

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 710 506**

(51) Int. Cl.:

<b>C07H 19/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/14</b>	(2006.01)
<b>C07H 19/06</b>	(2006.01)	<b>C12N 9/99</b>	(2006.01)
<b>C07H 19/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/675</b>	(2006.01)
<b>C07H 19/16</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/708</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/7068</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/522</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/7072</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4192</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 473/34</b>	(2006.01)		

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2013 PCT/US2013/033018**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13142525**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2013 E 13763460 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2827875**

---

(54) Título: **Nucleósidos sustituidos, nucleótidos y sus análogos**

(30) Prioridad:

**21.03.2012 US 201261613836 P  
20.12.2012 US 201213721988**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.04.2019**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**WANG, GUANGYI;  
SMITH, DAVID, BERNARD;  
BEIGELMAN, LEONID;  
DEVAL, JEROME y  
PRHAVC, MARIJA**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 710 506 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Nucleósidos sustituidos, nucleótidos y sus análogos.

Antecedentes

Campo

5 La presente solicitud se refiere a los campos de química, bioquímica y medicina. Más concretamente, se divultan en este documento nucleósidos, nucleótidos y sus análogos, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más nucleósidos, nucleótidos y sus análogos, y métodos para sintetizarlos. Se describen también en este documento métodos para mitigar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus y/u ortomixovirus con uno o más nucleósidos, nucleótidos y sus análogos.

10 Descripción

Las infecciones víricas respiratorias, incluidas las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores e inferiores, infectan y son la causa principal de muerte en millones de personas cada año. Las infecciones víricas de las vías respiratorias superiores comprometen a la nariz, los senos paranasales, la faringe y/o la laringe. Las infecciones víricas de las vías respiratorias inferiores comprometen al sistema respiratorio debajo de las cuerdas vocales, 15 incluida la tráquea, los bronquios primarios y los pulmones.

20 Los análogos de nucleósidos son una clase de compuestos que ha demostrado ejercer actividad antivírica tanto *in vitro* como *in vivo*, y por lo tanto, han sido objeto de extensas investigaciones para el tratamiento de infecciones víricas. Los análogos de nucleósidos son por lo general compuestos terapéuticamente inactivos que son convertidos por su hospedante o enzimas víricas a sus respectivos antimetabolitos activos, que a su vez pueden inhibir las polimerasas implicadas en la proliferación vírica o celular. La activación tiene lugar mediante una diversidad de mecanismos, como la adición de uno o más grupos fosfato y, o en combinación con, otros procesos metabólicos.

Compendio

25 La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su uso en la mejora o tratamiento de una infección vírica causada por un virus seleccionado a partir de un virus paragripal humano 3 y un metaneumovirus humano.

Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a un compuesto de Fórmula (I) o a una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

30 Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus que pueden incluir administrar a un sujeto que padezca la infección vírica por paramixovirus una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluya uno o más compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Otras realizaciones descritas en este documento se refieren al uso de uno o más compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus. Otras realizaciones más descritas en este documento se refieren a 35 compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, que se pueden utilizar para mejorar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus. Aún otras realizaciones más descritas en este documento se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el paramixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluya uno o más 40 compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a métodos para inhibir la replicación de un paramixovirus que pueden incluir poner en contacto una infección celular con el paramixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluya uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la infección vírica del 45 paramixovirus puede ser causada por un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus, un rubulavirus, un neumovirus (incluida una infección por el virus sincicial respiratorio), un metaneumovirus, hendravirus, nipahvirus, sarampión, virus sendai, paperas, un virus paragripal humano (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 y HPIV-4) y/o u metaneumovirus.

50 Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección vírica por ortomixovirus que pueden incluir administrar a un sujeto que padece la infección vírica por ortomixovirus una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluya uno o más compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Otras realizaciones descritas en este documento se refieren al uso de uno o más compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección vírica por ortomixovirus. Otras realizaciones más descritas en este documento se refieren a 55 compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, que se pueden utilizar para mejorar y/o tratar una infección vírica por ortomixovirus. Aún otras realizaciones más descritas en este documento se

refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección vírica por ortomixovirus que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el ortomixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluya uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a métodos para inhibir la replicación de un ortomixovirus que pueden incluir poner en contacto una infección celular con el ortomixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluya uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la infección vírica de ortomixovirus puede ser una infección vírica de gripe (como gripe A, B y/o C).

- 10 Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus y/o una infección vírica por ortomixovirus que pueden incluir administrar a un sujeto que padece la infección vírica una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento o una de sus sales farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable), o una composición farmacéutica que incluya uno o más compuestos descritos en este documento, combinada con uno o más agentes descritos en este documento. Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección vírica por paramixovirus y/o una infección vírica por ortomixovirus que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento o una de sus sales farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable), o una composición farmacéutica que incluya uno o más compuestos descritos en este documento, combinada con uno o más agentes descritos en este documento.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra agentes RSV ilustrativos.

#### Descripción detallada

- 25 La familia *Paramyxoviridae* es una familia de virus de ARN monocatenario. Varios genes de la familia *paramyxoviridae* incluyen henipavirus, morbillivirus, respirovirus, rubulavirus, neumovirus y metaneumovirus. Estos virus se pueden transmitir de una persona a otra por contacto directo o cercano con gotitas o fómites respiratorios contaminados. Las especies de henipavirus incluyen hendravirus y nipahvirus. Una especie de morbillivirus es sarampión. Las especies de respirovirus incluyen el virus sendai y los virus paragripales humanos 1 y 3; y las especies de rubulavirus incluyen el virus de paperas y los virus paragripales humanos 2 y 4. Una especie de metaneumovirus es metaneumovirus humano.

30 El virus sincicial respiratorio humano (RSV), una especie de neumovirus, puede causar infecciones respiratorias y puede asociarse con bronquiolitis y neumonía. Los síntomas de una infección por RSV incluyen tos, estornudos, secreción nasal, fiebre, disminución del apetito y sibilancia. RSV es la causa más frecuente de bronquiolitis y neumonía en niños menores de un año en todo el mundo, y puede ser la causa de traqueobronquitis en niños mayores y adultos. En Estados Unidos, entre 75,000 y 125,000 bebés son hospitalizados todos los años debido a RSV. Entre los adultos mayores de 65 años, se han atribuido al RSV aproximadamente 14,000 muertes y 177,000 hospitalizaciones.

35 40 Las opciones de tratamiento para personas infectadas con RSV actualmente son limitadas. Los antibióticos, usualmente recetados para tratar infecciones bacterianas, y los medicamentos de venta libre no son eficaces para tratar RSV y pueden ayudar solamente a aliviar algunos de los síntomas. En casos severos, puede que se recete un broncodilatador nebulizado, como albuterol, para aliviar algunos de los síntomas, como sibilancia. RespiGram® (RSV-IGIV, MedImmune, aprobado para niños de alto riesgo menores de 24 meses de vida), Synagis® (palivizumab, MedImmune, aprobado para niños de alto riesgo menores de 24 meses de vida) y Virzole® (ribavirina en aerosol, ICN pharmaceuticals) se han aprobado para el tratamiento del RSV.

45 Los síntomas del sarampión incluyen fiebre, tos, secreción nasal, enrojecimiento ocular y sarpullido generalizado. Algunos individuos con sarampión pueden contraer neumonía, infecciones de oídos y bronquitis. El sarampión provoca la inflamación de las glándulas salivales. Los síntomas del sarampión incluyen fiebre, pérdida del apetito y fatiga. Los individuos a menudo reciben vacunas contra sarampión y paperas mediante una vacuna triple (sarampión, paperas y rubéola). El virus paragripal humano incluye cuatro tipos de serotipos, y puede causar infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores. El virus paragripal humano 1 (HPIV-1) se puede asociar con crup; el virus paragripal humano 3 (HPIV-3) se puede asociar con bronquiolitis y neumonía. De acuerdo con los Centers of Disease Control and Prevention (CDC), no existen vacunas contra el virus paragripal humano.

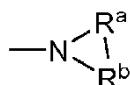
50 55 La gripe es un virus de ARN monocatenario y un miembro de la familia *Orthomyxoviridae*. Actualmente existen tres especies de gripe: gripe A, gripe B y gripe C. La gripe A también se ha clasificado en base a las proteínas de superficie víricas en hemaglutinina (H o HA) y neuramididasa (N). Existen aproximadamente 16 antígenos de H (H1 a H16) y 9 antígenos de N (N1 a N9). La gripe A incluye varios subtipos, incluidos H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H9N2, H10N7. Al igual que con el RSV,

los virus de la gripe se pueden transmitir de una persona a otra por contacto directo con secreciones infectadas y/o superficies u objetos contaminados. Las complicaciones de una infección por el virus de la gripe incluyen neumonía, bronquitis, deshidratación e infecciones sinusales y de oídos. Los medicamentos actualmente aprobados por la FDA contra la infección de la gripe incluyen amantadina, rimantadina, Relenza® (zanamivir, GlaxoSmithKline) y Tamiflu® (oseltamivir, Genentech).

#### Definiciones

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnico-científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente el experto en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones citadas en este documento se incorporan por referencia en su totalidad a menos que se indique lo contrario. En caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término de la presente invención, prevalecerán aquellos de esta sección, a menos que indique algo distinto.

Tal como se emplea en este documento, cualquier grupo(s) "R" tal como, entre otros, R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup>, R<sup>3A</sup>, R<sup>4A</sup>, R<sup>5A</sup>, R<sup>6A</sup>, R<sup>7A</sup>, R<sup>8A</sup>, R<sup>9A</sup>, R<sup>10A</sup>, R<sup>11A</sup>, R<sup>12A</sup>, R<sup>13A</sup>, R<sup>14A</sup>, R<sup>15A</sup>, R<sup>16A</sup>, R<sup>17A</sup>, R<sup>18A</sup>, R<sup>19A</sup>, R<sup>20A</sup>, R<sup>21A</sup>, R<sup>22A</sup>, R<sup>23A</sup>, R<sup>24A</sup>, R<sup>25A</sup>, R<sup>26A</sup>, R<sup>27A</sup>, R<sup>28A</sup>, R<sup>29A</sup>, R<sup>30A</sup>, R<sup>31A</sup>, R<sup>32A</sup>, R<sup>33A</sup>, R<sup>34A</sup>, R<sup>35A</sup>, R<sup>36A</sup>, R<sup>37A</sup>, R<sup>38A</sup> representa sustituyentes que se pueden unir al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o insustituido. Si se describen dos grupos "R" como "tomados juntos", los grupos R y los átomos que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> de un grupo NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> se indican como "tomados juntos", significa que están covalentemente unidos uno al otro para formar un anillo:



Además, si dos grupos "R" se describen como "tomados juntos" con el átomo(s) al que están unidos para formar un anillo como alternativa, los grupos R no se limitan a las variables o sustituyentes previamente definidos.

Siempre que un grupo se describa como "opcionalmente sustituido", ese grupo podrá estar insustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Asimismo, cuando un grupo se describa como "insustituido o sustituido" si está sustituido, el sustituyente(s) podrá seleccionarse entre uno o más de los sustituyentes indicados.

Si no se indica ningún sustituyente, significa que el grupo "opcionalmente sustituido" o "sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos individual e independientemente seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalaciclico, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalaciclico)alquilo, hidroxi, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonato, un grupo amino, un grupo amino mono-sustituido y un grupo amino di-sustituido, y derivados de estos.

Tal como se emplea en la presente memoria, "C<sub>a</sub> a C<sub>b</sub>" en donde "a" y "b" son números enteros, hace referencia al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, o al número de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heteroalaciclico. Es decir, el anillo alquilo, alquenilo, alquinilo del cicloalquilo, el anillo del cicloalquenilo, el anillo del cicloalquinilo, el anillo del arilo, el anillo del heteroarilo o el anillo del heteroalaciclico pueden contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" se refiere todos los grupos alquilo que tienen entre 1 y 4 carbonos, es decir, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)- y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-. Si no se designan "a" y "b" con respecto a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heteroalaciclico, se ha de asumir el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

Tal como se emplea en la presente memoria, "alquilo" hace referencia a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarbonado totalmente saturado (sin dobles o triples enlaces). El grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca aquí, un intervalo numérico tal como "1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo determinado; p. ej., "1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e inclusive 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también abarca la aparición del término "alquilo" en donde no se designa ningún intervalo numérico). El grupo alquilo puede también ser un alquilo de tamaño mediano que tiene 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo puede además ser un alquilo inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos se puede designar como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" o designaciones similares. A modo de ejemplo solamente, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o insustituido.

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

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

Tal como se emplea en la presente memoria, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos mono o multicíclico hidrocarbonado completamente saturado (sin dobles o triples enlaces). Cuando está compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos en un modo condensado. Los grupos cicloalquilo pueden contener 3 a 10 átomos en el anillo(s) o 3 a 8 átomos en el anillo(s). Un grupo cicloalquilo puede estar insustituido o sustituido. Los 10 grupos cicloalquilo típicos incluyen, aunque sin limitarse a ello en modo alguno, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Tal como se emplea en la presente memoria, "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado mono o multicíclico que contiene uno o más dobles enlaces en por lo menos un anillo; si bien no hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados en todos los anillos (de 15 lo contrario, el grupo sería "arilo" como se define en la presente memoria). Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí en un modo condensado. Un grupo cicloalquenilo puede estar insustituido o sustituido.

Tal como se emplea en la presente memoria, "cicloalquinilo" se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonado a 20 mono o multicíclico que contienen uno o más triples enlaces en por lo menos un anillo. Si hay más de un triple enlace, los triples enlaces o pueden formar un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados en todos los anillos. Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos en un modo condensado. Un grupo cicloalquinilo puede estar insustituido o sustituido.

Tal como se emplea en la presente memoria, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromático carbocíclico (todo carbono) monocíclico o multicíclico (incluidos sistemas de anillos condensados en los que dos anillos carbocíclicos 25 comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados en todo los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo arilo C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o insustituido.

Tal como se emplea en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromático monocíclico o 30 multicíclico (un sistema de anillos con un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados) que contiene(n) uno o más heteroátomos, es decir, un elemento distinto de carbono, entre ellos, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el anillo(s) de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener 4 a 14 átomos en el anillo(s), 5 a 10 átomos en el anillo(s) o 5 a 6 átomos en el anillo(s). Asimismo, el término "heteroarilo" 35 incluye sistemas de anillos condensados en los que dos anillos, como por lo menos un anillo arilo y por lo menos un anillo heteroarilo, o por lo menos dos anillos heteroarilo, comparten por lo menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, entre otros, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, 40 cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o insustituido.

Tal como se emplea en la presente memoria, "heterociclilo" o "heteroalliciclilo" se refiere a un sistema de anillos de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros monocíclico, bicíclico y tricíclico, en donde los átomos de carbono junto con 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillos. Un heterociclo puede opcionalmente contener uno o más enlaces insaturados situados en un modo tal, no obstante, que no ocurre un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados en todos los anillos. El heteroátomo(s) es un elemento distinto de carbono que incluye, aunque sin limitarse a ello, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede además contener una o más funcionalidades tiocarbonilo, como para que la definición incluya oxo-sistemas y tio-sistemas tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos en un modo condensado. Asimismo, cualquier nitrógeno en un 45 heteroalilcíclico puede estar cuaternizado. Los grupos heterociclilo o heteroarilcíclicos pueden estar insustituidos o sustituidos. Los ejemplos de dichos grupos "heterociclilo" o "heteroalliciclilo" incluyen, entre otros, 1,3-dioxin, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiin, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoina, dihidouracil, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, himidazolina, 50 imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, N-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropiran, 4H-piran, tetrahidrotiopiran, tiamorfolina, tiamorfolina sulfóxido, tiamorfolina sulfona y sus análogos benzo-condensados (p. ej., bencimidazolidinona, tetrahidroquinolina y 3,4-metilendioxifenilo).

Tal como se emplea en la presente memoria, "aralquilo" y "aryl(alquilo)" hacen referencia a un grupo arilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquíleno inferior. El grupo alquíleno inferior y el grupo arilo de un aralquilo pueden estar sustituidos o insustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

- 5 Tal como se emplea en la presente memoria, "heteroaralquilo" y "heteroaryl(alquilo)" se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquíleno inferior. El grupo alquíleno inferior y el grupo heteroarilo del heteroaralquilo pueden estar sustituidos o insustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, 2-tienilaquilo, 3-tienialquilo, furialquilo, tienilalquio, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo, imidazolilalquilo y sus análogos benzo-condensados.
- 10 Un "(heteroalíciclo)alquilo" y "(heterociclo)alquilo" se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalíciclico conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquíleno inferior. El grupo alquíleno inferior y el heterociclo de un (heteroalíciclo)alquilo pueden estar sustituidos o insustituidos. Los ejemplos incluyen, entre otros, tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (piperidin-4-il)etilo, (piperidin-4-il)propilo, (tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metilo y (1,3-tiazinan-4-il)metilo.
- 15 Los "grupos alquíleno inferior" son grupos anclaje de cadena lineal -CH<sub>2</sub>-, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares mediante sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen, entre otros, metileno (-CH<sub>2</sub>-), etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-). Un grupo alquíleno inferior puede sustituirse reemplazando uno o más hidrógenos del grupo alquíleno inferior con un sustituyente(s) mencionado en la definición de "sustituido".
- 20 Tal como se emplea en la presente memoria, "alcoxi" se refiere a la fórmula -OR en donde R es un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclo)alquilo definido en la presente invención. Una lista no limitativa de alcoxis consta de metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o insustituido.
- 25 Tal como se emplea en la presente memoria, "acilo" se refiere a un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo conectados, como sustituyentes, mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o insustituido.
- 30 Tal como se emplea en la presente memoria, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo hidroxi. Los grupos hidroxialquilo ilustrativos incluyen, entre otros, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede estar sustituido o insustituido.
- 35 Tal como se emplea en la presente memoria, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno (p. ej., mono-haloalquilo, di-haloalquilo y trihaloalquilo). Dichos grupos incluyen, entre otros, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o insustituido.
- 40 Tal como se emplea en la presente memoria, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno (p. ej., mono-haloalcoxi, di-haloalcoxi y tri-haloalcoxi). Dichos grupos incluyen, entre otros, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o insustituido.
- 45 Tal como se emplea en la presente memoria, "ariltio" se refiere a RS-, en donde R es un arilo, tal como, aunque sin limitarse a ello, fenilo. Un ariltio puede estar sustituido o insustituido.
- Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo "-SR" en donde R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclo)alquilo. Un sulfenilo puede estar sustituido o insustituido.
- 50 Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(=O)-R" en el que R puede ser el mismo que se define con respecto a sulfenilo. Un sulfinilo puede estar sustituido o insustituido.
- Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo "SO<sub>2</sub>R" en el que R puede ser igual que como se define con respecto a sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o insustituido.
- Uh grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "RC(=O)O-" en el que R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclo)alquilo, como se define en la presente invención. Un O-carboxi puede estar sustituido o insustituido.
- Los términos "éster" y "C-carboxi" se refieren a un grupo "-C(=O)OR" en el que R puede ser igual que como se define con respecto a O-carboxi. Un éster y un C-carboxi pueden estar sustituidos o insustituidos.
- Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo "-C(=S)R" en el que R puede ser igual que como se define con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o insustituido.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo " $X_3CSO_2^-$ " en donde cada X es un halógeno.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo " $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ " en donde cada X es un halógeno, y  $R_A$  hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroaliciclico)alquilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo " $-SO_2N(R_AR_B)$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  pueden ser en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroaliciclico)alquilo. Un S-sulfonamido puede estar sustituido o insustituido.

20 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo " $RSO_2N(R_A)-$ " en el que R y  $R_A$  pueden ser en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroaliciclico)alquilo. Un N-sulfonamido puede estar sustituido o insustituido.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=O)N(R_AR_B)$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  pueden ser en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroaliciclico)alquilo. Un O-carbamilo puede estar sustituido o insustituido.

25 Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo " $ROC(=O)N(R_A)-$ " en el que R y  $R_A$  pueden ser en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroaliciclico)alquilo. Un N-carbamilo puede estar sustituido o insustituido.

30 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $-OC(=S)-N(R_AR_B)$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  pueden ser en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroaliciclico)alquilo. Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o insustituido.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $ROC(=S)N(R_A)-$ " en el que R y  $R_A$  pueden ser en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroaliciclico)alquilo. Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o insustituido.

35 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo " $-C(=O)N(R_AR_B)$ " en el que  $R_A$  y  $R_B$  pueden ser en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroaliciclico)alquilo. Un C-amido puede estar sustituido o insustituido.

40 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo " $RC(=O)N(R_A)-$ " en el que R y  $R_A$  pueden ser en forma independiente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroaliciclico)alquilo. Un N-amido puede estar sustituido o insustituido.

La expresión "átomo de halógeno" o el término "halógeno", tal como se emplean en la presente memoria, significan cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, tal como flúor, cloro, bromo y yodo.

45 Si no se especifica el número de sustituyentes (p. ej., haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes halógenos. Como otro ejemplo, "alcoxifenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" puede incluir uno o más de los mismos o diferentes grupos alcoxi que contienen uno, dos o tres átomos.

Tal como se emplean en la presente memoria, las abreviaturas de cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos están, a menos que se indique algo distinto, de conformidad con las abreviaturas de uso común reconocidas, o con la Nomenclatura de IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (ver, Biochem. 11:942-944 (1972)).

- 5 El término "nucleósido" se emplea en la presente memoria en su sentido habitual entendido por el experto en la técnica, y hace referencia a un compuesto por un resto pentosa opcionalmente sustituido o un resto pentosa modificado unido a una base heterocíclica o su tautómero mediante un enlace N-glucosídico, como unido mediante la posición 9 de una base purina o la posición 1 de una base pirimidina. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitarse a ello, un ribonucleósido que comprende un resto ribosa y un desoxirribonucleósido que comprende un resto desoxirribosa. Un resto pentosa modificado es un resto pentosa en el que un átomo de oxígeno ha sido reemplazado con un carbono y/o un carbono ha sido reemplazado con un azufre o un átomo de oxígeno. Un "nucleósido" es un monómero que puede tener una base sustituida y/o un resto azúcar. Asimismo, un nucleósido puede incorporarse a polímeros y oligómeros de ADN y/o ARN más grandes. En algunos casos, el nucleósido puede ser un fármaco análogo de nucleósido.
- 10 15 El término "nucleótido" se emplea en la presente memoria en su sentido habitual entendido por el experto en la materia, y hace referencia a un nucleósido que tiene un éster fosfato unido al resto pentosa, por ejemplo, en la posición 5'.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "base heterocíclica" se refiere a un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede estar unido a un resto pentosa opcionalmente sustituido o a un resto pentosa modificado. En algunas realizaciones, la base heterocíclica se puede seleccionar entre una base de purina opcionalmente sustituida, una base de pirimidina opcionalmente sustituida y una base de triazol opcionalmente sustituida (por ejemplo, 1,2,4-triazol). La expresión "base de purina" se emplea en la presente memoria en su sentido habitual comprendido por el experto en la técnica, e incluye sus tautómeros. De modo similar, la expresión "base de pirimidina" se utiliza en este documento en su sentido habitual entendido por el experto en la técnica, e incluye sus tautómeros. Una lista no limitativa de bases de purina opcionalmente sustituidas incluye purina, adenina, guanina, hipoxantina, xantina, aloxantina, 7-alquilguanina (p. ej., 7-metiloguanina), teobromo, cafeína, ácido úrico e isoguanina. Los ejemplos de bases de pirimidina incluyen, aunque sin limitarse a ello, citosina, timina, uracilo, 5,6-dihidouracilo y 5-alquicitosina (p. ej., 5-metilicitosina). Un ejemplo de una base de triazol opcionalmente sustituida es 1,2,4-triazol-3-carboxamida. Otros ejemplos no limitativos de bases heterocíclicas incluyen diaminopurina, 8-oxo-N<sup>6</sup>-alquiladenina (p. ej., 8-oxo-N<sup>6</sup>-metiladenina), 7-deazaxantina, 7-deazaguanina, 7-deazaadenina, N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-etanocitosin, N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-etano-2,6-diaminopurina, 5-halouracilo (p. ej., 5-fluorouracilo y 5-bromouracilo), pseudoisocitosina, isocitosina, isoguanina, y otras bases heterocíclicas descritas en las patentes de EE. UU. núm. 5.432.272 y 7.125.855, que se incorporan a la presente memoria por referencia con el propósito limitado de describir bases heterocíclicas adicionales. En algunas realizaciones, una base heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con una amina o un grupo(s) protector enol.

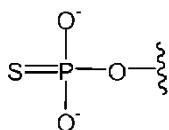
40 La expresión "aminoácido unido a N" se refiere a un aminoácido que está unido al resto indicado mediante un grupo amino monosustituido o amino de cadena principal. Cuando el aminoácido está unido en un aminoácido unido a N, uno de los hidrógenos que es parte del grupo amino de la cadena principal o del amino monosustituido no está presente y el amino ácido está unido mediante el nitrógeno. Los aminoácidos unidos a N pueden estar sustituidos o insustituidos.

45 La expresión "derivado de éster de un aminoácido unido a N" se refiere a un aminoácido en el que un grupo ácido carboxílico de la cadena principal se ha convertido a un grupo éster. En algunas realizaciones, el grupo éster tiene una fórmula seleccionada entre alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. Una lista no limitativa de grupos éster incluye versiones sustituidas e insustituidas de los siguientes: metil-O-C(=O)-, etilo-O-C(=O)-, n-propil-O-C(=O)-, isopropil-O-C(=O)-, n-butil-O-C(=O)-, isobutil-O-C(=O)-, terc-butil-O-C(=O)-, neopentil-O-C(=O)-, ciclopropil-O-C(=O)-, ciclobutil-O-C(=O)-, ciclopentil-O-C(=O)-, ciclohexil-O-C(=O)-, fenil-O-C(=O)-, bencil-O-C(=O)- y naftil-O-C(=O)-. Los derivados de éster de aminoácidos unidos a N pueden estar sustituidos o insustituidos.

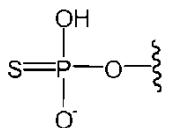
50 La expresión "aminoácido unido a O" se refiere a un aminoácido que está unido al resto indicado mediante el hidroxi del ácido carboxílico de su cadena principal. Cuando el aminoácido está unido en un aminoácido unido a O, el hidrógeno es parte del hidroxi del grupo ácido carboxílico de su cadena principal y el aminoácido está unido a través de oxígeno. Los aminoácidos unidos a O pueden estar sustituidos o insustituidos.

55 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "aminoácido" se refiere a cualquier aminoácido (aminoácidos estándar y no estándar), incluidos, entre otros, α-aminoácidos, β-aminoácidos, γ-aminoácidos y δ-aminoácidos. Los ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, entre otros, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, dehidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etilo-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina.

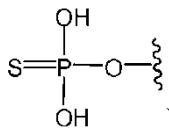
Los términos "fosforotioato" y "fosfotioato" se refieren a un compuesto de la fórmula general



sus formas protonadas (por ejemplo,

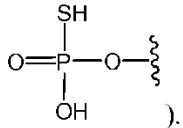


y

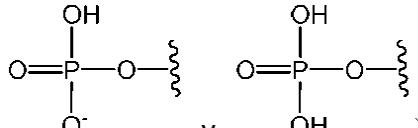


5

y sus tautómeros (tal como



Tal como se emplea en la presente memoria, el término "fosfato" se utiliza en su sentido habitual entendido por los expertos en la técnica, e incluye sus formas protonadas (por ejemplo,



10

Tal como se emplean en la presente memoria, los términos "monofosfato," "difosfato" y "trifosfato" se usan en su sentido habitual como lo entiende el experto en la técnica, e incluyen formas protonadas.

Las expresiones "grupo protector" y "grupos protectores" tal como se emplean en la presente invención se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se añade a una molécula con el fin de prevenir que grupos existentes en la molécula se sometan a reacciones químicas indeseadas. Los ejemplos de restos de grupos protectores se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973, ambos incorporados a la presente memoria por referencia para el propósito limitado de describir grupos protectores adecuados. El resto del grupo protector se puede seleccionar en un modo tal de que sea estable para ciertas condiciones de reacción y fácil de eliminar en una etapa conveniente usando metodología conocida en la técnica. Una lista no limitativa de grupos protectores incluye bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcoxycarbonilos (p. ej., t-butoxicarbonilo (BOC), acetilo o isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcoxycarbonilos (p. ej., benciloxycarbonilo); metiléster sustituido (p. ej., metoximetiléter); etiléter sustituido; un benciléter sustituido; tetrahidropiraniéter; sililos (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetsiloso, tri-*iso*-propilsiloximetilo, [2-(trimetilosilil)etoxi]metilo o t-butildifenilsililo); ésteres (p. ej., benzoato éster); carbonatos (p. ej., metoximetilcarbonato); sulfonatos (p. ej., tosilato o mesilato); cetal acílico (p. ej., dimetilacetal); cetales cíclicos (p. ej., 1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos y aquellos descritos en esta memoria); acetal acíclico; acetal cíclico (p. ej., aquellos descritos en esta memoria); hemiacetal acílico; hemiacetal cíclico; ditiocetales cíclicos (p. ej., 1,3-ditiane o 1,3-ditiolano); ortoésteres (p. ej., aquellos descritos en esta memoria) y grupos triariilmétido (p. ej., tritilo; monometoxitritilo (MMTr); 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr); 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr); y aquellos descritos en este documento).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación importante a un organismo al cual se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición ácida del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener sometiendo a reacción un compuesto con ácidos inorgánicos como ácido hidrohídrico (p. ej., ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas pueden también obtenerse sometiendo a reacción un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos alifáticos o carboxílicos aromáticos o ácidos sulfónicos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. Las sales

farmacéuticas pueden también obtenerse sometiendo a reacción un compuesto con una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino téreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tal como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetilo)metilamina, alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

Los términos y frases que se utilizan en esta solicitud, y sus variaciones, especialmente en las reivindicaciones anexas, a menos que se indique expresamente otra cosa, se deben interpretar como con final abierto en oposición a limitativo. Como ejemplos de lo antedicho, la expresión 'que incluye' se debe leer que significa 'que incluye, sin limitación', 'que incluye pero sin limitarse a' o similar; la expresión 'que comprende', tal como se emplea en la

presente solicitud, es sinónimo de 'que incluye', 'que contiene' o 'que se caracteriza por', y es inclusiva o con final abierto y no excluye elementos adicionales, no mencionados ni etapas de métodos; la expresión 'que tiene' se debe interpretar como 'que tiene por lo menos'; el término 'incluye' se debe interpretar como que 'incluye pero no se limita a'; el término 'ejemplo' se usa para proporcionar casos ilustrativos del punto en cuestión, no como una lista exhaustiva ni limitativa de este; y el uso de términos como 'preferiblemente', 'preferido', 'deseado' o 'deseable' y

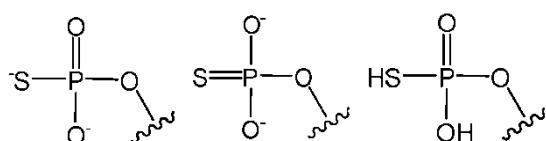
palabras de significado similar no deben entenderse como que implican que ciertas características son críticas, esenciales ni incluso importantes para la estructura o función de la invención, sino que en cambio están destinados solamente a destacar características alternativas o adicionales que pueden o no utilizarse en una realización particular. Además, la expresión "que comprende" se debe interpretar como sinónimo de las frases "que tiene por lo menos" o "que incluye por lo menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye por lo menos las etapas enumeradas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando

se utiliza en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, la expresión "que comprende" significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye por lo menos las características o componentes enumerados, pero además puede incluir características o componentes adicionales. Asimismo, un grupo de artículos unidos con la conjunción 'y' no deben leerse como si requieren que todos y cada uno de esos artículos esté presentes en el grupo, sino que debe leerse como 'y/o' a menos que se indique expresamente lo contrario. De modo similar, no debe interpretarse que un grupo de artículos con la conjunción 'o' no requiere exclusividad mutua entre ese grupo, sino que debe leerse como 'y/o' a menos que se indique expresamente otra cosa.

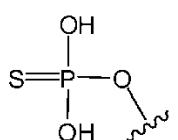
Con respecto al uso de prácticamente cualquier término en plural y/o singular de la presente invención, aquellos con experiencia en la material pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea apropiado para el contexto y/o la aplicación. Las diversas permutaciones singular/plural pueden estar expuestas en forma expresa en la presente invención por cuestiones de claridad. El artículo indefinido "un/una" no excluye una pluralidad. Un procesador sencillo u otra unidad pueden cumplir las funciones de varios de los artículos mencionados en las reivindicaciones. El solo hecho de que ciertas medidas se enumeren en reivindicaciones dependientes mutuamente distintas no indica que una combinación de esas medidas no pueda usarse en forma ventajosa. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitativo del alcance.

Se ha de entender que, en cualquier compuesto descrito en la presente invención que tiene uno o más centros quirales, si una estereoquímica absoluta no se indica expresamente, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o de configuración S o una de sus mezclas. Por lo tanto, los compuestos que se dan a conocer en la presente invención pueden ser una mezcla racémica enantioméricamente pura, enantioméricamente enriquecida, una mezcla diastereoméricamente pura, diastereoméricamente enriquecida o estereoisomérica. Además, se ha de entender que, en cualquier compuesto descrito en la presente invención que tiene uno o más dobles enlaces que generan isómeros geométricos que se pueden definir como E o Z, cada doble enlace puede ser en forma independiente una de sus mezclas de E o Z.

Asimismo, se ha de entender que, en cualquier compuesto descrito, todas las formas tautoméricas también están destinadas a estar incluidas. Por ejemplo, todos los tautómeros de un fosfato y grupos fosforotioato están destinados a incluirse. Los ejemplos de tautómeros de un fosforotioato incluyen lo siguiente:



y



Además, todos los tautómeros de bases heterocíclicas conocidos en la técnica están destinados a incluirse, como los tautómeros de bases de purina y bases de pirimidina naturales y no naturales.

Se ha de entender que si los compuestos descritos en la presente invención tienen valencias no llenas, entonces las valencias deben rellenarse con hidrógenos o sus isótopos, p. ej., hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

Se ha de entender que los compuestos descritos en la presente invención se pueden marcar isotópicamente. La sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, como por ejemplo mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosis.

5 Cada elemento químico representado en la estructura de un compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en la estructura de un compuesto, un átomo de hidrógeno puede describirse explícitamente o entenderse que está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que un átomo de hidrógeno puede estar presente, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluidos, entre otros, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por consiguiente, la referencia en este documento a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto indique claramente algo distinto.

10 Se entiende que los métodos y combinaciones descritos en este documento incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfismos, que incluyen las distintas ordenaciones cristalinas de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorphas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos

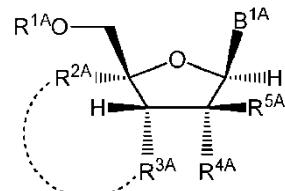
15 descritos en la presente invención existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades o bien estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se pueden formar durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos

20 cuando el disolvente es alcohol. A su vez, los compuestos que se dan a conocer en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, además de solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos provistos en este documento.

Si se expone un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor interviniente entre el límite superior e inferior del intervalo se incluye dentro de las realizaciones.

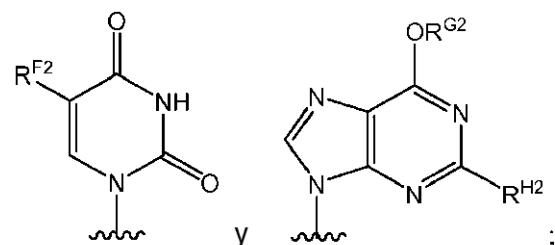
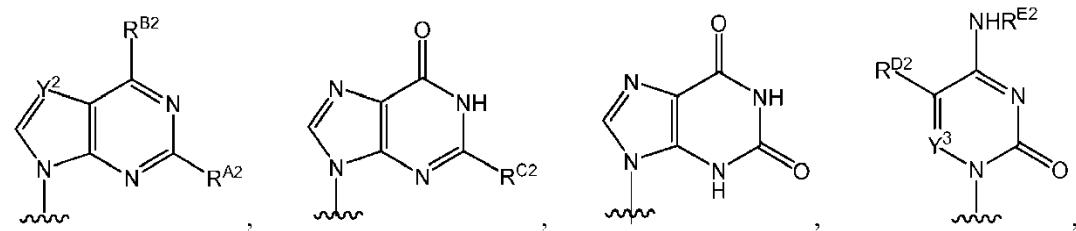
## 25 Compuestos

Algunas realizaciones divulgadas en este documento se refieren a un compuesto seleccionado de la Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



(I)

B<sup>1A</sup> se selecciona del grupo que consiste en:



en donde

$R^{A2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y  $NHR^{J2}$ , en donde  $R^{J2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,  $-C(=O)R^{K2}$  y  $-C(=O)OR^{L2}$ ;

5  $R^{B2}$  es halógeno o  $NHR^{W2}$ , en donde  $R^{W2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido,  $-C(=O)R^{M2}$  y  $-C(=O)OR^{N2}$ ;

10  $R^{C2}$  es hidrógeno o  $NHR^{O2}$ , en donde  $R^{O2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,  $-C(=O)R^{P2}$  y  $-C(=O)OR^{Q2}$ ;

10  $R^{D2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido y un alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido;

15  $R^{E2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido,  $-C(=O)R^{R2}$  y  $-C(=O)OR^{S2}$ ;

15  $R^{F2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido y un alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido;

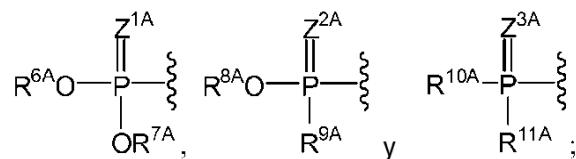
15  $Y^2$  y  $Y^3$  son independientemente N o  $CR^{I2}$ , en donde  $R^{I2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido y un alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido;

20  $R^{G2}$  es un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;

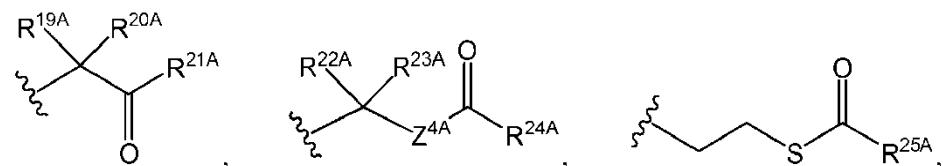
20  $R^{H2}$  es hidrógeno o  $NHR^{T2}$ , en donde  $R^{T2}$  se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno,  $-C(=O)R^{U2}$  y  $-C(=O)OR^{V2}$ ; y

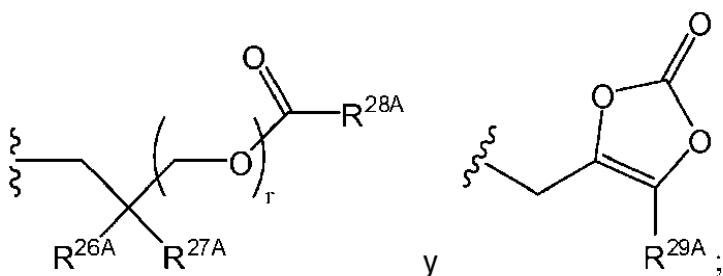
20  $R^{K2}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{M2}$ ,  $R^{N2}$ ,  $R^{P2}$ ,  $R^{Q2}$ ,  $R^{R2}$ ,  $R^{S2}$ ,  $R^{U2}$  y  $R^{V2}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquenilo  $C_{3-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, heteroaliciclico, aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) y heteroalicicil(alquilo  $C_{1-6}$ );

25  $R^{1A}$  se puede seleccionar entre hidrógeno, un acilo opcionalmente sustituido, un aminoácido unido a O sustituido,

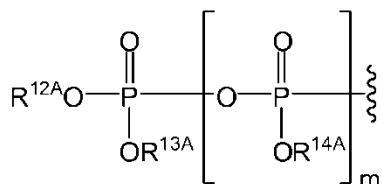


25 la línea discontinua (-----) de Fórmula (I) está ausente;  $R^{2A}$  se puede seleccionar a partir de un alquilo  $C_{1-6}$  insustituido, un halógeno alquilo  $C_{1-6}$  sustituido, un alquilo  $C_{1-6}$  hidroxi sustituido, un alquilo  $C_{1-6}$  alcoxi sustituido, un alquilo  $C_{1-6}$  sulfenilo sustituido; un alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un  $-O$ -alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un  $-O$ -alquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un  $-O$ -alquinilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido y ciano, y  $R^{3A}$  se puede seleccionar entre OH,  $-OC(=O)R^{1A}$  y un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido; un halógeno;  $R^{5A}$  es hidrógeno o halógeno;  $R^{6A}$ ,  $R^{7A}$  y  $R^{8A}$  se pueden seleccionar en forma independiente entre ausente, hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, un  $-(CR^{15A}R^{16A})_p$ -O-alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un  $-(CR^{17A}R^{18A})_q$ -O-alquenilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido,

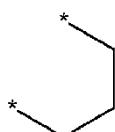




o  $R^{6A}$  puede ser

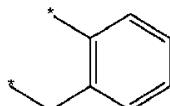


5 y  $R^{7A}$  puede estar ausente o ser hidrógeno; o  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  pueden tomarse juntos para formar un resto seleccionado entre un



opcionalmente sustituido

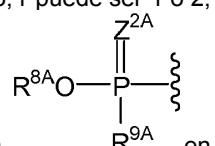
y un



10 opcionalmente sustituido,

en donde los oxígenos conectados a  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$ , el fósforo y el resto forman un sistema de anillos de seis miembros a diez miembros;  $R^{9A}$  se puede seleccionar entre un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, NR<sup>30A</sup>R<sup>31A</sup>, un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácidos unido a N opcionalmente sustituido; R<sup>10A</sup> y R<sup>11A</sup> pueden ser en forma independiente un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácidos unido a N opcionalmente sustituido; R<sup>12A</sup>, R<sup>13A</sup> y R<sup>14A</sup> pueden estar en forma independiente ausentes o ser hidrógeno; cada R<sup>15A</sup>, cada R<sup>16A</sup>, cada R<sup>17A</sup> y cada R<sup>18A</sup> puede ser en forma independiente hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> o alcoxi opcionalmente sustituido; R<sup>19A</sup>, R<sup>20A</sup>, R<sup>22A</sup> y R<sup>23A</sup> pueden seleccionarse en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R<sup>21A</sup> y R<sup>24A</sup>, se pueden seleccionar en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un alquilo -O-C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un -O-arilo opcionalmente sustituido; R<sup>25A</sup> y R<sup>29A</sup> se pueden seleccionar en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R<sup>26A</sup> y R<sup>27A</sup> pueden ser en forma independiente -C≡N o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado entre organilcarbonilo C<sub>2-8</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>2-8</sub> y organilaminocarbonilo C<sub>2-8</sub>; R<sup>28A</sup> se puede seleccionar entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>30A</sup> y R<sup>31A</sup> se pueden seleccionar en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>4A</sup> es un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, m puede ser 0 o 1; p y q se pueden seleccionar en forma independiente entre 1, 2 y 3; r puede ser 1 o 2;

$Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$ ,  $Z^{3A}$  y  $Z^{4A}$  pueden ser en forma independiente O o S; y siempre que cuando R<sup>1A</sup> sea

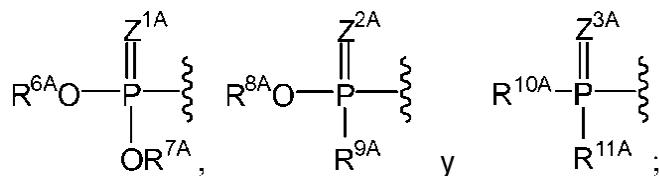


en

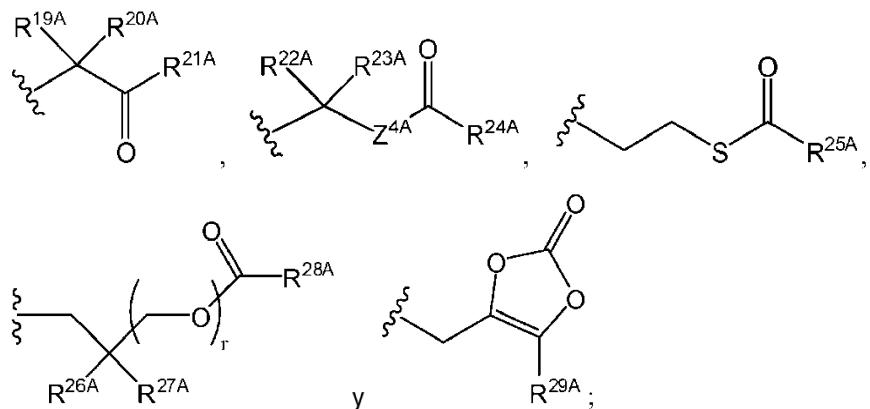
donde  $R^{8A}$  es un alquilo  $C_{1-4}$  insustituido o fenilo opcionalmente sustituido en para con un halógeno o metilo y  $R^{9A}$  es éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster bencílico o éster fenílico de un aminoácido seleccionado entre glicina, alanina, valina, leuceina, fenilalamina, triptófano, metionina y prolina;  $R^{3A}$  es OH;  $R^{4A}$  es fluoro,  $R^{5A}$  es fluoro o hidrógeno; y  $B^{1A}$  es un uracilo insustituido; entonces  $R^{2A}$  no puede ser -OCH<sub>3</sub>;

- 5 siempre que cuando  $R^{1A}$  sea H;  $R^{3A}$  sea OH;  $R^{4A}$  sea fluoro;  $R^{5A}$  sea fluoro; y  $B^{1A}$  sea una citosina insustituida; entonces  $R^{2A}$  no puede ser alenilo; y siempre que cuando  $R^{1A}$  sea H;  $R^{3A}$  sea OH;  $R^{4A}$  sea fluoro;  $R^{5A}$  sea fluoro; y  $B^{1A}$  sea una citosina insustituida; entonces  $R^{2A}$  no puede ser etinilo.

