<sub>2</sub> (24,5 mg, 0,257 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,075 ml, 0,43 mmol) gota a gota durante aproximadamente 5 min a aproximadamente 0° C. La mezcla resultante se agitó a aproximadamente 50° C durante aproximadamente 1 h. La mezcla de la reacción se enfrió con un baño de agua con hielo, se trató con ácido cítrico 1M (0,5 ml), y se purificó directamente por HPLC preparativa (ACN del 0 al 70% en agua) para proporcionar el compuesto **29**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.32 — 7.23 (m, 2H), 7.18 — 7.10 (m, 3H), 6.93 — 6.87 (m, 2H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.67 (td, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 4.48 — 4.35 (m, 2H), 4.30 (ddd, *J* =

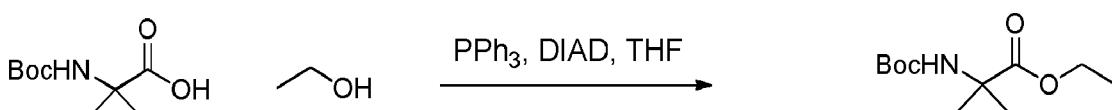
10.8, 5.7, 3.7 Hz, 1H), 4.20 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 3.88 — 3.71 (m, 1H), 1.83 — 1.63 (m, 4H), 1.58 — 1.46 (m, 1H), 1.46 — 1.24 (m, 5H), 1.24 (s, 3H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.75. MS m/z = 601 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

5 Ejemplo de referencia 33. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de etilo (30)



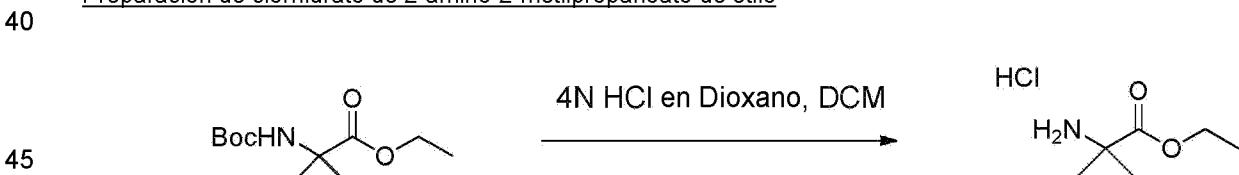
A continuación se describe la preparación de 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de etilo.

20 Preparación de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoato de etilo



30 Recoger trifenilfosfina (6,18 g, 25,00 mmol) en THF (30 ml). A continuación, cargar DIAD (4,92 ml, 25,00 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 10 min. Disolver ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanico (5,08 g, 25,00 mmol) en THF (20 ml) y añadir a la mezcla de la reacción seguido de la adición de etanol (2,19 ml, 37,49 mmol). Dejar que la reacción se agite a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el bruto se recogió en  $\text{Et}_2\text{O}$ :Hexanos 1:1 (120 ml). Se filtró el óxido de trifenilfosfina sólido y se eliminó el solvente a presión reducida. El bruto se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mínimo y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice EtOAc al 0-50%/Hex para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoato de etilo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

35 Preparación de clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de etilo

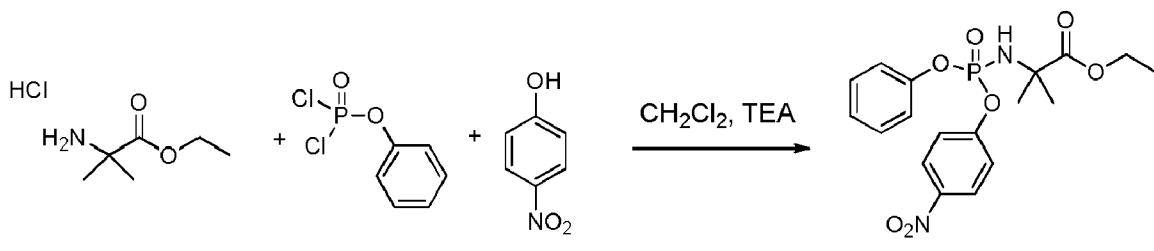


50 Recoger 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoato de etilo (2,71 g, 11,72 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml) y añadir lentamente HCl 4N en dioxano (25 mmol) y agitar a temperatura ambiente. A las 1 h, se determinó que la reacción se había completado por TLC. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el bruto se coevaporó con  $\text{Et}_2\text{O}$  dos veces y luego se colocó a vacío alto para proporcionar clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de etilo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.70 (s, 3H), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

55 Preparación de 2-metil-2-((4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de etilo (Compuesto N)

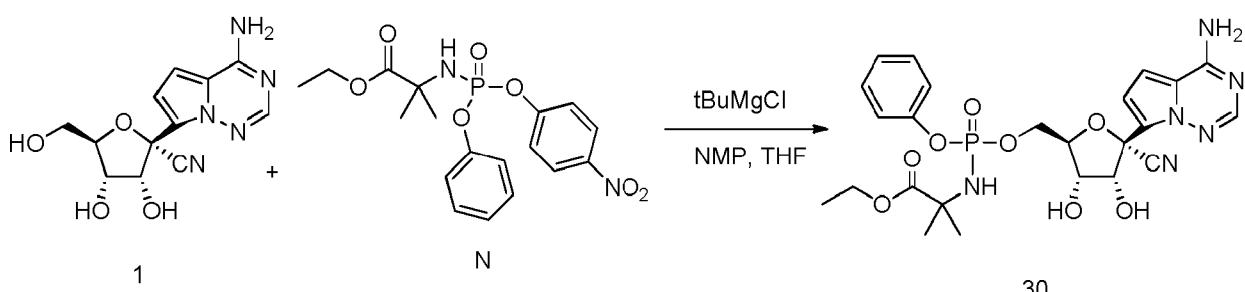
60

65



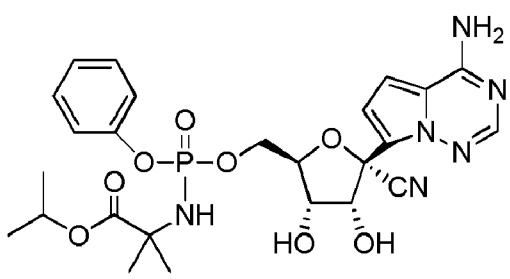
Recoger diclorofosfato de fenilo (0,97 ml, 6,50 mmol) y clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de etilo (1,09 g, 6,50 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Enfriar la mezcla de la reacción a aproximadamente 0° C y añadir lentamente TEA (1,75 ml, 12,45 mmol). Retirar el baño frío y dejar que la mezcla de la reacción se agite a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 2 h, se determinó que la adición del aminoácido se había completado por <sup>31</sup>P NMR. Cargar p-nitrofenol (0,860 g, 6,17 mmol) seguido de la adición de TEA (0,87 g, 7,69 mmol). Dejar que la reacción se agite a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 2 h, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se filtraron las sales de TEA•HCl. El producto bruto se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50%/Hex) para proporcionar el compuesto N. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.37 — 8.21 (m, 2H), 7.55 — 7.44 (m, 2H), 7.43 — 7.33 (m, 2H), 7.30 — 7.09 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -2.87. LC/MS: *t*<sub>R</sub> = 1.65 min, MS *m/z* = 408.97 [M+1]<sup>+</sup>; Sistema de LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema de MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Solventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min 2-100% de ACN, 2,4 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.