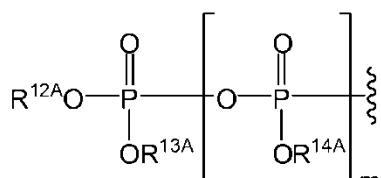
En algunas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en donde:  $B^{1A}$  puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido;  $R^{1A}$  se puede seleccionar entre hidrógeno,



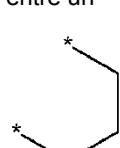
cuando la línea discontinua (----) de la Fórmula (I) es un enlace sencillo,  $R^{2A}$  es CH<sub>2</sub> y  $R^{3A}$  es O (oxígeno); en donde la línea discontinua (----) de la Fórmula (I) se encuentra ausente,  $R^{2A}$  se puede seleccionar a partir de un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un -O-alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un -O-alquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un -O-alquinilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido y ciano, y  $R^{3A}$  es OH;  $R^{4A}$  puede ser un halógeno;  $R^{5A}$  puede ser hidrógeno o halógeno;  $R^{6A}$ ,  $R^{7A}$  y  $R^{8A}$  se pueden seleccionar en forma independiente entre ausente, hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, un  $-(CR^{15A}R^{16A})_p$ -O-alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un  $-(CR^{17A}R^{18A})_q$ -O-alquenilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido,



o  $R^{6A}$  puede ser

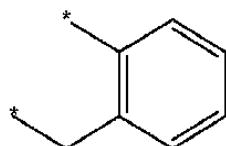


25 y  $R^{7A}$  puede estar ausente o ser hidrógeno; o  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  pueden tomarse juntos para formar un resto seleccionado entre un



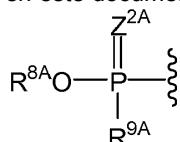
opcionalmente sustituido

y un



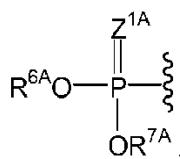
opcionalmente sustituido,

en donde los oxígenos conectados a  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$ , el fósforo y el resto forman un sistema de anillos de seis miembros a diez miembros;  $R^{9A}$  se puede seleccionar entre un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido,  $NR^{30A}R^{31A}$ , un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácidos unido a N opcionalmente sustituido;  $R^{10A}$  y  $R^{11A}$  se pueden seleccionar en forma independiente entre un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácidos unido a N opcionalmente sustituido;  $R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  y  $R^{14A}$  pueden estar en forma independiente ausentes o ser hidrógeno; cada  $R^{15A}$ , cada  $R^{16A}$ , cada  $R^{17A}$  y cada  $R^{18A}$  pueden ser en forma independiente hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido o alcoxi;  $R^{19A}$ ,  $R^{20A}$ ,  $R^{22A}$  y  $R^{23A}$  se pueden seleccionar en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;  $R^{21A}$  y  $R^{24A}$  se pueden seleccionar en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un alquilo -O- $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido y un -O-arilo opcionalmente sustituido;  $R^{25A}$  y  $R^{29A}$  se pueden seleccionar en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;  $R^{26A}$  y  $R^{27A}$  pueden ser en forma independiente -C≡N o un sustituyente opcionalmente seleccionado entre organilcarbonilo  $C_{2-8}$ , alcoxcarbonilo  $C_{2-8}$  y organilaminocarbonilo  $C_{2-8}$ ;  $R^{28A}$  se puede seleccionar entre hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido;  $m$  puede ser 0 o 1;  $p$  y  $q$  se pueden seleccionar en forma independiente entre 1, 2 y 3;  $r$  puede ser 1 o 2;  $Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$ ,  $Z^{3A}$  y  $Z^{4A}$  pueden ser en forma independiente O o S. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) puede tener una estructura mostrada en este documento, siempre que cuando la línea discontinua (-----) de la Fórmula (I) se encuentre ausente;  $R^{1A}$  sea



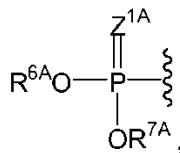
en donde  $R^{8A}$  es un alquilo  $C_{1-4}$  insustituido o fenilo opcionalmente sustituido en para con un halógeno o metilo y  $R^{9A}$  es un éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster bencílico o éster fenílico de un aminoácido seleccionado a partir de glicina, alanina, valina, leucina, fenilalanina, triptófano, metionina y prolina;  $R^{3A}$  es OH;  $R^{4A}$  es fluoro;  $R^{5A}$  es fluoro o hidrógeno; y  $B^{1A}$  es un uracilo insustituido; entonces  $R^{2A}$  no puede ser -OCH<sub>3</sub>; siempre que cuando la línea discontinua (-----) de la Fórmula (I) se encuentre ausente;  $R^{1A}$  sea H;  $R^{3A}$  sea OH;  $R^{4A}$  sea fluoro;  $R^{5A}$  sea fluoro; y  $B^{1A}$  sea una citosina insustituida; entonces  $R^{2A}$  no puede ser alenilo; siempre que cuando la línea discontinua (-----) de Fórmula (I) se encuentre ausente;  $R^{1A}$  sea H;  $R^{3A}$  sea OH;  $R^{4A}$  sea fluoro;  $R^{5A}$  sea hidrógeno; y  $B^{1A}$  sea una timina no sustituida; entonces  $R^{2A}$  no puede ser alquilo  $C_1$  sustituido con un N-amido; y siempre que cuando la línea discontinua (-----) de la Fórmula (I) se encuentre ausente;  $R^{1A}$  sea H;  $R^{3A}$  sea OH;  $R^{4A}$  sea fluoro;  $R^{5A}$  sea fluoro y  $B^{1A}$  sea una citosina no sustituida; entonces  $R^{2A}$  no puede ser etinilo.

En algunas realizaciones,  $R^{1A}$  puede ser



En algunas realizaciones,  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  pueden ser ambos hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  pueden estar ambos ausentes. Incluso en otras realizaciones, por lo menos un  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  puede estar ausente. Incluso en otras realizaciones, por lo menos un  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  puede ser hidrógeno. Los expertos en la técnica entienden que cuando  $R^{6A}$  y/o  $R^{7A}$  están ausentes, el oxígeno(s) asociado tendrá una carga negativa. Por ejemplo, cuando  $R^{6A}$  está ausente, el oxígeno asociado con  $R^{6A}$  tendrá una carga negativa. En algunas realizaciones,  $Z^{1A}$  puede ser O (oxígeno). En otras realizaciones,  $Z^{1A}$  puede ser S (azufre). En algunas realizaciones,  $R^{1A}$  puede ser un monofosfato. En otras realizaciones,  $R^{1A}$  puede ser un monotiofosfato.

En algunas realizaciones, cuando  $R^{1A}$  es



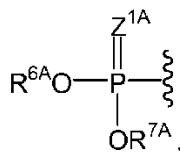
uno de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  puede ser hidrógeno, y el otro de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  se selecciona entre un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  puede ser hidrógeno, y el otro de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  puede ser alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En otras

- 5 realizaciones, tanto  $R^{6A}$  como  $R^{7A}$  se pueden seleccionar en forma independiente entre un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En algunas 10 realizaciones, tanto  $R^{6A}$  como  $R^{7A}$  pueden ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, tanto  $R^{6A}$  como  $R^{7A}$  pueden ser un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  pueden 15 ser en forma independiente una versión opcionalmente sustituida de los siguientes: miristoleílo, miristilo, palmitoleílo, palmitilo, sapienilo, oleílo, elaidilo, vaccenilo, linoleílo,  $\alpha$ -linolenilo, araquidonilo, eicosapentaenilo, erucilo, docosahexaenilo, caprililo, caprilo, laurilo, estearilo, araquidilo, behenilo, lignocerilo y cerotilo.

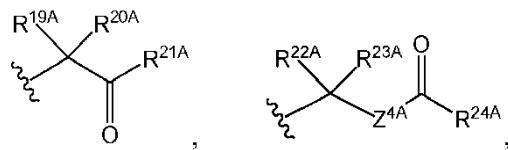
En algunas realizaciones, por lo menos uno de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  puede ser  $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O$ -alquilo C<sub>1-24</sub>. En otras realizaciones,  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  pueden ser ambos  $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O$ -alquilo C<sub>1-24</sub>. En algunas realizaciones, cada  $R^{15A}$  y 20 cada  $R^{16A}$  es hidrógeno. En otras realizaciones, por lo menos uno de  $R^{15A}$  y  $R^{16A}$  es un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, por lo menos uno de  $R^{15A}$  y  $R^{16A}$  es un alcoxi (por ejemplo, benzoxi). En algunas 25 realizaciones, p puede ser 1. En otras realizaciones, p puede ser 2. Incluso en otras realizaciones, p puede ser 3.

En algunas realizaciones, por lo menos uno de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  puede ser  $-(CR^{17A}R^{18A})_q-O$ -alquenilo C<sub>2-24</sub>. En otras realizaciones,  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  pueden ser ambos  $-(CR^{17A}R^{18A})_q-O$ -alquenilo C<sub>2-24</sub>. En algunas realizaciones, cada  $R^{17A}$  y 30 cada  $R^{18A}$  es hidrógeno. En otras realizaciones, por lo menos uno de  $R^{17A}$  y  $R^{18A}$  es un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, q puede ser 1. En otras realizaciones, q puede ser 2. Incluso en otras realizaciones, q puede ser 3. Cuando por lo menos uno de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  es  $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O$ -alquilo C<sub>1-24</sub> o  $-(CR^{17A}R^{18A})_q-O$ -alquenilo C<sub>2-24</sub>, el alquilo C<sub>1-24</sub> se puede seleccionar entre caprililo, caprilo, laurilo, miristilo, palmitilo, estearilo, araquidilo, behenilo, lignocerilo y cerotilo, y el alquenilo C<sub>2-24</sub> se puede seleccionar entre miristoleílo, palmitoleílo, sapienilo, oleílo, elaidilo, vaccenilo, linoleílo,  $\alpha$ -linolenilo, araquidonilo, eicosapentaenilo, erucilo y docosahexaenilo.

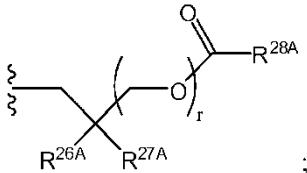
- 30 En algunas realizaciones, cuando  $R^{1A}$  es



por lo menos uno de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  se puede seleccionar entre

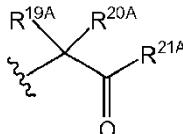


y

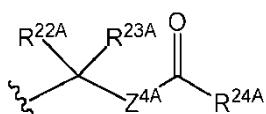


- 35 y el otro de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  se puede seleccionar entre ausente, hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido.

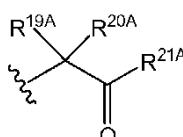
En algunas realizaciones, por lo menos uno de R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> puede ser



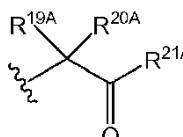
O



- 5 En algunas realizaciones, tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> pueden ser

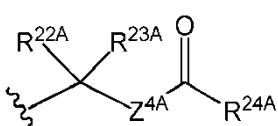


Cuando uno o ambos de R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> son

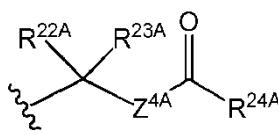


- 10 R<sup>19A</sup> y R<sup>20A</sup> se pueden seleccionar en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; y R<sup>21A</sup> se puede seleccionar entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un -O-arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>19A</sup> y R<sup>20A</sup> pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, por lo menos uno de R<sup>19A</sup> y R<sup>20A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>21A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>21A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Incluso en otras realizaciones, R<sup>21A</sup> puede ser un -O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido o un -O-arilo opcionalmente sustituido.
- 15

En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden ser

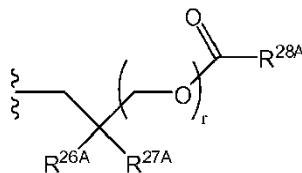


Cuando uno o ambos de R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> son

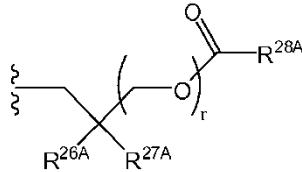


- 20 R<sup>22A</sup> y R<sup>23A</sup> se pueden seleccionar en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R<sup>24A</sup> se puede seleccionar en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un -O-arilo opcionalmente sustituido; y Z<sup>4A</sup> puede ser en forma independiente O (oxígeno) o S (azufre). En algunas realizaciones, R<sup>22A</sup> y R<sup>23A</sup> pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, por lo menos uno de R<sup>22A</sup> y R<sup>23A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>24A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>24A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Incluso en otras realizaciones, R<sup>24A</sup> puede ser un -O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido o un -O-arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z<sup>4A</sup> puede ser O (oxígeno). En otras realizaciones, Z<sup>4A</sup> puede ser S (azufre). En algunas realizaciones, uno o ambos de R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden ser isopropilcarboniloximetilo. En otras realizaciones, uno o ambos de R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden ser pivaloiloximetilo.
- 25
- 30

En algunas realizaciones, tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> pueden ser

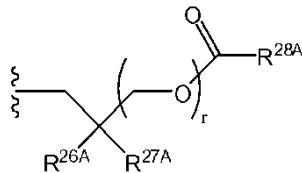


Cuando uno o ambos de R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> son

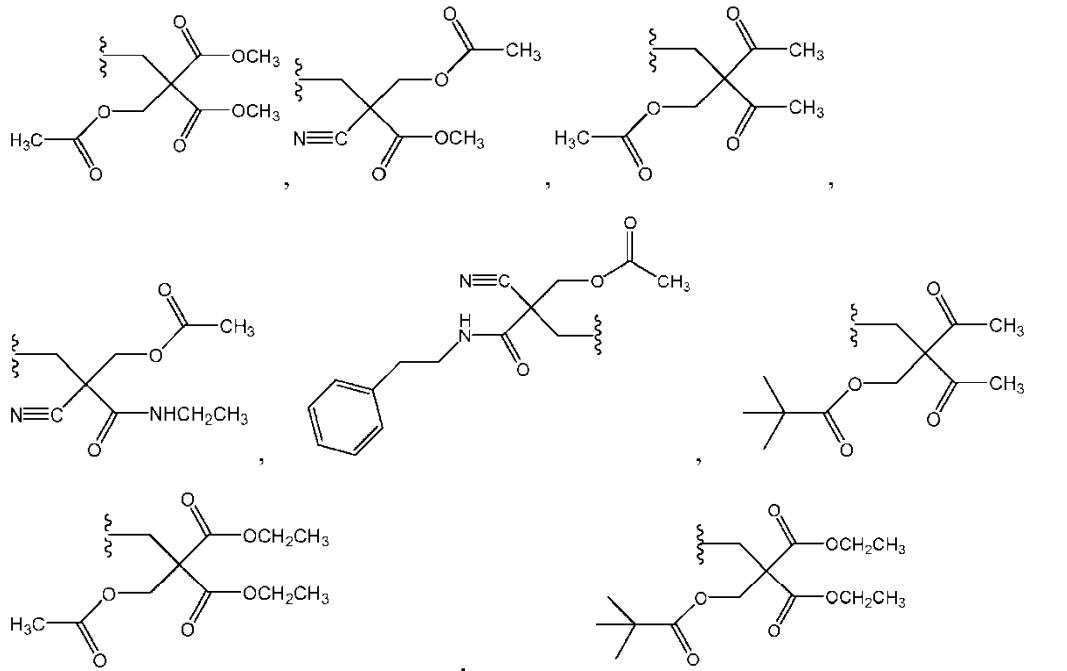


- 5 R<sup>26A</sup> y R<sup>27A</sup> pueden ser en forma independiente -C≡N o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado entre organilcarbonilo C<sub>2-8</sub>, aloxicarbonilo C<sub>2-8</sub> y organilaminocarbonilo C<sub>2-8</sub>; R<sup>28A</sup> se puede seleccionar entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; r puede ser 1 o 2. En algunas realizaciones, R<sup>26A</sup> puede ser -C≡N y R<sup>27A</sup> puede ser un aloxicarbonilo C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, como -C(=O)OCH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sup>26A</sup> puede ser -C≡N y R<sup>27A</sup> puede ser un organilaminocarbonilo C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>fenilo. En algunas realizaciones, R<sup>26A</sup> y R<sup>27A</sup> pueden ser organilcarbonilo C<sub>2-8</sub> opcionalmente sustituido, como -C(=O)CH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, tanto R<sup>26A</sup> como R<sup>27A</sup> pueden ser aloxicarbonilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y -C(=O)OCH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, incluidas aquellas descritas en este párrafo, R<sup>28A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido. En alguna realización, R<sup>28A</sup> puede ser metilo o terc-butilo. En algunas realizaciones, r puede ser 1. En otras realizaciones, r puede ser 2.

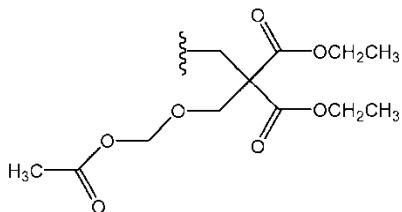
Los ejemplos de



incluyen, aunque sin limitarse a ello, los siguientes:

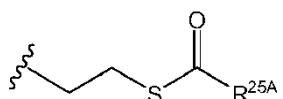


y

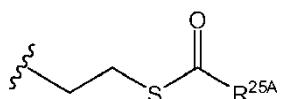


En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden ser ambos un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por lo menos uno de R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> pueden ser un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, el arilo sustituido puede estar sustituido con 1, 2, 3 o más de 3 sustituyentes. Cuando están presentes más de dos sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. En algunas realizaciones, cuando por lo menos uno de R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> es un fenilo sustituido, el fenilo sustituido puede ser un fenilo para-, orto- o meta-sustituido.

- 5 En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden ser ambos un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, por lo menos uno de R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> puede ser un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden ser bencilo opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, el grupo bencilo sustituido puede estar sustituido con 1, 2, 3 o más de 3 sustituyentes. Cuando están presentes más de dos sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. En algunas realizaciones, el grupo arilo del aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) puede ser un fenilo para-, orto- o meta-sustituido.
- 10 En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden ser ambos
- 15 En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden ser ambos

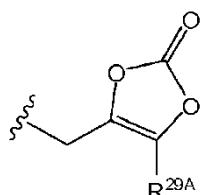


En algunas realizaciones, por lo menos uno de R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> puede ser

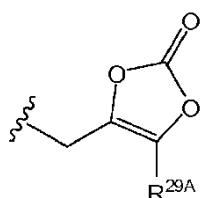


- 20 En algunas realizaciones, R<sup>25A</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>25A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>25A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>25A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena ramificada y lineal), y hexilo (de cadena ramificada y lineal).

En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden ser ambos

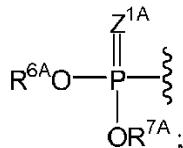


- 25 En algunas realizaciones, por lo menos uno de R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> puede ser

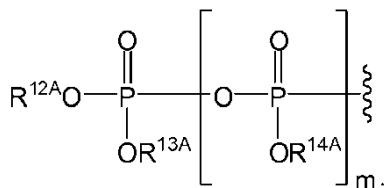


- 30 En algunas realizaciones, R<sup>29A</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>29A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>29A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-4</sub>, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo y t-butilo. Incluso en otras realizaciones, R<sup>29A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido, como un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones,  $R^{1A}$  puede ser

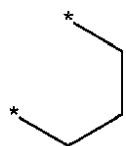


$R^{6A}$  puede ser



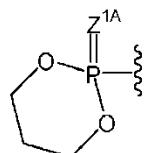
- 5     $R^{7A}$  puede estar ausente o ser hidrógeno;  $R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  y  $R^{14A}$  pueden estar ser en forma independiente ausentes o ser hidrógeno; y  $m$  puede ser 0 o 1. En algunas realizaciones,  $m$  puede ser 0, y  $R^{7A}$ ,  $R^{12A}$  y  $R^{13A}$  pueden estar en forma independiente ausentes o ser hidrógeno. En otras realizaciones,  $m$  puede ser 1, y  $R^{7A}$ ,  $R^{12A}$ ,  $R^{13A}$  y  $R^{14A}$  pueden estar en forma independiente ausentes o ser hidrógeno. Los expertos en la técnica entienden que cuando  $m$  es 0,  $R^{6A}$  puede ser difosfato, cuando  $Z^{1A}$  es oxígeno, o un alfa-tiodifosfato, cuando  $Z^{1A}$  es azufre. Asimismo, los expertos en la técnica entienden que cuando  $m$  es 1,  $R^{6A}$  puede ser trifosfato, cuando  $Z^{1A}$  es oxígeno, o un alfa-tiotrifosfato, cuando  $Z^{1A}$  es azufre.
- 10

En algunas realizaciones,  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  se pueden tomar juntos para formar un

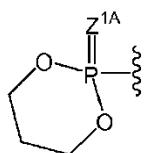


opcionalmente sustituido.

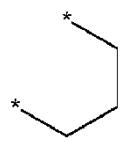
- 15    Por ejemplo,  $R^{1A}$  puede estar opcionalmente sustituido



Cuando está sustituido, el anillo puede estar sustituido 1, 2, 3 o más veces. Cuando está sustituido con múltiples sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. En algunas realizaciones, cuando  $R^{1A}$  es

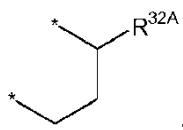


- 20    el anillo puede estar sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido y/o un heteroarilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo de un heteroarilo adecuado es piridinilo. En algunas realizaciones,  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  pueden tomarse juntos para formar un



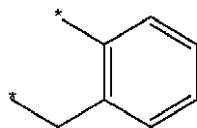
opcionalmente sustituido

- 25    tal como



en donde R<sup>32A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclico opcionalmente sustituido.

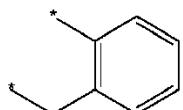
En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden tomarse juntos para formar un



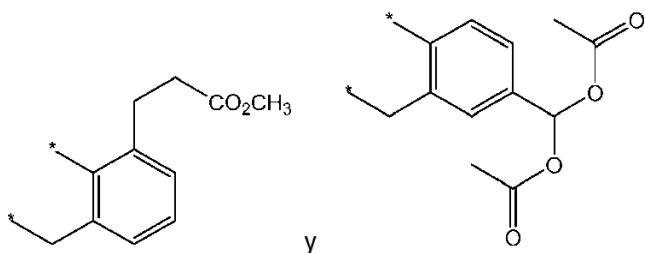
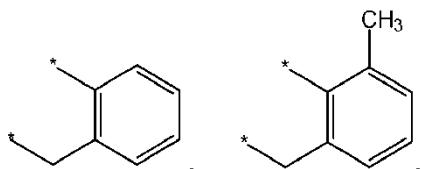
5

opcionalmente sustituido,

en donde los oxígenos conectados a R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup>, el fósforo y el resto forman un sistema de anillos de seis miembros a diez miembros. Los ejemplos de un



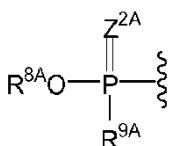
10 opcionalmente sustituido incluyen



En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden ser iguales. En algunas realizaciones, R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> pueden ser diferentes.

15 En algunas realizaciones, Z<sup>1A</sup> puede ser oxígeno. En otras realizaciones, Z<sup>1A</sup> puede ser azufre.

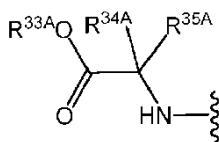
En algunas realizaciones, R<sup>1A</sup> puede ser



20 En algunas realizaciones, R<sup>8A</sup> se puede seleccionar entre ausente, hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; y R<sup>9A</sup> se puede seleccionar en forma independiente entre un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones,  $R^{8A}$  puede ser hidrógeno, y  $R^{9A}$  puede ser alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos  $C_{1-6}$  adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena ramificada y lineal), y hexilo (de cadena ramificada y lineal). En otras realizaciones,  $R^{8A}$  puede ser hidrógeno, y  $R^{9A}$  puede ser  $NR^{30A}R^{31A}$ , en donde  $R^{30}$  y  $R^{31}$  se pueden seleccionar en forma independiente entre hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido.

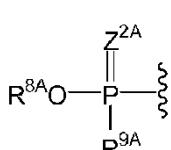
En algunas realizaciones,  $R^{8A}$  puede estar ausente o ser hidrógeno; y  $R^{9A}$  puede ser un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácidos unidos a N opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^{8A}$  puede ser un arilo opcionalmente sustituido; y  $R^{9A}$  puede ser un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácidos unidos a N opcionalmente sustituido. Incluso en otras realizaciones,  $R^{8A}$  puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido, y  $R^{9A}$  puede ser un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácidos unidos a N opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{9A}$  se puede seleccionar entre alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y sus derivados de éster. Los ejemplos de derivados de éster de aminoácidos unidos a N opcionalmente sustituidos incluyen versiones opcionalmente sustituidas de los siguientes: alanina isopropil éster, alanina ciclohexil éster, alanina neopentil éster, valina isopropil éster y leucina isopropil éster. En algunas realizaciones,  $R^{9A}$  puede tener la estructura



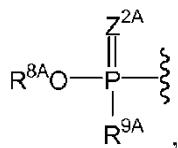
en donde  $R^{33A}$  se puede seleccionar entre hidrógeno, un alquilo  $C_{1-6}$ -opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido;  $R^{34A}$  se puede seleccionar entre hidrógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un haloalquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo  $C_6$  opcionalmente sustituido, un arilo  $C_{10}$  opcionalmente sustituido y un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido; y  $R^{35A}$  puede ser hidrógeno o un alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido; o  $R^{34A}$  y  $R^{35A}$  pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido.

Cuando  $R^{34A}$  está sustituido,  $R^{34A}$  puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre N-amido, mercapto, alquilio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas realizaciones,  $R^{34A}$  puede ser alquilo  $C_{1-6}$  insustituido, como aquellos descritos en la presente invención. En algunas realizaciones,  $R^{34A}$  puede ser hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^{34A}$  puede ser metilo. En algunas realizaciones,  $R^{33A}$  puede ser un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena ramificada y lineal), y hexilo (de cadena ramificada y lineal). En algunas realizaciones,  $R^{33A}$  puede ser metilo o isopropilo. En algunas realizaciones,  $R^{33A}$  puede ser etilo o neopentilo. En otras realizaciones,  $R^{33A}$  puede ser cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización,  $R^{33A}$  puede ser ciclohexilo opcionalmente sustituido. Incluso en otras realizaciones,  $R^{33A}$  puede ser un arilo opcionalmente sustituido, como fenilo y naftilo. Incluso en otras realizaciones,  $R^{33A}$  puede ser un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{33A}$  puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{33A}$  puede ser un haloalquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, por ejemplo,  $CF_3$ . En algunas realizaciones,  $R^{35A}$  puede ser hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^{35A}$  puede ser un alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una realización,  $R^{35A}$  puede ser metilo. En algunas realizaciones,  $R^{34A}$  y  $R^{35A}$  pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionan para  $R^{34A}$  y  $R^{35A}$ , el carbono al que están unidos  $R^{34A}$  y  $R^{35A}$  puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que están unidos  $R^{34A}$  y  $R^{35A}$  puede ser un centro (R)-quiral. En otras realizaciones, el carbono al que están unidos  $R^{34A}$  y  $R^{35A}$  puede ser un centro (S)-quiral.

En algunas realizaciones, cuando  $R^{1A}$  es

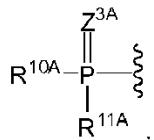


$Z^{2A}$  puede ser O (oxígeno). En otras realizaciones, cuando  $R^{1A}$  es

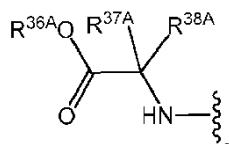


Z<sup>2A</sup> puede ser S (azufre).

En algunas realizaciones, R<sup>1A</sup> puede ser



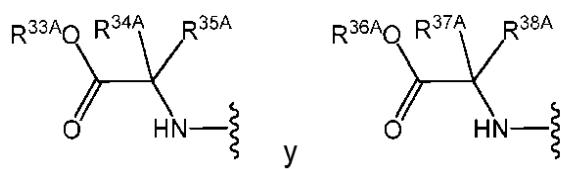
- 5 En algunas realizaciones, R<sup>10A</sup> y R<sup>11A</sup> pueden ser ambos un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácidos unidos a N opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>10A</sup> y R<sup>11A</sup> pueden seleccionarse en forma independiente entre alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y sus derivados de éster. En algunas realizaciones, R<sup>10A</sup> y R<sup>11A</sup> pueden ser una versión opcionalmente sustituida de los siguientes: alanina isopropil éster, alanina ciclohexil éster, alanina neopentil éster, valina isopropil éster y leucina isopropil éster. En algunas realizaciones, R<sup>10A</sup> y R<sup>11A</sup> pueden tener independientemente la estructura
- 10



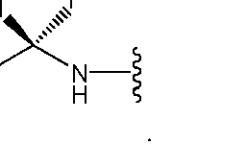
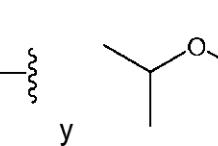
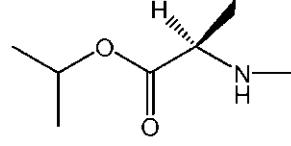
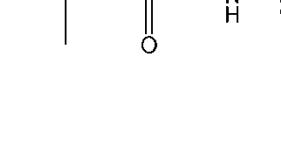
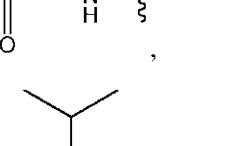
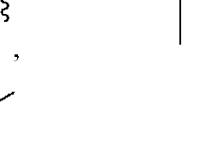
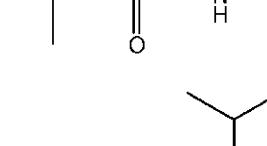
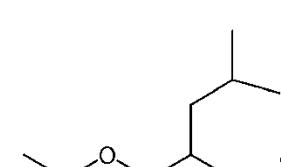
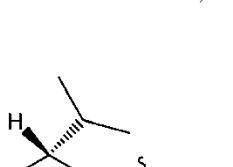
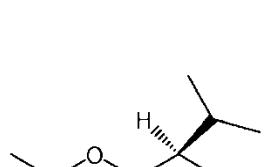
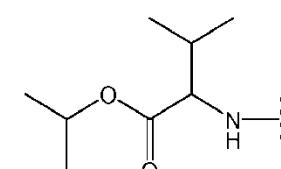
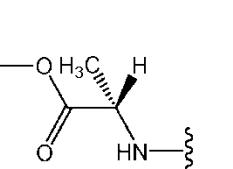
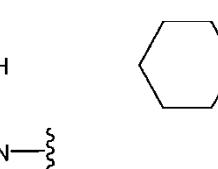
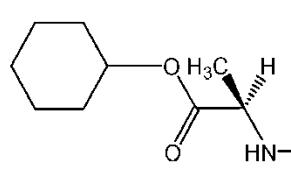
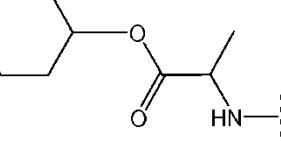
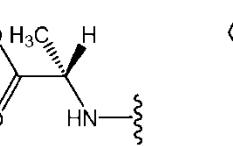
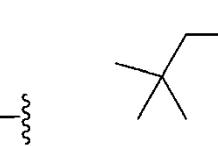
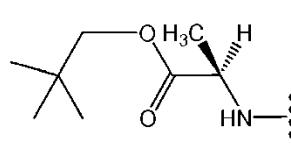
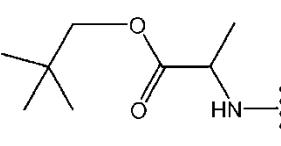
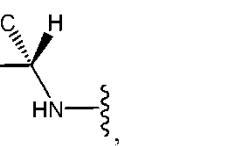
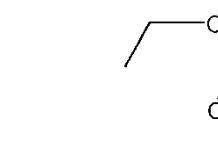
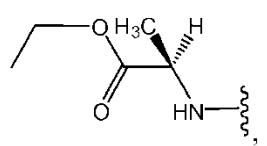
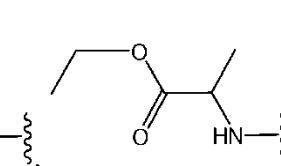
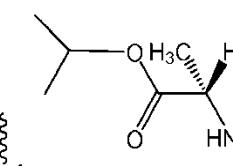
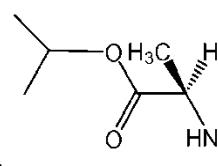
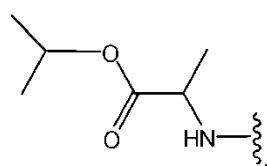
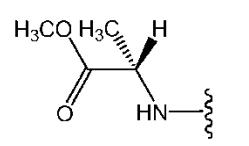
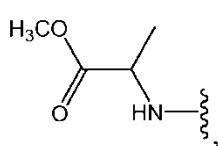
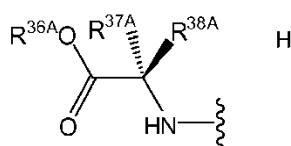
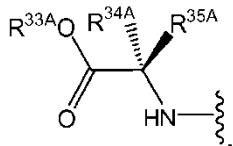
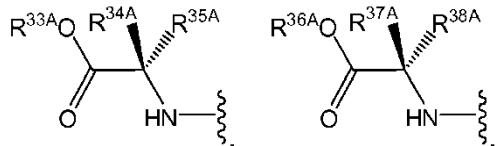
- 15 en donde R<sup>36A</sup> se puede seleccionar entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R<sup>37A</sup> se puede seleccionar entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; y R<sup>38A</sup> puede ser hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>37A</sup> y R<sup>38A</sup> pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido.
- 20

- Cuando R<sup>37A</sup> está sustituido, R<sup>37A</sup> puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas realizaciones, R<sup>37A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido, como aquellos descritos en la presente invención. En algunas realizaciones, R<sup>37A</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>37A</sup> puede ser metilo. En algunas realizaciones, R<sup>36A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena ramificada y lineal) y hexilo (de cadena ramificada y lineal). En algunas realizaciones, R<sup>36A</sup> puede ser metilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R<sup>36A</sup> puede ser etilo o neopentilo. En otras realizaciones, R<sup>36A</sup> puede ser cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, R<sup>36A</sup> puede ser ciclohexilo opcionalmente sustituido. Incluso en otras realizaciones, R<sup>36A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido, como fenilo y naftilo. Incluso en otras realizaciones, R<sup>36A</sup> puede ser un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>36A</sup> puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>36A</sup> puede ser un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>38A</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>38A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una realización, R<sup>38A</sup> puede ser metilo. En algunas realizaciones, R<sup>37A</sup> y R<sup>38A</sup> se pueden tomar juntos para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido incluyen variantes sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R<sup>37A</sup> y R<sup>38A</sup>, el carbono al que están unidos R<sup>37A</sup> y R<sup>38A</sup> puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que están unidos R<sup>37A</sup> y R<sup>38A</sup> puede ser un centro (R)-quiral. En otras realizaciones, el carbono al que están unidos R<sup>37A</sup> y R<sup>38A</sup> puede ser un centro a (S)-quiral.
- 35
- 40

Los ejemplos de grupos adecuados



incluyen los siguientes:



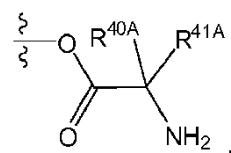
y

En algunas realizaciones,  $R^{10A}$  y  $R^{11A}$  pueden ser los mismos. En algunas realizaciones,  $R^{10A}$  y  $R^{11A}$  pueden ser diferentes.

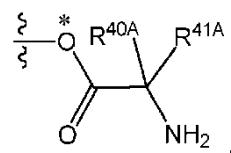
En algunas realizaciones,  $Z^{3A}$  puede ser O (oxígeno). En otras realizaciones,  $Z^{3A}$  puede ser S (azufre).

5 En algunas realizaciones,  $R^{1A}$  puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones,  $R^{1A}$  puede ser un acilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^{1A}$  puede ser  $-C(=O)R^{39A}$ , en donde  $R^{39A}$  se puede seleccionar entre un alquilo  $C_{1-12}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-12}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-12}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo  $C_{5-8}$  opcionalmente sustituido, un arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclico opcionalmente sustituido, un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido y un heterocicil(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{39A}$  puede ser un alquilo  $C_{1-12}$  sustituido. En otras realizaciones,  $R^{39A}$  puede ser un alquilo  $C_{1-12}$  insustituido.