Preparación de 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)-2-metilpropanoato de etilo (Compuesto 30)



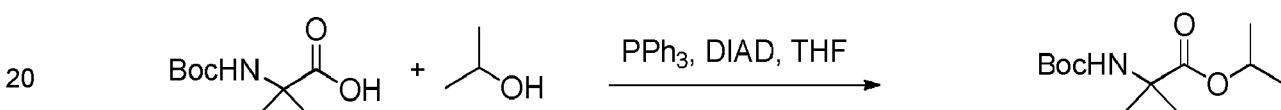
Recoger el compuesto **1** (66 mg, 0,23 mmol) en NMP (2,0 ml). Enfriar la mezcla a aproximadamente 0º C y añadir lentamente tBuMgCl (1,0 M en THF, 0,34 ml, 0,34 mmol). Dejar que la reacción se agite a aproximadamente 0º C durante aproximadamente 30 min, luego añadir una solución del compuesto N (139 mg, 0,34 mmol) disuelto en THF (1,0 ml). Retirar el baño frío y colocar la reacción en un baño de aceite precalentado a unos 50º C. Después de aproximadamente 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con ácido acético y metanol. El producto bruto se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa sin modificador para proporcionar el compuesto **30**. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.89 (m, 3H), 7.31 (q, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 — 7.05 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 4.5, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 11.7, 1H), 5.81 (d, *J* = 9.7, 1H), 5.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J* = 9.0, 5.6 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.04 — 3.90 (m, 3H), 1.39 — 1.23 (m, 6H), 1.10 (t, *J* = 7.1, 3H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.45, 2.41. LC/MS: *t*<sub>r</sub> = 1.03 min, MS *m/z* = 561.03 [M+1]; Sistema de LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema de MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Solventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min 2-100% de ACN, 2,4 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.

Ejemplo de referencia 34. 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxy)fenoxi)fosforilamino)-2-metilpropanoato de isopropanilo (31)



A continuación se describe la preparación de 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino-2-metilpropanoato de isopropilo.

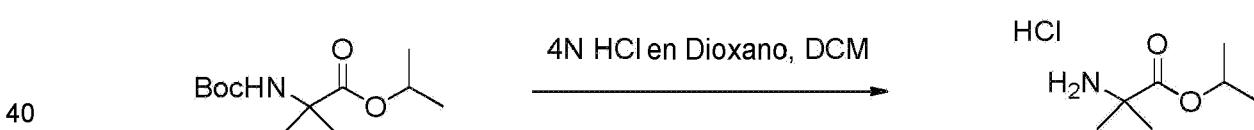
15 Preparación de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoato de isopropilo



25 Recoger trifenilfosfina (6,17 g, 25,00 mmol) en THF (30 ml). Luego cargar DIAD (4,92 ml, 25,00 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min. Disolver ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanico (5,07 g, 25,00 mmol) disuelto en THF (20 ml) y añadir a la mezcla de la reacción seguido de la adición de isopropanol (1,91 ml, 25,00 mmol). Dejar que la reacción se agite a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el bruto se recogió en Et<sub>2</sub>O:Hexanos 1:1 (120 ml). Se filtró el óxido de trifenilfosfina sólido y se eliminó el solvente a presión reducida. El bruto se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mínimo y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50%Hex) para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoato de isopropilo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.03 (p, *J*= 6.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.40 (d, *J*= 6.2 Hz, 9H), 1.24 (d, *J*= 6.3 Hz, 6H).

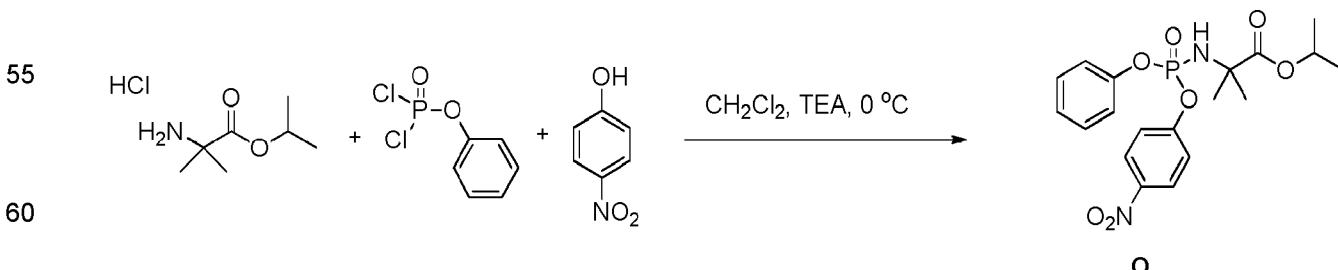
30

35 Preparación de clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de isopropilo



45 Recoger 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoato de isopropilo (4,09 g, 16,67 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y añadir lentamente HCl 4N en dioxano (50 mmol) y agitar a temperatura ambiente. A aproximadamente 1 h, se determinó que la reacción se había completado por TLC. Los solventes se eliminaron a presión reducida y el bruto se coevaporó con Et<sub>2</sub>O dos veces y luego se colocó a vacío alto para proporcionar clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de isopropilo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 (s, 3H), 4.96 (p, *J*= 6.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.22 (d, *J*= 6.2 Hz, 6H).

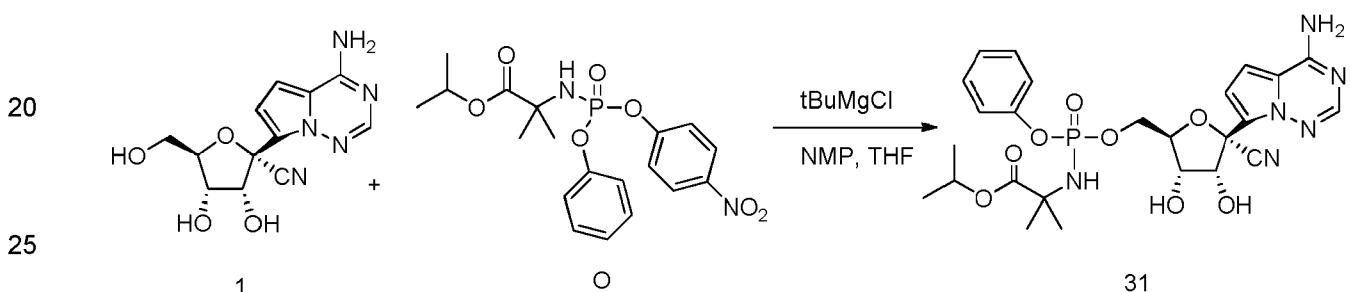
50 Preparación de 2-metil-2-(((4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de isopropilo (Compuesto O)



65 Recoger dichlorofosfato de fenilo (0,83 ml, 5,58 mmol) y clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de isopropilo (1,01 g, 5,58 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Enfriar la mezcla de la reacción a 0° C y añadir lentamente TEA (1,61 ml, 11,45

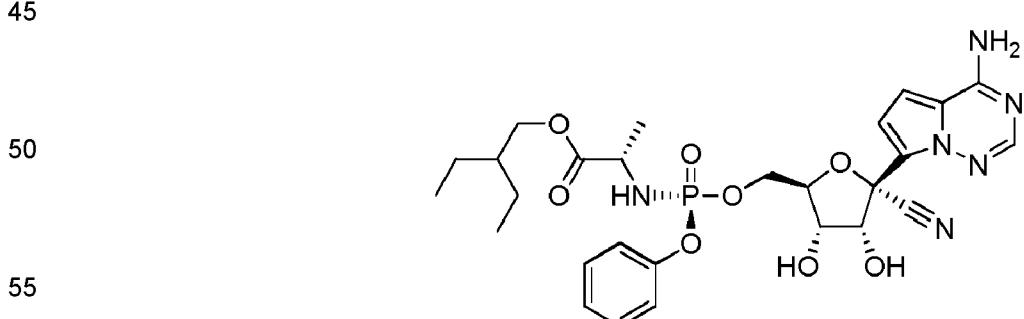
mmol). Retirar el baño frío y permitir que la mezcla de la reacción se agite a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 2 h, se determinó que la adición del aminoácido se había completado por  $^{31}\text{P}$  NMR. Cargar p-nitrofenol (0,74 g, 5,30 mmol) seguido de la adición de TEA (0,81, 5,84 mmol). Dejar que la reacción se agite a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 2 h, se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se filtraron y las sales de TEA·HCl. El producto bruto se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50%/Hex) para proporcionar el compuesto O.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.42 — 8.19 (m, 2H), 7.55 — 7.43 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J$  = 8.6, 7.2 Hz, 2H), 7.30 — 7.12 (m, 3H), 6.53 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 4.82 (hept,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 6H), 1.09 (d,  $J$  = 6.3, 6H).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -2.84. LC/MS:  $t_R$  = 1.73 min, MS  $m/z$  = 422.92 [M+1]; Sistema de LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema de MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6  $\mu$  XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Solventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min 2-100% de ACN, 2,4 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.