10 Incluso en otras realizaciones,  $R^{1A}$  puede ser un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido. Los ejemplos de aminoácidos unidos a O adecuados incluyen alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, proлина, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, dehidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etilo-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. En algunas realizaciones, el aminoácido unido a O puede tener la estructura



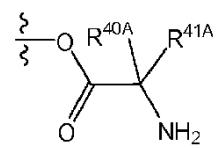
15 20 en donde  $R^{40A}$  se puede seleccionar entre hidrógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un haloalquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo  $C_6$  opcionalmente sustituido, un arilo  $C_{10}$  opcionalmente sustituido y un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido; y  $R^{41A}$  puede ser hidrógeno o un alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido; o  $R^{40A}$  y  $R^{41A}$  pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido. Los expertos en la técnica entienden que cuando  $R^{1A}$  es un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido, el oxígeno de  $R^{1A}O-$  de Fórmula (I) es parte del aminoácido unido a O opcionalmente sustituido. Por ejemplo, cuando  $R^{1A}$  es



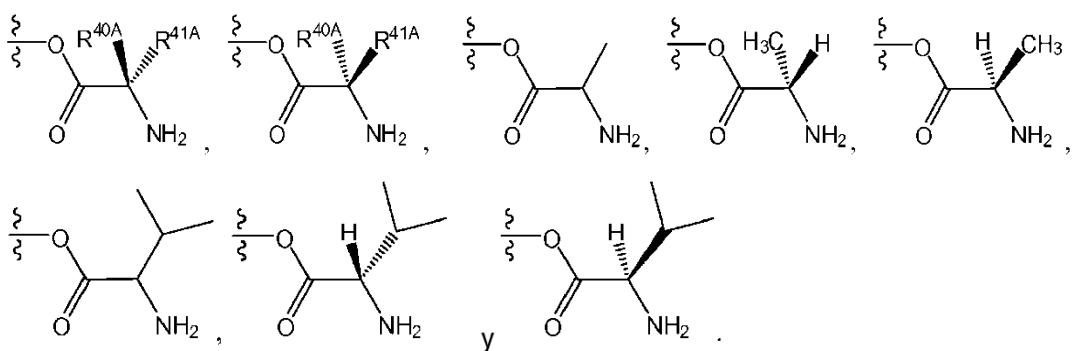
el oxígeno indicado con "\*" es el oxígeno de  $R^{1A}O-$  de Fórmula (I).

25 Cuando  $R^{40A}$  está sustituido,  $R^{40A}$  puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre N-amido, mercapto, alquilitio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas realizaciones,  $R^{40A}$  puede ser un alquilo  $C_{1-6}$  insustituido, como aquellos descritos en la presente invención. En algunas realizaciones,  $R^{40A}$  puede ser hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^{40A}$  puede ser metilo. En algunas realizaciones,  $R^{41A}$  puede ser hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^{41A}$  puede ser un alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una realización,  $R^{41A}$  puede ser metilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para  $R^{40A}$  y  $R^{41A}$ , el carbono al que están unidos  $R^{40A}$  y  $R^{41A}$  puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que están unidos  $R^{40A}$  y  $R^{41A}$  puede ser un centro (R)-quiral. En otras realizaciones, el carbono al que están unidos  $R^{40A}$  y  $R^{41A}$  puede ser un centro (S)-quiral.

30 Los ejemplos de



35 40 adecuados incluyen los siguientes:

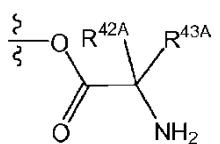


En algunas realizaciones, la línea discontinua (-----) puede ser un enlace sencillo, R2A puede ser CH2 y R3A puede ser O (oxígeno). Cuando la línea discontinua (-----) es un enlace sencillo, R2A es CH2 y R3A es O (oxígeno), se

5 forma un anillo de 4 miembros que incluye el carbono 4' y el carbono 3' del anillo de pentosa. En otras realizaciones, la línea discontinua (-----) se puede encontrar ausente, R2A se puede seleccionar a partir de un alquilo C1-6 opcionalmente sustituido, un alquenilo C2-6 opcionalmente sustituido, un alquinilo C2-6 opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C1-6 opcionalmente sustituido, un -O-alquenilo C3-6 opcionalmente sustituido, un -O-Alquinilo C3-6 opcionalmente sustituido y ciano, y R3A se puede seleccionar a partir de OH, -OC(=O)R''A y un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido.

10 Se pueden unir varios grupos a la posición 4' del anillo pentosa. En algunas realizaciones, R2A puede ser un alquilo C1-6 opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C<sub>1-6</sub> adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena ramificada y lineal), y hexilo (de cadena ramificada y lineal). En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. Por ejemplo, R<sup>2A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidróxido, un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi o un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con sulfenilo (por ejemplo, -alquil C<sub>1-6</sub>-S-alquilo C<sub>1-6</sub>). En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un haloalquilo C<sub>1-6</sub>. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un alquenilo C<sub>2-6</sub> sustituido. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un alquenilo C<sub>2-6</sub> insustituido. Por ejemplo, R<sup>2A</sup> puede ser etenilo, propenilo o alenilo. En otras realizaciones más, R<sup>2A</sup> puede ser un alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un alquinilo C<sub>2-6</sub> insustituido. Los alquinilos C<sub>2-6</sub> adecuados incluyen etinilo y propinilo. En aún otras realizaciones más, R<sup>2A</sup> puede ser un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> insustituido. Una lista no limitante de cicloalquilos C<sub>3-6</sub> incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un -O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un -O-alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un -O-alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido. Algunos ejemplos de grupos O-alquilo C<sub>1-6</sub> adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, pentoxy (de cadena lineal y ramificada) y hexoxi (de cadena lineal y ramificada). En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un -O-alquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un -O-alquenilo C<sub>3-6</sub> sustituido. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un -O-alquenilo C<sub>3-6</sub> insustituido. En otras realizaciones más, R<sup>2A</sup> puede ser un -O-Alquinilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un -O-Alquinilo C<sub>3-6</sub> sustituido. En otras realizaciones, R<sup>2A</sup> puede ser un -O-Alquinilo C<sub>3-6</sub> insustituido. En otras realizaciones más, R<sup>2A</sup> puede ser ciano.

25 Los grupos unidos a la posición 3' del anillo pentosa pueden variar. En algunas realizaciones, que incluyen las del párrafo que comienza "se pueden unir varios grupos a la posición 4' del anillo de pentosa", R<sup>3A</sup> puede ser OH. En otras realizaciones, que incluyen las del párrafo que comienza "se pueden unir varios grupos a la posición 4' del anillo de pentosa", R<sup>3A</sup> puede ser un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido. Los ejemplos de aminoácidos unidos a O adecuados incluyen alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello: ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, dehidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etyl-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. En algunas realizaciones, el aminoácido unido a O puede tener la estructura

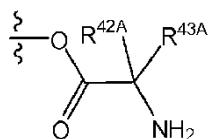


30 en donde R<sup>42A</sup> se puede seleccionar entre hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; y R<sup>43A</sup> puede ser hidrógeno o un alquilo

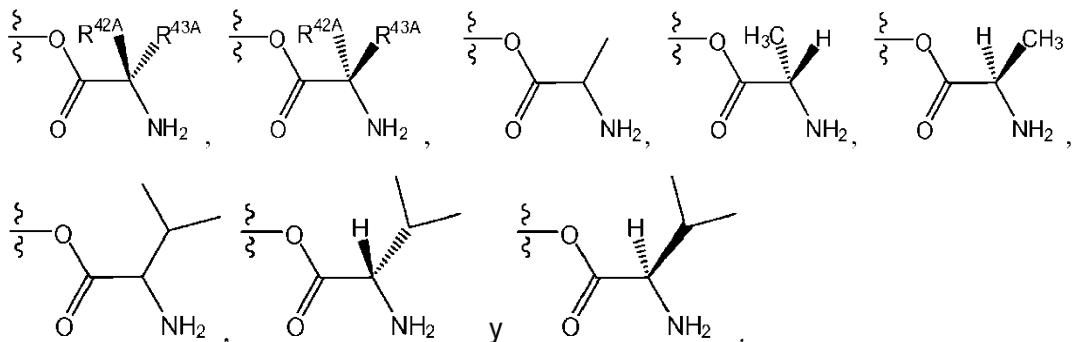
$C_{1-4}$  opcionalmente sustituido; o  $R^{42A}$  y  $R^{43A}$  se pueden tomar juntos para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido.

5 Cuando  $R^{42A}$  está sustituido,  $R^{42A}$  puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas realizaciones,  $R^{42A}$  puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido, como aquellos descritos en la presente invención. En algunas realizaciones,  $R^{42A}$  puede ser hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^{42A}$  puede ser metilo. En algunas realizaciones,  $R^{43A}$  puede ser hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^{43A}$  puede ser un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una realización,  $R^{43A}$  puede ser metilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para  $R^{42A}$  y  $R^{43A}$ , el carbono al que están unidos  $R^{42A}$  y  $R^{43A}$  puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que están unidos  $R^{42A}$  y  $R^{43A}$  puede ser un centro (R)-quiral. En otras realizaciones, el carbono al que están unidos  $R^{42A}$  y  $R^{43A}$  puede ser un centro (S)-quiral.

## Los ejemplos de



15 adecuados incluyen los siguientes:



20 En aún otras realizaciones, que incluyen las del párrafo que comienza "se pueden unir varios grupos a la posición 4' del anillo de pentosa", R<sup>3A</sup> puede ser -OC(=O)R<sup>A</sup>, en donde R<sup>A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-8</sub> insustituido. En otras realizaciones más, que incluyen las del párrafo que comienza "se pueden unir varios grupos a la posición 4' del anillo de pentosa", R<sup>3A</sup> puede ser un -O-acilo opcionalmente sustituido. En aún otras realizaciones más, que incluyen las del párrafo que comienza "se pueden unir varios grupos a la posición 4' del anillo de pentosa", R<sup>3A</sup> puede ser un -OC(=O)R<sup>44A</sup>, en donde R<sup>44A</sup> se puede seleccionar entre un alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C<sub>5-8</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclico opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroaryl(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un heterociclicl(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>44A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido. En otras realizaciones, R<sup>44A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-12</sub> insustituido.

25

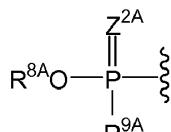
30

Pueden estar presentes diversos sustituyentes en la posición 2' del anillo pentosa. En algunas realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser halógeno, por ejemplo, fluoro. En algunas realizaciones,  $R^{4A}$  puede ser halógeno, como fluoro. En algunas realizaciones,  $R^{5A}$  puede ser hidrógeno y  $R^{4A}$  puede ser halógeno. En otras realizaciones,  $R^{4A}$  y  $R^{5A}$  pueden ser ambos halógeno.

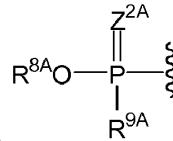
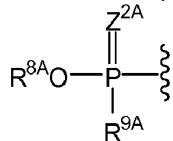
35 En algunas realizaciones, ---- puede ser un enlace sencillo, R<sup>4A</sup> puede ser fluoro, R<sup>5A</sup> puede ser hidrógeno y R<sup>2A</sup> puede ser un haloalquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones, ---- puede ser un enlace sencillo, R<sup>4A</sup> puede ser fluoro, R<sup>5A</sup> puede ser hidrógeno, R<sup>2A</sup> puede ser un haloalquilo C<sub>1-6</sub> y B<sup>1A</sup> puede ser citosina.

En algunas realizaciones,  $R^{2A}$  no puede ser metoxi. En algunas realizaciones,  $R^{2A}$  no puede ser metoxi cuando  $B^{1A}$  es uracilo sustituido o insustituido.

40 En algunas realizaciones,  $B^{1A}$  es citosina sustituida o insustituida. En otras realizaciones,  $B^{1A}$  es timina sustituida o insustituida. Incluso en otras realizaciones,  $B^{1A}$  no puede ser un uracilo insustituido. En algunas realizaciones,  $R^{2A}$



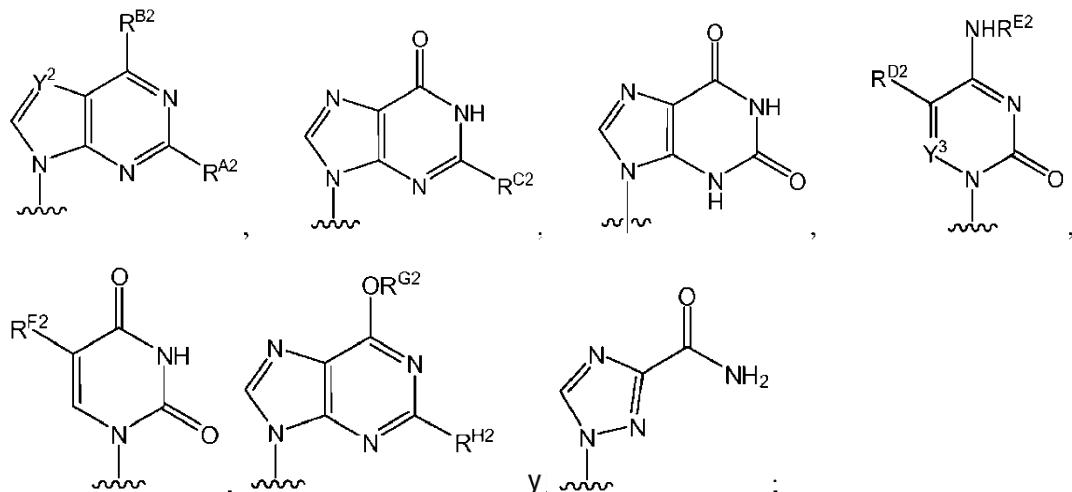
no puede ser metoxi cuando  $Z^{1\text{A}}$  es , en donde  $R^{8\text{A}}$  es un alquilo  $C_{1-6}$  insustituido o un fenilo sustituido en para; y  $R^{9\text{A}}$  es un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o un derivado éster de aminoácido unido a N opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{2\text{A}}$  no puede ser metoxi cuando  $Z^{1\text{A}}$  es



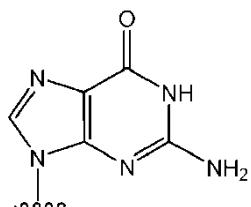
. En algunas realizaciones,  $R^{2\text{A}}$  no puede ser un alcoxi (por ejemplo, cuando  $Z^{1\text{A}}$  es ).

- 5 En algunas realizaciones,  $B^{1\text{A}}$  no puede ser citosina cuando  $R^{2\text{A}}$  es un alquenilo insustituido o un alquinilo insustituido. En algunas realizaciones,  $B^{1\text{A}}$  no puede ser timina cuando  $R^{2\text{A}}$  es un alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{2\text{A}}$  no puede ser un alcoxi insustituido (tal como metoxi), un alquenilo opcionalmente sustituido (tal como alenilo), un alquinilo insustituido sustituido (tal como etinilo) o un alquilo  $C_1$  sustituido con un substituyente no halógeno. En algunas realizaciones,  $R^{2\text{A}}$  no puede ser un alcoxi insustituido (tal como metoxi), un alquenilo opcionalmente sustituido (tal como alenilo), un alquinilo opcionalmente sustituido sustituido (tal como etinilo) o un alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con un substituyente que no es halógeno. En algunas realizaciones  $R^{1\text{A}}$  no puede ser H. En algunas realizaciones  $R^{1\text{A}}$  no puede ser H cuando  $B^{1\text{A}}$  es una citosina opcionalmente sustituida o una timina opcionalmente sustituida.

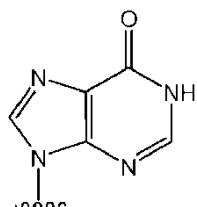
- 15 Se pueden unir varias bases heterocíclicas opcionalmente sustituidas al anillo pentosa. En algunas realizaciones, uno o más de los grupos amina se pueden proteger con un grupo protector adecuado. Por ejemplo, un grupo amino se puede proteger transformando el grupo amina y/o amino en una amida o un carbamato. En algunas realizaciones, una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con uno o más grupos amino protegidos puede tener una de las siguientes estructuras:



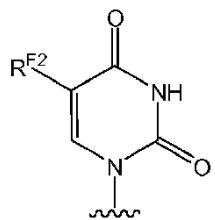
En algunas realizaciones, B<sup>1A</sup> puede ser



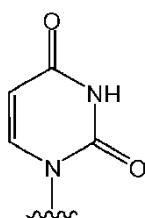
En otras realizaciones, B<sup>1A</sup> puede ser



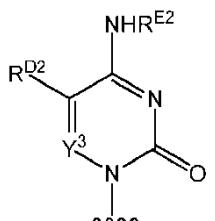
5 Incluso en otras realizaciones, B<sup>1A</sup> puede ser



tal como

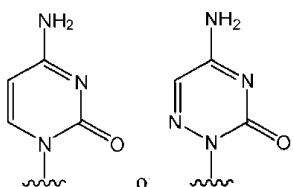


Incluso en otras realizaciones, B<sup>1A</sup> puede ser

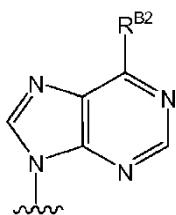


10

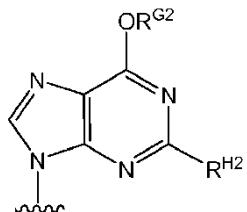
por ejemplo,



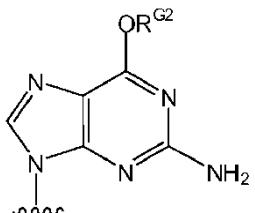
En algunas realizaciones, R<sup>D2</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, B<sup>1A</sup> puede ser



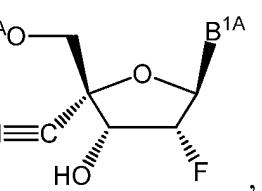
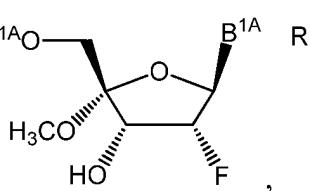
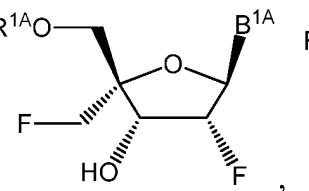
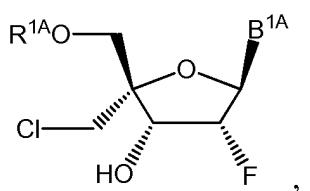
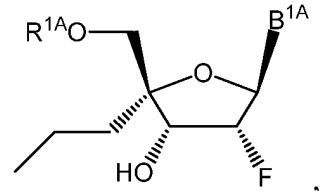
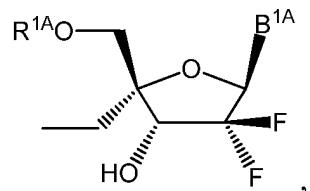
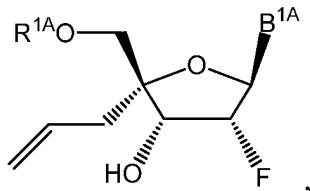
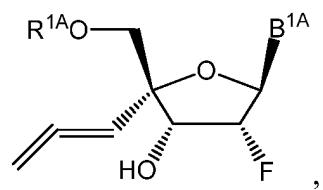
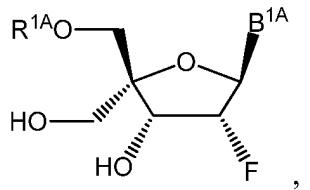
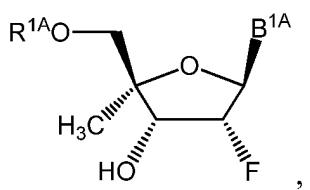
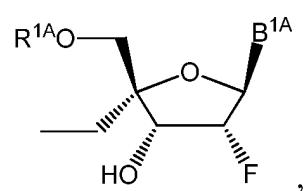
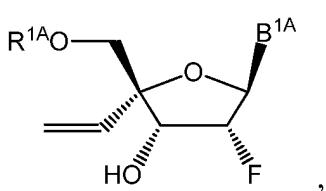
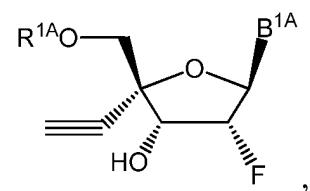
En algunas realizaciones,  $R^{B2}$  puede ser  $NH_2$ . En otras realizaciones,  $R^{B2}$  puede ser  $NHR^{W2}$ , en donde  $R^{W2}$  puede ser  $-C(=O)R^{M2}$  o  $-C(=O)OR^{N2}$ . Incluso en otras realizaciones,  $B^{1A}$  puede ser

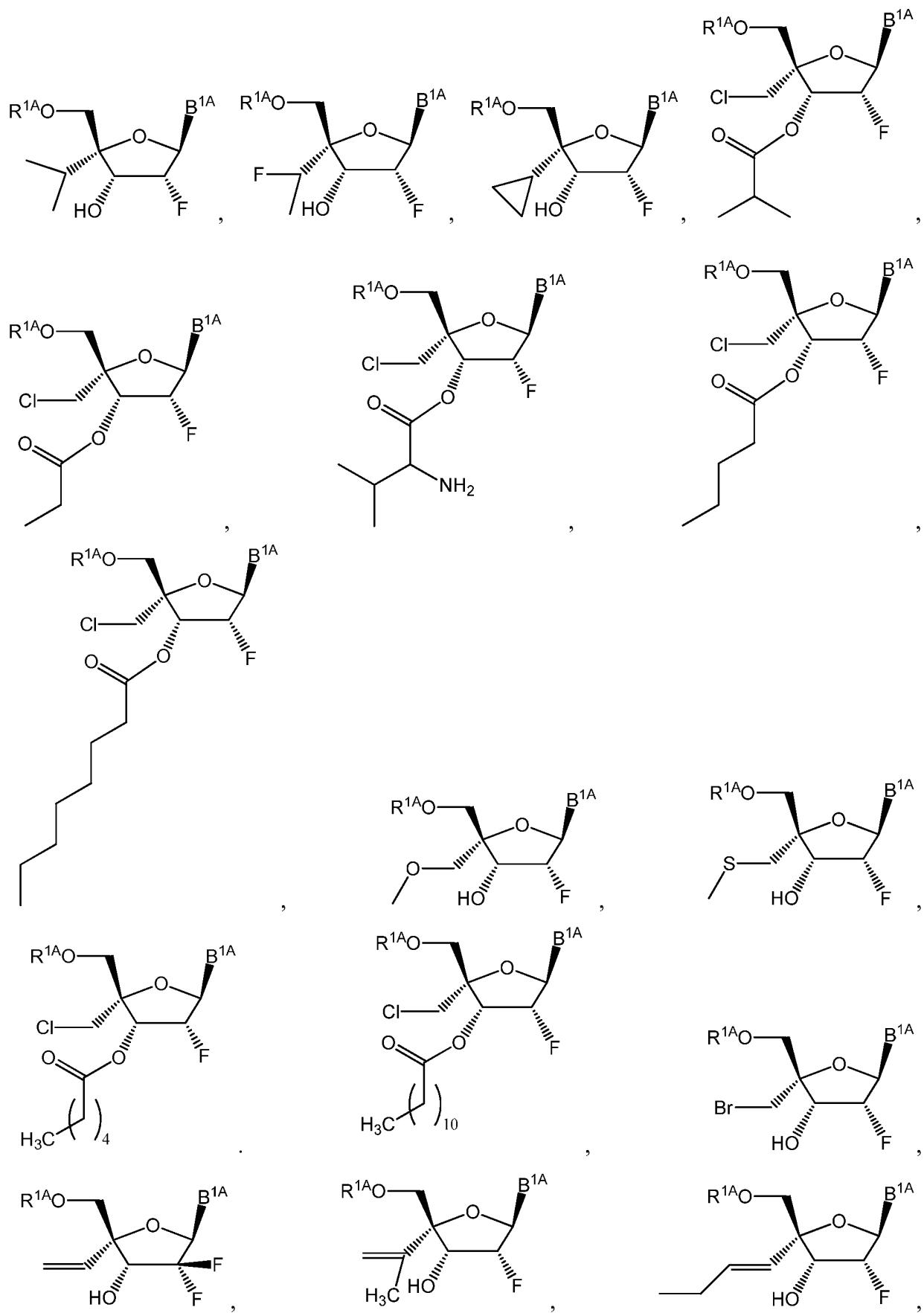


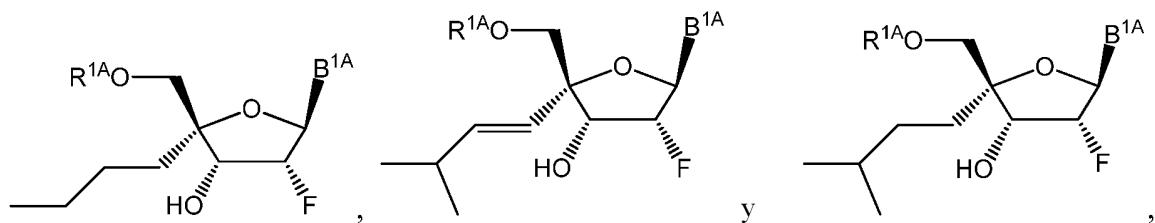
- 5 En algunas realizaciones,  $B^{1A}$  puede ser



En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) puede tener una estructura seleccionada entre una de las siguientes:

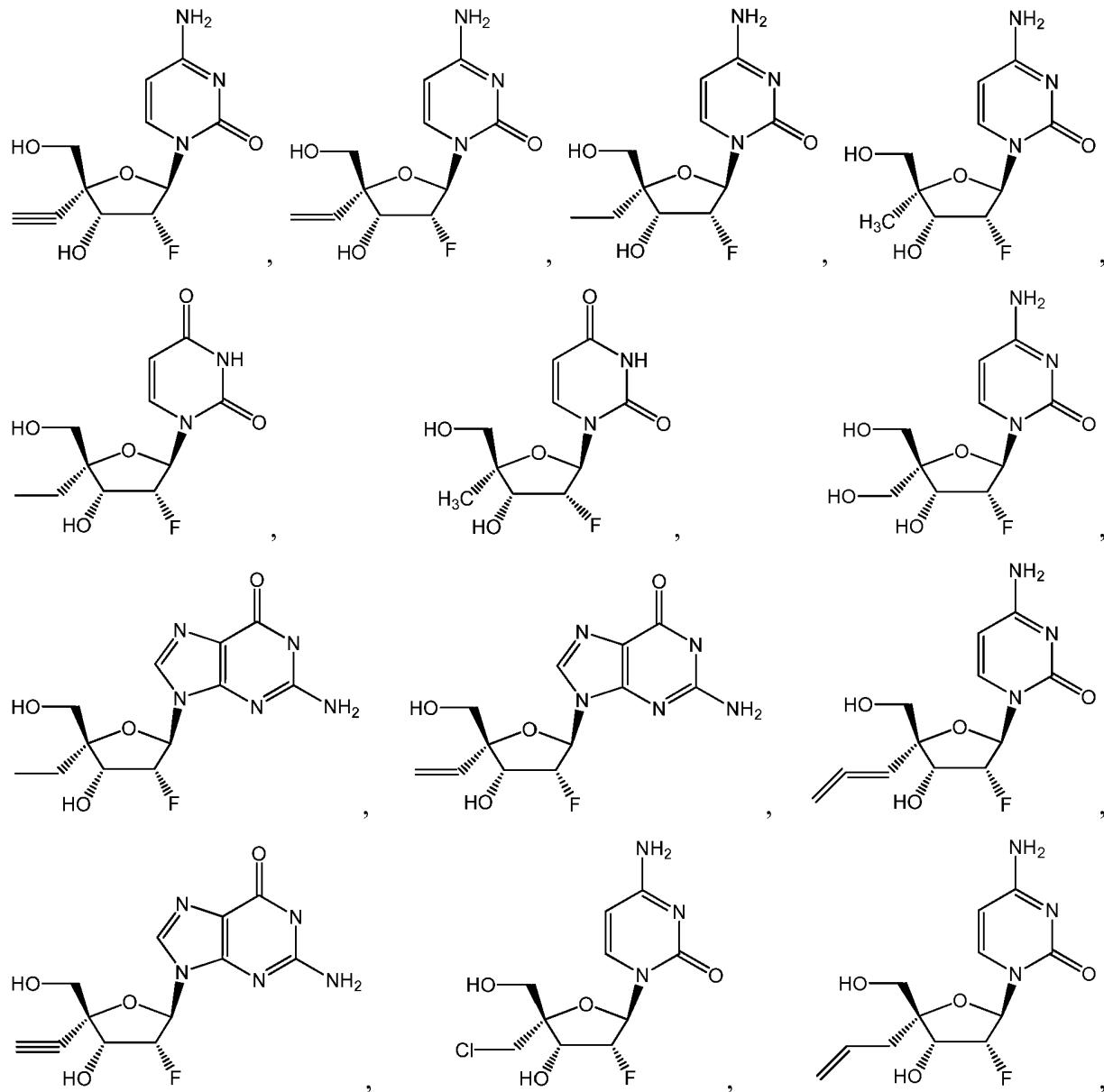


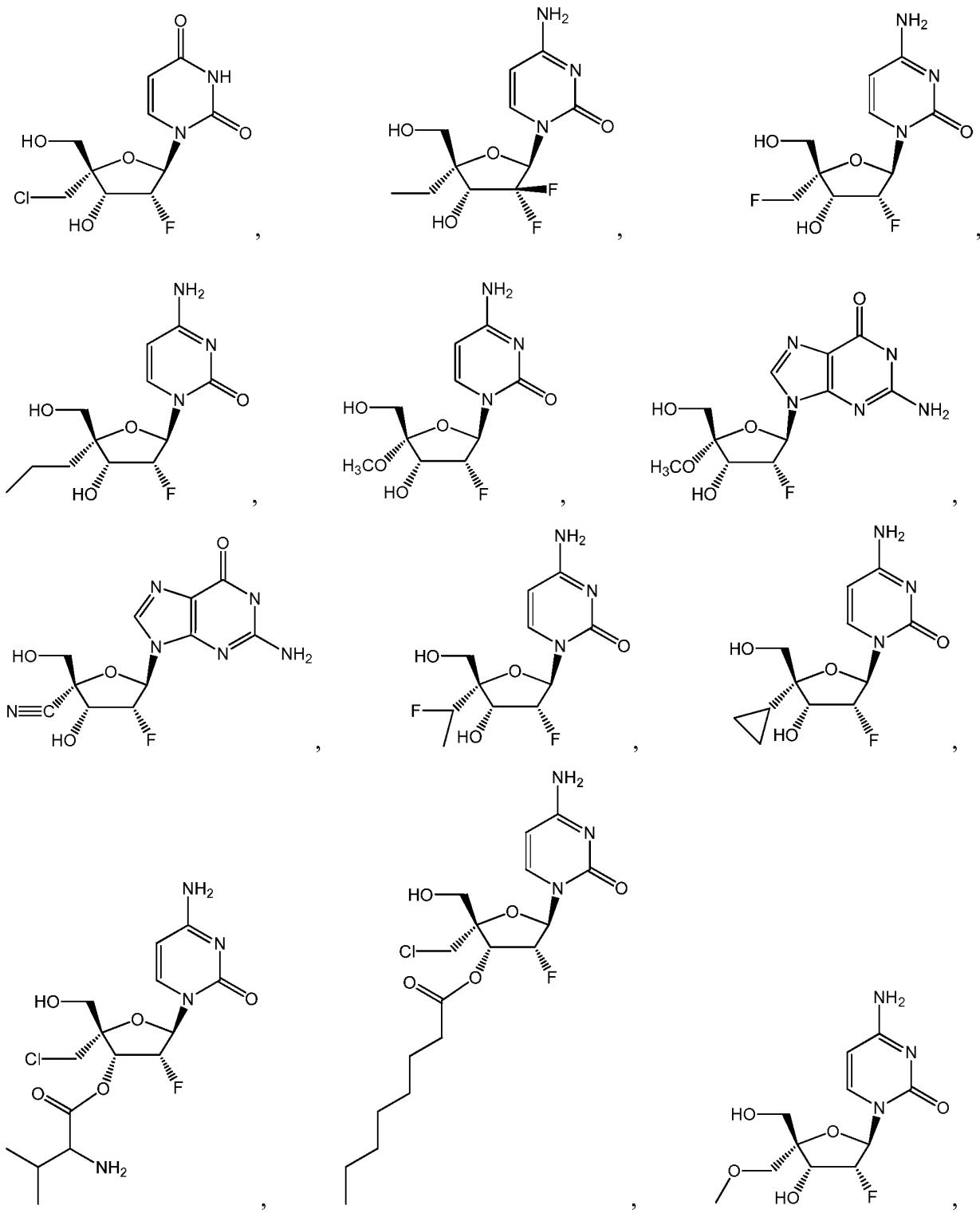


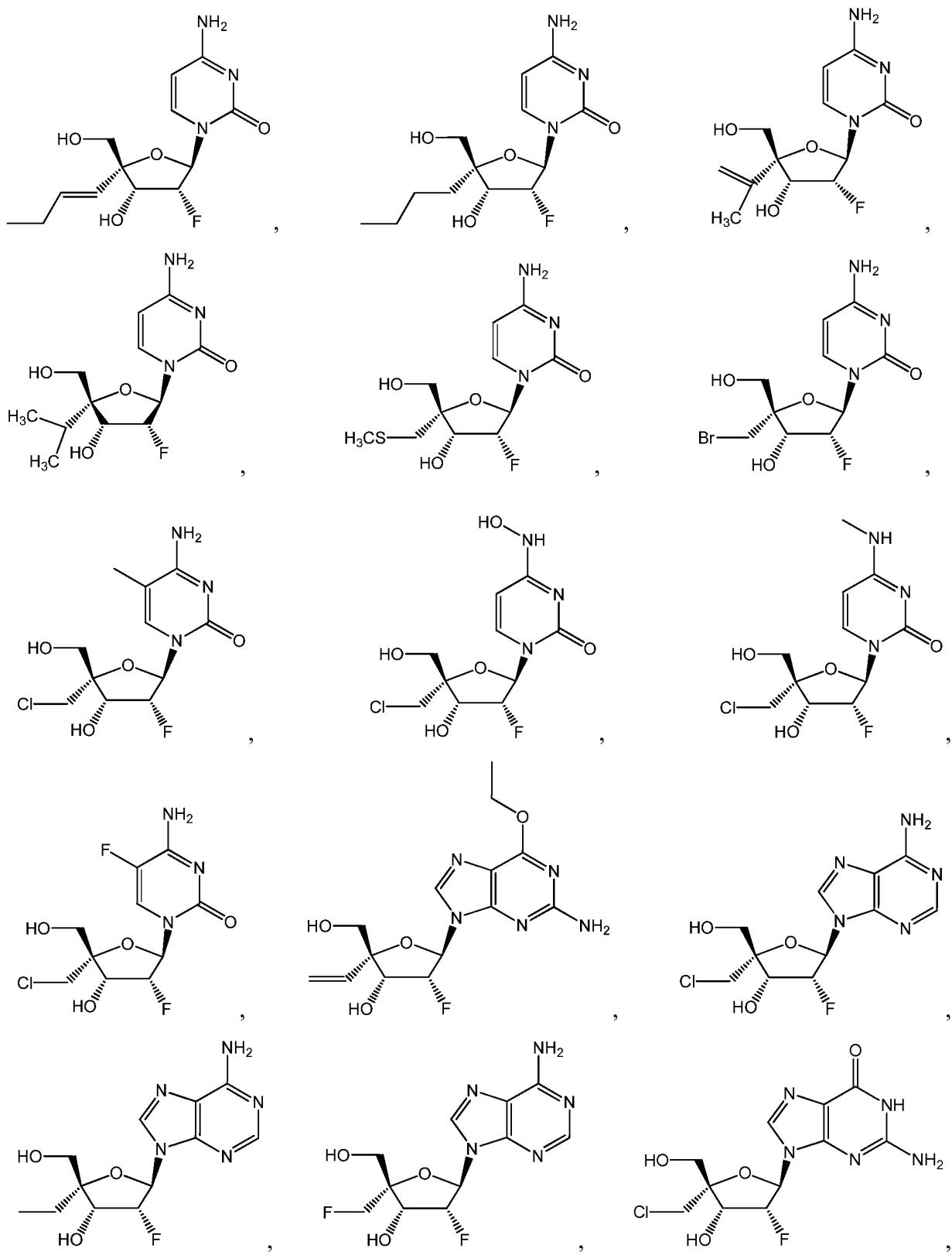


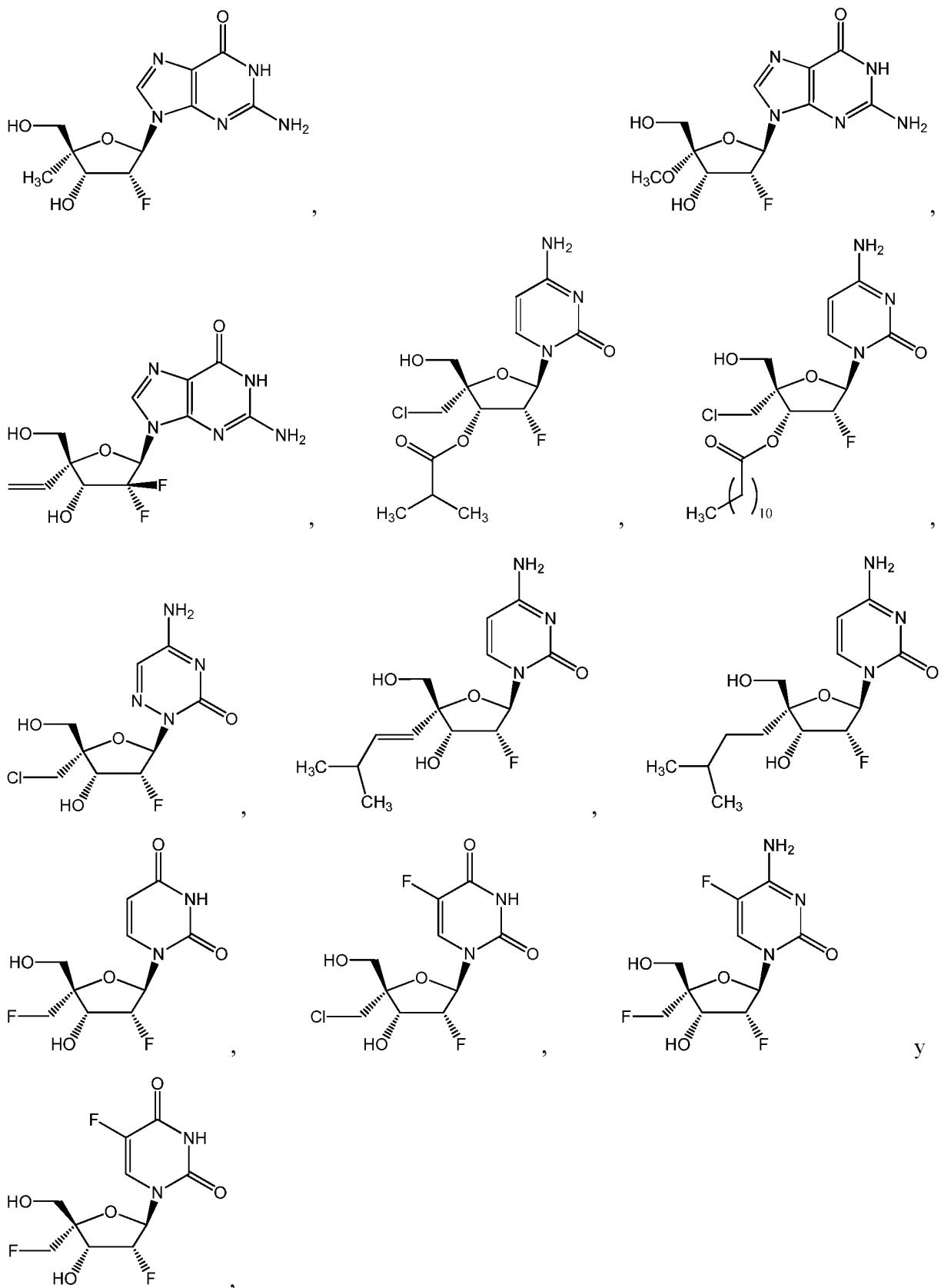
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las anteriores. En algunas realizaciones de este párrafo, B<sup>1A</sup> puede ser una base purina opcionalmente sustituida. En otras realizaciones de este párrafo, B<sup>1A</sup> puede ser una base purina opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones de este párrafo, B<sup>1A</sup> puede ser guanina. En otras 5 realizaciones de este párrafo, B<sup>1A</sup> puede ser timina. Incluso en otras realizaciones de este párrafo, B<sup>1A</sup> puede ser uracilo. En algunas realizaciones de este párrafo, B<sup>1A</sup> puede ser adenina. En algunas realizaciones de este párrafo, R<sup>1A</sup> puede ser hidrógeno. En otras 10 realizaciones de este párrafo, R<sup>1A</sup> puede ser un acilo opcionalmente sustituido. Incluso en otras realizaciones de este párrafo, R<sup>1A</sup> puede ser mono-, di- o tri-fosfato. Incluso en otras realizaciones de este párrafo, R<sup>1A</sup> puede ser fosforoamidato. En algunas realizaciones de este párrafo, R<sup>1A</sup> puede ser un profármaco de aciloxialquil éster fosfato.