Preparación de 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil(amino)-2-metilpropanoato de isopropilo (Compuesto 31)



30 Recoger el compuesto **1** (66 mg, 0,23 mmol) en NMP (2,0 ml). Enfriar la mezcla a aproximadamente 0º C y añadir lentamente tBuMgCl (1,0 M en THF, 0,57 ml, 0,57 mmol). Dejar que la reacción se agite a aproximadamente 0º C durante aproximadamente 30 min, luego añadir una solución del compuesto **O** (143 mg, 0,34 mmol) disuelto en THF (1,0 ml). Retirar el baño frío y colocar la reacción en un baño de aceite precalentado a unos 50º C. Despues de aproximadamente 2 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con ácido acético y metanol. El producto bruto se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa sin modificador para proporcionar el compuesto **31**.  
35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.88 (m, 3H), 7.30 (td, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 7.20 — 7.04 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 4.5, 1H), 6.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.27 (d, 6.1 Hz, 1H), 5.75 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.81 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.71 — 4.50 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.03 — 3.83 (m, 1H), 1.37 — 1.23 (m, 6H), 1.18 — 1.04 (m, 6H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO) δ 2.47, 2.43. LC/MS: *t*<sub>r</sub> = 1.08 min, MS *m/z* = 575.06 [M+1]; Sistema de LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; Sistema de MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,00 mm; Solventes: acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, agua con ácido fórmico al 0,1%; Gradiente: 0 min-2,4 min de 2-100% ACN, 2,4 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.

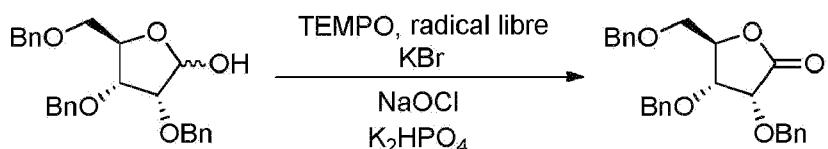
**Ejemplo 35. 2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo (32)**



A continuación se describe la preparación de 2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo.

60 *Environ Monit Assess* (2004) 96:141–146  
DOI 10.1007/s10661-003-0001-0 © Springer Science+Business Media B.V. 2004

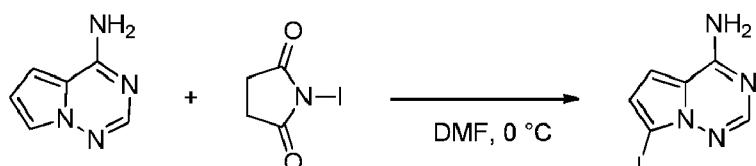
5



Se combinó (3R,4R,5R)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)methyl)tetrahidrofuran-2-ol (15,0 g) con MTBE (60,0 ml), KBr (424,5 mg), solución de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  acuosa (2,5 M, 14,3 ml) y TEMPO (56 mg). Esta mezcla se enfrió a aproximadamente 1º C. Se cargó lentamente en porciones una solución acuosa de blanqueador (7,9% en peso) hasta el consumo completo del material de partida, como se indica mediante una prueba de almidón/yoduro. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE. La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido.

10     Preparación de (4-amino-7-yodopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina)

20

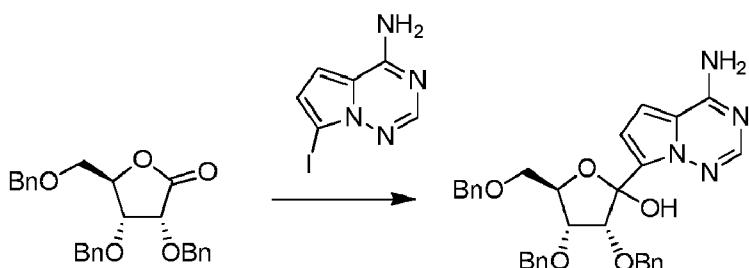


25     En una solución fría de 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (10,03 g; 74,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (70,27 g), se cargó en porciones N-yodosuccinimida (17,01 g; 75,6 mmol), mientras se mantenía el contenido a aproximadamente 0º C. Una vez completada la reacción (aproximadamente 3 h a aproximadamente 0º C), la mezcla de la reacción se transfirió a una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (11 g de NaOH y 276 ml de agua) mientras se mantenía el contenido a aproximadamente 20-30º C. La lechada resultante se agitó a aproximadamente 22º C durante 1,5 h y luego se filtró. Los sólidos se enjuagaron con agua (50 ml) y se secaron a aproximadamente 50º C al vacío para proporcionar 4-amino-7-yodopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina como un sólido.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.90 (s, 1H), 7.78 (br s, 2H), 6.98 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO-d6) δ 155.7, 149.1, 118.8, 118.1, 104.4, 71.9. MS m/z = 260.97 [M+H].

30     Preparación (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis(benciloxi)-5-((benciloxi)methyl)tetrahidrofuran-2-ol a través de (4-amino-7-yodopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina)

40

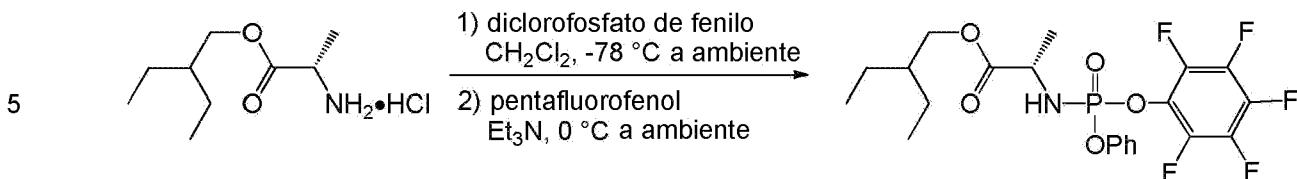
45



50     En un reactor bajo una atmósfera de nitrógeno se cargó yodobase 2 (81 g) y THF (1,6 l). La solución resultante se enfrió a aproximadamente 5º C y se cargó TMSC1 (68 g). Luego, se cargó lentamente PhMgCl (345 ml, 1,8 M en THF) mientras se mantenía una temperatura interna de aproximadamente ≤5º C. La mezcla de la reacción se agitó a aproximadamente 0º C durante 30 min y luego se enfrió a aproximadamente -15º C. Se cargó lentamente iPrMgCl-LiCl (311 ml, 1,1 M en THF) mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de aproximadamente -12º C. Después de aproximadamente 10 minutos de agitación a aproximadamente -15º C, la mezcla de la reacción se enfrió a aproximadamente -20º C y se cargó una solución de lactona 1(130 g) en THF (400 ml). Luego, la mezcla de la reacción se agitó a aproximadamente -20º C durante aproximadamente 1 h y se inactivó con AcOH (57 ml). La mezcla de la reacción se calentó a aproximadamente 0º C y se ajustó a pH 7-8 con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (5% en peso, 1,300 ml). Luego, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (1300 ml) y las capas orgánica y acuosa se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl (1,300 ml),  $\text{NaHCO}_3$  acuoso (5% en peso, 1300 ml), y salmuera (1300 ml), y luego se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhídrico y se concentró hasta la sequedad. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente que consiste en una mezcla de MeOH y EtOAc proporcionó el producto.

60     Preparación (2-(((perfluorofenoxy)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-2-ethylbutilo) (mezcla de Sp y Rp)

65

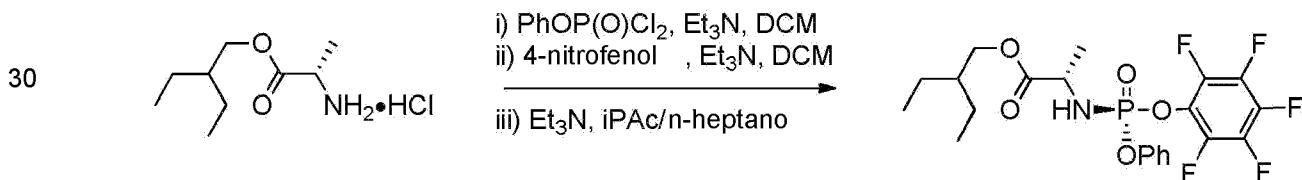


10 Se combinó clorhidrato de éster 2-ethylbutílico de *L*-alanina (5,0 g, 23,84 mmol) con cloruro de metileno (40 ml), se enfrió a aproximadamente -78° C y se añadió dichlorofosfato de fenilo (3,65 ml, 23,84 mmol). Se añadió trietilamina (6,6 ml, 47,68 mmol) durante aproximadamente 60 min a aproximadamente -78° C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de la reacción se enfrió a aproximadamente 0° C y se añadió pentafluorofenol (4,4 g, 23,84 mmol). Se añadió trietilamina (3,3 ml, 23,84 mmol) durante aproximadamente 60 min. La mezcla se agitó durante aproximadamente 3 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó varias veces con una solución acuosa de carbonato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc y hexanos (0 a 30%). El producto que contenía las fracciones se concentró a presión reducida para dar 2-(((perfluorophenoxy)(phenoxy)fosforil)amino)propanoato de (2S)-2-ethylbutílico como un sólido. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 7.41 — 7.32 (m, 4H), 7.30 — 7.17 (m, 6H), 4.24 — 4.16 (m, 1H), 4.13 — 4.03 (m, 4H), 4.01 — 3.89 (m, 1H), 1.59 — 1.42 (m, 8H), 1.40 — 1.31 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 12H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, Chloroform-d) δ -1.52. <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, Chloroform-d) δ -153.63, -153.93 (m), -160.05 (td, J = 21.9, 3.6 Hz), -162.65 (qd, J = 22.4, 20.5, 4.5 Hz). MS m/z = 496 [M+H].

15

20

25 Preparación (2-((perfluorophenoxy)(phenoxy)fosforil)amino)propanoato de (2S)-2-ethylbutílico:



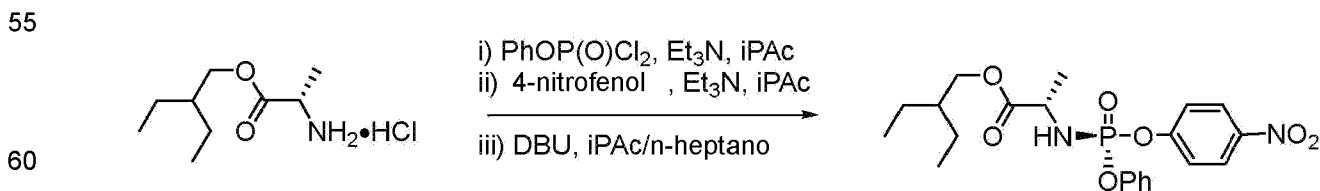
35 Se disolvió clorhidrato de éster de 2-ethylbutílico de *L*-alanina (40,10 g, 0,191 mmol) en diclorometano (533 g) y la solución se enfrió con agitación a aproximadamente -15° C en atmósfera de N<sub>2</sub>(g). Se añadió dichlorofosfato de fenilo (40,32 g, 0,191 mol) seguido de la adición lenta de trietilamina (41,58 g, 0,411 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a aproximadamente -15° C durante aproximadamente 1,5 h. Se añadió pentafluorofenol (35,14 g, 0,191 mol), seguido de trietilamina (19,23 g, 0,190 mol) y la mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 2 h. La mezcla de la reacción se calentó a aproximadamente 0° C y se añadió HCl 0,5 M (279,19 g). La mezcla se calentó a aproximadamente 22° C y la capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa de KHCO<sub>3</sub> al 5% (281 g), luego agua (281 g). Se concentró una alícuota de la capa orgánica (453,10 g de la solución de 604,30 g) hasta un volumen de aproximadamente 120 ml, se añadió acetato de isopropilo (157 g) y la solución se concentró hasta la sequedad. El residuo se disolvió en acetato de isopropilo (158 g). La solución resultante se concentró hasta un volumen de aproximadamente 120 ml y la temperatura se ajustó a aproximadamente 45° C. Se añadió n-heptano (165 g) y la mezcla se enfrió a 22° C durante aproximadamente 1 h. Se añadió n-heptano (167 g) y la mezcla se enfrió a aproximadamente 0° C. Se añadió trietilamina (2,90 g, 0,0287 mol) y la mezcla se agitó a 0° C durante aproximadamente 17 h. La mezcla se filtró, los sólidos se enjuagaron con n-heptano (145 g) y los sólidos se secaron al vacío a aproximadamente 40° C durante aproximadamente 15 h para proporcionar 2-((perfluorophenoxy)(phenoxy)fosforil)amino)propanoato de (2S)-2-ethylbutílico.

40

45

50

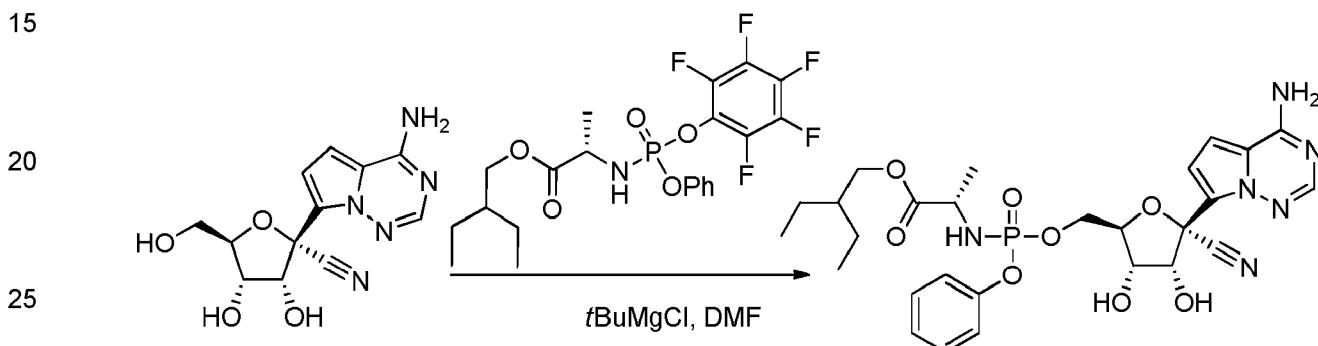
Preparación ((S)-(4-nitrofenoxi)(phenoxy)fosforil)-L-alaninato de 2-ethylbutílico:



60 Se enfrió una lechada de clorhidrato de éster de 2-ethylbutílico de *L*-alanina (20,08 g, 95,8 mmol) y acetato de isopropilo (174 g) con agitación a aproximadamente -20° C. Se añadió dichlorofosfato de fenilo (20,37 g, 96,5 mmol), seguido de la adición lenta de trietilamina (20,97 g, 207,2 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente -20° C durante