Los ejemplos de compuestos de Fórmula (I) adecuados incluyen, entre otros, los siguientes:



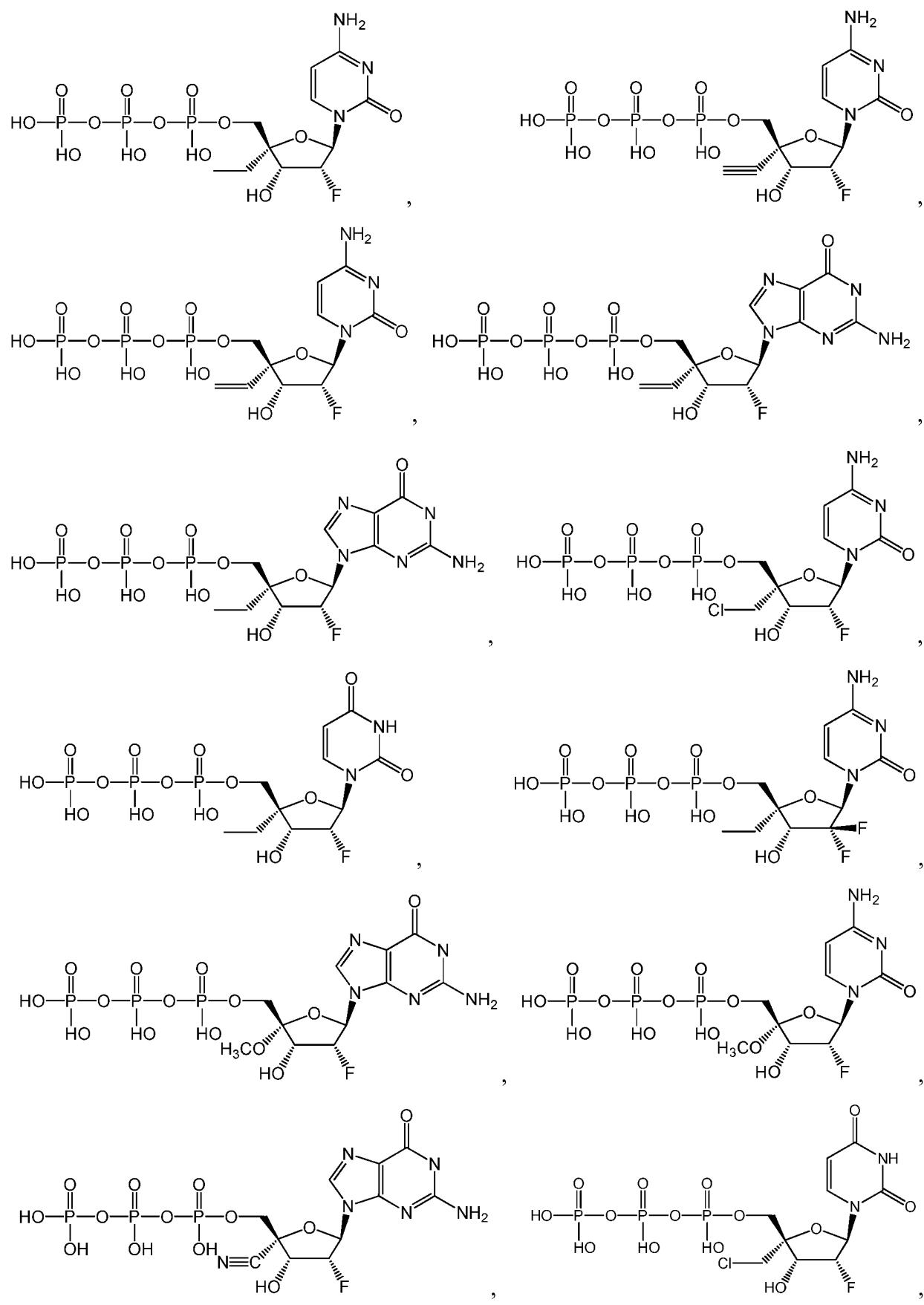


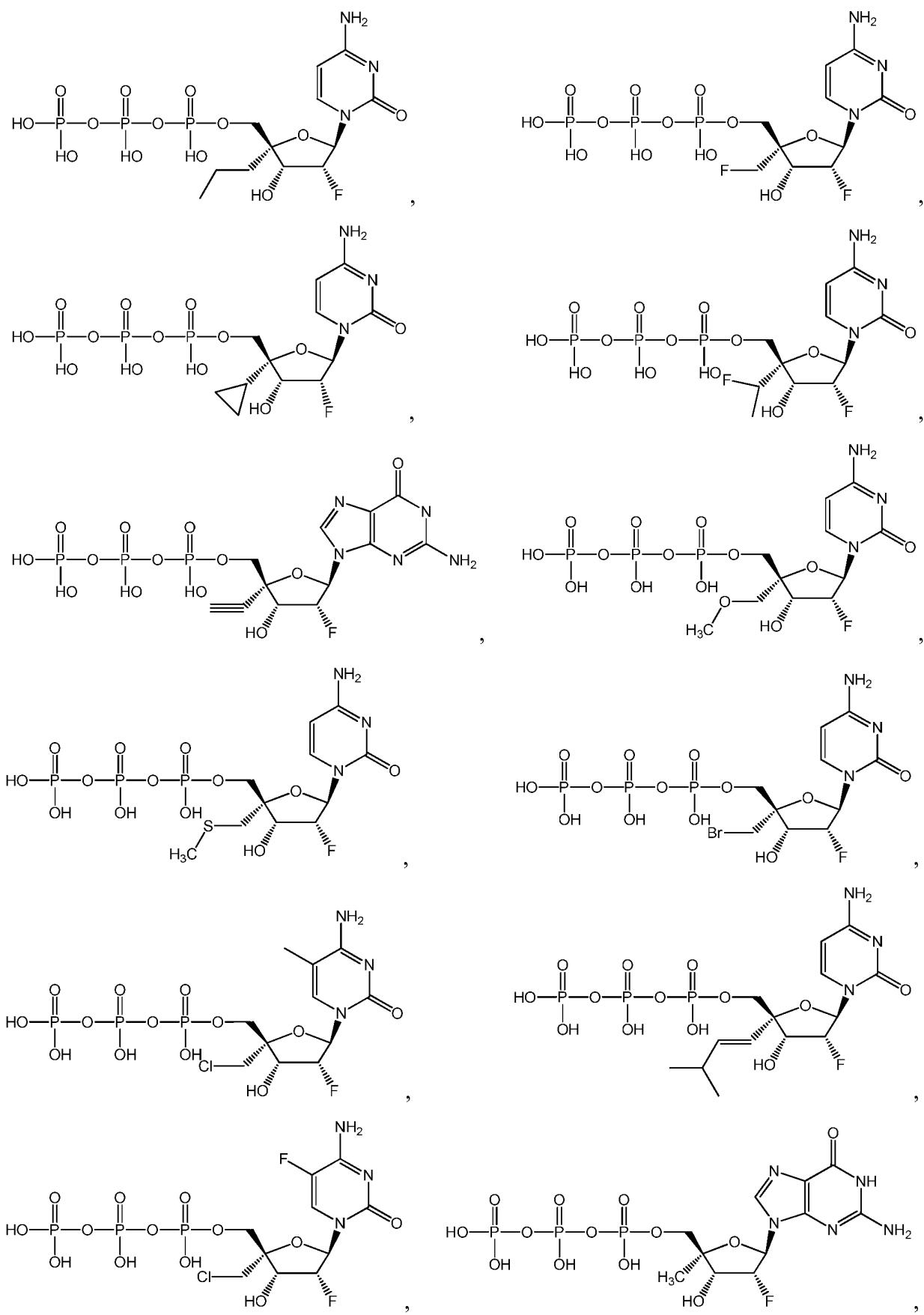


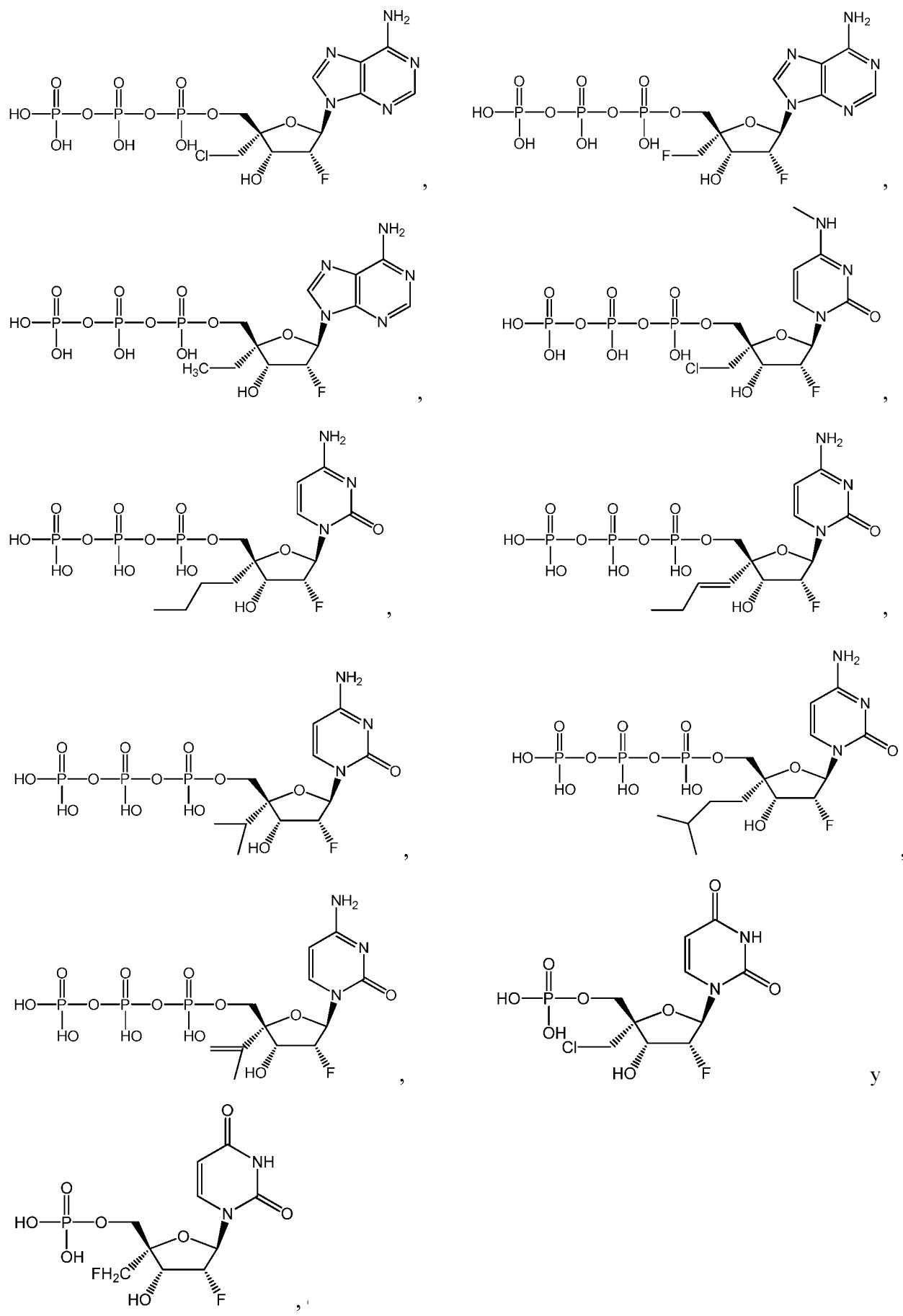


o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Los ejemplos adicionales de un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes:

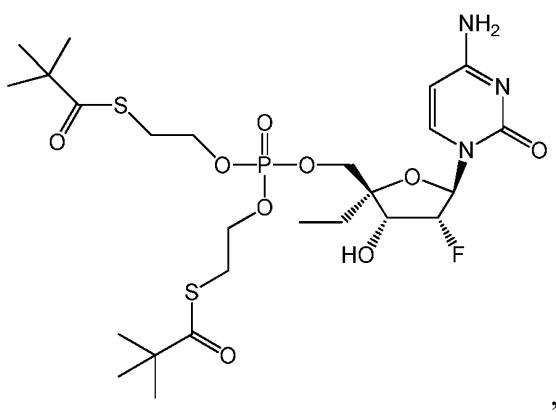
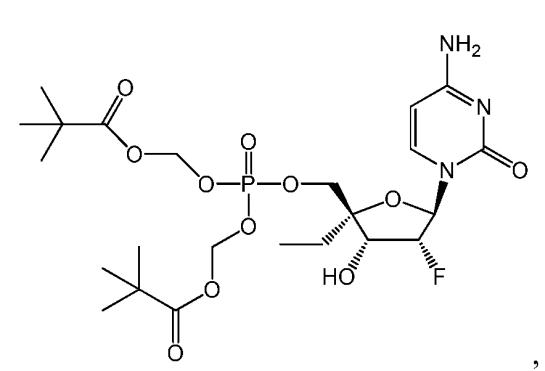
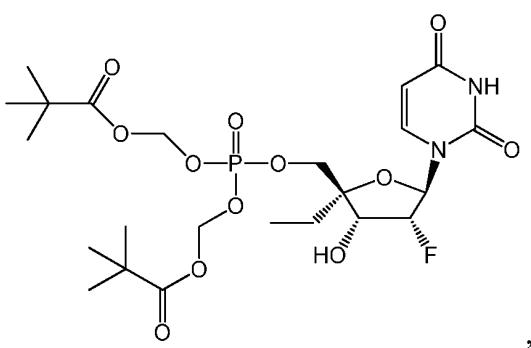
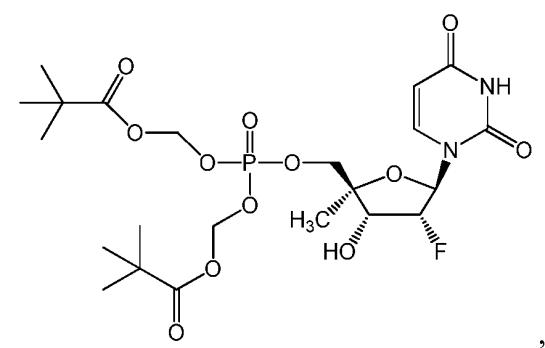
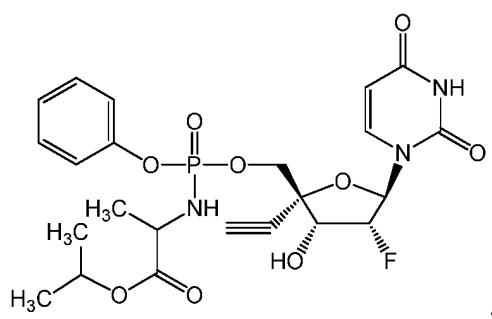
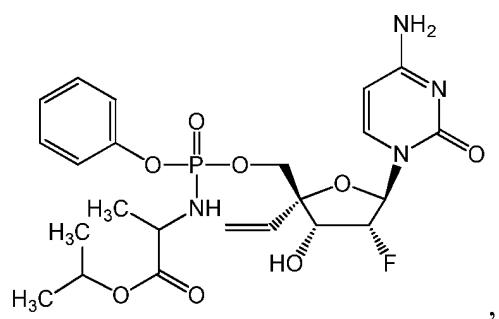
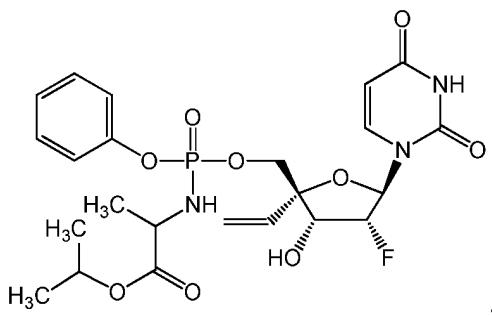
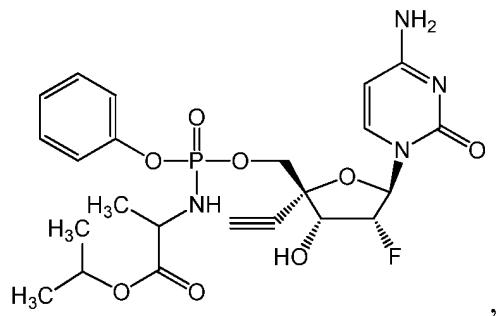


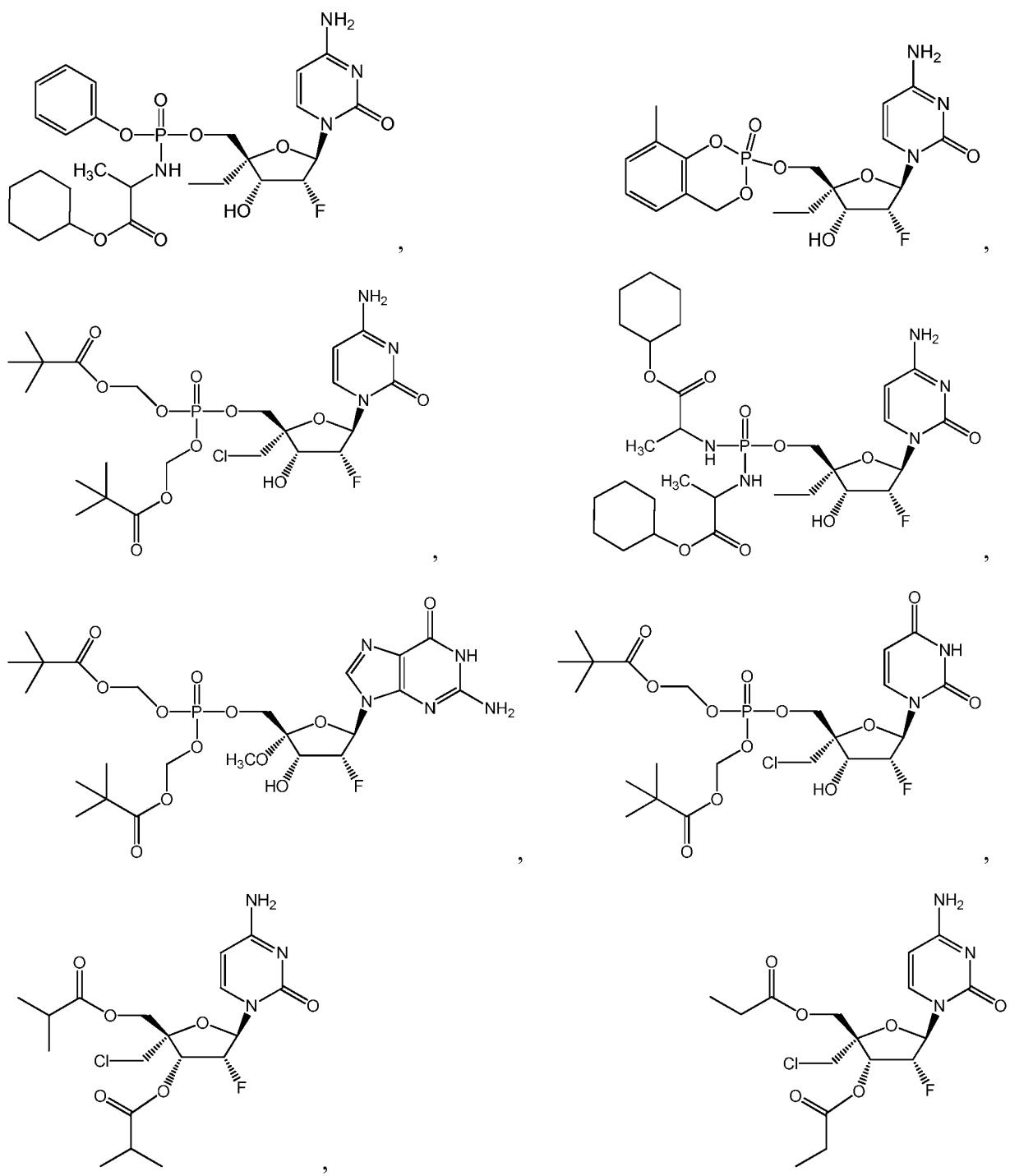


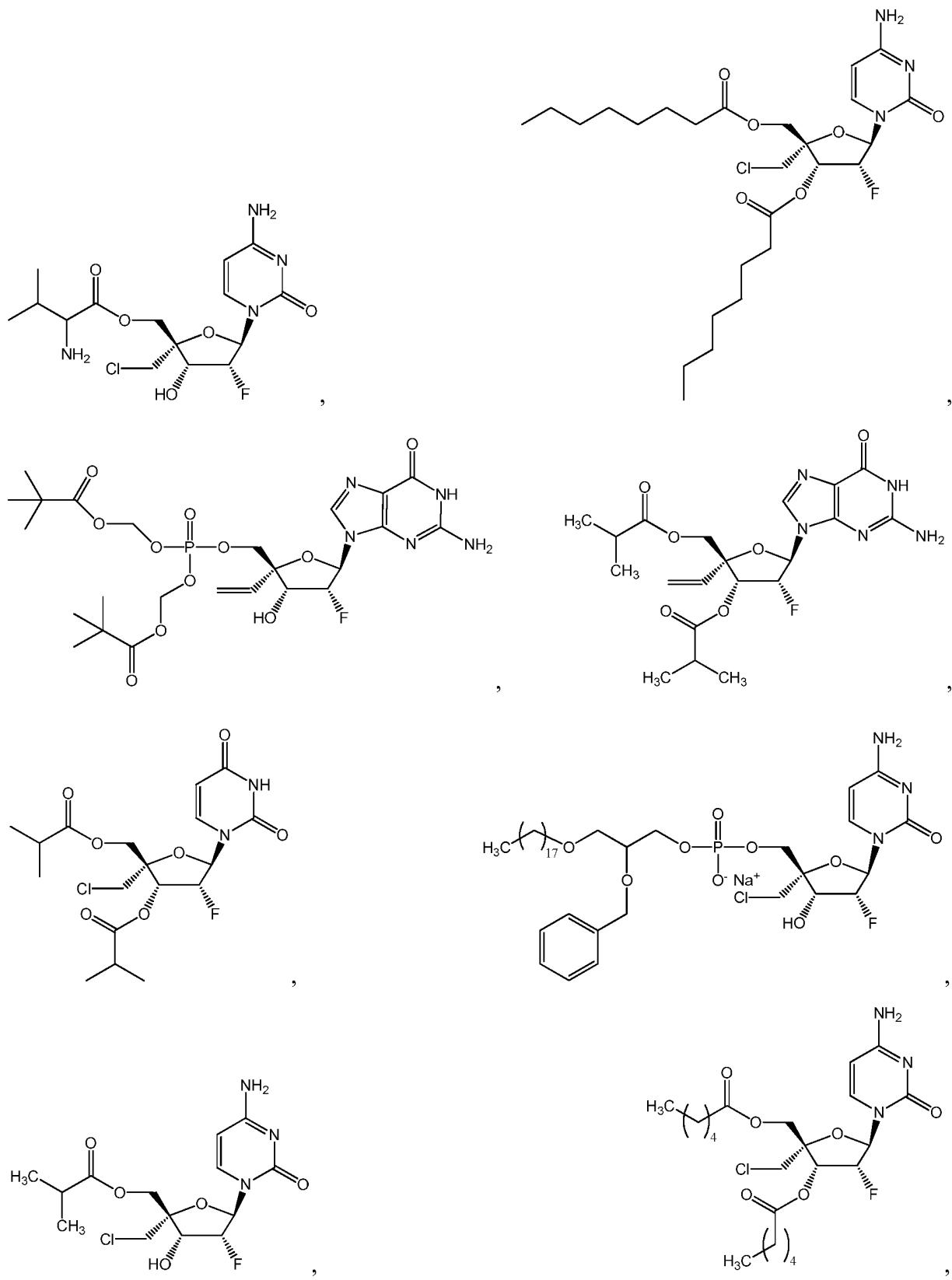


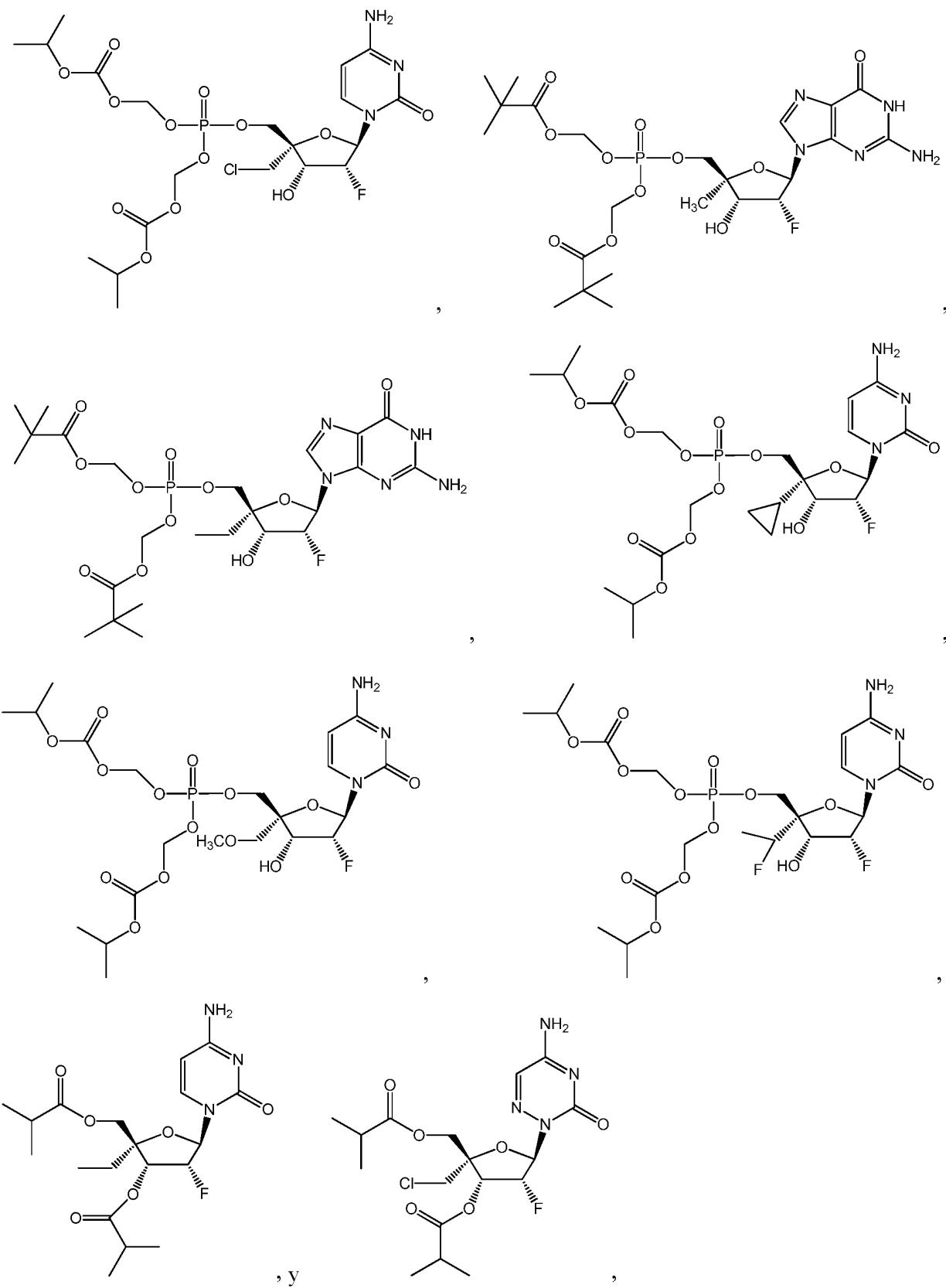
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Otros ejemplos de un compuesto de Fórmula (I) incluyen, entre otros, los siguientes:





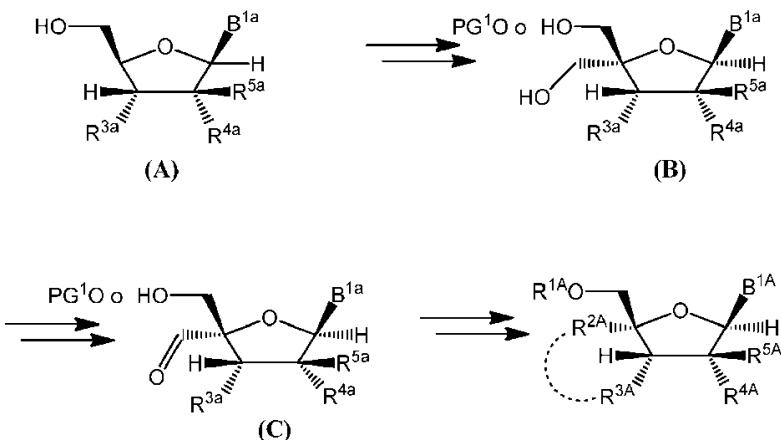




o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Los compuestos de Fórmula (I) y aquellos descritos en este documento se pueden preparar de diversas maneras. Algunos compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener comercialmente y/o preparar utilizando procedimientos sintéticos conocidos. Las rutas sintéticas generales para los compuestos de Fórmula (I) y algunos ejemplos de materiales de partida utilizados para sintetizar los compuestos de Fórmula (I) se exponen y describen en este documento. Las rutas que se muestran y describen en la presente memoria son solamente ilustrativas y no están destinadas ni debe interpretarse que limitan el alcance de las reivindicaciones en modo alguno. Los expertos en la técnica podrán reconocer las modificaciones de las síntesis descritas e idear rutas alternativas en función de las descripciones del presente documento; todas esas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

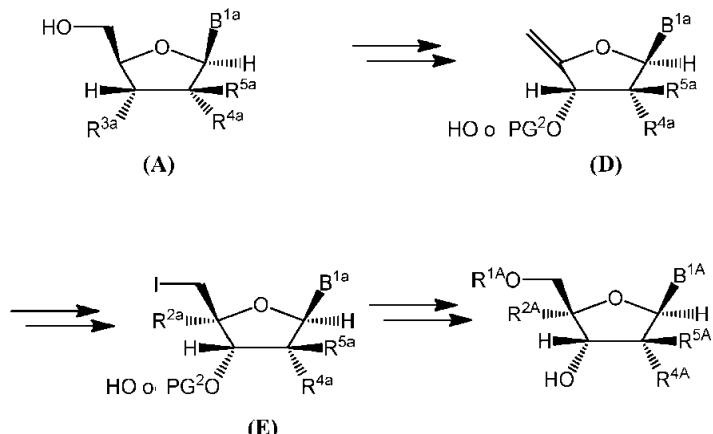
## Esquema 1



**[0136]** Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de un nucleósido, por ejemplo, un nucleósido de Fórmula (A). En el Esquema 1, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup> y B<sup>1a</sup> pueden ser los mismos que R<sup>3A</sup>, R<sup>4A</sup>, R<sup>5A</sup> y B<sup>1A</sup> descritos en este documento para la Fórmula (I), y PG<sup>1</sup> es un grupo protector adecuado. Se puede formar un grupo hidroxialquilo en la posición 4' del anillo pentosa, usando condiciones adecuadas conocidas por los expertos en la técnica. Los ejemplos de condiciones adecuadas para formar un hidroxialquilo incluyen el uso de ácido 2-yodoxibenzoico (IBX) formaldehído acuoso y borohidruro de sodio. Un compuesto de Fórmula (B) se puede oxidar a un aldehído usando un agente(s) oxidante adecuado para formar un compuesto de Fórmula (C). Un ejemplo de un agente oxidante adecuado es peryodinano Dess-Martin. Se puede formar un alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido o un alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido en la posición 4' usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, reactivo Wittig y n-BuLi, reacciones de tipo Wittig, reacción de olefinación Peterson y reacción Corey Fuchs. Un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido se puede obtener hidrogenando el grupo insaturado unido a la posición 4', por ejemplo, utilizando hidrógeno en paladio sobre carbono.

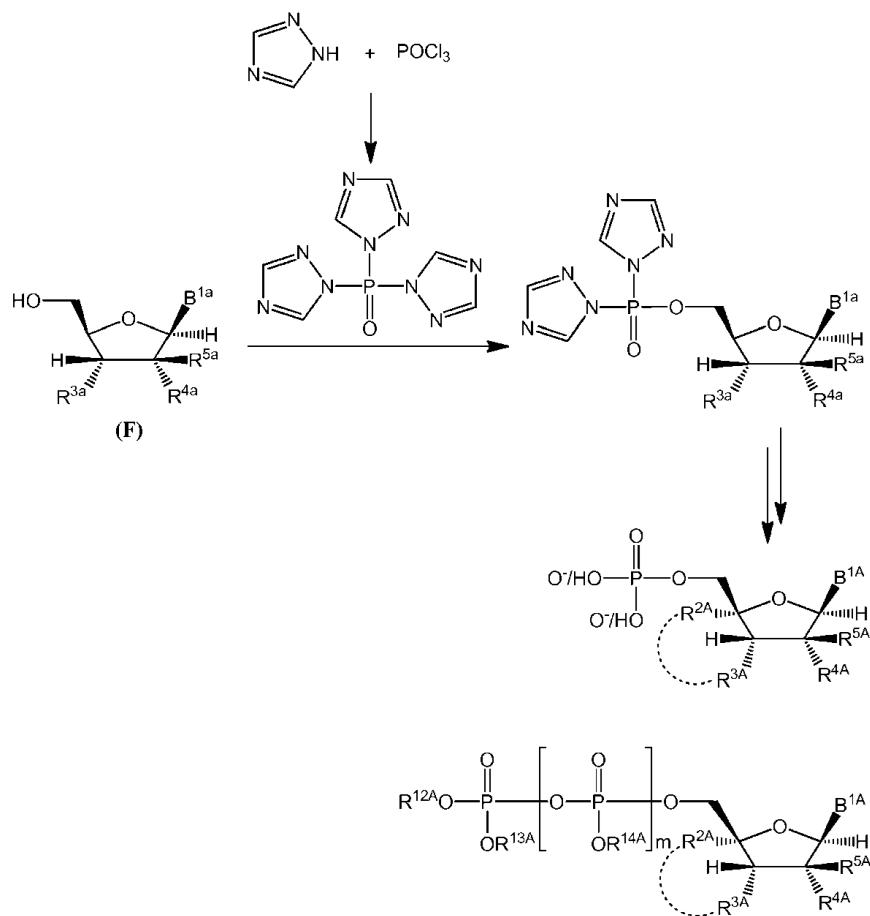
Alternativamente, un compuesto de Fórmula (B) se puede transformar en un haloalquilo empleando un agente(s) adecuado, por ejemplo, en un yoduro usando imidazol, trifenilfosfina y yodo; en un fluoro empleando trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST); o en un cloro empleando trifenilfosfina y carbontetracloruro en dicloroetileno (DCE). Se puede transformar un yodoalquilo en un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido usando métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, hidrógeno en paladio sobre carbono. Un compuesto de Fórmula (C) se puede someter a reacción con hidroxilamina para formar una oxima. La oxima se puede transformar en un grupo ciano usando métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, usando cloruro de metanosulfonilo.

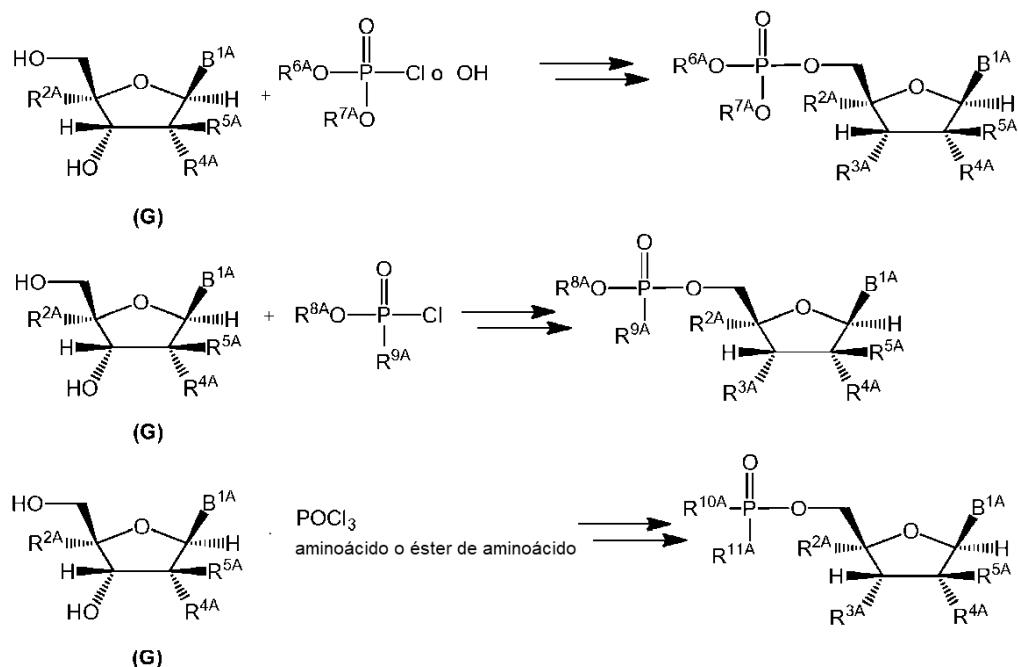
## Esquema 2



Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de Fórmula (I), en donde  $R^{2A}$  es un -O-alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un -O-alquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido o un -O-alquinilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, se pueden preparar a partir de un nucleósido, por ejemplo, un nucleósido de Fórmula (A). En el Esquema 2,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$  y  $B^{1a}$  pueden ser los mismos que  $R^{2A}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{5A}$  y  $B^{1A}$  descritos en este documento para la Fórmula (I), y PG<sup>2</sup> puede ser un grupo protector adecuado. El nucleósido se puede someter a eliminación y formar una olefina que tiene la fórmula general de Fórmula (D). Un compuesto de Fórmula (D) se puede tratar con un reactivo de yodinación en presencia de carbonato de plomo y una fuente de alcoxi para formar un compuesto de Fórmula (E). Un compuesto de Fórmula (E) puede luego transformarse en un compuesto de Fórmula (I) a través del desplazamiento del yoduro con un nucleófilo de oxígeno.

### Esquema 3

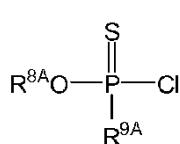
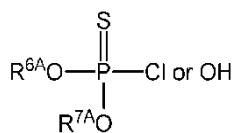


Esquema 4

Los compuestos de Fórmula (I) que tienen un grupo que contiene fósforo unido a la posición 5' del anillo pentosa se pueden preparar usando diversos métodos conocidos por el experto en la técnica. Los ejemplos de métodos se muestran en los Esquemas 3 y 4. Un precursor que contiene fósforo se puede acoplar al nucleósido, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (F) o un compuesto de Fórmula (G). Como se muestra en el Esquema 3, después del acoplamiento del precursor que contiene fósforo, cualquier grupo saliente se puede escindir bajo condiciones adecuadas, tales como hidrólisis. Se pueden añadir otros grupos que contienen fósforo usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo usando un pirofosfato.

- 5 En algunas realizaciones, se puede generar un alcóxido a partir de un compuesto de Fórmula (G) empleando un reactivo organometálico, como un reactivo de Grignard. El alcóxido se puede acoplar al precursor que contiene fósforo. Los reactivos de Grignard adecuados se conocen en la técnica e incluyen, entre otros, cloruros de alquilmagnesio y bromuros de alquilmagnesio. En algunas realizaciones, se puede utilizar una base apropiada. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, aunque sin limitarse a ello, una base de amina, tal como una alquilamina (incluidas mono-, di- y tri-alquilaminas (p. ej., trietilamina)), opcionalmente piridinas sustituidas (p. ej., colidina) e imidazoles opcionalmente sustituidos (p. ej., N-metilimidazol)). Alternativamente, un precursor que contiene fósforo se puede añadir al nucleósido y formar un fosfito. El fosfito se puede oxidar a un fosfato usando condiciones conocidas por el experto en la técnica. Las condiciones adecuadas incluyen, aunque sin limitarse a ello, ácido metacloroperibenzoico (MCPBA), yodo como el agente oxidante y agua como el donante de oxígeno.

- 10 20 Cuando los compuestos de Fórmula (I) tienen Z<sup>1A</sup>, Z<sup>2A</sup> o Z<sup>3A</sup> que es azufre, el azufre se puede añadir de varias formas, las cuales conoce el experto en la materia. En algunas realizaciones, el azufre puede ser parte del precursor que contiene fósforo, por ejemplo,



- 25 Alternativamente, el azufre se puede añadir empleando un reactivo de sulfurización. Los agentes de sulfurización adecuados se conocen en la técnica e incluyen, entre otros, azufre elemental, reactivo de Lawesson, cicloocta-

azufre, 3H-1,2-Benzoditiol-3-ona-1,1-dióxido (reactivo de Beaucage), 3-((N,N-dimetiloaminometiloidene)amino)-3H-1,2,4-ditiazol-5-tiona (DDTT) y bis(3-trietoxisilil)propil-tetrasulfuro (TEST).

Los precursores que contienen fósforo adecuados se pueden obtener comercialmente o preparar por métodos sintéticos conocidos en la técnica. Los ejemplos de estructuras generales de precursores que contienen fósforo se muestran en los Esquemas 3 y 4.

Se puede añadir un grupo acilo a la posición 5' y/o la posición 3' de un compuesto de Fórmula (I) usando métodos conocidos por el experto en la técnica. Un método adecuado consiste en usar anhídrido en piridina.

Durante la síntesis de cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria, si se desea, cualquiera de los grupos hidroxi unidos al anillo pentosa, y cualquiera de los grupos -NH y/o NH<sub>2</sub> presentes en B<sup>1a</sup> puede estar protegido con uno o más grupos protectores adecuados. Los grupos protectores adecuados se describen en la presente invención. Por ejemplo, cuando R<sup>3a</sup> es un grupo hidroxi, R<sup>3a</sup> puede estar protegido con un grupo triarilmethyl o un grupo sililo. Asimismo, cualquiera de los grupos -NH y/o NH<sub>2</sub> presentes en B<sup>1a</sup> puede estar protegido, como con un triarilmethyl y un grupo(s) sililo. Los ejemplos de grupos triarilmethyl incluyen, aunque sin limitarse a ello, tritilo, monometoxitritilo (MMTr), 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr), 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr), 4,4',4"-tris(benzoiloxi) tritilo (TBTr), 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimido) tritilo (CPTr), 4,4',4"-tris(levuliniloxi) tritilo (TLTr), p-anisil-1-naftilenilmetilo, di-o-anisil-1-naftilmethyl, p-tolildifenilmetilo, 3-(imidazolilmetilo)-4,4'-dimetoxitritilo, 9-fenilxanten-9-ilo (Pixel), 9-(p-metoxifenil)xanten-9-ilo (Mox), 4-decilogxitritilo, 4-hexadecilogxitritilo, 4,4'-dioctadecilogxitritilo, 9-(4-octadecilogifenil)xanten-9-ilo, 1,1'-bis-(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4,4',4"-tris-(terc-butilfenil) metilo (TTTr) y 4,4'-di-3,5-hexadienoxitritilo. Los ejemplos de grupos sililo incluyen, aunque sin limitarse a ello, trimetilsililo (TMS), *terc*-butildimetsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), *terc*-butildifensilsililo (TBDPS), tri-*iso*-propilsiloximetilo y [2-(trimetilosilil)etoxi]metilo. Como alternativa, R<sup>3a</sup> y R<sup>4a</sup> y/o R<sup>4c</sup> y R<sup>5c</sup> se pueden proteger mediante un solo grupo protector quiral o aquiral, por ejemplo, formando un ortoéster, un acetal cíclico o un cetal cíclico. Los ortoésteres adecuados incluyen metoximetileno acetal, etoximetileno acetal, 2-oxaciclopentilideno ortoéster, dimetoximetileno ortoéster, 1-metoxietilideno ortoéster, 1-etoxietilideno ortoéster, metilideno ortoéster, ftaluro ortoéster, 1,2-dimetoxietilideno ortoéster u alfa-metoxibencilideno ortoéster; los acetales cílicos adecuados incluyen metileno acetal, etilideno acetal, t-butilmethylideno acetal, 3-(benciloxi)propil acetal, bencilideno acetal, 3,4-dimetoxibencilideno acetal y p-acetoxibencilideno acetal; y los cetales cílicos adecuados incluyen 1-t-butiletilideno cetal, 1-feniletilideno cetal, isopropilideno cetal, ciclopentilideno cetal, ciclohexilideno cetal, cicloheptilideno cetal y 1-(4-metoxifenil)etilideno cetal. Los expertos en la técnica apreciarán que los grupos unidos al anillo pentosa y a cualquier grupo -NH y/o NH<sub>2</sub> presente en B<sup>1a</sup> pueden estar protegidos con diversos grupos protectores, y cualquier grupo protector presente puede intercambiarse con otros grupos protectores. La selección y el intercambio de los grupos protectores están dentro de la experiencia de los expertos en la técnica. Se puede eliminar cualquier grupo(s) protector por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, con un ácido (p. ej., un ácido mineral o un ácido orgánico), una base o una fuente de fluoruro.

### 35 Composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones descritas en la presente invención se refieren a una composición farmacéutica que puede incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) y un vehículo, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o una combinación de estos.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos descritos en este documento con otros componentes químicos, como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas se pueden obtener también sometiendo a reacción compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Las composiciones farmacéuticas en general se adaptarán a las rutas de administración específicas a las que estén destinadas.

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

Tal como se emplea en la presente memoria, un "vehículo" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en las células o los tejidos. Por ejemplo, sin limitación, el dimetil sulfóxido (DMSO) es un vehículo comúnmente utilizado que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o los tejidos de un sujeto.

Tal como se emplea en la presente memoria, un "diluyente" se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica pero que puede ser necesario o deseable desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, se puede usar un diluyente para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa sea demasiado pequeña para fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para disolución de un fármaco que se administrará por inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de un diluyente en la técnica

es una disolución tamponada acuosa tal como, de manera no taxativa, disolución salina tamponada con fosfato que imita la composición de la sangre humana.

Tal como se emplea en la presente memoria, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para proveer, entre otros, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad de desintegración, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden administrar a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación, o vehículos, diluyentes, excipientes o sus combinaciones. La formulación correcta dependerá de la ruta de administración elegida. Los expertos en la materia conocen las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos en la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden fabricar en un modo conocido por sí mismo, p. ej., mediante procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos. Además, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr el propósito al que están destinadas. Muchos de los compuestos utilizados en las combinaciones farmacéuticas descritas en esta memoria se pueden proporcionar como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

Existen en la industria múltiples técnicas para administrar un compuesto, entre ellas la administración oral, rectal, tópica, en aerosol, inyección y parenteral, incluidas las inyecciones intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal e intraocular.

20 También se puede administrar el compuesto en un modo local en lugar de un modo sistémico, por ejemplo, por inyección del compuesto directamente al área infectada, a menudo en una formulación de depósito o liberación sostenida. Asimismo, se puede administrar el compuesto en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico del tejido. Los liposomas serán seleccionados y absorbidos selectivamente por el órgano.

25 Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más presentaciones unitarias que contengan el ingrediente activo. El envase puede, por ejemplo, comprender un papel metálico o un plástico, como un envase blister. El envase o dispositivo dispensador puede adjuntar instrucciones para administración. El envase o dispensador puede además adjuntar un aviso asociado con el recipiente en forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de 30 productos farmacéuticos, en donde el aviso reflejará la aprobación por parte del organismo de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser la etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para fármacos de venta con receta, o el prospecto aprobado. Las composiciones pueden incluir un compuesto descrito en este documento formulado en un vehículo farmacéutico compatible, dispuesto en un recipiente apropiado y etiquetado para el tratamiento de una afección 35 indicada.

#### Métodos de uso:

Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a un método para mitigar, tratar y/o prevenir una 40 infección vírica seleccionada entre una infección vírica por paramixovirus y una infección vírica por ortomixovirus, que puede incluir administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente invención (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable). En algunas realizaciones, el sujeto se identifica por presentar la infección vírica (por ejemplo, una infección vírica por paramixovirus o una infección vírica por ortomixovirus).

Otras realizaciones descritas en este documento se refieren a un método para inhibir la replicación vírica de un virus 45 seleccionado entre un paramixovirus y un ortomixovirus, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus, con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable).

Otras realizaciones descritas en este documento se refieren al uso de una cantidad eficaz de un compuesto 50 seleccionado a partir de la Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para mejorar o tratar una infección vírica causada por un virus seleccionado a partir de un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus, un rubulavirus y un metaneumovirus. Aún otras realizaciones descritas en este documento se refieren a un método para mejorar o tratar una infección vírica causada por un virus que puede incluir administrar a una célula en un sujeto o ponerla en contacto con una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de la Fórmula (I), o una de sus sales 55 farmacéuticamente aceptable, en donde el virus se puede seleccionar a partir de un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus, un rubulavirus y un metaneumovirus. Aún otras realizaciones más descritas en este documento se refieren al uso de una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de la Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para inhibir la replicación de un virus seleccionado a partir de un henipavirus, un







incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para inhibir el complejo de polimerasa del metaneumovirus. En algunas realizaciones, que incluyen las de este párrafo, el metaneumovirus puede ser un metaneumovirus humano.

- 5 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para tratar y/o mitigar una infección vírica respiratoria de las vías superiores causada por un virus seleccionado entre un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus, un rubulavirus, un neumovirus, un metaneumovirus y un virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para tratar y/o mitigar una infección vírica de las vías respiratorias inferiores causada por un virus seleccionado entre un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus, un rubulavirus, un neumovirus, un metaneumovirus y un virus de la gripe. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para tratar y/o mitigar uno o más síntomas de una infección causada por un virus seleccionados entre un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus, un rubulavirus, un neumovirus, un metaneumovirus y un virus de la gripe (como aquellos descritos en la presente invención).
- 10 20 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para tratar y/o mitigar una infección vírica de las vías respiratorias superiores causada por la infección del RSV, sarampión, paperas, infección paragripal, metaneumovirus y/o infección gripal. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para tratar y/o mitigar una infección vírica de las vías respiratorias inferiores causada por infección RSV, sarampión, paperas, infección paragripal, metaneumovirus y/o infección gripal. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para tratar y/o mitigar uno o más síntomas de una infección causada por infección RSV, sarampión, paperas, infección paragripal, metaneumovirus y/o infección gripal (como aquellas descritas en la presente invención).
- 15 25 30 35 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para tratar y/o mitigar bronquiolitis y/o traqueobronquitis debida a una infección por RSV, infección gripal y/o infección por el virus paragripal humano 3 (HPIV-3). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para tratar y/o mitigar neumonía debida a una infección por RSV, infección gripal y/o virus paragripal humano 3 (HPIV-3). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para tratar y/o mitigar crup debido a infección por RSV, infección gripal y/o infección por el virus paragripal humano 1 (HPIV-1).

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para tratar y/o mitigar fiebre, tos, secreción nasal, enrojecimiento ocular, sarpullido generalizado, neumonía, infección de oídos y/o bronquitis a causa de sarampión. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para tratar y/o mitigar la inflamación de las glándulas salivales, fiebre, pérdida de apetito y/o cansancio debidos a paperas.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para prevenir una infección por el virus de la gripe. En algunas realizaciones, la infección por el virus de la gripe puede ser infección por el virus de la gripe A. En otras realizaciones, la infección por el virus de la gripe puede ser infección por el virus de la gripe B. Incluso en otras realizaciones, la infección por el virus de la gripe puede ser una

infección por el virus de la gripe C. En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se pueden usar para tratar y/o mitigar uno o más subtipos de gripe. Por ejemplo, se pueden usar uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para tratar H1N1 y/o H3N2.

- 5 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable) se pueden usar para prevenir una infección por el virus paragripal humano. En algunas realizaciones, la infección por el virus paragripal humano puede ser un virus paragripal humano 1 (HPIV-1). En otras realizaciones, la infección del virus paragripal humano puede ser un virus paragripal humano 2 (HPIV-2). En otras realizaciones, la infección del virus paragripal humano puede ser un virus paragripal humano 3 (HPIV-3). En otras realizaciones, la infección del virus paragripal humano puede ser un virus paragripal humano 4 (HPIV-4). En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se pueden usar para tratar y/o mitigar uno o más subtipos de virus paragripales humanos. Por ejemplo, uno o más compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se pueden usar para tratar HPIV-1 y/o HPIV-3.

10 El o los compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, que se puede utilizar para tratar, mejorar y/o prevenir una infección vírica por ortomixovirus y/o por paramixovirus puede ser un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, proporcionado en cualquiera de las realizaciones descritas en el párrafo inmediatamente posterior al encabezado "Compuestos" hasta el párrafo inmediatamente anterior al encabezado "Síntesis".

15 Tal como se emplea en la presente memoria, los términos "prevenir" y "previniendo" significan no desarrollar una infección debido a que el sujeto tiene inmunidad contra la infección, o si el sujeto se infecta, la intensidad de la enfermedad es menor que la intensidad de la enfermedad si el sujeto no hubiese recibido el compuesto. Los 20 ejemplos de formas de prevención incluyen la administración profiláctica a un sujeto que ha estado o podría estar expuesto a un agente infeccioso, como un paramixovirus (p. ej., RSV) y/o un ortomixovirus (p. ej., gripe).

25 Tal como se emplean en la presente memoria, los términos "tratar", "tratado" y "tratamiento", "terapéutico" y "terapia" no necesariamente significan la cura total o la erradicación de la enfermedad o afección. Cualquier mitigación de signos o síntomas indeseados, en cualquier grado, se puede considerar tratamiento y/o terapia. Asimismo, el tratamiento puede incluir actos que podrían empeorar la sensación de bienestar o el aspecto general del sujeto.

30 Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se utilizan para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que produce la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede ser la cantidad necesaria para prevenir, mitigar o paliar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se esté tratando. Esta respuesta puede 35 ocurrir en un tejido, sistema, animal o ser humano, e incluye mitigación de los signos o síntomas de la enfermedad que se esté tratando. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la capacidad del experto en la técnica, en vista de la descripción provista en este documento. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en este documento requerida como dosis dependerá de la ruta de administración, del tipo de animal, incluidos seres humanos, que se esté tratando, y de las características físicas del animal bajo consideración. La 40 dosis se puede adaptar para lograr un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, los medicamentos y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica.

45 Se conocen en la técnica distintos indicadores para determinar la efectividad de un método para tratar una infección vírica, como una infección por paramixovirus y/u ortomixovirus. Los ejemplos de indicadores adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, una reducción en la carga vírica, una reducción en la replicación vírica, una reducción en el tiempo hasta la seroconversión (virus indetectable en el suero del paciente), una reducción de la morbilidad en desenlaces clínicos, y/u otros indicadores de respuesta de enfermedad.

50 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, es una cantidad eficaz para reducir las titulaciones víricas hasta niveles indetectables, por ejemplo, hasta aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 5000, hasta aproximadamente 500 hasta aproximadamente 1000 o hasta aproximadamente 100 hasta aproximadamente 500 copias de genoma/ml suero. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, es una cantidad que es eficaz para reducir la carga vírica en comparación con la carga vírica antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, si la carga vírica se mide antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y nuevamente después de completar el esquema de tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), o una 55 de sus sales farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, 1 semana después de su finalización). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, puede ser una cantidad que es eficaz para reducir la carga vírica hasta menos de aproximadamente 100 copias de genoma/ml suero. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, es una cantidad que es eficaz para lograr una titulación vírica en el suero del sujeto en el intervalo de aproximadamente 1,5 log a aproximadamente una reducción de 2,5 log, aproximadamente 60

- una reducción de 3 log a aproximadamente 4 log, o más de aproximadamente 5 log en comparación con la carga vírica antes de la administración del compuesto Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, si la carga vírica se mide antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y nuevamente después de completar el esquema de tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, 1 semana después de su finalización).
- En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, puede resultar en una reducción de por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más de la replicación de un paramixovirus y/o un ortomixovirus en relación con los niveles previos al tratamiento en un sujeto, según lo determinado después de completar el esquema de tratamiento (por ejemplo, 1 semana después de su finalización).
- En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, puede resultar en una reducción de la replicación de un paramixovirus y/o un ortomixovirus en relación con los niveles previos al tratamiento en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces, aproximadamente 10 a aproximadamente 20 veces, aproximadamente 15 a aproximadamente 40 veces, o aproximadamente 50 a aproximadamente 100 veces. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, puede resultar en una reducción de la replicación de un paramixovirus en el intervalo de 1 a 1,5 log, 1,5 log a 2 log, 2 log a 2,5 log, 2,5 a 3 log, 3 log a 3,5 log o 3,5 a 4 log más de reducción de la replicación del paramixovirus en comparación con la reducción del paramixovirus alcanzada con ribavirina (Virazole®), o se puede lograr la misma reducción que con terapia de ribavirina (Virazole®) en un periodo de tiempo más corto, por ejemplo, en una semana, dos semanas, un mes, dos meses o tres meses, comparada con la reducción alcanzada después de seis meses de terapia con ribavirina (Virazole®). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, puede resultar en una reducción de la replicación del ortomixovirus en el intervalo de 1 a 1,5 log, 1,5 log a 2 log, 2 log a 2,5 log, 2,5 a 3 log, 3 log a 3,5 log o 3,5 a 4 log más de reducción de la replicación del ortomixovirus en comparación con la reducción del ortomixovirus lograda con oseltamivir (Tamiflu®), o se puede lograr la misma reducción que con terapia de oseltamivir (Tamiflu®) en un periodo de tiempo más corto, por ejemplo, en una semana, dos semanas, un mes, dos meses o tres meses, en comparación con la reducción lograda después de seis meses con terapia de oseltamivir (Tamiflu®).
- En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, es una cantidad que es eficaz para lograr una respuesta vírica sostenida, por ejemplo, ARN no detectable o prácticamente no detectable del paramixovirus y/o ortomixovirus (p. ej., menos de aproximadamente 500, menos de aproximadamente 400, menos de aproximadamente 200 o menos de aproximadamente 100 copias de genoma por mililitro de suero) que se halla en el suero del sujeto por un periodo de por lo menos aproximadamente una semana, dos semanas, un mes, por lo menos aproximadamente dos meses, por lo menos aproximadamente tres meses, por lo menos aproximadamente cuatro meses, por lo menos aproximadamente cinco meses o por lo menos aproximadamente seis meses después del cese de la terapia.
- Después de un periodo de tiempo, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término "resistencia", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a una cepa vírica que exhibe una respuesta demorada, reducida y/o nula a un agente(s) terapéutico. Por ejemplo, después del tratamiento con un agente antivírico, la carga vírica de un sujeto infectado con un virus resistente se puede reducir a un grado menor comparada con la cantidad en la reducción de la carga vírica exhibida por un sujeto infectado con una cepa no resistente. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede administrar a un sujeto infectado con RSV que es resistente a uno o más agentes anti-RSV distintos (por ejemplo, ribavirina). En algunas realizaciones, el desarrollo de cepas de RSV resistentes se puede demorar cuando los sujetos son tratados con un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en comparación con el desarrollo de cepas de RSV resistentes a otros fármacos para el RSV. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede administrar a un sujeto infectado con el virus de la gripe que es resistente a uno o más agentes antigripales diferentes (por ejemplo, amantadina y rimantadina). En algunas realizaciones, el desarrollo de cepas de la gripe resistentes se puede demorar cuando los sujetos son tratados con un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en comparación con el desarrollo de cepas de gripe resistentes a otros fármacos para la gripe.
- En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, puede disminuir el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones por una infección vírica con RSV en comparación con el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones y que son tratados con ribavirina. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, puede reducir el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones por una infección del virus de la gripe en comparación con el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones y que son tratados con oseltamivir. Por ejemplo, el porcentaje de sujetos tratados con un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, que experimentan complicaciones puede ser 10%, 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% y 90% menos que el de sujetos tratados con ribavirina o oseltamivir.
- En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente invención, se puede usar en combinación con uno o más agente(s) adicionales. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de

sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede usar en combinación con uno o más agentes actualmente utilizados para tratar RSV. Por ejemplo, el agente adicional puede ser be ribavirina, palivizumab y RSV-IGIV. Para el tratamiento de RSV, los agentes adicionales incluyen, entre otros, ALN-RSV01 (Alnilam Pharmaceuticals), BMS-433771 (1-ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxibutil)bencimidazol-2-il]metilo]imidazo[4,5-c]piridin-2-ona), RFI-641 ((ácido 4,4'-bis-{4,6-bis-[3-(bis-carbamoilmetil-sulfamoil)-fenilamino]-[1,3,5]triazin-2-ilamino}-bifenil-2,2"-disulfónico)), RSV604 ((S)-1-(2-fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]di-azepin-3-il)-urea), MDT-637 ((4Z)-2-metilosulfanil-4-[(E)-3-tiofen-2-ilprop-2-enilideno]-1,3-tiazol-5-ona), BTA9881, TMC-353121 (Tibotec), MBX-300, YM-53403 (N-ciclopropil-6-[4-[(2-fenilbenzoi)amino]benzoi]-4,5-dihidrotieno[3,2-d][1]benzazepina-2-carboxamida), motavizumab (Medi-524, MedImmune), Medi-559, Medi-534, Medi-557, RV568 y una vacuna de partículas de RSV-F (Novavax). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede utilizar en combinación con uno o más agentes actualmente empleados para tratar la gripe. Por ejemplo, el agente adicional puede ser amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir. Para el tratamiento de la gripe, los agentes adicionales incluyen, entre otros, peramivir ((ácido 1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-acetamido-2-etilobutil]-4-(diaminometiloideneamino)-2-hidroxiciclopentane-1-carboxílico), laninamivir ((ácido 4S,5R,6R)-5-acetamido-4-carbamimidamido-6-[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metoxipropil]-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico), favipiravir (T-705, 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida), fludasa (DAS181, NexBio), ADS-8902 (Adamas Pharmaceuticals), IFN- $\beta$  (Synairgen), beraprost (ácido 4-[2-hidroxi-1-[(E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-inil]-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b][1]benzofuran-5-il]butanoico), Neugene® y VGX-3400X (Inovio).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede administrar con uno o más agentes adicionales juntos en una única composición farmacéutica. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede administrar con uno o más agentes adicionales como dos o más composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede administrar en una composición farmacéutica, y por lo menos uno de los agentes adicionales en una segunda composición farmacéutica. Si hay por lo menos dos agentes adicionales, uno o más de los agentes adicionales pueden estar en una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y por lo menos uno del otro u otros agentes adicionales puede estar en una segunda composición farmacéutica.

El orden de administración de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, con uno o más agentes adicionales puede variar. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede administrar antes de todos los agentes adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede administrar antes de por lo menos un agente adicional. Incluso en otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede administrar en forma concomitante con uno o más agentes adicionales. Incluso en otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede administrar con posterioridad a la administración de por lo menos un agente adicional. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se puede administrar con posterioridad a la administración de todos los agentes adicionales.

Una ventaja potencial de utilizar un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que comienza "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se puede usar en combinación con uno o más agentes adicionales", incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, puede ser una reducción en la cantidad o cantidades requeridas de uno o más compuestos del párrafo que comienza "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales", (incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables) que es eficaz para tratar una afección descrita en la presente invención (por ejemplo, RSV y/o gripe), en comparación con la cantidad requerida para lograr el mismo resultado terapéutico que cuando uno o más compuestos descritos en el párrafo que comienza "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales", incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, se administran sin un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la cantidad de un compuesto descrito en el párrafo que comienza "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales", incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, puede ser menor que la cantidad del compuesto descrito en el párrafo que comienza "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales", incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, necesaria para alcanzar la misma reducción de la carga vírica que cuando se administra como monoterapia. Otra ventaja potencial de utilizar un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que

comienza "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales", incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, es que el uso de dos o más compuestos que tienen diferentes mecanismos de acción pueden crear una barrera más alta al desarrollo de cepas víricas resistentes en comparación con la barrera cuando se administran como monoterapia.

Las ventajas adicionales de utilizar un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que comienza "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales", incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, pueden incluir poca o ninguna resistencia cruzada entre un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que comienza "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales" (incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables); diferentes rutas de eliminación de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que comienza "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales" (incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables); poca o ninguna superposición de toxicidades entre un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que comienza "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales" (incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables); pocos o ningún efecto importante sobre el citocromo P450; y/o poca o ninguna interacción de farmacocinética entre un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo que comienza "En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, se pueden usar en combinación con uno o más agentes adicionales" (incluidas sus sales y profármacos farmacéuticamente aceptables).

Como será obvio para el experto en la técnica, la dosis *in vivo* útil para administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso, la gravedad de la enfermedad y la especie mamífera tratada, los compuestos empleados en particular y el uso específico para los cuales se emplean los compuestos. El experto en la técnica puede determinar los niveles de dosis eficaces, es decir los niveles de dosis necesarios para lograr el resultado deseado, usando métodos habituales, por ejemplo, ensayos clínicos humanos y estudios *in vitro*.

La dosis podrá variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y de la indicación terapéutica. Alternativamente, las dosis pueden basarse y calcularse en función del área superficial del paciente, como entenderán los expertos en la materia. Si bien la dosis exacta será determinada según cada caso de fármaco, en la mayoría de los casos, se puede generalizar la dosis. El esquema de dosis diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral entre 0,01 mg y 3000 mg de cada ingrediente activo, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, p. ej., 5 a 200 mg. La dosis podrá ser una dosis individual o una serie de dos o más administradas en el curso de uno o más días, según sea necesario para el sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán por un periodo de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más, o durante meses o años.

En casos en los que las dosis humanas de los compuestos hayan sido establecidas para por lo menos alguna afección, se podrán utilizar esas mismas dosis, o dosis comprendidas entre aproximadamente 0,1% y 500%, más preferiblemente entre aproximadamente 25% y 250% de la dosis humana establecida. Si no se ha establecido una dosis humana, como en el caso de composiciones farmacéuticas recientemente descubiertas, una dosis humana adecuada podrá inferirse de los valores ED<sub>50</sub> o ID<sub>50</sub>, u otros valores adecuados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, calificados por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis se podrán calcular como la base libre. Como entenderá el experto en la materia, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos descritos en este documento en cantidades que excedan, o incluso que excedan en gran medida, el intervalo de dosis preferido anteriormente mencionado con el fin de tratar eficaz y agresivamente enfermedades o afecciones particularmente agresivas.

La cantidad y el intervalo de dosis se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en el plasma del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o la concentración eficaz mínima (MCE). La MCE variará en cada compuesto, pero se puede estimar a partir de datos *in vitro*. Las dosis necesarias para lograr la MCE dependerán de las características individuales y de la ruta de administración. No obstante, se pueden emplear ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas. Los intervalos de dosis también se pueden determinar usando el valor MCE. Las composiciones se deben administrar usando un esquema

que mantenga los niveles en el plasma por encima de la MCE por 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y lo más preferiblemente entre 50-90%. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración eficaz local del fármaco no podrá relacionarse con la concentración plasmática.

Se debe destacar que el médico sabría cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones orgánicas. A la inversa, el médico también sabría ajustar el tratamiento a niveles superiores si la respuesta clínica no fuese adecuada (excluyendo toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el manejo del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección que se ha de tratar y con la ruta de administración. La gravedad de la afección podrá evaluarse, por ejemplo, en parte, con métodos de evaluación de pronóstico estándar. Además, la dosis, y tal vez la frecuencia de la dosis, también variarán de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Un programa comparable a aquel analizado anteriormente podría usarse en medicina veterinaria.

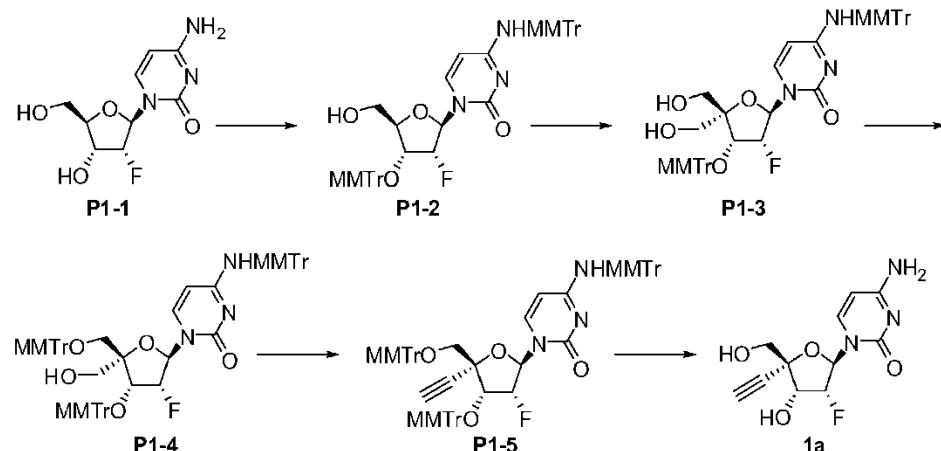
Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden evaluar para eficacia y toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los compuestos, que comparten ciertos restos químicos, se puede establecer determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, como una línea celular mamífera, preferiblemente humana. Los resultados de dichos estudios a menudo son predictivos de toxicidad en animales, como mamíferos, o más específicamente seres humanos. Alternativamente, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, como ratones, ratas, conejos o monos, se puede determinar usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular se puede establecer usando varios métodos reconocidos, como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos humanos. Al seleccionar un modelo para determinar la eficacia, el experto en la materia puede ser orientado por la técnica para elegir un modelo, dosis, ruta de administración y/o esquema adecuado.

### Ejemplos

Se describen realizaciones adicionales en más detalle en los siguientes ejemplos que no están destinados a limitar el alcance de las reivindicaciones en modo alguno.

#### 25 Ejemplo 1

##### Preparación del compuesto (1a)



Preparación de (P1-2): A una disolución enfriada con hielo de **P1-1** (10,0 g, 40,8 mmol) en piridina seca (100 ml) se le añadió TBSCl en piridina (1M, 53 ml) gota a gota a temperatura ambiente (TA). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó luego con agua, se concentró para dar un residuo. El residuo se separó con acetato de etilo (EA) y disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5% MeOH en DCM) para dar un intermediario protegido con 5'-O-TBS bruto en la forma de un sólido blanco (13,4 g, 91%). El intermediario se disolvió en DCM anhidro (100 ml) y se añadieron sym-colidina (17,9 g, 149,2 mmol), AgNO<sub>3</sub> (25 g, 149,2 mmol) y MMTrCl (45 g, 149,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla se inactivó con agua, y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (30% PE en EA) para dar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en TBAF 1M (50 ml) en THF. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (50% PE en EA) para dar **P1-2** en la forma de un sólido blanco (21,4 g, 66% en tres etapas).

Preparación de (P1-3): A una disolución de piridina (521 mg, 6,59 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) se le añadió TFA (636 mg, 5,58 mmol) gota a gota a 10°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó hasta que la disolución se tornó clara. La disolución se añadió luego a una mezcla de **P1-2** (4,0 g, 5,07 mmol) y DCC (3,86 g, 18,76 mmol) en DMSO anhidro (18 ml) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante la noche. Se añadió

agua (80 ml) a la mezcla, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (100 ml x 6). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. acuoso, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluida con 1% MeOH en DCM para dar el intermedio (3,5 g, 87,7%) en la forma de un sólido amarillo. El intermedio (3,5 g, 4,45 mmol) se disolvió en dioxano (25 ml) y se añadió HCHO ac. (668 mg, 22,25 mmol) a TA y luego NaOH 2N (4,5 ml, 8,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante la noche. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (593 mg, 15,6 mmol) en porciones a 5°C, y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluida con 1% MeOH en DCM para dar **P1-3** en la forma de un sólido amarillo (2,5 g, 67%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,82-7,50 (m, 29H), 5,40 (d, J = 23,2 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, J<sub>1</sub> = 6,0 Hz, J<sub>2</sub> = 54,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, J<sub>1</sub> = 4,4 Hz, J<sub>2</sub> = 12,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,42-3,69 (m, 2H), 2,71-3,05 (m, 2H), 2,45 (m, 1H).

**Preparación de (P1-4):** A una disolución enfriada con hielo de **P1-3** (4,0 g, 4,9 mmol) en piridina seca (20 ml) se le añadió gota a gota TBSCl en piridina (1M, 5,88 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó luego con agua, se concentró para dar un residuo. El residuo se separó en EA y NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. La capa orgánica se separó y se secó, y luego se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (1% MeOH en DCM) para dar el intermedio en la forma de un sólido amarillo (3,2 g, 70%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,53-6,83 (m, 29H), 5,51 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,67 (dd, J<sub>1</sub> = 5,6 Hz, J<sub>2</sub> = 22,4 Hz, 1H), 4,22 (dd, J<sub>1</sub> = 5,6 Hz, J<sub>2</sub> = 53,2 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

El intermedio obtenido se disolvió en DCM anhidro (20 ml) y colidina (360 mg, 3 mmol), y se añadieron AgNO<sub>3</sub> (500 mg, 3 mmol) y MMTrCl (606 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (0,5% MeOH en DCM) para dar el intermedio totalmente protegido en la forma de un sólido amarillo (3,3 g, 80%). El intermedio se disolvió en TBAF 1M en THF (5 ml) y se agitó a TA durante 2 horas. La disolución se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (1% MeOH en DCM) para dar Una mezcla de **P1-3** y **P1-4**, que se separó por separación de HPLC (MeCN y 0,1% HCOOH en agua) para dar **P1-4** en la forma de un sólido blanco (1,5 g, 25%).

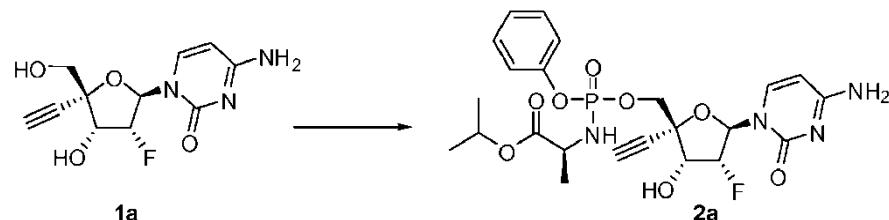
**Preparación de (P1-5):** Se suspendió **P1-4** (1,5 g, 1,22 mmol) en DCM anhidro (50 ml), y se añadió peryodinano Dess Martin (1,2 g, 2,73 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó luego con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado acuoso y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó y se secó, y luego se concentró para dar el intermedio de aldehído en la forma de un sólido blanco.

Una disolución de ClCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Br (2,19 g, 5,6 mmol) en THF anhidro (40 ml) se enfrió hasta -78°C. Se añadió n-BuLi (2,5 M, 2,3 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se añadió luego una disolución de aldehído en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 16 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, acuoso y se extrajo por EA. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (1% MeOH en DCM) para dar el intermedio en la forma de un sólido amarillo (1,1 g, 73%). A una disolución del intermedio (1,1 g, 0,98 mmol) en THF anhidro (40 ml) se le añadió n-BuLi (2,5M, 6 ml) a -78°C gota a gota. La mezcla se agitó a -78°C durante 5 horas y luego se inactivó con una disolución saturada, acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (2% MeOH en DCM) para dar **P1-5** en la forma de un sólido amarillo (910 mg, 86%).

**Preparación de (1a):** Se suspendió **P1-5** (910 mg, 0,84 mmol) en 80% CH<sub>3</sub>COOH (50 ml), y luego la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 15 horas. Los disolventes se evaporaron, y el residuo se co-evaporó con tolueno para eliminar cantidades mínimas de ácido y agua. El residuo se purificó por separación HPLC (MeCN y 0,1% HCOOH en agua) para dar el compuesto puro **1a** en la forma de un sólido blanco (101 mg, 45%). <sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 MHz) δ 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,00 (dd, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 53,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 22,8 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,08 (s, 1H); ESI-TOF-MS: m/z 270,09 [M + H]<sup>+</sup>, 539,17 [2M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2

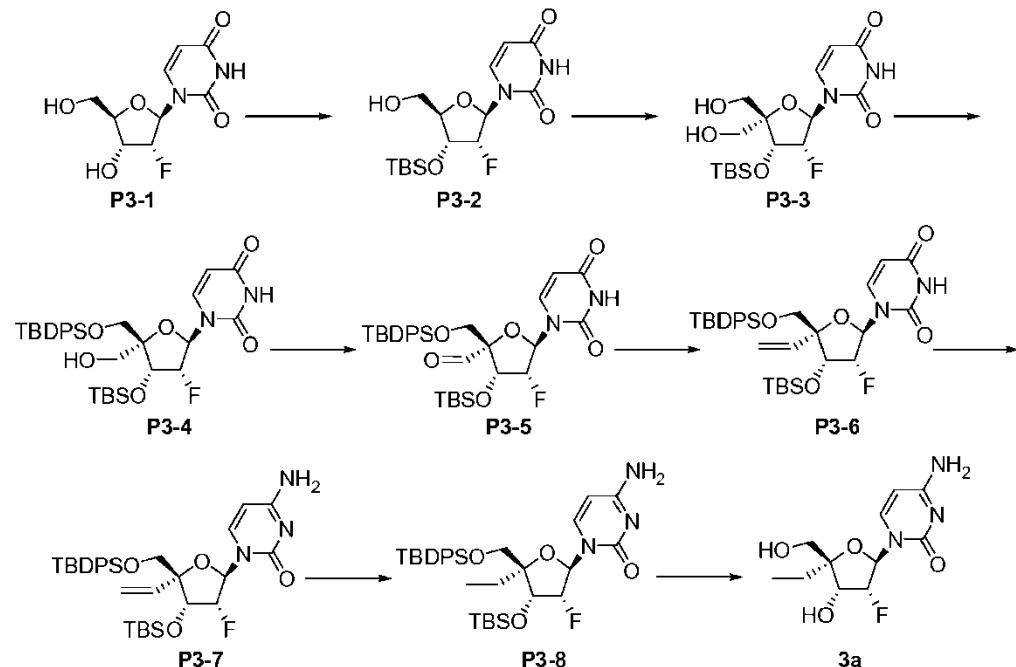
Preparación del compuesto (2a)



A una disolución agitada del compuesto **1a** (50 mg, 0,186 mmol) en THF anhídrico (3 ml) se le añadió gota a gota una disolución de *t*-BuMgCl (0,37 ml, 1M en THF) a -78°C. La mezcla se agitó luego a 0°C durante 30 min y se volvió a enfriar hasta -78°C. Se añadió gota a gota una disolución de fenil (isopropoxi-L-alanil) fosforocloridato (104 mg, 0,4 mmol) en THF (0,5 ml). Despues de la adición, la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La reacción se inactivó con HCOOH (80% ac.) a 0°C. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el compuesto **2a** en la forma de un sólido blanco (Una mezcla de dos isómeros P, 8,0 mg, 7,9 %). <sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 Mhz) δ 7,71, 7,68 (2d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,37 (m, 5H), 6,02, 6,00 (2d, *J* = 20,4 Hz, 1H), 5,90, 5,86 (2d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,03-5,18 (m, 1H), 4,91-4,99 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 4,34-4,43 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,25, 3,22 (2s, 1H), 1,29-1,34 (m, 3H), 1,20-1,22 (m, 6H). <sup>31</sup>P RMN (MeOD, 162 Mhz) δ 3,44, 3,27. ESI-LCMS: *m/z* 539,0 [M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3

#### Preparación del compuesto (3a)



**Preparación de (**P3-2**):** A una disolución de **P3-1** (100,0 g, 406,5 mmol) en piridina (750 ml) se le añadió DMTrCl (164,9 g, 487,8 mmol). La disolución se agitó a TA durante 15 horas. Se añadió MeOH (300 ml), y la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (500 ml). Se añadieron Imidazol (44,3 g, 650,4 mmol) y TBSCl (91,9 g, 609,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 14 horas. La disolución de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto bruto en la forma de un sólido amarillo ligero. El producto bruto (236,4 g, 356,6 mmol) se disolvió en 80% de disolución acuosa de HOAc (500 ml). La mezcla se agitó a TA durante 15 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-2% MeOH en DCM) para dar **P3-2** (131,2 g, 89,6%) en la forma de un sólido amarillo ligero. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6, 400 Mhz) δ 11,39 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J*<sub>1</sub> = 18,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,0 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 7,2 Hz, 1H), 5,18~5,03 (m, 1H), 4,37~4,29 (m, 1H), 3,86 (dd, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 3,2 Hz, 3H), 3,78~3,73 (m, 1H), 3,51~3,56 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,11 (s, 6H); ESI-MS: *m/z* 802 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (**P3-3**):** A una disolución de **P3-2** (131,2 g, 364,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhídrico (1200 ml) se le añadió IBX (121,2 g, 432,8 mmol) a TA. La mezcla de reacción se sometió a refluxo durante 3 horas y luego se enfrió hasta 0°C. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró para dar el aldehído bruto (121,3 g) en la forma de un sólido amarillo. El aldehído se disolvió en 1,4-dioxano (1000 ml). Se añadieron 37% CH<sub>2</sub>O (81,1 ml, 1,3536 mol) y disolución 2M de NaOH ac. (253,8 ml, 507,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas y después se neutralizó con AcOH hasta pH = 7. A la disolución se le añadieron EtOH (400 ml) y NaBH<sub>4</sub> (51,2 g, 1,354 mol). La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-3% MeOH en DCM) para dar **P3-3** (51,4 g, 38,9 %) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (**P3-4**):** A una disolución de **P3-3** (51,4 g, 131,6 mmol) en DCM anhídrico (400 ml) se le añadieron piridina (80 ml) y DMTrCl (49,1 g, 144,7 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a TA durante 14 horas, y luego se trató

con MeOH (30 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-3% MeOH en DCM) para dar un intermedio mono-DMTr protegido en la forma de una espuma amarilla (57,4 g, 62,9%). Al intermedio (57,4 g, 82,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) se le añadieron imidazol (8,4 g, 124,2 mmol) y TBDPSCI (34,1 g, 124,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 14 horas. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó para dar el residuo (72,45 g) en la forma de un sólido blanco. El sólido se disolvió en disolución al 80% HOAc ac. (400 ml). La mezcla se agitó a TA durante 15 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-2% MeOH en DCM) para dar **P3-4** (37,6 g, 84,2%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 7,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J<sub>1</sub> = 1,6 Hz, J<sub>2</sub> = 8,0 Hz, 2H), 7,66~7,64 (m, 2H), 7,48~7,37 (m, 6H), 6,12 (dd, J<sub>1</sub> = 2,8 Hz, J<sub>2</sub> = 16,8 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,20~5,05 (m, 1H), 4,74 (dd, J<sub>1</sub> = 5,6 Hz, J<sub>2</sub> = 17,6 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,87~3,80 (m, 2H), 3,56 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,16 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

**Preparación de (P3-5):** A una disolución de **P3-4** (11,8 g, 18,8 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (16,3 g, 37,6 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a TA durante 2,5 horas. Se añadió agua (100 ml), y la mezcla después se filtró. El filtrado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EtOAc en hexano) para dar **P3-5** en la forma de un sólido blanco (10,1 g, 86,0%).

**Preparación de (P3-6):** A una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (15,7 g, 48,5 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió n-BuLi (19,4 ml, 48,48 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió una disolución de **P3-5** (10,1 g, 16,2 mmol) en THF anhidro (70 ml) gota a gota a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a TA durante 1,5 horas. La reacción se inactivó por NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EtOAc en hexano) para dar **P3-6** en la forma de un sólido blanco (8,3 g, 82,2%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 Mhz) δ 8,16 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 4H), 7,37-7,46 (m, 6H), 6,17 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,91 (dd, J<sub>1</sub> = 10,8 Hz, J<sub>2</sub> = 17,6 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,22-5,30 (m, 2H), 4,60-4,84 (m, 2H), 3,69 (dd, J<sub>1</sub> = 11,6 Hz, J<sub>2</sub> = 21,2 Hz, 2H), 1,10 (s, 9H), 0,91 (s, 1H), 0,12 (d, J = 8,0 Hz, 6H).