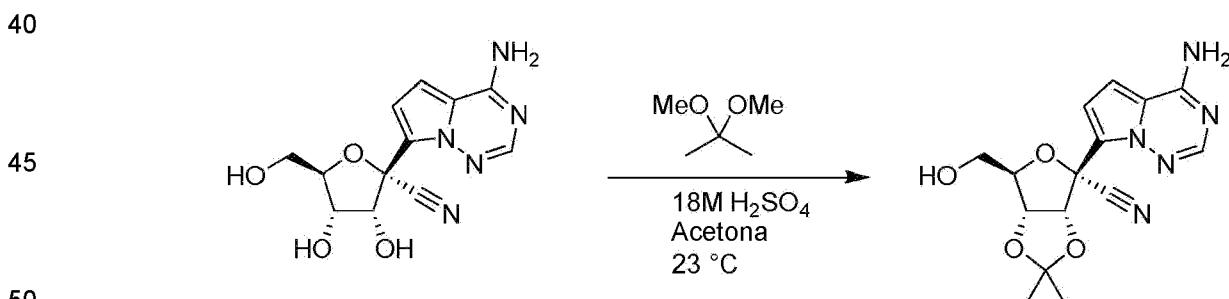
aproximadamente 1 h. Se añadió 4-nitrofenol (13,23 g, 95,1 mmol), seguido de la adición lenta de trietilamina (10,01 g, 98,8 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 1,5 h. La mezcla de la reacción se calentó a aproximadamente 0°C y se añadió HCl 0,5 M (140 g). La capa orgánica se separó y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5% (2 x 100 g) y NaCl al 10% (2 x 100 g). Luego, la capa orgánica se concentró hasta un volumen de aproximadamente 80 ml y se añadió acetato de isopropilo (4 g), seguido de n-heptano (110 g). Se añadieron cristales semilla del producto (0,100 g) seguido de una segunda porción de n-heptano (110 g) y la mezcla se enfrió a aproximadamente 0°C. Se añadió 1,8-diazabiciclo[5.1.0]octano-5-eno (1,49 g, 9,79 mmol) y la mezcla se agitó a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 21 h. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron primero con n-heptano (61 g) y después con H<sub>2</sub>O (2 x 100 g). Los sólidos se agitaron con H<sub>2</sub>O (200 g) durante aproximadamente 1,5 h, se filtraron y se enjuagaron con H<sub>2</sub>O (3 x 100 g), luego n-heptano (61 g). Los sólidos obtenidos se secaron al vacío a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 19 h para proporcionar ((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-ethylbutilo.

Preparación del compuesto del título (mezcla de Sp y Rp): no de acuerdo con la invención:



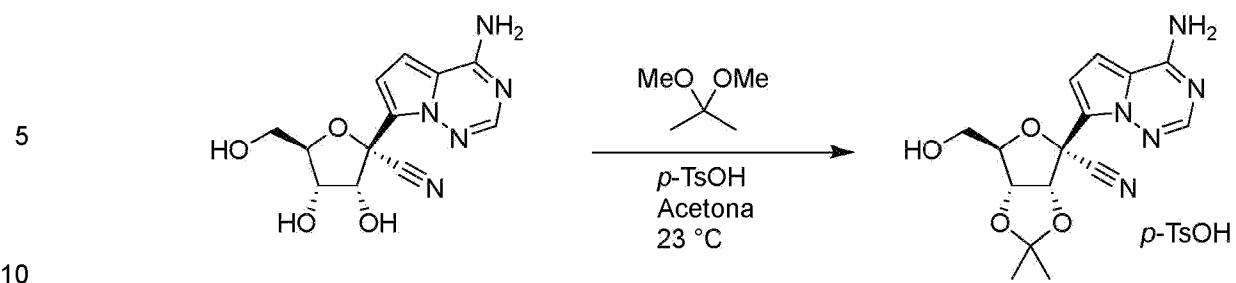
Se combinaron el nucleósido (29 mg, 0,1 mmol) y la fosfonamida (60 mg, 0,12 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente cloruro de terc-butil magnesio (1 M en THF, 0,15 ml). Después de aproximadamente 1 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de ácido cítrico acuoso (5% en peso), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de metanol y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (del 0 al 5%). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto.

Preparación de (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonitrilo:



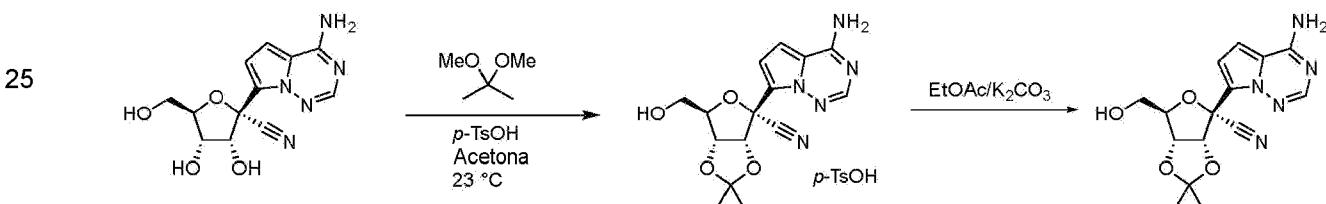
A una mezcla de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (5,8 g, 0,02 mol), 2,2-dimetoxipropano (11,59 ml, 0,09 mol) y acetona (145 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido sulfúrico (18 M, 1,44 ml)a. La mezcla se calentó a aproximadamente 45°C. Despues de aproximadamente 30 min, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron bicarbonato de sodio (5,8 g) y agua (5,8 ml). Despues de 15 min, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo en bruto. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.48 — 4.40 (m, 1H), 3.81 — 3.72 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). MS m/z = 332.23 [M+1].

Preparación de sal de TsOH de (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonitrilo:



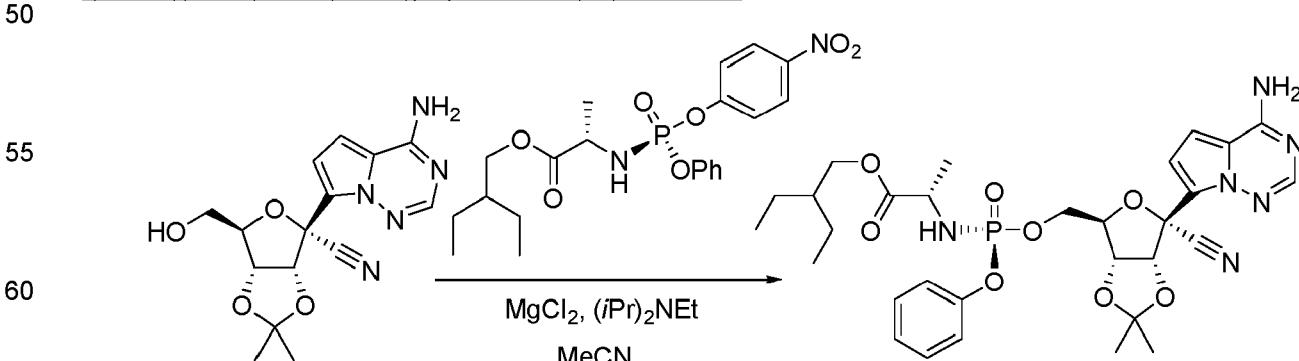
A una mezcla de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroximetiltetrahidrofuran-2-carbonitrilo (5,0 g, 17,2 mmol, 1,0 equiv.), 2,2-dimetoxipropano (10,5 ml, 86 mmol, 5,0 equiv.) y acetona (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido *p*-tolisulfónico (3,59 g, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Despues de aproximadamente 30 min, se añadió acetato de isopropilo (25 ml) durante aproximadamente una hora. La lechada resultante se filtró y se enjuagó con heptano:acetato de isopropilo 2:1 (25 ml). El producto se secó al vacío a aproximadamente 40°C.

**20** Preparación de (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d] [1,3]dioxol-4-carbonitrilo:



A una mezcla de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (5 g, 17,2 mmol, 1,0 equiv.), 2,2-dimetoxipropano (10,5 ml, 86 mmol, 5,0 equiv.) y acetona (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido *p*-tolisulfónico (3,59 g, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió acetato de isopropilo (25 ml) durante una hora. La lechada resultante se filtró y se enjuagó con heptano:acetato de isopropilo 2:1 (25 ml). El producto se secó al vacío a 40° C. El sólido aislado se añadió a un reactor y se añadieron solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 5% (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) y luego se concentraron hasta aproximadamente 25 ml. El reactor se volvió a llenar con acetato de isopropilo (25 ml) y se concentró a aproximadamente 25 ml. El reactor se volvió a llenar con acetato de isopropilo (25 ml) y se concentró a 25 ml. La solución resultante se sembró, produciendo una lechada espesa. A esto se le añadió heptano (25 ml) durante una hora. La lechada resultante se filtró y se enjuagó con heptano:acetato de isopropilo 2:1 (25 ml). El producto se secó al vacío a 40° C. (.) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.48 — 4.40 (m, 1H), 3.81 — 3.72 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). MS m/z = 332.23 [M+1].