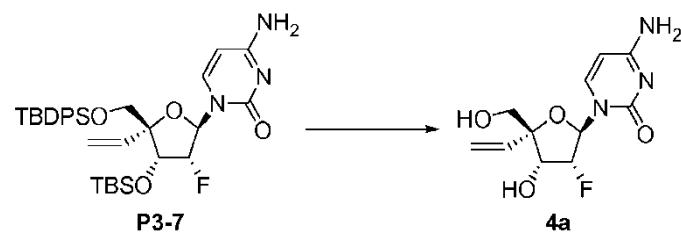
**Preparación de (P3-7):** A una disolución de **P3-6** (6,3 g, 10,09 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (50 ml) se le añadieron TPSCI (6,1 g, 20,2 mmol), DMAP (2,5 g, 20,2 mmol) y NEt<sub>3</sub> (3 ml) a TA. La reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (25 ml), y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua, HCl 0,1 M y NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. El disolvente se eliminó, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2% MeOH en DCM) para dar **P3-7** en la forma de un sólido amarillo (5,9 g, 93,6%).

**Preparación de (P3-8):** A una disolución de **P3-7** (5,9 g, 9,5 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (1,5 g) a TA. La reacción se agitó a TA durante 2 horas bajo H<sub>2</sub> ( globo). La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar **P3-8** en la forma de un sólido blanco (5,4 g, 91,3%).

**Preparación de (3a):** A una disolución de **P3-8** (5,4 g, 8,6 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (10,0 g), y la mezcla de reacción se sometió a refljo durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM) para dar el compuesto **3a** en la forma de un sólido blanco (1,6 g, 67,8%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 M Hz) δ 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,07 (dd, J<sub>1</sub> = 3,2 Hz, J<sub>2</sub> = 15,6 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,04 (ddd, J<sub>1</sub> = 3,2 Hz, J<sub>2</sub> = 5,2 Hz, J<sub>3</sub> = 54,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 17,2 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 274 [M + H]<sup>+</sup>, 547 [2M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4

##### Preparación del compuesto (4a)

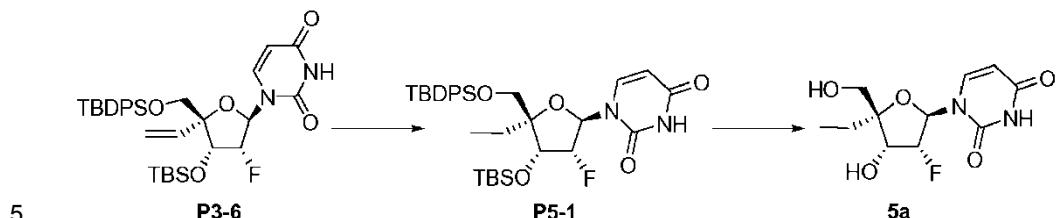


A una disolución de **P3-7** (280 mg, 0,45 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1,0 g) a TA. La mezcla de reacción se sometió a refljo durante 5 horas. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM) para dar el compuesto **4a** en la forma de un sólido blanco (82 mg, 67,2% 1,6 g, 67,8%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 M Hz) δ 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,99-6,08 (m, 2H), 5,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,47 (dd, J<sub>1</sub> = 1,2 Hz, J<sub>2</sub> = 17,2 Hz, 1H), 5,26 (dd,

$J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz, 1H), 4,97 (d,  $J = 5,2$  Hz, 0,5H), 4,82 (d,  $J = 7,6$  Hz, 0,5H), 4,52 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 23,2$  Hz, 1H), 3,65 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 3,54 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H); ESI-MS: m/z 272 [M + H]<sup>+</sup>, 543 [2M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 5

##### Preparación del compuesto (5a)

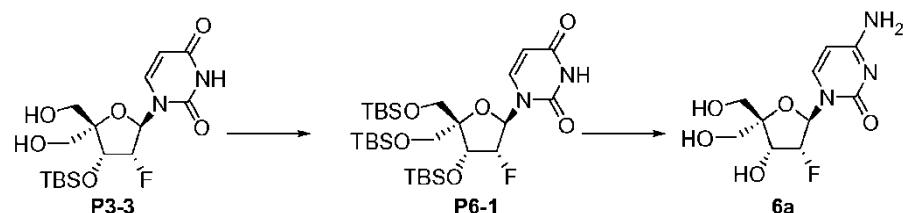


**Preparación de (P5-1):** A una disolución de **P3-6** (600 mg, 0,96 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió 10% Pd/C (320 mg) a TA. La mezcla se agitó en un globo de H<sub>2</sub> a TA durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar **P5-1** (540 mg, 89,8 %) en la forma de un sólido incoloro. El producto bruto se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación.

- 10                    **Preparación de (5a):** A una disolución de **P5-1** (540 mg, 0,86 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1,2 g, 32,4 mmol) a TA. La mezcla se sometió a refluo durante 30 horas. El sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2,5%-9%MeOH en DCM) para dar el compuesto **5a** (190 mg, 80,6%) en la forma de un sólido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 8,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,09 (dd,  $J_1 = 4,0$  Hz,  $J_2 = 14,8$  Hz, 1H), 5,04-5,20 (m ,1H), 4,42 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 13,6$  Hz, 1H), 3,71 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,57 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 1,61-1,82 (m, 2H), 0,94 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).
- 15

#### Ejemplo 6

##### Preparación del compuesto (6a)

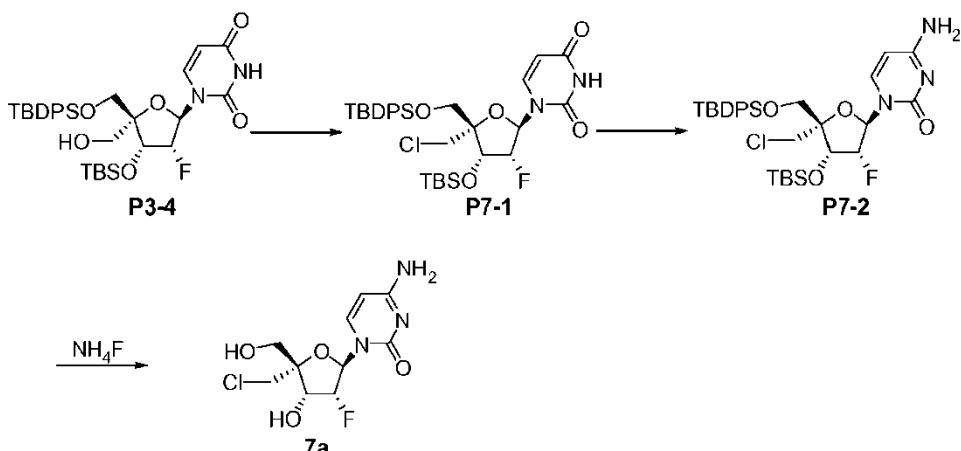


- 20                    **Preparación de (P6-1):** A una disolución de **P3-3** (800 mg, 2,05 mmol) en DCM anhídrico (15 ml) se le añadieron imidazol (558 mg, 8,2 mmol), TBSCl (1,2 g, 8,2 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (700 mg, 4,1 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar **P6-1** en la forma de un sólido blanco (950 mg, 79,2%).

- 25                    **Preparación de (6a):** A una disolución de **P6-1** (600 mg, 0,97 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhídrico (18 ml) se le añadieron DMAP (239 mg, 2,91 mmol), NEt<sub>3</sub> (294 mg, 2,91 mmol) y TPSCl (879 mg, 2,91 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (9 ml), y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua, HCl 0,1 M y NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un residuo bruto. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto en la forma de un sólido blanco (500 mg, 83,3%). El sólido se trató con NH<sub>4</sub>F (1,0 g) en MeOH (20 ml) a temperatura de refluo durante 5 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice(15% MeOH en DCM) para dar el compuesto **6a** en la forma de un sólido blanco (132 mg, 59,3%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6, 400 Mhz) δ 7,89 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 18,8$  Hz, 2H), 6,09 (dd,  $J_1 = 4,4$  Hz,  $J_2 = 14,8$  Hz, 1H), 5,73 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 5,52 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 5,12 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 4,90-5,06 (m, 1H), 4,50 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,27-4,33 (m, 1H), 3,66 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 12,0$  Hz, 1H), 3,47-3,58 (m, 3H); ESI-MS: m/z 276 [M + H]<sup>+</sup>, 551 [2M + H]<sup>+</sup>.
- 30
- 35

#### Ejemplo 7

##### Preparación del compuesto (7a)



**Preparación de (P7-1):** Una mezcla de **P3-4** (1,60 g, 2,5 mmol), PPh<sub>3</sub> (1,3 g, 5,0 mmol) y CCl<sub>4</sub> (0,76 g, 5,0 mmol) en DCE (20 ml) se calentó hasta 130°C bajo irradiación de microondas N<sub>2</sub> durante 40 min. Después de enfriar hasta TA, el disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 50/1 a 10/1) para dar **P7-1** (1,1 g, 68,8%) en la forma de un sólido blanco.

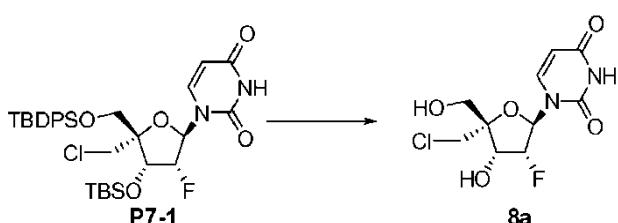
5

**Preparación de (P7-2):** **P7-1** (0,80 g, 1,3 mmol), DMAP (0,3 g, 2,6 mmol), TPSCl (0,8 g, 2,6 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,3 g, 2,6 mmol) se disolvieron en MeCN (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante 14 horas. Se añadió NH<sub>3</sub> en THF (saturado a 0°C, 100 ml) a la mezcla, y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por columna (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para dar **P7-2** (0,63 g, 78,8%) en la forma de un sólido blanco.

- 10 **Preparación de (7a):** A una disolución de **P7-2** (0,63 g, 0,98 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (0,3 g), y la reacción se sometió a refluxo durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta TA, y el precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM) para dar el compuesto **7a** en la forma de un sólido blanco (153 mg, 53,5%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 M Hz) δ 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,14 (dd, J<sub>1</sub> = 3,6 Hz, J<sub>2</sub> = 15,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,15 (ddd, J<sub>1</sub> = 4,0 Hz, J<sub>2</sub> = 5,2 Hz, J<sub>3</sub> = 53,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, J<sub>1</sub> = 4,8 Hz, J<sub>2</sub> = 15,2 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,75-3,84 (m, 3H); ESI-MS: m/z 294 [M + H]<sup>+</sup>, 587 [2M + H]<sup>+</sup>.
- 15

#### Ejemplo 8

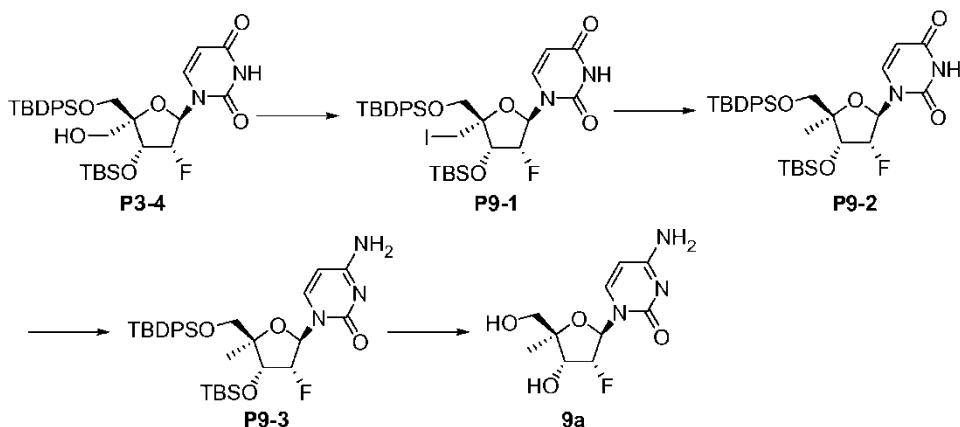
##### Preparación del compuesto (8a)



- 20 A una disolución de **P7-1** (630 mg, 0,5 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (0,1 g), y la reacción se sometió a refluxo durante 12 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM) para dar el compuesto **8a** en la forma de un sólido blanco (153 mg, 53,5%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 M Hz) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, J<sub>1</sub> = 4,4 Hz, J<sub>2</sub> = 14,4 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (ddd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 4,8 Hz, J<sub>3</sub> = 53,2 Hz, 1H), 4,55 (dd, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 12,4 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,76-3,79 (m, 3H); Negativo-ESI-MS: m/z 293 [M - H]<sup>-</sup>.
- 25

#### Ejemplo 9

##### Preparación del compuesto (9a)



Preparación de (**P9-1**): Una mezcla de **P3-4** (3,2 g, 5,0 mmol),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (5,2 g, 20 mmol), yodo (2,60 g, 10,2 mmol) e imidazol (1,4 g, 20 mmol) en THF anhido (40 ml) se agitó a 80°C durante 14 horas. La reacción se enfrió hasta TA y se inactivó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturado ac. La disolución se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20-50% EA en PE) para dar **P9-1** (1,6 g, 68,2%) en la forma de un sólido blanco.

5

Preparación de (**P9-2**): Una mezcla de **P9-1** (1,4 g, 0,2 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (40 mg, 0,4 mmol) y Pd/C en EtOH (20 ml) se agitó a TA bajo  $\text{H}_2$  (globo) durante la noche. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20%-50% EtOAc en PE) para dar **P9-2** en la forma de un sólido blanco (1,1 g, 78%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Mhz)  $\delta$  8,11 (s a, 1H), 7,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,39-7,67 (m, 10H), 6,18 (dd,  $J_1 = 3,2$  Hz,  $J_2 = 14,4$  Hz, 1H), 5,26-5,30 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,42 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 15,2$  Hz, 1H), 3,81 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 3,58 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

10

Preparación de (**P9-3**): **P9-2** (650 mg, 1,1 mmol), DMAP (270 mg, 2,2 mmol), TPSCl (664 mg, 2,2 mol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (222 mg, 2,2 mmol) se disolvieron en MeCN (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 14 horas. A la reacción se le añadió  $\text{NH}_3$  en THF (saturado a 0°C), y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (1-10% MeOH en DCM) para dar **P9-3** (430 mg, bruto) en la forma de un jarabe ligero.

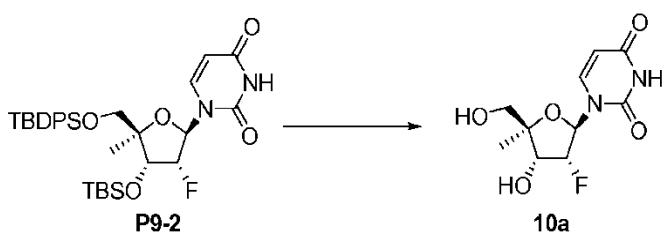
15

Preparación de (**9a**): Una mezcla de **P9-3** (430 mg, 0,7 mmol) y  $\text{NH}_4\text{F}$  (97 mg, 2,1 mmol) en MeOH (10 ml) se sometió a refluro durante 14 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5%-10% MeOH en DCM) para dar el compuesto **9a** en la forma de un sólido blanco (64,8 mg, 35,4%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 Mhz)  $\delta$  8,10 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,03 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 16,8$  Hz, 1H), 5,87 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,37 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 21,6$  Hz, 1H), 3,59 (dd,  $J_1 = 12,0$  Hz,  $J_2 = 28,4$  Hz, 2H), 1,23 (d,  $J = 0,8$  Hz, 3H).

20

#### Ejemplo 10

##### Preparación del compuesto (10a)



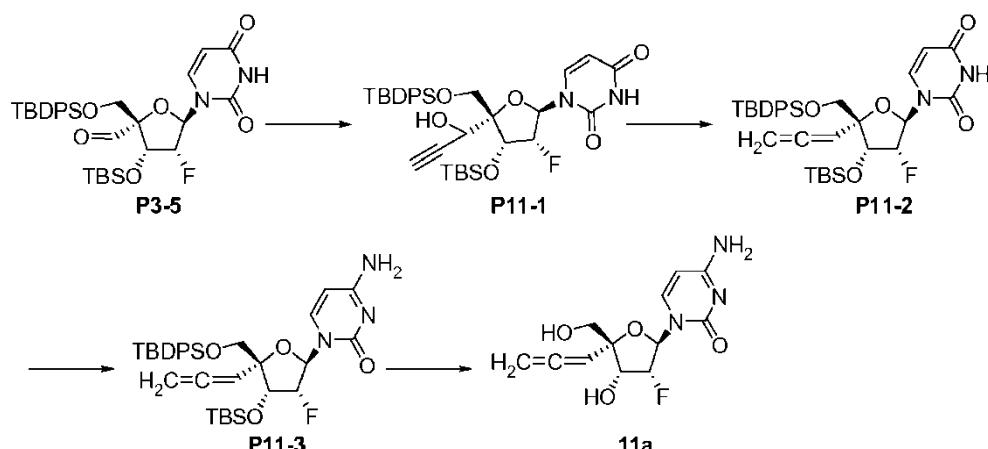
25

A una disolución agitada de **P9-2** (400 mg, 0,65 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió  $\text{NH}_4\text{F}$  (52 mg, 1,5 mmol). La mezcla se sometió a refluro durante la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5~10% MeOH en DCM) para dar el compuesto **10a** (140 mg, 82,4%) en la forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 Mhz)  $\delta$  8,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,06 (dd,  $J_1 = 2,8$  Hz,  $J_2 = 16,4$  Hz, 1H), 5,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,37 (d,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 18,8$  Hz, 1H), 3,59 (dd,  $J_1 = 12,0$  Hz,  $J_2 = 26,4$  Hz, 2H), 1,23 (s, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 283 [M + Na]<sup>+</sup>.

30

#### Ejemplo 11

##### Preparación del compuesto (11a)



**Preparación de (P11-1):** A una disolución de **P3-5** (2,1 g, 3,5 mmol) en THF anhidro (25 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (5,1 mmol) a -78°C. La reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado ac. (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM: MeOH = 60:1) para dar **P11-1** en la forma de un sólido blanco (870 mg, 83,3%).

5

**Preparación de (P11-2):** Se disolvió **P11-1** (870 mg, 1,34 mmol) en DCM anhidro (12 ml), y se añadieron cloroformiato de metilo (2,3 ml) y piridina (2,5 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una hora. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc = 8: 1) para dar un producto bruto en la forma de un sólido blanco (830 mg, 88,4%). A una mezcla de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (55 mg, 0,06 mmol) en DMF anhidra (12 ml) se le añadieron P(nBu)<sub>3</sub> (35 mg, 0,17 mmol) y HCOONH<sub>4</sub> (108 mg, 1,7 mmol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió una disolución del producto bruto (830 mg, 1,16 mmol) en DMF anhidra (16 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc = 9: 1) para dar **P11-2** en la forma de un sólido blanco (510 mg, 67,6%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 M Hz) δ 7,61-7,75 (m, 5H), 7,36-7,47 (m, 6H), 6,04 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,21 (dd, J<sub>1</sub> = 1,2 Hz, J<sub>2</sub> = 7,2 Hz, 1H), 5,10 (q, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 53,6 Hz, 1H), 4,80-4,92 (m, 1H), 4,59-4,79 (m, 2H), 3,86 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,92 (d, J = 4,4 Hz, 9H), 0,15 (t, J = 4,0 Hz, 6H).

10

15

20

**Preparación de (P11-3):** A una disolución de **P11-2** (490 mg, 0,77 mmol) en MeCN anhidro (15 ml) se le añadieron TPSCl (700 mg, 2,31 mmol), DMAP (282 mg, 2,31 mmol) y TEA (234 mg, 2,31 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego se añadió NH<sub>4</sub>OH (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, HCl 1,0 M ac y NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado. La capa orgánica se separó y se secó, se concentró para dar el residuo que se purificó por separación de HPLC (MeCN y 0,1% HCOOH en agua) para dar **P11-3** en la forma de un sólido blanco (190 mg, 38,8%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 4H), 7,37-7,48 (m, 6H), 6,12 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,84-5,01 (m, 2H), 4,66-4,78 (m, 2H), 3,89 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,10 (s, 9H), 0,91 (d, J = 3,2 Hz, 9H), 0,13 (t, J = 5,2 Hz, 6H).

25

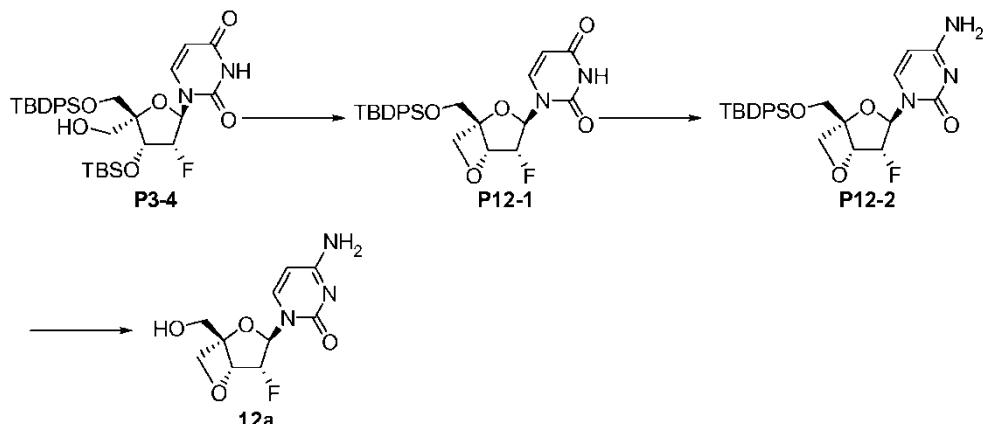
30

35

**Preparación de (11a):** A una disolución de **P11-3** (130 mg, 0,21 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1 g), y la mezcla de reacción se sometió a refljo durante 6 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM:MeOH = 13:1) para dar el compuesto **11a** en la forma de un sólido blanco (47 mg, 79,1%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,05 (dd, J<sub>1</sub> = 1,2 Hz, J<sub>2</sub> = 16,8 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,40 (dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 6,8 Hz, 1H), 4,87-4,99 (m, 3H), 4,46-4,80 (m, 1H), 3,75 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 12,4 Hz, 1H); ESI-MS: m/z 284,02 [M + H]<sup>+</sup>, 567,08 [2M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12

Preparación del compuesto de referencia (12a)



**Preparación de (P12-1):** A una disolución de **P3-4** (500 mg, 0,8 mmol) en tolueno anhidro (12 ml) se le añadió DAST (0,3 ml, 2 mmol) a -65°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el residuo.

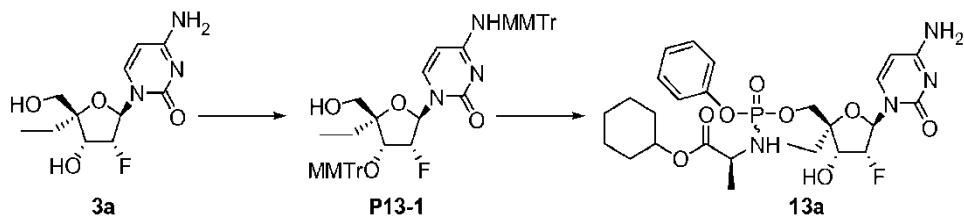
5 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc = 9: 1) para dar **P12-1** en la forma de un sólido amarillo (170 mg, 42,5%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 7,66 (dd, J<sub>1</sub> = 1,6 Hz, J<sub>2</sub> = 18,0 Hz, 4H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35-7,47 (m, 6H), 6,59 (dd, J<sub>1</sub> = 5,6 Hz, J<sub>2</sub> = 14,0 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,05-5,24 (m, 2H), 4,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,93-4,00 (m, 2H), 1,07 (d, J = 2,4 Hz, 9H).

10 **Preparación de (P12-2):** A una disolución de **P12-1** (100 mg, 0,2 mmol) en MeCN anhidro (5 ml) se le añadieron TPSCl (182 mg, 0,6 mmol), DMAP (68 mg, 0,6 mmol) y TEA (61 mg, 0,6 mmol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una hora. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (3 ml), y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, HCl 1,0 M y NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1) para dar **P12-2** en la forma de un sólido amarillo (96 mg, 96%).

15 **Preparación de (12a):** A una disolución de **P12-2** (96 mg, 0,2 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (500 mg) a TA. La reacción se sometió a reflugio durante 3 horas. La mezcla se filtró, y el residuo se purificó por RP HPLC (MeCN y 0,1% HCOOH en agua) para dar el compuesto **12a** en la forma de un sólido blanco (25 mg, 48,7%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 12,8 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,10-5,26 (m, 2H), 4,79-4,90 (m, 1H), 4,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,76 (dd, J<sub>1</sub> = 1,6 Hz, J<sub>2</sub> = 12,4 Hz, 1H); ESI-MS: m/z 257,9 [M + H]<sup>+</sup>, 514,8 [2M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13

#### Preparación del compuesto (13a)



25 **Preparación de (P13-1):** A una disolución del compuesto **3a** (700 mg, 2,56 mmol) en piridina anhidra (5 ml) se le añadieron TBDPSCl (2,8 g, 10,24 mmol), imidazol (522 mg, 7,68 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (870 mg, 5,12 mmol) a TA bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM: MeOH = 80:1 ~ 40:1) para dar el intermedio bruto en la forma de un sólido amarillo (1,05 g, 80,8%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6, 400 Mhz) δ 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 4H), 7,41-7,50 (m, 7H), 6,02 (dd, J<sub>1</sub> = 2,8 Hz, J<sub>2</sub> = 17,2 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,96-5,11 (m, 1H), 4,37-4,46 (m, 1H), 3,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

30 A una disolución del intermedio bruto (1,0 g, 1,96 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se le añadieron *sym*-coldicina (1,4 g, 11,76 mmol), AgNO<sub>3</sub> (1,0 g, 5,88 mmol) y MMTrCl (4,8 g, 15,6 mmol) a TA en N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE:EtOAc=2: 1) para dar intermedios brutos totalmente protegidos en la forma de un sólido blanco (1,1 g, 53,1%).

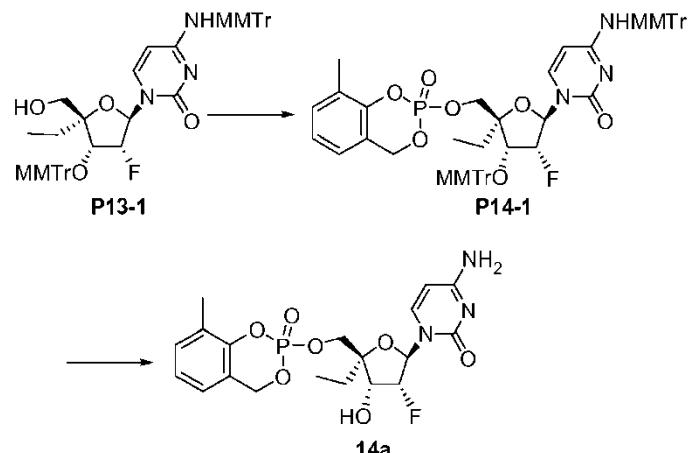
35 A una disolución del intermedio bruto (600 mg, 0,57 mmol) en THF (5 ml) se le añadió TBAF (446 mg, 1,71 mmol) a TA. La reacción se agitó a 40~50°C durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice que se eluyó con PE:EtOAc = 3:2 para dar **P13-1** bruto (350 mg, 75,1%) en la forma de un sólido amarillo.

**Preparación de (13a):** A una disolución de **P13-1** (300 mg, 0,37 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (2,5 ml) se le añadieron NMI (2,5 ml) y una disolución de fenil(isopropoxi-L-alanil) fosforocloridato (2,55 g, 7,4 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (2,5 ml) a TA bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para dar el producto bruto en la forma de un aceite amarillo (500 mg, 81%). El producto bruto se trató además con 80% HCOOH (70 ml) a TA durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, y el producto bruto se purificó por RP HPLC (MeCN y 0,1% HCOOH en agua) para dar el compuesto **13a** en la forma de un sólido blanco (Una mezcla de dos isómeros P, 86 mg, 40,3% dos etapas).  
<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 7,75, 7,71 (2d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 3H), 6,02-6,10 (m, 1H), 5,87, 5,82 (2d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,99-5,02 (m, 0,5H), 4,72-4,82 (m, 1,5H), 4,14-4,43 (m, 3H), 3,89-3,94 (m, 1H), 1,68-1,81 (m, 6H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,30-1,43 (m, 8H), 0,96-1,01 (m, 3H); ESI-MS: m/z 582,93 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14

Preparación del compuesto (14a)

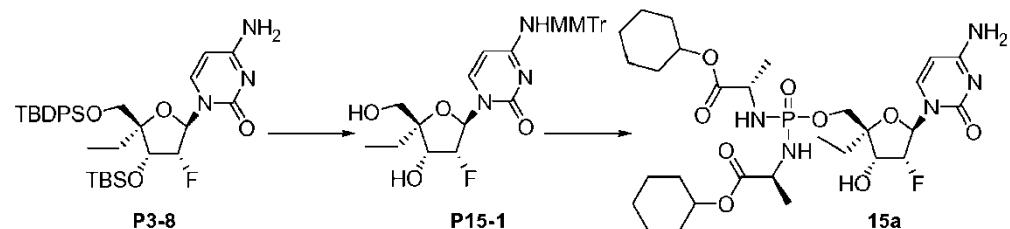


**Preparación de (P14-1):** A una disolución agitada de **P13-1** (451 mg, 0,55 mmol) y NMI (1 ml) en acetonitrilo anhidro (2 ml) se le añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-8-metilo-4H-benzo[d][1,3,2]dioxafosfinina (855 mg, 4,2 mmol) en acetonitrilo (0,2 ml) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. Se añadieron una disolución de I<sub>2</sub> (3,2 g, 12,6 mmol), piridina (9 ml), H<sub>2</sub>O(3 ml) y DCM(3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La reacción se inactivó con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (PE: EA = 1:1 a 1:2) para dar **P14-1** (205 mg, 37%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (14a):** **P14-1** (205 mg, 0,21 mmol) se disolvió en disolución acuosa al 80% de HCOOH, y la mezcla se agitó a TA durante 16 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por RP HPLC (sistema HCOOH) para dar el compuesto **14a** como una mezcla de 2 isómeros P (24 mg, 18%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 7,60, 7,53 (2d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 5,95, 5,87 (2dd, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 18,0 Hz, 1H), 5,71, 5,69 (2d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,38-5,53 (m, 2H), 5,06, 5,04 (2ddd, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 5,6 Hz, J<sub>3</sub> = 54,0 Hz, 1H), 4,32-4,49 (m, 2H), 2,26 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,64-1,72 (m, 1H), 0,96, 0,93 (2t, J = 7,6 Hz, 3H). <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD, 162 Mhz) δ-8,22, -8,50; ESI-LCMS: m/z 456 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15

Preparación del compuesto (15a)



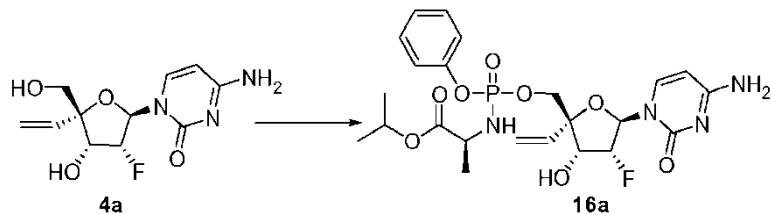
**Etapa 1. Preparación de (P15-1):** A una mezcla de **P3-8** (2,2 g, 2,5 mmol), AgNO<sub>3</sub> (844 mg, 5,0 mmol) y colidina (907 mg, 7,5 mmol) en DCM anhídrico (10 ml) se le añadió MMTrCl (1,54 g, 5,0 mmol) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se filtró con un embudo Buchner. El filtrado se lavó con

disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 1:2) para dar el intermedio (2,3 g, 84%), que se disolvió en una disolución de TBAF en THF (1M, 2,6 ml) en  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El residuo se disolvió en EA (200 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad, y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 30:1) para dar **P15-1** en la forma de una espuma blanca (1,3 g, 94%).

**Preparación de (15a):** Una disolución agitada de **P15-1** (300 mg, 0,55 mmol) y esponja de protones (235 mg, 1,1 mmol) en MeCN anhidro (9 ml) se añadió a una disolución de  $\text{POCl}_3$  (169 mg, 1,1 mmol) en MeCN (1 ml) con jeringa a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 40 min. Se añadió una mezcla de hidrocloruro de (S)-ciclohexil 2-aminopropanoato (525 mg, 2,55 mmol) y TEA (0,1 ml) a 0°C. La mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$ , saturado y se extrajo con EA (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron y se purificaron por columna de gel de sílice (1~4% MeOH en DCM) para dar el producto bruto (400 mg, 78,15%) en la forma de un sólido amarillo. El producto bruto se trató con 80% HCOOH (50 ml) a TA durante 16 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por RP HPLC para dar el compuesto **15a** en la forma de un sólido blanco (40 mg, 14%).  $^1\text{H}$  RMN (MeOD, 400 MHz) δ 7,82 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 6,09 (dd,  $J_1$  = 2,8 Hz,  $J_2$  = 14,0 Hz, 1H), 5,98 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 5,04 (ddd,  $J_1$  = 3,2 Hz,  $J_2$  = 5,6 Hz,  $J_3$  = 53,6 Hz, 1H), 4,71-4,77 (m, 2H), 4,45 (dd,  $J_1$  = 5,6 Hz,  $J_2$  = 12,4 Hz, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 3,97-4,01 (m, 1H), 3,84-3,92 (m, 2H), 1,31-1,87 (m, 28H), 0,99 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).  $^{31}\text{P}$  RMN (CD<sub>3</sub>OD, 162 MHz) δ 13,94; ESI-LCMS: m/z 660 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16

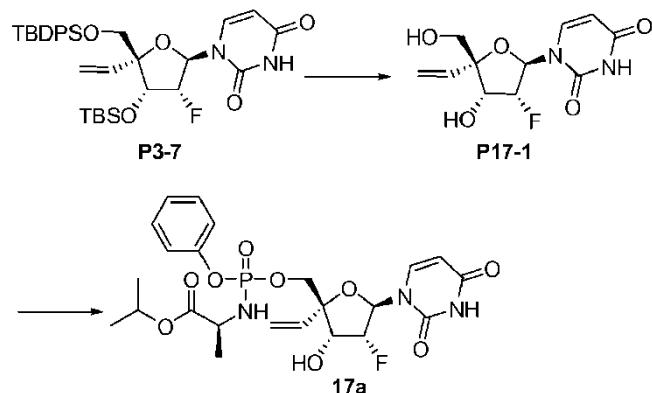
##### Preparación del compuesto (16a)



A una disolución agitada del compuesto **4a** (150 mg, 0,56 mmol) en THF anhidro (3 ml) se le añadió gota a gota una disolución de *t*-BuMgCl (1,2 ml, 1M en THF) a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y se volvió a enfriar hasta -78°C. Se añadió gota a gota una disolución de fenil(isopropoxi-L-alanil) fosforocloridato (312 mg, 1,2 mmol) en THF (1,0 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La reacción se inactivó con HCOOH (80% ac.) a 0°C. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el compuesto **16a** en la forma de un sólido blanco (24,0 mg, 15 %).  $^1\text{H}$  RMN (MeOD, 400 MHz) δ 7,76 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,17-7,38 (m, 5H), 6,01-6,08 (m, 2H), 5,81 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 5,54-5,58 (m, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 4,92-4,97 (m, 2H), 4,45-4,52 (m, 1H), 4,08-4,19 (m, 2H), 3,88-3,92 (m, 1H), 1,28-1,33 (m, 3H), 1,20-1,22 (m, 6H);  $^{31}\text{P}$  RMN (CD<sub>3</sub>OD, 162 MHz) δ 7,36; ESI-LCMS: m/z 541,0[M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17

##### Preparación del compuesto (17a)

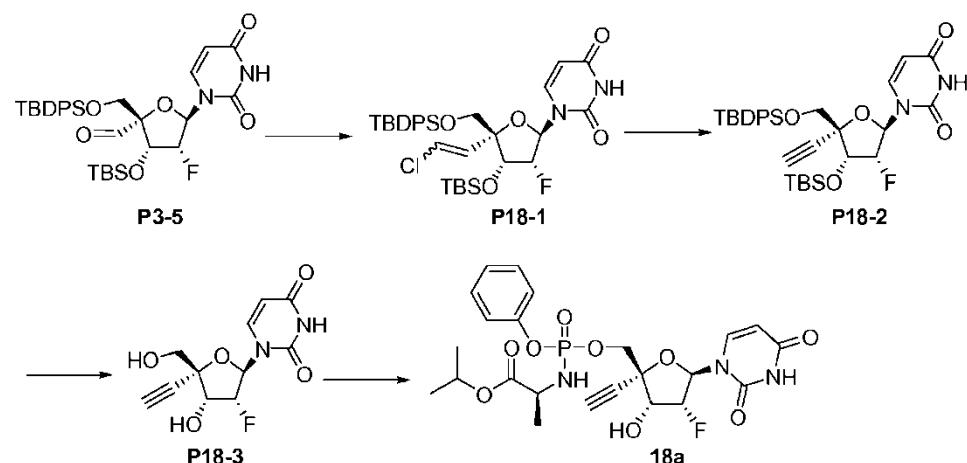


**Preparación de (P17-1):** A una disolución de **P3-7** (1,4 g, 2,3 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (8,0 g) a TA. La mezcla de reacción se sometió a refljo durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM) para dar **P17-1** en la forma de un sólido blanco (410 mg, 77,8%).

Preparación de (P17): A una disolución agitada de **P17-1** (60 mg, 0,19 mmol) en THF anhídrico (3 ml) se le añadió gota a gota una disolución de *t*-BuMgCl (0,38 ml, 1M en THF) a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y se volvió a enfriar hasta -78°C. Se añadió gota a gota una disolución de fenil(isopropoxi-L-alaninil) fosforocloridato (104 mg, 0,4 mmol) en THF (0,5 ml). Despues de la adición, la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La reacción se inactivó con HCOOH (80% ac.) a 0°C. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1) para dar el compuesto **17a** en la forma de un sólido blanco (Una mezcla de dos isómeros P, 11,0 mg, 11 %). <sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 Mhz) δ 7,71 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17-7,37 (m, 5H), 5,98-6,07 (m, 2H), 5,61,5,68 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,53-5,58 (m, 1H), 5,35-5,40 (m, 1H), 5,08-5,10 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,52-4,53 (m, 1H), 4,16-4,21 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 1,28-1,34 (m, 3H), 1,20-1,22 (m, 6H). <sup>31</sup>P RMN (MeOD, 162 Mhz) δ 3,72, 3,45. ESI-LCMS: m/z 542,0 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18

##### Preparación del compuesto (18a)



Preparación de (P18-1): A una disolución de cloruro de (clorometil)trifenilfosfonio (2,1 g, 6,0 mmol) en THF anhídrico (10 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (4,6 ml, 6,0 mmol) a -70°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a -70°C durante 50 min. Se añadió una disolución del compuesto **P3-9** (950 mg, 1,5 mmol) en THF anhídrico (5 ml) a -70°C, y la reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE:EtOAc = 6:1) para dar **P18-1** en la forma de una goma amarilla (900 mg, 91,2%).

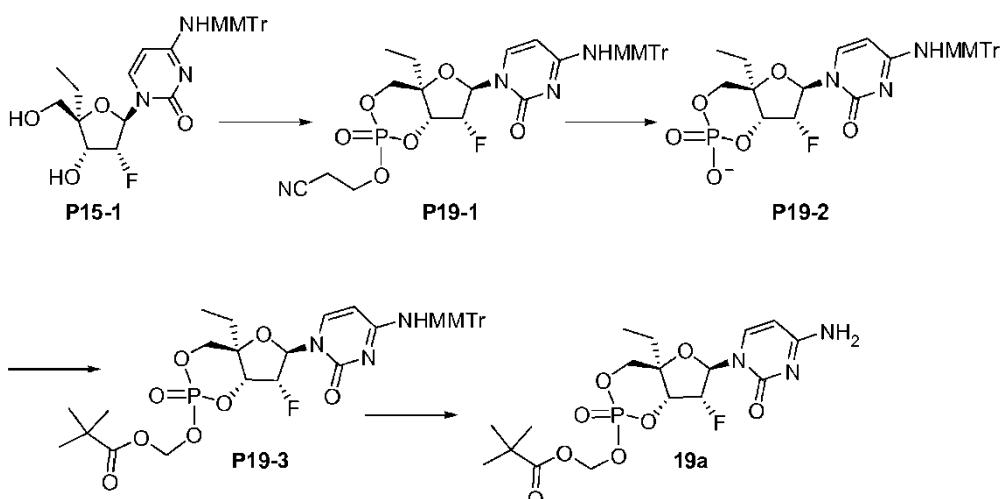
Preparación de (P18-2): A una disolución del compuesto **P18-1** (600 mg, 0,91 mmol) en THF anhídrico (18 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (4,7 ml, 10,9 mmol) a -70°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a -70°C durante 3 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE:EtOAc = 8:1~5:1) para dar **P18-2** en la forma de un sólido blanco (300 mg, 53,0%).