Preparación de 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-ilo)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (2S)-2-etilbutilo:

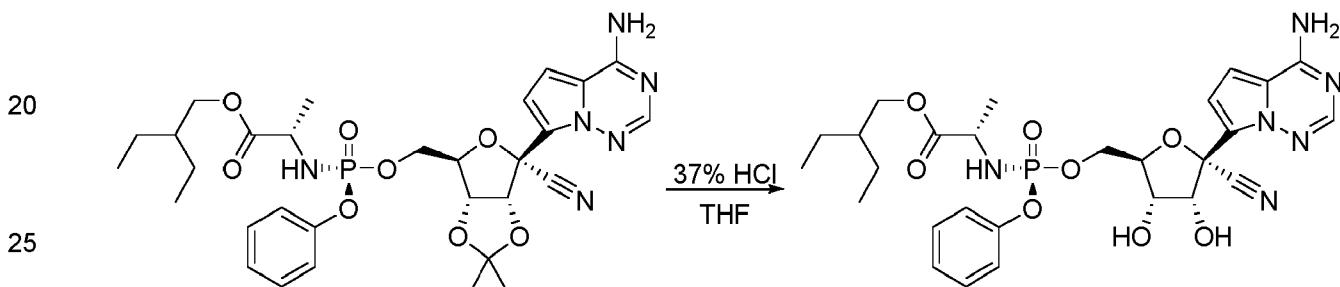


65 Se combinó acetonitrilo (100 ml) con 2-((4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)-amino)propanoato de (2S)-2-etilbutilo (9,6 g,

21,31 mmol), el alcohol del sustrato (6,6 g, 0,02 mol), cloruro de magnesio ((1,9 g, 19,91 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 min y se añadió *N,N*- diisopropiletilamina (8,67 ml, 49,78 mmol). Despues de aproximadamente 4 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se enfrió a aproximadamente 0° C y se combinó con una solución acuosa de ácido cítrico (5% en peso, 100 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (5% en peso, 100 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 ml), una solución acuosa de carbonato de potasio (10% en peso, 2 x 100 ml) y solución de salmuera acuosa saturada (100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.31 — 7.22 (m, 2H), 7.17 — 7.09 (m, 3H), 6.93 — 6.84 (m, 2H), 5.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 1H), 4.59 — 4.50 (m, 1H), 4.36 — 4.22 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.83 (dq, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.50 — 1.41 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.36 — 1.21 (m, 7H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS m/z = 643.21 [M+1].

Preparación de 2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo (Compuesto 32)

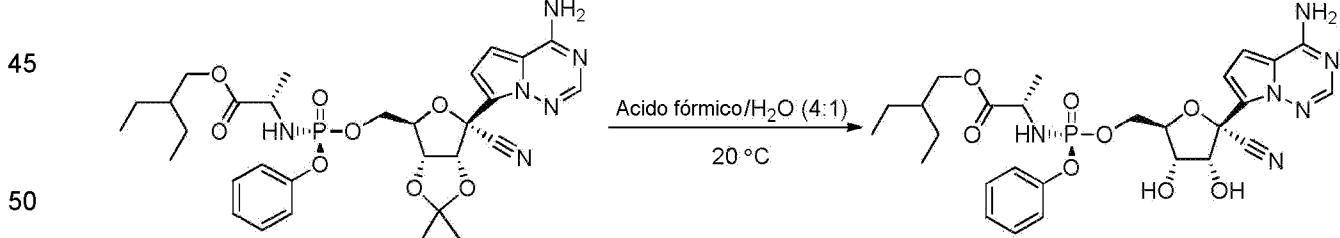
15



El acetónido bruto (12,85 g) se combinó con tetrahidrofurano (50 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en tetrahidrofurano (100 ml), se enfrió a aproximadamente 0° C y se añadió lentamente HCl concentrado (20 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después del consumo del acetónido de partida como se indica por el análisis de HPLC, se añadió agua (100 ml) seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml), la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de metanol y acetato de etilo (0 a 20%). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto.

**40** Preparación de 2-((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo (Compuesto 32)

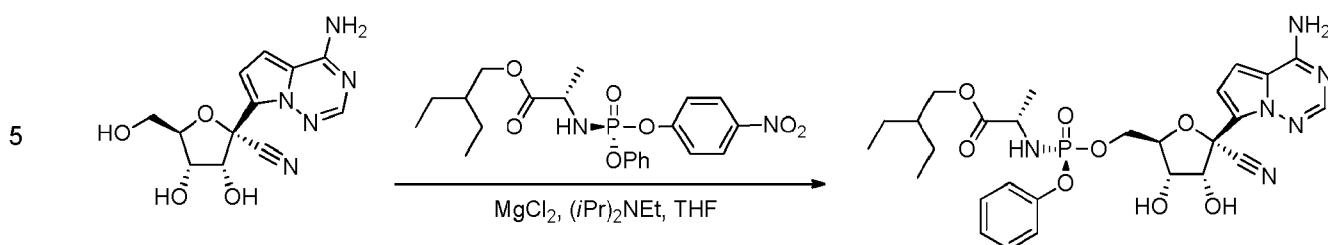
40 ii) metoxi(fenoxi)estoni, amonio)propanoato de (S)-2-étilbutilo (Compuesto 32)



A un vial que contenía 2-((S)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etilbutilo (30 mg, 0,05 mmol) se le añadió una solución acuosa de ácido fórmico al 80% (1,5 ml). Después de 18 h a aproximadamente 20° C, se confirmó la conversión completa mediante HPLC y LC-MS. MS (*m/z*) = 603 (M+1)<sup>+</sup>.

60 Preparación de 2-((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo (Compuesto 32) mediante acoplamiento directo; no de acuerdo con la invención

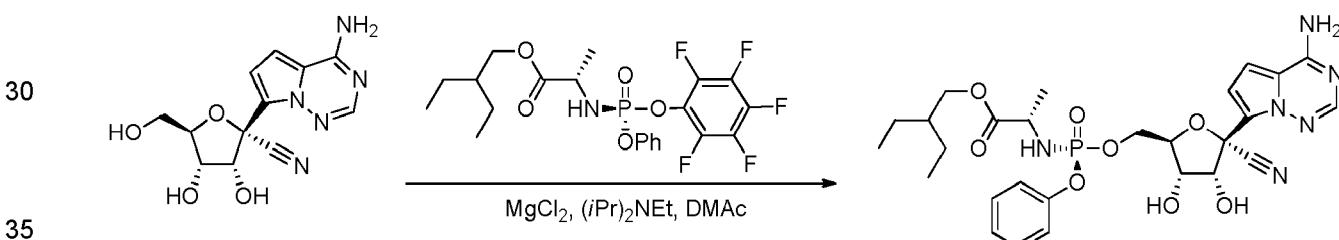
#### acuerdos con la inversión



10

Una mezcla de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (0,5 g, 2 mmol), 2-((S)-(4-nitrofenoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo (0,9 g, 2 mmol), y MgCl<sub>2</sub> (0,2 g, 2 mmol), se cargó con N,N-dimetilacetamida (10 ml). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 30° C con agitación constante. Luego se añadió lentamente N,N-diisopropiletilamina (0,7 ml, 4 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 6 h. Se cargó agua (10 ml) H<sub>2</sub>O, seguido de 2-MeTHF (10 ml), y se separaron las fases orgánica y acuosa. Luego, la capa acuosa se volvió a extraer con 2-MeTHF (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución de ácido cítrico al 10% en peso (10 ml), seguido de solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% en peso (10 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml). Se añadió una pequeña cantidad de salmuera para disolver las emulsiones en el lavado con agua antes de que se separasen las capas. La capa orgánica se evaporó hasta la sequedad para proporcionar 0,65 g de una espuma. Luego se añadió iPrOAc (2,6 ml) y la mezcla se calentó a aproximadamente 40° C para lograr la disolución. La solución se enfrió a aproximadamente 20° C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 3 días. Los sólidos se aislaron por filtración y la torta del filtro se lavó con una pequeña cantidad de iPrOAc. Los sólidos se secaron para proporcionar 2-((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo.

25

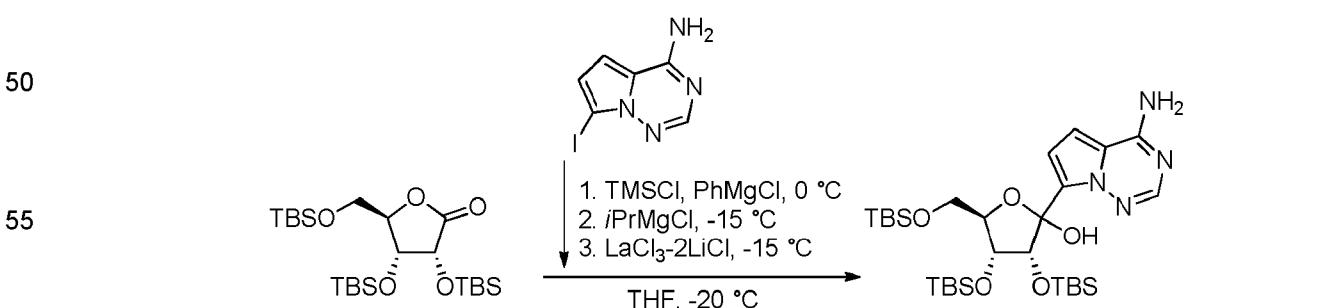


35

40 Se cargó N,N-dimetilacetamida (4 ml) en una mezcla de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (0,2 g, 0,7 mmol), 2-((S)-(perfluorofenoxy)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo (0,3 g, 0,7 mmol), y MgCl<sub>2</sub> (0,1 g, 1 mmol). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 30° C con agitación constante. Luego, se añadió lentamente N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml, 2 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante 5 h. La conversión al producto se confirmó mediante análisis UPLC.

45

Preparación de (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis((terc-butildimetsilsil)oxi)-5-((terc-butildimetsilsil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-ol



60

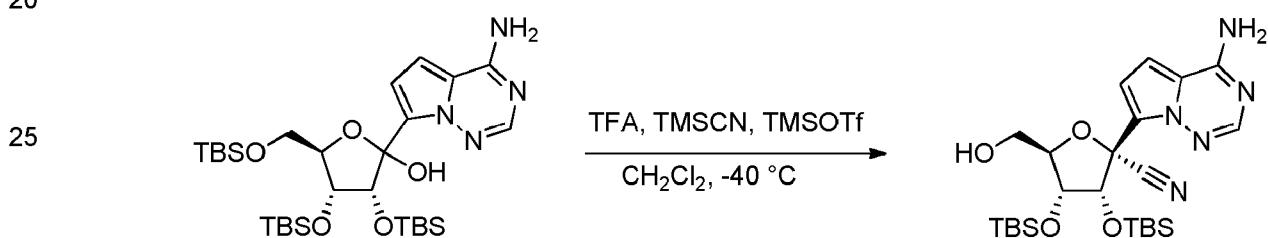
Se preparó una solución de 7-yodopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (13,9 g, 53,5 mmol) en THF (280 ml). La solución se enfrió a aproximadamente 0° C y se añadió TMSCl (13,6 ml, 107 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 20 min y luego se añadió PhMgCl (2M en THF; 53,5 ml, 56,8 mmol) mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de aproximadamente 5° C. La mezcla de la reacción se agitó a aproximadamente 0° C durante aproximadamente 30 min y luego se enfrió a aproximadamente -20° C. Luego, se añadió iPrMgCl-LiCl (1,3 M en THF, 43,1 ml, 56 mmol) mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de aproximadamente -15° C. La

mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 30 min a aproximadamente -20°C.

En un matraz separado, se preparó una solución de (3R,4R,5R)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metyl)dihidrofuran-2(3H)-ona (25,0 g, 50,9 mmol, 0,83 equiv.) en  $\text{LaCl}_3\text{-}2\text{LiCl}$  (0,6 M en THF, 85 ml, 50,9 mmol). Luego, la solución se transfirió a la solución de Grignard mientras se mantenía una temperatura interna por debajo de -20° C. La mezcla de la reacción resultante se agitó a aproximadamente -20° C durante aproximadamente 4 h.

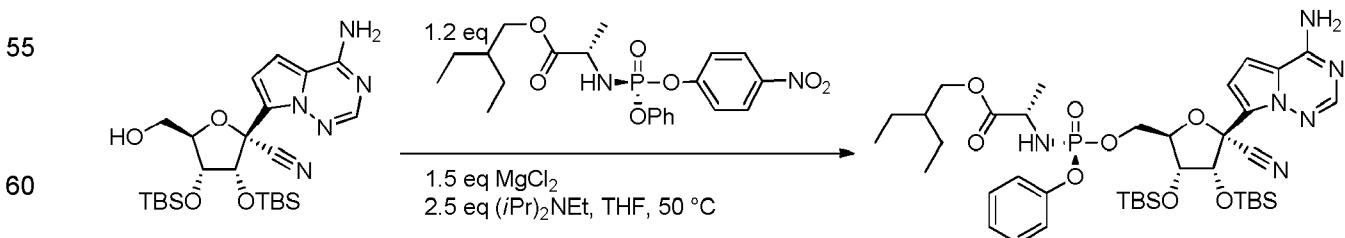
La reacción se inactivó con HCl 1 M (140 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (140 ml) y se separaron las fases orgánica y acuosa. La capa de agua se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas de EtOAc combinadas se extrajeron secuencialmente con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 200 ml), agua (200 ml), y salmuera (200 ml). La capa orgánica se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30%/hexano) para proporcionar (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis((terc-butildimetilsiloxi)-5-(((terc-butildimetilsiloxi)metil)tetrahidrofuran-2-ol. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 — 7.88 (m, 1H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 7.02 — 6.92 (m, 0.5H), 6.65 — 6.57 (m, 1H), 5.66 — 5.24 (m, 3H), 4.49 — 3.50 (m, 4H), 0.97 — 0.78 (26H), 0.65 (s, 1.5H), 0.19 — 0.00 (m, 15.5H), —0.22 (s, 1H), —0.55 (s, 1H). MS m/z = 626 (M+H).

Preparación de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis((terc-butildimethylsilo)oxi)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo



30 Se enfrió una solución de (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-ol (1,50 g, 2,40 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a aproximadamente -40° C. Se añadió ácido trifluoroacético (0,555 ml, 7,20 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -20° C. En un matraz separado, se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,60 ml, 14,4 mmol) a 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a aproximadamente 15° C, seguido de cianuro de trimetilsililo (1,92 ml, 14,4 mmol) y la solución se enfrió a aproximadamente -30° C. La solución enfriada se añadió a la solución de (3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-2-ol mientras se mantenía la temperatura por debajo de -25° C. La mezcla de la reacción se agitó durante 15 min a aproximadamente -30° C. La reacción se inactivó con trietilamina (3,34 ml, 24,0 mmol) y la mezcla se calentó a aproximadamente 0° C. Se añadió agua (50 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de aproximadamente 20° C. Cuando se hubo completado la adición, la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó secuencialmente con KOH (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30%/hexano) para proporcionar el producto como una mezcla de diastereómeros 3:8:1. La mezcla se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (ACN del 0 al 95% en agua) para proporcionar el producto como un único diastereoisómero. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.14-7.92 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 4.12 (ddd, J = 5.9, 4.1, 1.4 Hz, 1H), 3.80 — 3.69 (m, 1H), 3.56 (td, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.75 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), -0.15 (s, 3H), -0.62 (s, 3H). MS m/z = 520 (M+H).