Preparación de (P18-3): A una disolución de **P18-2** (300 mg, 0,44 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1,0 g) a TA. La reacción se sometió a reflugio durante 3 horas. Despues de enfriar a TA, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con DCM:MeOH = 50:1~30:1) para dar **P18-3** en la forma de un sólido blanco (135 mg, 78,1%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,6 Hz, *J*<sub>2</sub>=19,6 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 4,50 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5,2 Hz, *J*<sub>2</sub> =21,6 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,09 (s, 1H).

Preparación de (18a): A una disolución de **P18-3** (130 mg, 0,5 mmol) en THF anhidro (4 ml) se le añadió gota a gota *t*-BuMgCl (1,0 ml, 1,0 mmol) a -70°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a TA durante 30 min. Se añadió una disolución de fenil(isopropoxi-L-alaninil) fosforocloridato en THF anhídrico(1M, 0,8 ml, 0,78 mmol) a -70°C, y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas. La reacción se inactivó por HCOOH, y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 60:1) para dar el compuesto **18a** en la forma de un sólido blanco (Una mezcla de dos isómeros P, 25 mg, 7,7%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 7,64, 7,60 (2d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 3H), 5,95-6,01 (m, 1H), 5,67, 5,62 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,10-5,25 (m, 1H), 4,93-4,97 (m, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 4,24-4,29 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,25, 3,22 (2s, 1H), 1,28-1,34 (m, 3H), 1,20-1,23 (m, 6H); ESI-MS: m/z 540,2 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 19

##### Preparación del compuesto de referencia (19a)



**Preparación de (P19-1):** P15-2 (1,2 g, 2,2 mmol) se disolvió en acetonitrilo seco (20 ml), y se añadieron tetrazol 0,45 M (24,0 ml, 11,0 mmol) y 3-(bis(diisopropilamino)fosfino-oxi)propanonitrilo (1,13 g, 3,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora en N<sub>2</sub> a TA. Se añadió TBDPH (2,7 ml, 15 mmol), y la mezcla se agitó durante una hora. La reacción se inactivó con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 40:1) para dar P19-1 en la forma de un sólido blanco (759 mg, 52%).

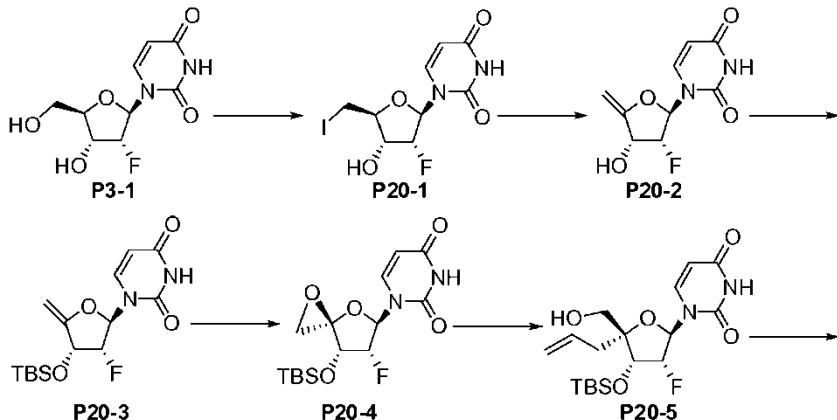
**Preparación de (P19-2):** P19-1 (750 mg, 1,14 mmol) se disolvió en NH<sub>3</sub> saturado en disolución de MeOH. La mezcla se agitó durante 2 horas a TA. La disolución se concentró hasta sequedad para dar P19-2 bruto en la forma de un sólido amarillo (662 mg, 100%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,29 (m, 12H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,42-4,45 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,64-1,91 (m, 2H), 1,10-1,13 (m, 2H), 0,83-0,86 (m, 3H). <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 4,48; Negativo-ESI-LCMS: m/z 606 [M - H]<sup>-</sup>.

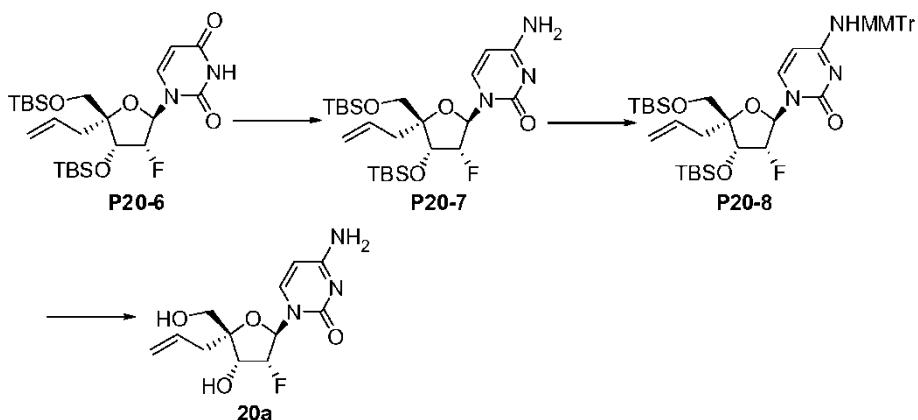
**Preparación de (P19-3):** Se co-evaporó P19-2 (292 mg, 0,47 mmol) con piridina dos veces y se disolvió en DMF anhidra (0,5 ml). Se añadió DIPEA (1,2 ml) y luego yodometil éster de ácido 2,2-dimetil-propiónico (680 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA en N<sub>2</sub> durante 16 horas. La reacción se inactivó con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 30:1) para dar P19-3 en la forma de un sólido blanco (95 mg, 30%).

**Preparación de (19a):** P19-3 (95 mg, 0,13 mmol) se disolvió en una disolución acuosa al 80% de HCOOH, y la mezcla se agitó a TA durante 16 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por RP HPLC (MeCN y 0,1% HCOOH en agua) para dar el compuesto 19a en la forma de un sólido blanco (10 mg, 17%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 22,0 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 5,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,13-5,22 (m, 1H), 4,53-4,61 (m, 1H), 4,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,92-2,08 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,03-1,07 (m, 3H); <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD, 162 MHz) δ -7,93; ESI-LCMS: m/z 450 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 20

##### Preparación del compuesto (20a)





**Preparación de (P20-1):** A una suspensión agitada de **P3-1** (20,0 g, 81,3 mmol), imidazol (15,9 g, 234,0 mmol),  $\text{PPh}_3$  (53,5 g, 203,3 mmol) y piridina (90 ml) en THF anhídrico (360 ml) se le añadió gota a gota una disolución de  $\text{I}_2$  (41,3 g, 162,6 mmol) en THF (350 ml) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta TA y se agitó durante 14 horas.

La disolución se inactivó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ac. (150 ml) y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para proporcionar **P20-1** en la forma de un sólido blanco (22,1 g, 76,4%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 Mhz)  $\delta$  7,70 (d,  $J$  = 80 Hz, 1H), 5,88 (dd,  $J_1$  = 1,6 Hz,  $J_2$  = 20,8 Hz, 1H), 5,71 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 5,24 (dd,  $J_1$  = 2,0 Hz,  $J_2$  = 5,2 Hz, 1H), 5,10 (dd,  $J_1$  = 2,0 Hz,  $J_2$  = 5,2 Hz 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,44 (dd,  $J_1$  =  $J_2$  = 6,0 Hz, 1H).

**Preparación de (P20-2):** A una disolución agitada de **P20-1** (22,1 g, 62,1 mmol) en THF anhídrico (200 ml) se le añadió gota a gota DBU (14,2 g, 93,1 mmol) en THF (50 ml) a 0°C durante 10 min. La mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas. La reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. (200 ml) y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 1/100 a 1/30) para dar **P20-2** en la forma de un sólido blanco (8,7 g, 61,5%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 Mhz)  $\delta$  7,51 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,05 (dd,  $J_1$  = 1,2 Hz,  $J_2$  = 17,2 Hz, 1H), 5,73 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 5,26 (dd,  $J_1$  = 1,2 Hz,  $J_2$  = 4,8 Hz, 1H), 5,13 (dd,  $J_1$  = 1,2 Hz,  $J_2$  = 4,8 Hz, 1H), 4,63 (dd,  $J_1$  = 2,0 Hz,  $J_2$  = 3,2 Hz, 1H), 4,41 (dd,  $J_1$  =  $J_2$  = 2,0 Hz, 1H).

**Preparación de (P20-3):** A una disolución agitada de **P20-2** (3,2 g, 14,0 mmol) en piridina anhidra (10 ml) y DCM (100 ml) se le añadió gota a gota una disolución de TBSCl (4,2 g, 28,0 mmol) a 0°C. Se siguió agitando a TA durante 18 horas. La mezcla se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM) para proporcionar P20-3 en la forma de un sólido blanco (3,4 g, 70,8%).

**Preparación de (P20-4):** A una disolución agitada de  $\text{NaHCO}_3$  en  $\text{H}_2\text{O}$  (250 ml) y acetona (200 ml) se le añadió oxona (30,0 x 4 g) a 0°C. La mezcla se calentó hasta TA, y el destilado se recogió a -78°C (120 ml) a presión ligeramente reducida para dar una disolución de DMDO en acetona. A una disolución agitada de **P20-3** (250,0 mg, 0,7 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron una disolución de DMDO (120 ml) a -40°C y  $\text{MgSO}_4$ . La mezcla se calentó hasta TA y luego se agitó durante 2 horas. La disolución se filtró, y el filtrado se usó para la etapa siguiente directamente.

**Preparación de (P20-5):** A una disolución agitada de **P20-4** (500,0 mg, 1,4 mmol) en DCM anhídrico (50 ml) se le añadieron alil-trimetil-silano (760,0 mg, 6,7 mmol) y  $\text{SnCl}_4$  (1,2 g, 4,5 mmol) a -40°C. La mezcla se calentó y se agitó a 0°C durante una hora. La reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20~50% EA en PE) para dar **P20-5** en la forma de una espuma blanca (120 mg, 41%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 Mhz)  $\delta$  8,01 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (dd,  $J_1$  = 3,6 Hz,  $J_2$  = 15,2 Hz, 1H), 5,87-5,96 (m, 1H), 5,71 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 5,06-5,22 (m, 3H), 4,60 (dd,  $J_1$  = 5,6 Hz,  $J_2$  = 14,4 Hz, 1H), 3,72 (d,  $J$  = 11,6 Hz, 1H), 3,48 (d,  $J$  = 11,6 Hz, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,23-2,29 (m, 1H); ESI-LCMS: m/z = 422 [M + Na]<sup>+</sup>.

**Preparación de (P20-6):** A una disolución agitada de **P20-5** (270,0 mg, 0,7 mmol) en DCM seco se le añadieron imidazol (400,0 mg, 5,9 mmol) y TBSCl (390,0 mg, 2,6 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La disolución se diluyó con EA. El disolvente se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20~40% EA en PE) para dar el compuesto **P20-6** en la forma de una espuma blanca (280 mg, 80,7%). ESI-LCMS: m/z 537 [M + Na]<sup>+</sup>.

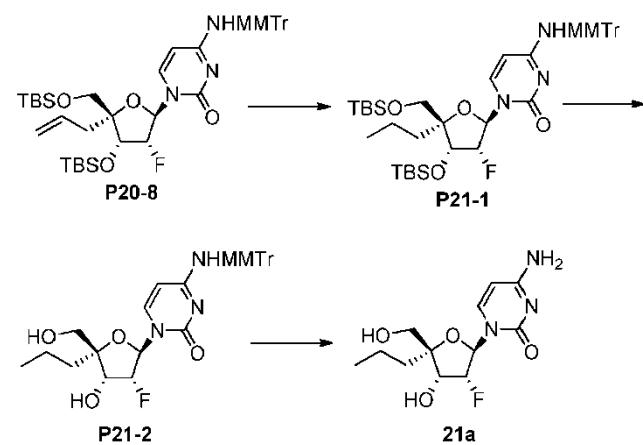
**Preparación de (P20-7):** A una disolución agitada de **P20-6** (280,0 mg, 0,5 mmol) en MeCN seco se le añadieron TPSCI (350,0 mg, 1,2 mmol),  $\text{NEt}_3$  (400,0 mg, 4,0 mmol) y DMAP (270,0 mg, 2,2 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La disolución se inactivó con amonio. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por TLC (usando EA) para proporcionar el compuesto **P20-7** en la forma de una espuma blanca (240,0 mg, 85,7%). ESI-LCMS: m/z 514 [M + H]<sup>+</sup>.

Preparación de (**P20-8**): A una disolución agitada de **P20-7** (270,0 mg, 0,5 mmol) en DCM seco se le añadieron AgNO<sub>3</sub> (1,5 g, 8,8 mmol), MMTrCl (450,0 mg, 1,5 mmol) y colidina (500,0 mg, 4,1 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La disolución se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20~40% EA en PE) para dar el compuesto **P20-8** en la forma de una espuma blanca (300 mg, 81,6%). ESI-LCMS: m/z 786 [M + H]<sup>+</sup>.

Preparación de (**20a**): A una disolución agitada de **P20-8** (170,0 mg, 0,3 mmol) en MeOH se le añadió NH<sub>4</sub>F (300,0 mg, 8,1 mmol), y la mezcla se sometió a refljo durante 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (2~5% MeOH en DCM) para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó adicionalmente por RP HPLC (agua y 0,1% HCOOH en MeCN) para proporcionar el compuesto **20a** en la forma de un sólido blanco (47,0 mg, 49,8%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, J<sub>1</sub> = 3,2 Hz, J<sub>2</sub> = 12,0 Hz, 1H), 5,87-5,97 (m, 2H), 4,98-5,14 (m, 3H), 4,45 (dd, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 17,6 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,33-2,39 (m, 1H); ESI-LCMS: m/z 286 [M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21

#### Preparación del compuesto (**21a**)



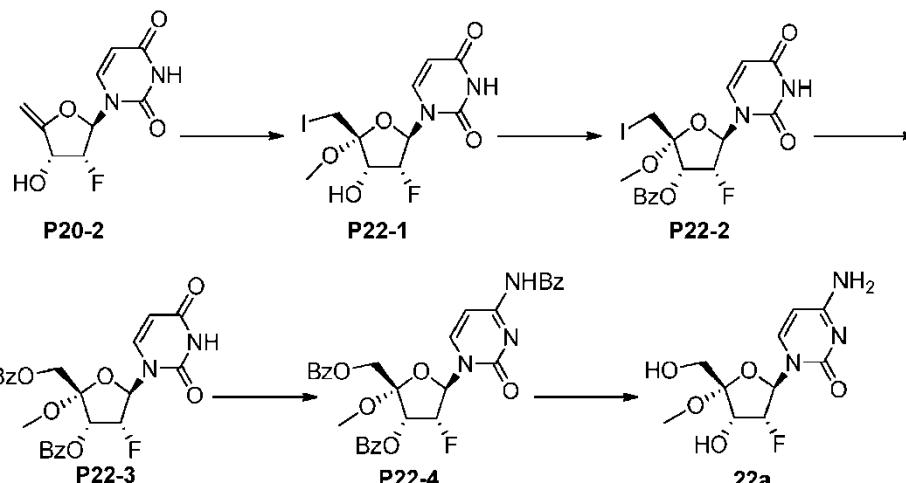
Preparación de (**P21-1**): A una disolución agitada de **P20-8** (250,0 mg, 0,3 mmol) en MeOH se le añadió Pd/C (500,0 mg), y la mezcla se agitó en H<sub>2</sub> (globo) durante 18 horas a TA. La reacción se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (30% EtOAc en PE) para proporcionar **P21-1** en la forma de una espuma blanca (210,0 mg, 84,0%).

Preparación de (**P21-2**): A una disolución agitada de **P21-1** (210,0 mg, 0,3 mmol) en THF seco se le añadió TBAF (1 ml, 1mmol), y la mezcla se agitó a TA durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por TLC prep. (30% EtOAc en PE) para dar el compuesto **21a** en la forma de una espuma blanca (111,2 mg, 74,6%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,83-7,32 (m, 14H), 6,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,95 (dd, J<sub>1</sub> = 4,8 Hz, J<sub>2</sub> = 14,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,86-5,15 (m, 2H), 4,15-4,21 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,38-3,49 (m, 2H), 1,24-1,58 (m, 4H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 560 [M + H]<sup>+</sup>.

Preparación de (**P21**): El compuesto P21-2 (81 mg) se disolvió en una mezcla (5 ml) de ácido fórmico (80%) y agua (20%). La disolución resultante se agitó a TA durante 3 horas y después se concentró. El residuo se co-evaporó con metanol/tolueno tres veces. La cromatografía sobre gel de sílice con 5-12% metanol en DCM proporcionó una mezcla de dos compuestos, que se disolvió en metanol con una gota de amoníaco acuoso concentrado y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice con 5-12% metanol en DCM para dar el compuesto **21a** (27 mg) en la forma de un sólido blanco; <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,06 (dd, J<sub>1</sub> = 2,8 Hz, J<sub>2</sub> = 16 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 3,2, 5,2 Hz, 0,5H), 4,96 (dd, 3,2, 5,2 Hz, 0,5H), 4,42 (dd, J = 5,6, 17,2 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,6, 76 Hz, 2H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,31-1,61 (m, m, 3H), 0,94 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 417 [M + 2-metiloheptilamina]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 22

#### Preparación del compuesto (**22a**)



**Preparación de (P22-1):** A una disolución de **P20-2** (5,23 g, 23,1 mmol) en MeOH anhídrico (50 ml) se le añadió PbCO<sub>3</sub> (12,7 g, 46,3 mmol) a TA. Se añadió luego una disolución de I<sub>2</sub> (11,7 g, 46,3 mmol) en MeOH (10 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se inactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se disolvió en EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por columna (DCM/MeOH = 100/1 a 20/1) para dar **P22-1** en la forma de un sólido blanco (5,6 g, 71,8%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 7,6 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (dd, J<sub>1</sub> = 4,4 Hz, J<sub>2</sub> = 6,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J<sub>1</sub> = 6,4 Hz, J<sub>2</sub> = 6,0 Hz, 1H); 4,65 (dd, J<sub>1</sub> = 20,0 Hz, J<sub>2</sub> = 20,4 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H).

5 **Preparación de (P22-2):** A una disolución agitada de **P22-1** (5,6 g, 14,5 mmol) en piridina anhidra (20 ml) se le añadió gota a gota BzCl (2,9 g, 20,9 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 10 horas. La reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O, y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20~40% EA en PE) para dar **P22-2** en la forma de una espuma blanca (4,9 g, 74,2%).

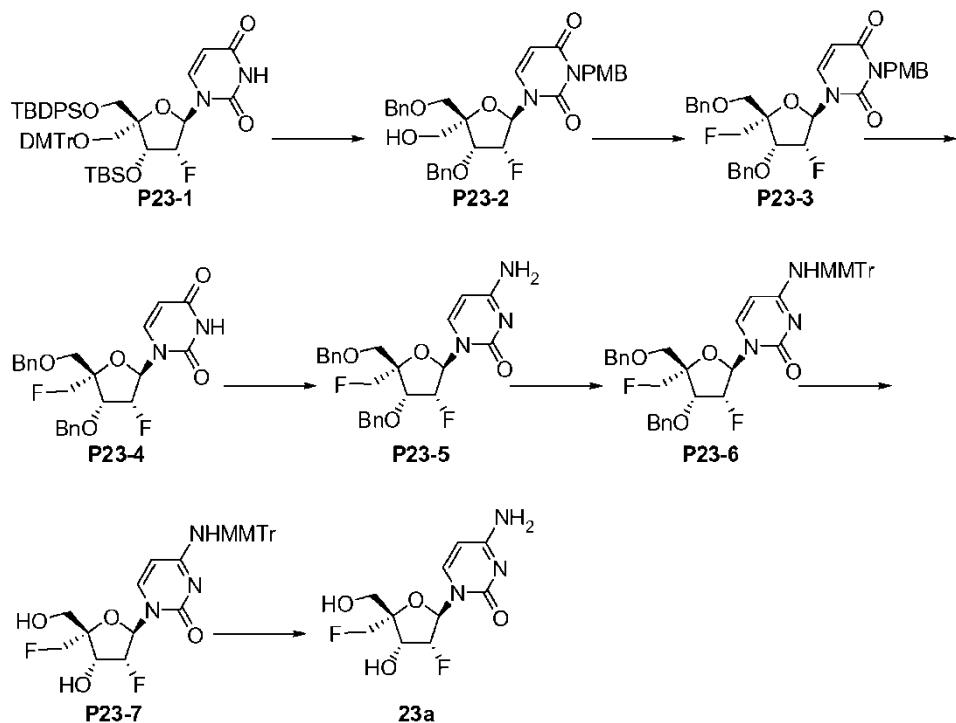
10 **Preparación de (P22-3):** **P22-2** (4,9 g, 10,0 mmol), BzONa (14,4 g, 100 mmol) y 15-corona-5 (22,0 g, 100 mmol) se suspendieron en DMF (200 ml). La mezcla se agitó a 60-70°C durante 3 días. El precipitado se eliminó por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. El disolvente se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20~60% EA en PE) para proporcionar **P22-3** en la forma de una espuma blanca (2,3 g, 47,9%).

15 **Preparación de (P22-4):** **P22-3** (2,3 g, 4,8 mmol), DMAP (1,2 g, 9,6 mmol), TPSCl (2,9 g, 9,6 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,97 g, 9,6 mmol) se suspendieron en MeCN (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 14 horas. Se añadió NH<sub>3</sub> en THF (saturado a 0°C, 100 ml) a la mezcla, y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por columna (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para dar el producto bruto (1,2 g). El producto bruto se disolvió en piridina, y se añadió BzCl (0,42 g, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 horas y se inactivó con agua. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 2:1 a 1:1) para dar **P22-4** en la forma de una espuma blanca (460 mg, 31%).

20 **Preparación de (22a):** **P22-4** (0,46 g, 0,8 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico saturado (100 ml), y la mezcla se agitó a TA durante 14 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O y se lavó con DCM. La fase acuosa se liofilizó y se purificó adicionalmente por HPLC prep. (ácido fórmico al 0,1% en agua/acetonitrilo) para dar el compuesto **22a** en la forma de un sólido blanco (145 mg, 78,9 %). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,86-5,00 (m, 1H), 4,49 (dd, J<sub>1</sub> = 23,2 Hz, J<sub>2</sub> = 22,8 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H); ESI-MS: m/z 276 [M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23

#### Preparación del compuesto (23a)



**Preparación de (P23-2):** A una disolución de **P23-1** (3,1 g, 4,5 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron  $K_2CO_3$  anhídrico (1,24 g, 9,03 mmol) y PMBCl (1,40 g, 9,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 4:1) para dar el intermedio en la forma de un sólido blanco (2,36 g, 74,8%).  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 Mhz)  $\delta$  7,29-7,88 (m, 23H), 6,83-6,98 (m, 6H), 6,35-6,45 (m, 1H), 4,51-5,50 (m, 6H), 3,89-3,95 (m, 9H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,03 (d,  $J$  = 11,2Hz, 1H), 1,21 (s, 9H), 0,89 (m, 9H), 0,01-0,11 (m, 6H). El intermedio se usó en la etapa siguiente.

5 A una disolución agitada del intermedio (11,0 g, 10,47 mmol) en THF anhídrico (100 ml) se le añadió TBAF (8,20 g, 31,42 mmol) a TA, y la mezcla se agitó a TA durante 5 horas. La disolución se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA=5:1 a 1:1) para dar un segundo intermedio en la forma de un sólido blanco (5,99 g, 82%).

10 A una disolución agitada del segundo intermedio (500 mg, 0,716 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se le añadieron NaH (51,5 mg, 2,14 mmol) y BnBr (365 mg, 2,14 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante la noche. La disolución se inactivó con agua y se extrajo con EA. La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 4:1) para dar un tercer intermedio en la forma de un sólido blanco (496 mg, 79%).

15 El tercer intermedio (2,5 g, 2,84 mmol) se disolvió en 80% HOAc (25 ml) a TA, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La reacción se inactivó con MeOH, y el disolvente se eliminó. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1 a 1:1) para dar **P23-2** en la forma de un sólido blanco (1,2 g, 73%).

20 **Preparación de (P23-3):** A una disolución agitada de DAST (1,39 g, 8,68 mmol) en tolueno anhídrico (15 ml) se le añadió gota a gota una disolución de **P23-2** (1,0 g, 1,73 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. La disolución se calentó hasta 60°C gradualmente y luego se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en una disolución saturada de  $Na_2CO_3$ . La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 4:1) para dar **P23-3** en la forma de un sólido blanco (449 mg, 45%).  $^1H$  RMN ( $CD_3OD$ , 400 Mhz)  $\delta$  7,87 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 12H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,14 (dd,  $J$  = 16,8,2,0Hz, 1H), 5,18-5,50 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,45-4,88 (m, 7H), 3,67-3,89 (m, 5H).

25 **Preparación de (P23-4):** Una mezcla de **P23-3** (1,20 g, 2,07 mmol) y CAN (3,41 g, 6,23 mmol) in una disolución de MeCN:Agua (3:1, 10 ml) se agitó a TA durante la noche. Se añadió salmuera (10 ml), y la mezcla se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 2:1) para dar **P23-4** en la forma de un sólido amarillo (475 mg, 49,8%).

30 **Preparación de (P23-5):** A una disolución agitada de **P23-4** (550 mg, 210 mmol) en MeCN anhídrico (10 ml) se le añadieron TPSCI (725 mg, 2,40 mmol), DMAP (293 mg, 2,40 mmol) y TEA (242 mg, 2,40 mmol) a TA, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (25 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 8:1 a 2:1) para dar **P23-5** en la forma de

un sólido blanco (700 mg bruto).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,86 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 10H), 6,13 (dd,  $J_1 = 17,2$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz, 1H), 5,48-5,53 (m, 1H), 5,11-5,26 (m, 1H), 4,44-4,74 (m, 7H), 3,89 (dd,  $J_1 = 10,4$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz, 1H), 3,69 (dd,  $J_1 = 10,8$  Hz,  $J_2 = 1,6$  Hz, 1H).

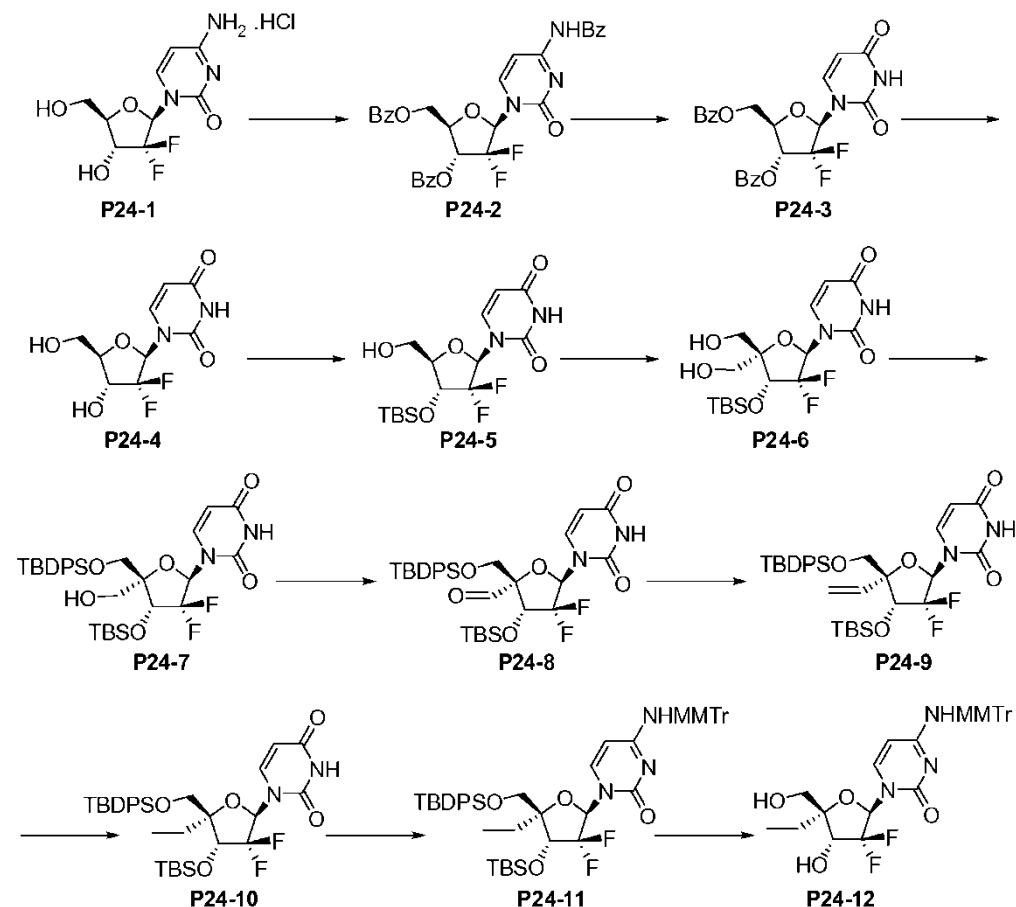
**Preparación de (P23-6):** A una disolución agitada de **P23-5** (1,0 g, 2,18 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se le añadieron MMTrCl (2,02 g, 6,56 mmol) y  $\text{AgNO}_3$  (1,11 g, 6,56 mmol) a TA, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El sólido se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La fase orgánica se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 8:1 a 2:1) para dar **P23-6** en la forma de un sólido blanco (520 mg, 41%).

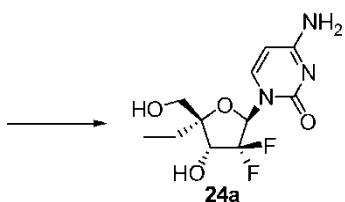
**Preparación de (P23-7):** A una disolución agitada de **P23-6** (520 mg, 0,713 mmol) en acetona se le añadieron formiato de amonio (2,0 g, 31,7 mmol, en porciones) y paladio al 10% sobre carbono (1,0 g). La mezcla se sometió a refluxio durante 12 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con disolvente. Al filtrado se le añadió EA y se lavó con salmuera. La fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 15:1) y TLC prep. para dar **P23-7** en la forma de un sólido blanco (270 mg, 69,0%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,13-7,32 (m, 12H), 6,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,29 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,99-6,04 (m, 1H), 5,82 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 5,39 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 5,09 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,32-4,58 (m, 3H), 3,54-3,72 (m, 5H). ESI-MS: m/z 549,6 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (23a):** **P23-7** (130 mg, 0,236 mmol) se disolvió en 80% HCOOH (20 ml) a TA, y la mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se co-evaporó con tolueno dos veces. El residuo se redissolvió en MeOH (20 ml) a 60°C y se siguió agitando durante 48 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para dar el compuesto **23a** en la forma de un sólido blanco (45 mg, 69,0%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8,00 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,13 (dd,  $J_1 = 16,0$  Hz,  $J_2 = 4,0$  Hz, 1H), 5,89 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,18-5,21 (m, 1H), 5,05-5,07 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,51-4,57 (m, 2H), 3,84 (dd,  $J_1 = 12,0$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz, 1H), 3,75 (dd,  $J_1 = 12,0$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz, 1H). ESI-MS: m/z 277,8 [M + H]<sup>+</sup>, 554,8 [2M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 24

##### Preparación del compuesto (24a)





Preparación de (P24-2): A una disolución de **P24-1** (30,0 g, 100,0 mmol) en piridina (300 ml) se le añadió BzCl (56,0 g, 400 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 15 horas. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 20:1 a 2:1) para dar P24-2 bruto (55,0 g, 81%).

5    Preparación de (P24-3): **P24-2** (55,0 g, 92 mmol) se disolvió en disolución ac. al 80% de HOAc, y la mezcla se sometió a refljo durante 14 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se co-evaporó con tolueno. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 4:1 a 2:1) para dar **P24-3** en la forma de un sólido blanco (39,2 g, 83%).

10    Preparación de (P24-4): **P24-3** (39,2 g, 83 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico saturado, y la disolución resultante se agitó a TA durante 15 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1 a 20:1) para dar **P24-4** (21,0 g, 95,8%).

15    Preparación de (P24-5): A una disolución de **P24-4** (21,0 g, 79,5 mmol) en piridina (250 ml) se le añadió DMTrCl (28,2 g, 83,5 mmol) a 0°C. La disolución se agitó a TA durante 15 horas. La reacción se inactivó con MeOH y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (300 ml). Se añadieron imidazol (13,6 g, 200 mmol) y TBSCl (30,0 g, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo (48,5 g, 79,5 mmol) se disolvió en disolución ac. al 80% de HOAc (400 ml). La mezcla se agitó a TA durante 20 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-2% MeOH en DCM) para dar **P24-5** en la forma de un sólido blanco (21,0 g, 70%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,14 (dd, J<sub>1</sub> = 6,0 Hz, J<sub>2</sub> = 10,0 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 1H), 3,88 (dd, J<sub>1</sub> = 2,8 Hz, J<sub>2</sub> = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (dd, J<sub>1</sub> = 2,8 Hz, J<sub>2</sub> = 5,2 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,15 (m, 6H). ESI-MS: m/z 379,1 [M + H]<sup>+</sup>.

25    Preparación de (P24-6): A una disolución de **P24-5** (21,0 g, 55,6 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhídrico (200 ml) se le añadió IBX (17,1 g, 61,1 mmol) a TA. La mezcla de reacción se sometió a refljo durante una hora y después se enfrió hasta 0°C. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró para dar el aldehído en la forma de un sólido amarillo (21,0 g, 55,6 mmol). A una disolución del aldehído (21,0 g, 55,6 mmol) en dioxano (200 ml) se le añadieron 37% CH<sub>2</sub>O (22,2 ml, 222,4 mmol) y disolución ac. 2N de NaOH (55,6 ml, 111,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas y luego se neutralizó con AcOH hasta pH = 7. A la reacción se le añadieron EtOH (50 ml) y NaBH<sub>4</sub> (12,7 g, 333,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-3% MeOH en DCM) para dar **P24-6** en la forma de un sólido blanco (13,5 g, 59,5%).

35    Preparación de (P24-7): A una disolución de **P24-6** (13,5 g, 33,1 mmol) en DCM (100 ml) se le añadieron piridina (20 ml) y DMTrCl (11,2 g, 33,1 mmol) a 0°C. La disolución se agitó a 25°C durante 3 horas, y luego se trató con MeOH (30 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 300:1 a 100:1) para dar un residuo. El residuo se disolvió en piridina anhidra (150 ml) y se añadieron TBDPSCl (16,5 g, 60 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (10,2 g, 60 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 horas, y después se filtró y concentró. La mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 300:1 a 100:1) para dar el producto en la forma de un sólido amarillo (16,2 g, 85,3%). El sólido se disolvió en disolución ac. al 80% de HOAc (400 ml). La mezcla se agitó a TA durante 15 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con disolución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **P24-7** en la forma de un sólido blanco (9,5 g, 86,5%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,39-7,70 (m, 11H), 6,34-6,38 (m, 1H), 5,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,79 (dd, J<sub>1</sub> = 10,0 Hz, J<sub>2</sub> = 16,0 Hz, 1H), 4,14 (dd, J<sub>1</sub> = 1,6 Hz, J<sub>2</sub> = 11,6 Hz, 1H), 3,48-3,84 (m, 2H), 3,49 (dd, J<sub>1</sub> = 1,6 Hz, J<sub>2</sub> = 11,6 Hz, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

45    Preparación de (P24-8): A una disolución de **P24-7** (6,0 g, 9,3 mmol) en DCM anhídrico (80 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (7,9 g, 18,6 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a TA durante una hora. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se trituró con éter dietílico (50 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente orgánico se agitó con un volumen equivalente de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O en NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml) hasta que la capa orgánica se tornó clara (aprox. 10 min). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de concentrar al vacío, se obtuvo **P24-8** en la forma de un sólido rojo (5,8 g, 98%).

**Preparación de (P24-9):** A una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (9,6 g, 27,0 mmol) en THF anhidro (60 ml) se le añadió n-BuLi (10,8 ml, 27,0 mmol) a -70°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de **P24-8** (5,8 g, 9,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a TA durante 12 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 300:1 a 100:1) para dar **P24-9** en la forma de un sólido blanco (3,0 g, 51%).

**Preparación de (P24-10):** A una disolución de **P24-9** (2,9 g, 4,5 mmol) en MeOH anhidro (20 ml) se le añadió Pd/C (1,4 g) a 25°C bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó a 25°C durante una hora. La disolución se filtró, se evaporó hasta sequedad y se purificó en una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 300:1 a 100:1) para dar **P24-10** en la forma de un sólido blanco (2,3 g, 79,3 %).

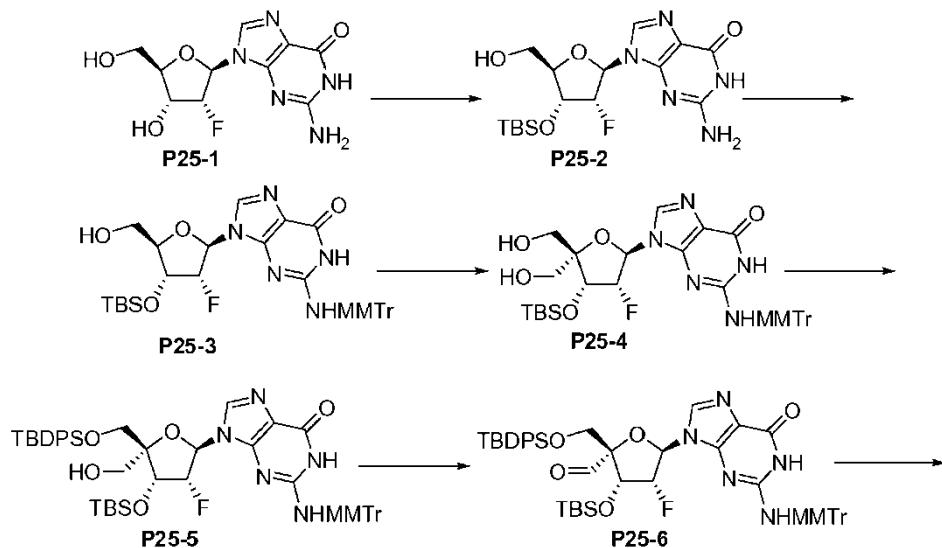
**Preparación de (P24-11):** A una disolución de **P24-10** (1,0 g, 1,55 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (20 ml) se le añadieron TPSCl (940 mg, 3,1 mmol), DMAP (380 mg, 3,1 mmol) y NEt<sub>3</sub> (470 mg, 4,6 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante 5 horas. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (8 ml), y la reacción se agitó durante una hora. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua, HCl 0,1 M y NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 1:1) para dar el producto bruto en la forma de un sólido amarillo (900 mg, 90 %). A una disolución del producto bruto en DCM (10 ml) se le añadieron MMTrCl (930 mg, 3,0 mmol), AgNO<sub>3</sub> (510 mg, 3,0 mmol) y coldina (720 mg, 6,0 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 12 horas a TA. La reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **P24-11** en la forma de un sólido amarillo (1,1 g, 77,6 %).

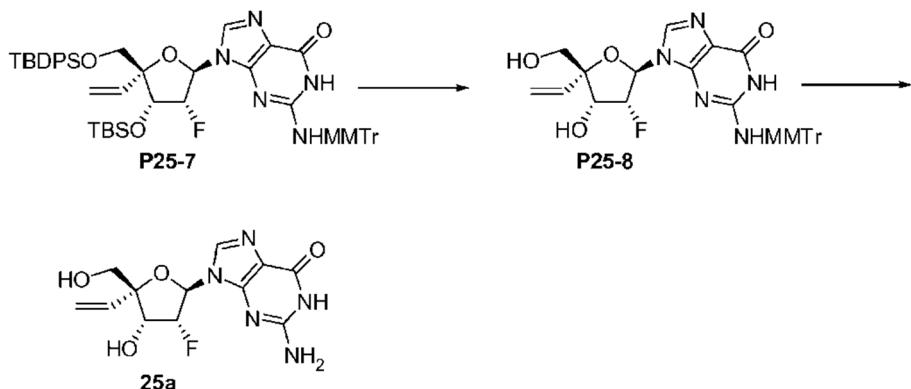
**Preparación de (P24-12):** A una disolución de **P24-11** (1,1 g, 1,2 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1,0 g, 30 mmol) a 25°C y se agitó a 70°C durante 15 horas. La disolución se filtró y se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1) para dar **P24-12** en la forma de un sólido blanco (450 mg, 66,6 %). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 8,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,30 (m, 12H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,94 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,62 (m, 1H), 1,39-1,60 (m, 2H), 0,79-0,84 (m, 3H). ESI-LCMS: m/z 563,6 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (24a):** Se disolvió **P24-12** (250 mg, 0,44 mmol) en 80% HCOOH en H<sub>2</sub>O (6,0 g) a 25°C. La mezcla se agitó a 35°C durante 15 horas. La disolución se evaporó hasta sequedad, se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó a 60°C durante 12 horas. La disolución se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 100:1) para dar el compuesto **24a** en la forma de un sólido blanco (125,6 mg, 97%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ESI-LCMS: m/z 291,9 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 25

35 Preparación del compuesto (25a)





**Preparación de (P25-2):** A una disolución de **P25-1** (20,0 g, 70,16 mmol) en piridina anhidra (200 ml) se le añadieron imidazol (19,08 g, 280,7 mmol) y TBSCl (42,10 g, 280,7 mmol) a 25°C. La disolución se agitó a 25°C durante 15 horas, y después se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se lavó con EtOAc para dar el producto bruto en la forma de un sólido blanco (36,4 g). El producto bruto se disolvió en THF (150 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml), y luego se añadió HOAc (300 ml). La disolución se agitó a 80°C durante 13 horas. La reacción se enfrió hasta TA, y la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió, se lavó con EtOAc y se secó para dar **P25-2** en la forma de un sólido blanco (31,2 g, 60,9 %).