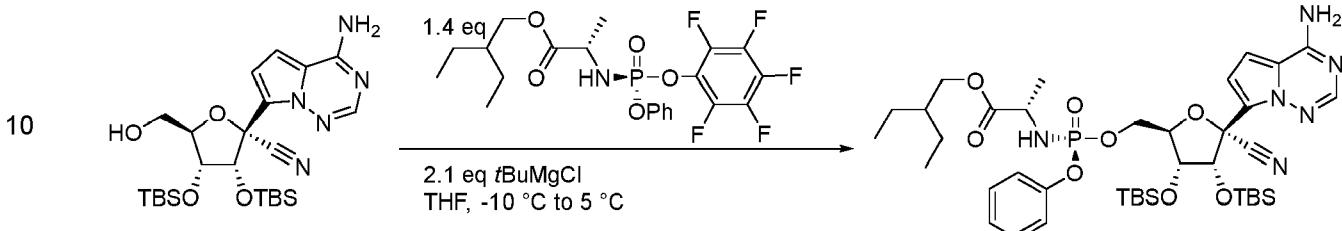
Preparación de 2-(((S)-((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis((terc-butildimethylsilyl)oxi)-5-cianotetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-2-etylbutilo



65 Se cargó A THF (0,3 ml) en una mezcla de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis((tert-butildimetilsilil)oxi)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (16 mg, 0,03 mmol), 2-(((S)-(4-

(nitrofenoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo (17 mg, 0,04 mmol) y MgCl<sub>2</sub> (4 mg, 0,05 mmol). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 50° C con agitación constante. Luego, se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,013 ml, 0,08 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante 21 h. La conversión al producto se confirmó mediante análisis UPLC y LC-MS. MS m/z = 831 (M+H).

5



15

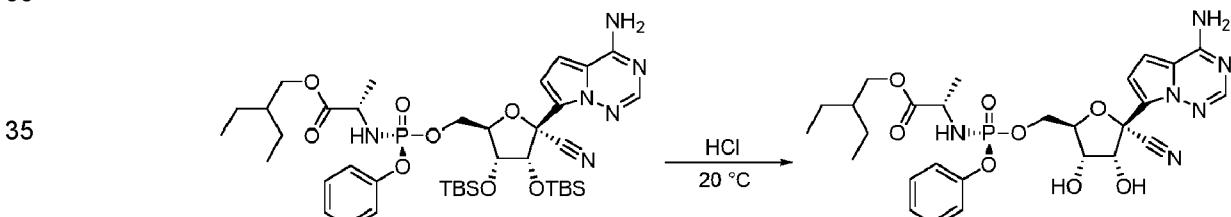
Se enfrió a -10° C una solución de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis((terc-butildimethylsiloxy)oxi)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (16 mg, 0,03 mmol) en THF (0,3 ml). Se añadió gota a gota tBuMgCl (0,07 ml, 0,07 mmol), seguido de una solución de 2-(((S)-(perfluorofenoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo (22 mg, 0,04 mmol)) en THF (0,15 ml). La mezcla de la reacción se calentó a 5° C y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó con MeOH, se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (s, 1H), 7.38 — 7.29 (m, 2H), 7.25 — 7.21 (m, 2H), 7.21 — 7.13 (m, 1H), 7.11 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.88 (br s, 2H), 5.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.49 — 4.41 (m, 1H), 4.41 — 4.35 (m, 1H), 4.32 — 4.26 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 4.10 — 3.99 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.80 — 3.72 (m, 1H), 1.48 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 1.39 — 1.28 (m, 7H), 0.96 (s, 9H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), — 0.13 (s, 3H), -0.56 (s, 3H). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.74 (s). MS m/z = 831 (M+H).

20

25

Preparación de 2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo

30

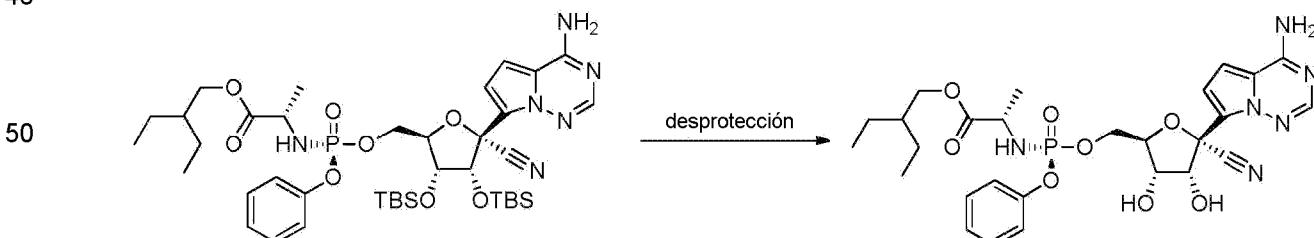


40

45

Se enfrió a aproximadamente 0° C una solución bruta de 2-(((S)-((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis((terc-butildimethylsiloxy)oxi)-5-cianotetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo y se añadió lentamente HCl concentrado (0,05 ml, 0,62 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante aproximadamente 72 horas a aproximadamente 20° C. La conversión al producto se confirmó mediante análisis UPLC y LC-MS. MS m/z = 603 (M+H).

50



55

60

Una solución de 2-(((S)-((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-bis((terc-butildimethylsiloxy)oxi)-5-cianotetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo en un fluoruro o ácido puede desproteger a una solución de 2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (S)-2-ethylbutilo. Los fluoruros representativos incluyen, pero no se limitan a, TBAF, KF, hidrofluoruro de piridinio, hidrofluoruro de trietilamonio, fluoruro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido toluenosulfónico o cualquier otra fuente de fluoruro adecuada. Los ácidos representativos incluyen, pero no se limitan a, los que se encuentran en Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons: Nueva York, 2006.

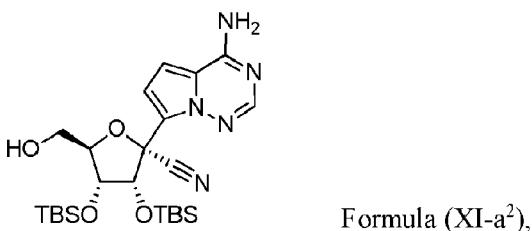
65

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup>

5

10



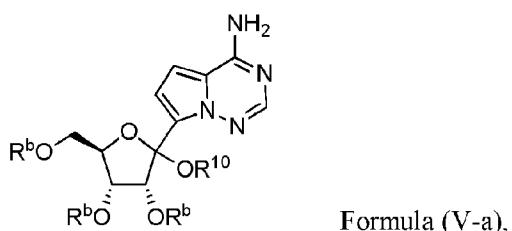
el método comprendiendo:

15

formar una mezcla de reacción que comprende un agente cianante, un ácido de Lewis, un ácido de Broenstedt, un solvente y un compuesto de Fórmula V-a:

20

25



en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup>, en donde cada R<sup>b</sup> es independientemente un grupo protector de hidroxi;

30

Alternativamente, dos grupos R<sup>b</sup> en carbonos adyacentes pueden combinarse para formar un grupo -C(R<sup>19</sup>)<sub>2</sub>-; R<sup>10</sup> es H o un grupo sililo; y

R<sup>19</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo o fenilo sustituido.

2. El método de la reivindicación 1 en donde

35

el agente cianante es TMSCN;

35

el ácido de Lewis es TMSOTf;

el ácido de Broenstedt es TFA;

el solvente es DCM; y

el grupo protector de hidroxi es TBS.

40

3. El método de la reivindicación 1 para preparar el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup>:

45

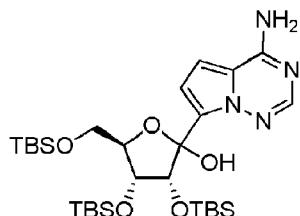
50

el método comprendiendo:

formar la mezcla de reacción que comprende TFA, TMSCN, TMSOTf y el compuesto de Fórmula Va:

55

60



en condiciones adecuadas para preparar el compuesto de Fórmula XI-a<sup>2</sup>.

65