**Preparación de (P25-3):** A una disolución agitada de **P25-2** (31,2 g, 78,2 mmol) en piridina anhidra (300 ml) se le añadió Ac<sub>2</sub>O (11,96 g, 117,3 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 horas. Se añadieron luego MMTrCl (72,3 g, 234,6 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (39,9 g, 234,6 mmol). La disolución se agitó a 25°C durante 15 horas. Se añadió H<sub>2</sub>O para inactivar la reacción. La disolución se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar el producto. El producto se disolvió en NH<sub>3</sub>/MeOH (300 ml), y la mezcla se agitó a 25°C durante 20 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para dar **P25-3** en la forma de un sólido amarillo (28,6 g, 86,5 %). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 8,01 (s, 1H), 7,23-7,35(m, 12H), 6,85-6,87 (m, 2H), 5,60 (dd, J<sub>1</sub> = 11,2 Hz, J<sub>2</sub> = 5,6 Hz, 1H), 4,78-4,94 (m, 1H), 4,44 (dd, J<sub>1</sub> = 8,0 Hz, J<sub>2</sub> = 4,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,50 (dd, J<sub>1</sub> = 32,0 Hz, J<sub>2</sub> = 12,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,12-0,14 (m, 6H).

**Preparación de (P25-4):** A una disolución de **P25-3** (7,24 g, 10,79 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (100 ml) se le añadió IBX (3,93 g, 14,03 mmol) a 20°C. La mezcla de reacción se sometió a refljo a 90°C durante una hora. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró para dar el aldehído en la forma de un sólido amarillo (7,1 g). A una disolución del aldehído (7,1 g, 10,6 mmol) en dioxano (80 ml) se le añadieron 37% CH<sub>2</sub>O (4,2 ml, 42,4 mmol) y disolución ac. 2N de NaOH (8,0 ml, 15,9 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas y luego se neutralizó con AcOH hasta pH = 7. A la reacción se le añadieron EtOH (30 ml) y NaBH<sub>4</sub> (2,4 g, 63,6 mmol), la reacción después se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado ac. La mezcla se extrajo con EA, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **P25-4** en la forma de un sólido amarillo (4,86 g, 65,4%).

**Preparación de (P25-5):** A una disolución de **P25-4** (3,8 g, 5,4 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron piridina (10 ml) y DMTrCl (1,8 g, 5,4 mmol) a 0°C. La disolución se agitó a 25°C durante una hora. La mezcla de reacción se trató con MeOH (15 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar el intermediario mono-DMTr protegido en la forma de un sólido amarillo (3,6 g, 66,4 %). A una disolución del intermediario en piridina anhidra (30 ml) se le añadieron TBDPSCI (2,96 g, 10,8 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (1,84 g, 10,8 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 horas. La mezcla se filtró y se concentró, luego se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar el intermediario puro en la forma de un sólido blanco (3,8 g, 85,1%). A una disolución del intermediario (3,6 g, 2,9 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió Cl<sub>2</sub>CHCOOH (1,8 ml) en DCM anhidro (18 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 30 min. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **P25-5** en la forma de un sólido blanco (2,2 g, 80,7%).

**Preparación de (P25-6):** Se añadió **P25-5** (2,2 g, 2,3 mol) a una suspensión de peryodinano Dess-Martin (2,5 g, 5,8 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (30 ml) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se trituró con éter dietílico (30 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de MgSO<sub>4</sub>. El disolvente orgánico se agitó con un volumen equivalente de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.5H<sub>2</sub>O en NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml) hasta que la capa orgánica se tornó clara (aprox. 10 min). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó al vacío para dar **P25-6** en la forma de un sólido amarillo (2,1 g, 95%).

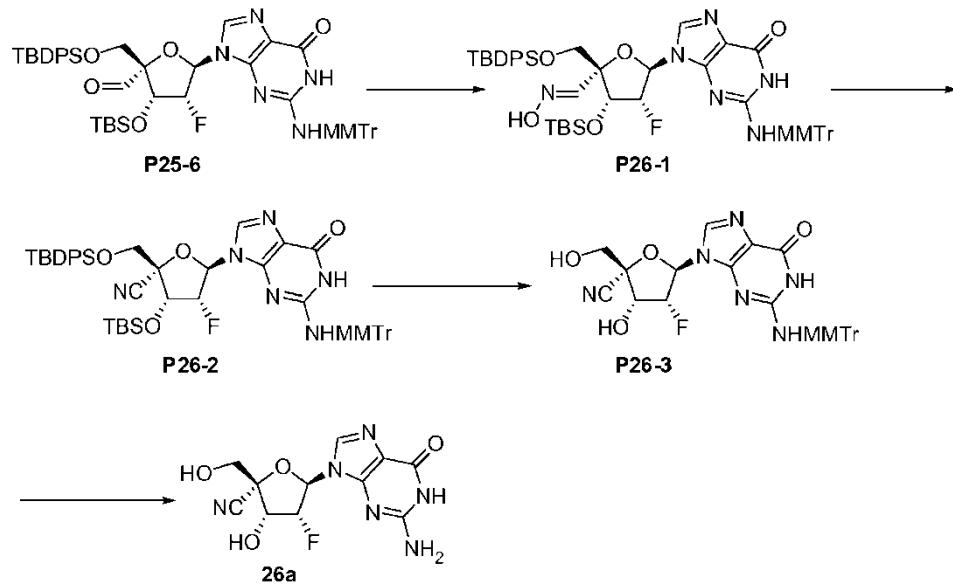
**Preparación de (P25-7):** A una disolución agitada de bromuro de metil-trifenilfosfonio (2,3 g , 6,6 mmol) en THF anhídrico (30 ml) se le añadió n-BuLi gota a gota (2,6 ml, 6,6 mmol, 2,5 M en THF) a -78°C en 1 minuto. Se siguió agitando a 0°C durante una hora. Se añadió **P25-6** (2,1 g, 2,2 mmol) a la mezcla y luego se agitó a 25°C durante 15 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite amarillo ligero. El aceite se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **P25-7** en la forma de un sólido blanco (1,6 g, 76%).

**Preparación de (P25-8):** A una disolución de **P25-7** (1,6 g, 1,7 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1,5 g, 40 mmol), y la mezcla se agitó a 70°C durante 15 horas. La disolución se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1) para dar **P25-8** en la forma de un sólido blanco (450 mg, 49%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 7,21-7,33 (m, 12H), 6,82-6,84 (m, 2H), 5,92 (dd, J<sub>1</sub> = 11,2 Hz, J<sub>2</sub> = 17,6 Hz, 1H), 5,55-5,59 (m, 1H), 5,18-5,31 (m, 2H), 4,54-4,68 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (dd, J<sub>1</sub> = 12,4 Hz, J<sub>2</sub> = 36,4 Hz, 2H). ESI-LCMS: m/z 584,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (25a):** Se disolvió **P25-8** (130 mg, 0,22 mmol) en 80% HCOOH y la mezcla se agitó a 25°C durante una hora. Luego la disolución se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó a 60°C durante 12 horas. Despues la disolución se evaporó hasta sequedad, y el residuo se lavó con EtOAc para dar **P25** en la forma de un sólido blanco (52,3 mg, 76%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 8,03 (s, 1H), 6,17 (dd, J<sub>1</sub> = 3,2 Hz, J<sub>2</sub> = 16,8 Hz, 1H), 6,03 (dd, J<sub>1</sub> = 11,2 Hz, J<sub>2</sub> = 17,2 Hz, 1H), 5,50 (dd, J<sub>1</sub> = 1,6 Hz, J<sub>2</sub> = 17,2 Hz, 1H), 5,23-5,38 (m, 2H), 4,76 (dd, J<sub>1</sub> = 4,8 Hz, J<sub>2</sub> = 18,0 Hz, 1H), 3,60 (dd, J<sub>1</sub> = 12,0 Hz, J<sub>2</sub> = 44,8 Hz, 2H). ESI-MS: m/z 334,1 [M + Na]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 26

### Preparación del compuesto (26a)



**Preparación de (P26-1):** A una disolución agitada de **P25-6** (2,1 g, 2,2 mmol) en piridina se le añadió HONH<sub>2</sub>.HCl (0,61 g, 8,8 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **P26-1** en la forma de un sólido blanco (1,8 g, 83%).

**Preparación de (P26-2):** A una disolución agitada de **P26-1** (1,4 g, 1,47 mmol) en DCM se le añadieron TEA (0,44 g, 4,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,34 g, 2,9 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante una hora. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **P26-2** en la forma de un sólido blanco (1,1 g, 79%).

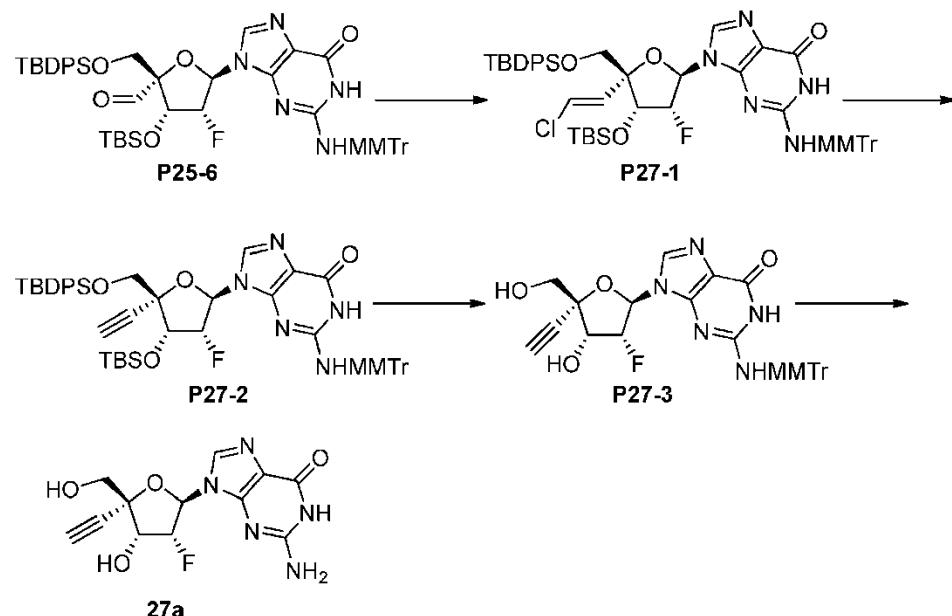
**Preparación de (P26-3):** A una disolución de **P26-2** (1,1 g, 1,18 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1,5 g, 40 mmol), y la mezcla se agitó a 70°C durante 15 horas. La disolución se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1) para dar **P26-3** en la forma de un sólido blanco (400 mg, 71%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 12H), 6,86-6,88 (m, 2H), 5,82 (dd, J<sub>1</sub> = 2,0 Hz, J<sub>2</sub> = 20,0 Hz, 1H), 4,51-4,66 (m, 1H), 3,94 (dd, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 20,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (dd, J<sub>1</sub> = 12,4 Hz, J<sub>2</sub> = 42,0 Hz, 2H). ESI-LCMS: m/z 583,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (26a):** Se disolvió **P26-3** (200 mg, 0,34 mmol) en disolución acuosa al 80% de HCOOH. La mezcla se agitó a 25°C durante una hora. La disolución se evaporó hasta sequedad, se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó

a 60°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se lavó con EtOAc para dar el compuesto **26a** en la forma de un sólido blanco (100,4 mg, 95%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,34 (dd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 19,6$  Hz, 1H), 5,49 (ddd,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 4,4$  Hz,  $J_3 = 52,4$  Hz, 1H), 5,01 (dd,  $J_1 = 4,8$  Hz,  $J_2 = 20,8$  Hz, 1H), 3,93 (dd,  $J_1 = 12,4$  Hz,  $J_2 = 44,8$  Hz, 2H). ESI-MS: m/z 311,1 [M + H]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 27

Preparación del compuesto (27a)



Preparación de (P27-1): A una disolución agitada de cloruro de clorometil-trifenilfosfonio (1,9 g , 5,4 mmol) en THF anhídrico (30 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (2,16 ml, 5,4 mmol, 2,5 M en THF) a -78°C durante 10 min. Se siguió agitando a -78°C durante 2 horas. Se añadió **P25-6** (1,7 g, 1,8 mmol), y la mezcla se agitó a 25°C durante 15 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite amarillo ligero. El aceite se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **P27-1** en la forma de un sólido blanco (1,2 g, 70%).

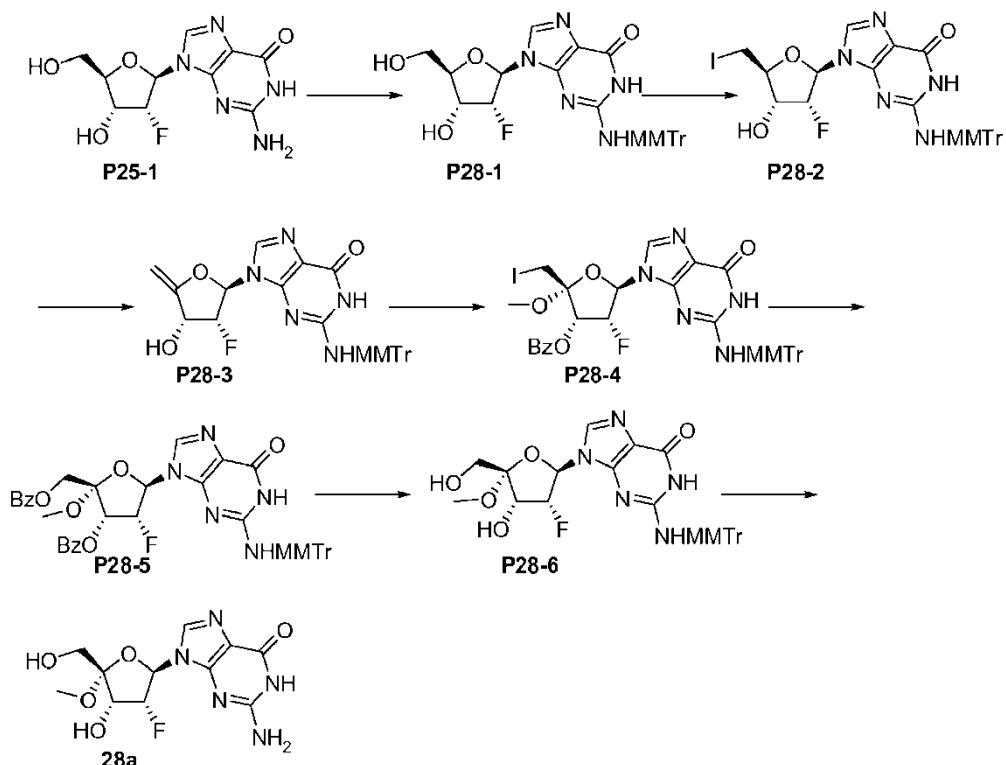
Preparación de (P27-2): A una disolución agitada de **P27-1** (1,2 g, 1,3 mmol) en THF anhídrico (20 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (8,0 ml, 20 mmol, 2,5 M en THF) a -78°C en 10 minutos. Se siguió agitando a -78°C durante 4 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 x 2 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **P27-2** en la forma de un sólido blanco (1,0 g, 83%).

Preparación de (P27-3): A una disolución de **P27-2** (1,0 g, 1,1 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1,5 g, 40 mmol), y la mezcla se agitó a 70°C durante 25 horas. La disolución se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1) para dar **P27-3** en la forma de un sólido blanco (240 mg, 38%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,21-7,31 (m, 12H), 6,84~6,87 (m, 2H), 5,67 (dd,  $J_1 = 1,6$  Hz,  $J_2 = 19,2$  Hz, 1H), 4,47-4,62 (m, 1H), 3,94 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 22,4$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (dd,  $J_1 = 12,4$  Hz,  $J_2 = 47,2$  Hz, 2H), 3,04 (s, 1H). ESI-LCMS: m/z 582,1 [M + H]<sup>+</sup>.

Preparación de (27a): Se disolvió **P27-3** (130 mg, 0,22 mmol) en disolución ac. al 80% de HCOOH. La mezcla se agitó a 25°C durante una hora. La disolución se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó a 60°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se lavó con EtOAc para dar el compuesto **27a** en la forma de un sólido blanco (43,0 mg, 63%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 6,22 (dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 18,4$  Hz, 1H), 5,49 (ddd,  $J_1 = 2,0$  Hz,  $J_2 = 4,8$  Hz,  $J_3 = 53,2$  Hz, 1H), 4,77 (dd,  $J_1 = 5,2$  Hz,  $J_2 = 20,0$  Hz, 1H), 3,79 (dd,  $J_1 = 12,4$  Hz,  $J_2 = 46,8$  Hz, 2H), 3,12 (s, 3H). ESI-MS: m/z 310,1 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 28

Preparación del compuesto (28a)



**Preparación de (P28-1):** A una disolución agitada de **P25-1** (5,7 g, 20 mmol) en piridina anhidra (20 ml) se le añadió gota a gota  $\text{Ac}_2\text{O}$  (5,8 ml, 60 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 10 horas. Se añadieron  $\text{AgNO}_3$  (8,5 g, 50 mmol) y  $\text{MMTrCl}$  (15,5 g, 50 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 horas. La disolución se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para proporcionar el intermedio en la forma de un sólido amarillo ligero (12,1 g, 93,4%). El sólido se trató con  $\text{NH}_3$  saturado en MeOH a TA durante 14 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 80:1 a 30:1) para proporcionar **P28-1** en la forma de un sólido blanco (9,2 g, 87,5%).

**Preparación de (P28-2):** A una disolución agitada de **P28-1** (9,2 g, 16,5 mmol) en THF seco (300 ml) se le añadieron imidazol (9,0 g, 132 mmol) y  $\text{PPPh}_3$  (34,8 g, 132 mmol). Se añadió gota a gota una disolución de  $\text{I}_2$  (26,0 g, 103 mmol) en THF (100 ml) en  $\text{N}_2$  a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La reacción se inactivó con disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 80:1 a 30:1) para dar **P28-2** en la forma de un sólido amarillo ligero (10,3 g, 93,4%).

**Preparación de (P28-3):** A una disolución agitada de **P28-2** (10,2 g, 15,3 mmol) en THF seco (300 ml) se le añadió DBU (4,7 g, 30,1 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 8 horas. La disolución se diluyó con disolución de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1 a 1:3) para proporcionar **P28-3** en la forma de una espuma de color amarillo ligero (6,2 g, 75,6 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,71(s, 1H), 7,23-7,76 (m, 14H), 6,74 (d,  $J$  = 0,8 Hz, 2H), 5,83-5,88 (dd,  $J_1$  = 2,8 Hz,  $J_2$  = 16,0 Hz, 2H), 4,57-4,89 (m, 2H), 4,30-4,35(m, 1H), 4,79 (s, 3H). ESI-MS:  $m/z$  540 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (P28-4):** A una disolución agitada de **P28-4** (5,42 g, 10 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  anhidro (100 ml) se le añadió  $\text{PbCO}_3$  (13,7 g, 53,1 mmol) seguido de una disolución de  $\text{I}_2$  (12,3 g, 48,9 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (300 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 10 horas. La disolución se inactivó con una disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con disolución de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. (MeCN y 0,1% HCOOH en agua) para dar el producto bruto en la forma de una espuma blanca (2,4 g, 34 %). El producto se disolvió en piridina seca (20 ml) y se añadió  $\text{BzCl}$  (723 mg, 5,2 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante una hora. La disolución se inactivó con disolución de  $\text{NaHCO}_3$ , y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5:1 a 1:1) para proporcionar **P28-4** en la forma de un sólido blanco (2,1 g, 77,1%).

**Preparación de (P28-5):** **P28-4** (2,0 g, 2,5 mmol),  $\text{BzONa}$  (3,6 g, 25 mmol) y 15-corona-5 (5,5 g, 25 mmol) se suspendieron en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a 110-125°C durante 5 días. El precipitado se eliminó por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. La disolución se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se eliminó, y

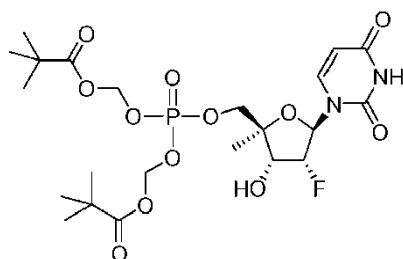
el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 2/1) para proporcionar **P28-5** bruto en la forma de una espuma de color amarillo ligero (1,6 g, 80%).

**Preparación de (P28-6):** Se disolvió **P28-5** (1,6 g, 2,0 mmol) en amoníaco metanólico (100 ml, saturado), y la mezcla se agitó a TA durante 20 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 20:1) para dar **P28-6** en la forma de un sólido blanco (410 mg, 34,9%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,20-7,33 (m, 12H), 6,83-6,86 (m, 2H), 5,64 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 18,4 Hz, 1H), 4,46-4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 22,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 30,4 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H). ESI-LCMS: m/z 588,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (28a):** **P28-8** (200 mg, 0,34 mmol) se disolvió en 80% HCOOH y la mezcla se agitó a 25°C durante una hora. La disolución se evaporó hasta sequedad, y el residuo se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó a 60°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se lavó con EtOAc para dar el compuesto **28a** en la forma de un sólido blanco (46,1 mg, 43%). <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,22 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 18,8 Hz, 1H), 5,25 (ddd, *J*<sub>1</sub> = 1,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,0 Hz, *J*<sub>3</sub> = 54,0 Hz, 1H), 4,89-4,91 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H). ESI-MS: m/z 316,1 [M + H]<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 29

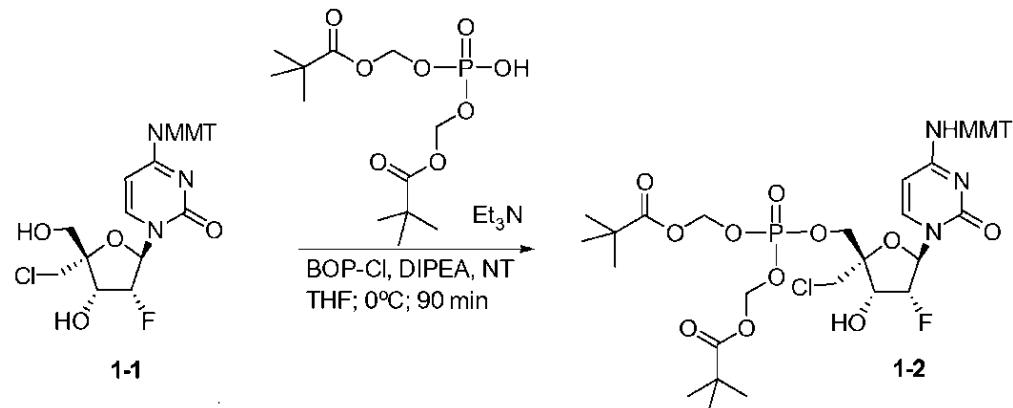
Preparación del compuesto (29a)

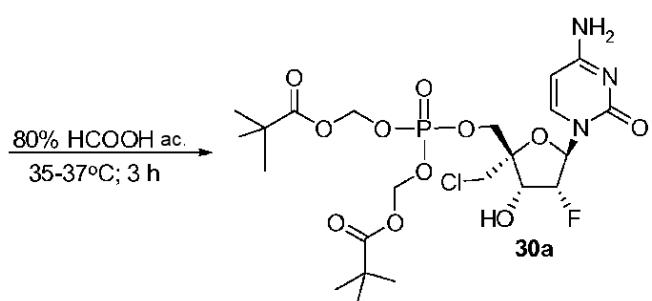


Se añadió DEAD (40% en tolueno, 0,15 ml, 0,33 mmol) a una disolución agitada de trifenilfosfina (78 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano anhídrido (0,5 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla se calentó hasta TA, y se le añadieron el compuesto **10a** (26 mg, 0,1 mmol) y bis(pivaloyloximethyl)fosfato (98 mg, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 3 días. Se añadió diisopropiletilamina (50 µl), y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 días. Se llevó a cabo otra reacción de la misma escala por separado. Las dos mezclas de reacción se combinaron y concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice con 5-10% metanol en DCM proporcionó el producto deseado (20 mg) con una impureza menor. Una segunda cromatografía sobre gel de sílice, seguida de RP HPLC con acetonitriloagua, proporcionó el compuesto (2,8 mg) en la forma de un residuo incoloro; <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,94 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 18,8 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 80 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,654 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,650 (s, 1H), 5,21 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 0,5H), 5,07 (dd, 2,0, 5,2 Hz, 0,5H), 4,42 (dd, *J* = 5,6, 20,8 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 1,223 (s, 9H), 1,220 (m, 9H); <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD) 4,92 (s); MS: m/z 698 [M + 2-metilheptilamina]<sup>+</sup>.

## 30 Ejemplo 30

Preparación del compuesto (30a)



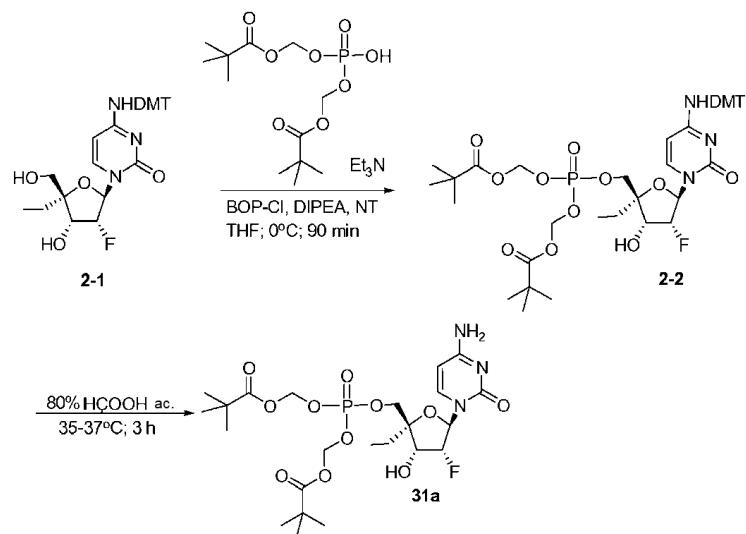


**Preparación de (1-2):** A una disolución de **1-1** (313 mg; 0,55 mmol) en THF (8 ml) bajo Ar se le añadió una disolución de bis(POM)fosfato de trietilamonio en THF (preparado a partir de bis(POM)fosfato (215 mg ; 1,2 equiv), THF (2 ml) y Et<sub>3</sub>N (0,1 ml; 1,3 equiv)). La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo. Se añadió diisopropiletilamina (0,38 ml; 4 equiv). Se añadieron luego BOP-Cl (280 mg; 2 equiv) y 3-nitro-1,2,4-triazol (125 mg; 2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 min. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. (2 x 10 ml) y salmuera. Las capas acuosas combinadas se re-extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~20 ml). El extracto orgánico combinado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 25 g) con un sistema disolvente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /i-PrOH (gradiente 2-10%). Rendimiento: 140 mg (27%).

**10 Preparación de (30a):** Una disolución de **1-2** (110 mg; 0,13 mmol) en ácido fórmico al 80% ac. se calentó a 35-37°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó para dar un residuo oleoso. El residuo se co-evaporó 2 veces con tolueno. La purificación en una columna de gel de sílice (10 g) con el sistema disolvente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (gradiente 4-10%) proporcionó el compuesto **30a** (46 mg, 59% rendimiento). <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4,45. MS: m/z 646 (M+46-1).

#### Ejemplo 31

**15 Preparación del compuesto (31a)**

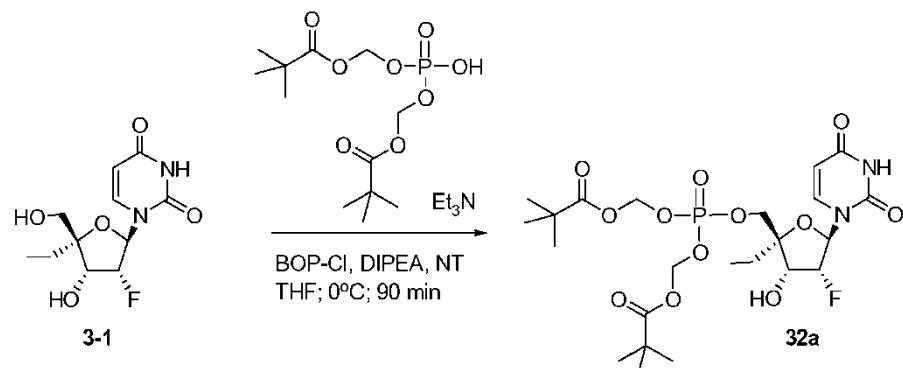


**Preparación de (2-2):** A una disolución de **2-1** (370 mg; 0,64 mmol) en THF (10 ml) bajo Ar se le añadió bis(POM)fosfato de trietilamonio (330 mg; 1,2 equiv). La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y se añadió diisopropiletilamina (0,42 ml; 4 equiv). Se añadieron luego BOP-Cl (305 mg; 2 equiv) y 3-nitro-1,2,4-triazol (137 mg; 2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 min. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. (2 x 10 ml) y salmuera. Las capas acuosas combinadas se re-extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~20 ml). El extracto orgánico combinado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se evaporó, y el residuo se purificó sobre sílice (columna de 25 g) con sistema disolvente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/i-PrOH (gradiente 2-10%). Rendimiento: 154 mg (27%).

**25 Preparación de (31a):** Una disolución de **2-2** (68 mg; 0,08 mmol) en ácido fórmico al 80% ac. se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla se evaporó hasta un residuo oleoso. El residuo se co-evaporó 2 veces con tolueno. La purificación en una columna de gel de sílice (10 g) con sistema disolvente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (gradiente 4-10%; compuesto diana eluido con 8% MeOH) proporcionó **31a** (35 mg, 78% rendimiento). <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4,19, MS: m/z 580 (M-1), 646 (M+46-1), 550 (M-30-1).

## Ejemplo 32

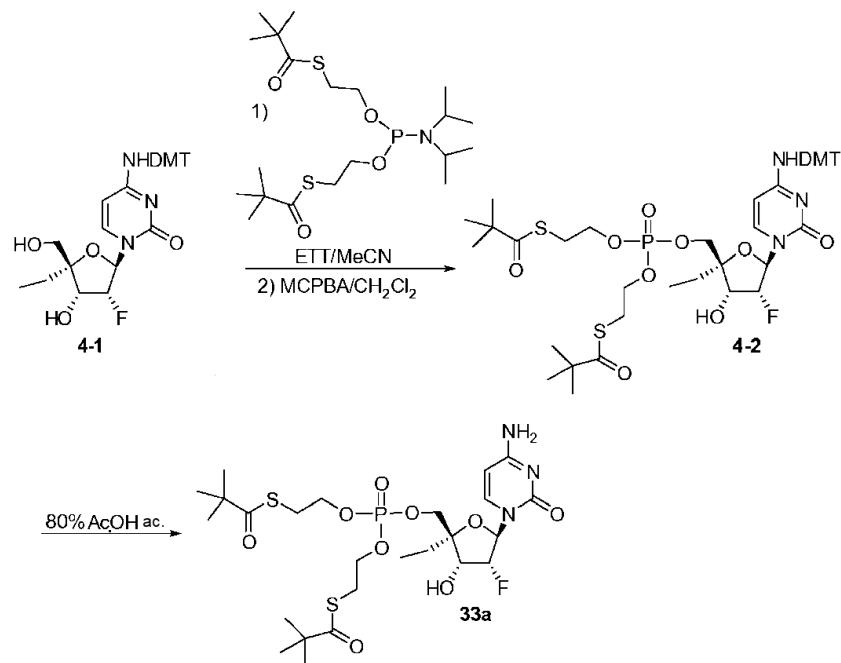
## Preparación del compuesto (32a)



A una disolución de **3-1** (71 mg; 0,26 mmol) en THF (4 ml) bajo Ar se le añadió bis(POM)fosfato de trietilamonio (144 mg; 1,2 equiv), y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo, y se añadió diisopropiletilamina (0,18 ml; 4 equiv). Se añadieron luego BOP-Cl (132 mg; 2 equiv) y 3-nitro-1,2,4-triazol (59 mg; 2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. (2 x 10 ml) y salmuera. Las capas acuosas combinadas se re-extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~20 ml). El extracto orgánico combinado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se evaporó, y el residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con gradiente de disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (gradiente 4-10%). El compuesto **32a** se repurificó por RP-HPLC (35-90% B; A: agua, B: MeOH). Rendimiento 75 mg (50%). <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4,14, MS: m/z 627 (M+46-1), 551 (M-30-1).

## Ejemplo 33

## Preparación del compuesto (33a)

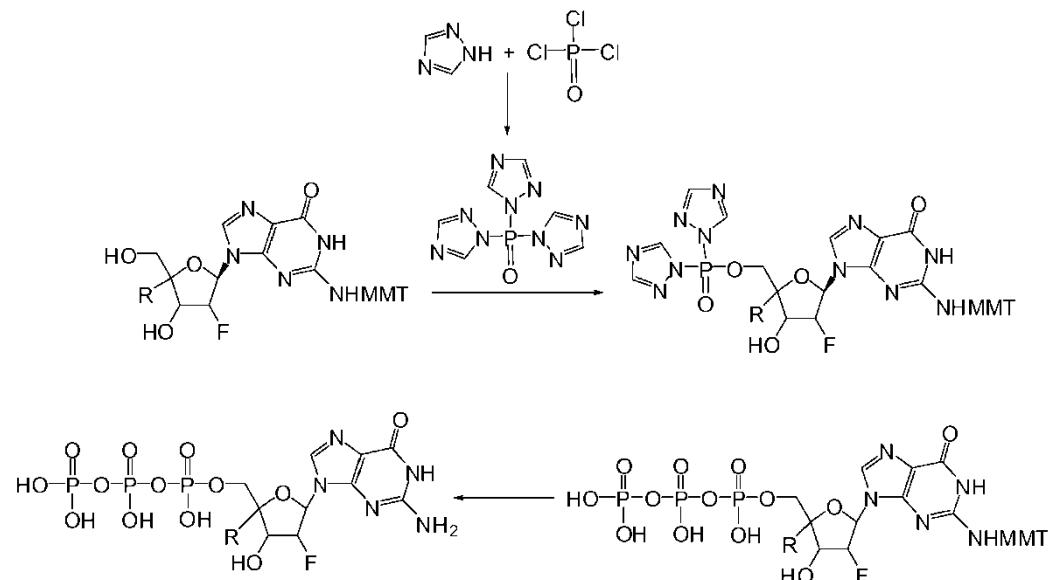


**15** Preparación de (**4-2**): A una disolución de **4-1** (0,29 g; 0,5 mmol) en MeCN (8 ml) se le añadió 5-etiltio-1H-tetrazol en MeCN (0,25 M; 2,4 ml; 1,2 equiv). Se añadió bisSATE-fosforoamidato (0,24 g; 1,05 equiv.) en MeCN (1,5 ml) en 90 min. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a TA y después se enfrió hasta -40°C. Se añadió MCPBA (0,23 g; 2 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla se lavó con 10% NaHSO<sub>3</sub> ac. (2 x 10 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. (2 x 10 ml) y salmuera. La mezcla luego se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). **20** El residuo evaporado se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con sistema disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (gradiente 4-10% para proporcionar **4-2** (0,26 g, 55% rendimiento).

Preparación de (33a): Una disolución de **4-2** (0,21 g; 0,22 mmol) en 80% AcOH ac. (15 ml) se agitó 4 horas a TA. La mezcla se evaporó y purificó sobre sílice (columna de 10 g) con un sistema disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (gradiente 4-10%). Rendimiento: 0,13 g (90%). <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -2,00. MS: m/z 686 (M+46-1).

#### Ejemplo 34

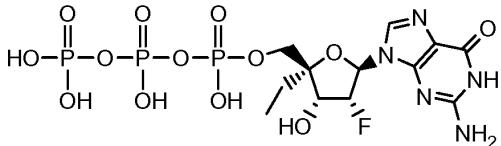
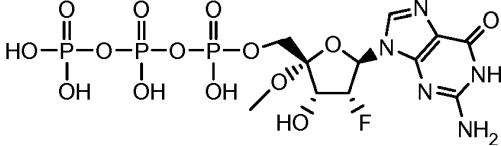
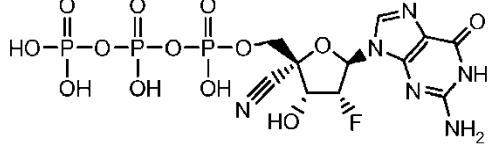
##### 5 Preparación de los compuestos (34a)-(34e)



Se suspendió 1,2,4-triazol (42 mg, 0,6 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (1 ml). Se añadió trietilamina (0,088 ml, 0,63 mmol), y la mezcla se mezcló en vórtex para obtener una disolución clara. Despues de la adición de POCl<sub>3</sub> (0,01 ml, 0,1 mmol), la mezcla se mezcló en vórtex y se dejó durante 20 min. La mezcla después se centrifugó. Se añadió el sobrenadante al nucleósido protegido (0,05 mmol), y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió tris(tetrabutilamonio) hidrógeno pirofosfato (180 mg, 0,2 mmol), y la mezcla se mantuvo durante 2 horas a TA. La reacción se inactivó con agua, se evaporó, se disolvió en ácido fórmico al 80% y se dejó durante 2 horas a TA. Se evaporó el ácido fórmico, y el residuo se disolvió en agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 2 ml). La fracción acuosa se cargó en una columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose de alto rendimiento (gradiente lineal de NaCl de 0 a 1N en tampón TRIS 50 mM (pH = 7,5)). Las fracciones que contenían el trifosfato se combinaron, concentraron y desalaron por RP HPLC en una columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenominex) usando un gradiente lineal de metanol de 0 a 20% en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para elución. Los siguientes compuestos expuestos en la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con este procedimiento:

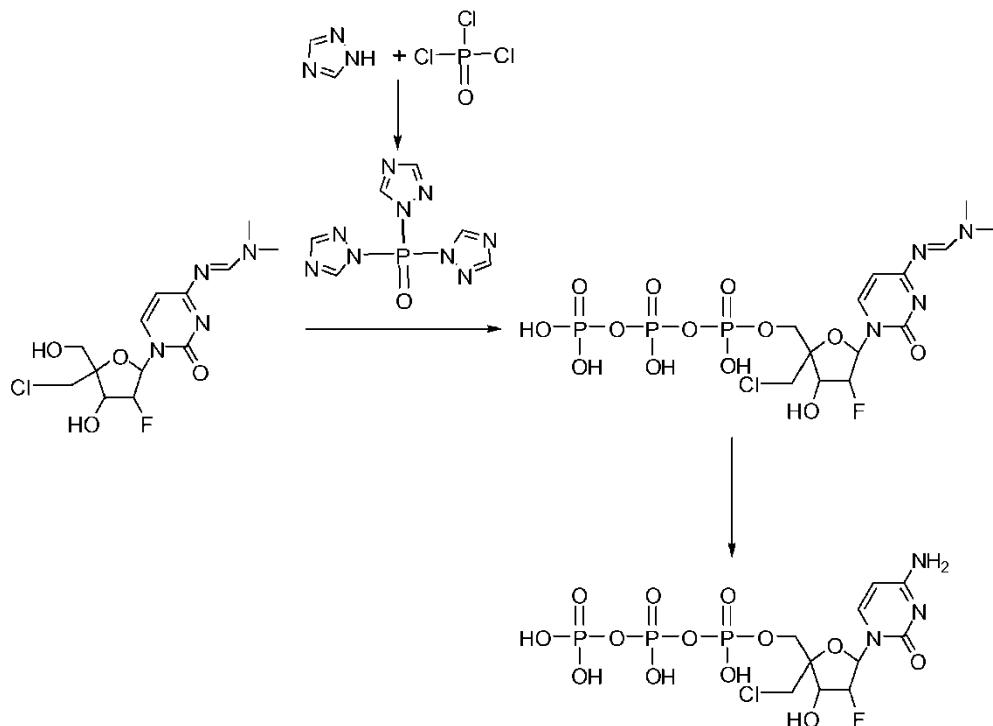
Tabla 1 – Trifosfatos obtenidos a partir del Ejemplo 34

Compuesto	<sup>31</sup> P RMN Pa	<sup>31</sup> P RMN Pβ	<sup>31</sup> P RMN Py	MS (M <sup>+</sup> )
 <b>34a</b>	-11,31 d	-20,82 t	-5,48 d	550,2
 <b>34b</b>	-9,13 d	-18,18 t	-2,85 d	548,2

Compuesto	$^{31}\text{P}$ RMN $\text{P}\alpha$	$^{31}\text{P}$ RMN $\text{P}\beta$	$^{31}\text{P}$ RMN $\text{P}\gamma$	MS ( $\text{M}^+$ )
 <b>34c</b>	-10,95 d	-20,62 s a	-5,37 s a	552,2
 <b>34d</b>	-11,24 d	-20,82 t	-5,48 d	554,2
 <b>34e</b>	-12,06 d	-20,97 t	-5,69 d	549,2

Ejemplo 35

Preparación del compuesto (35a)



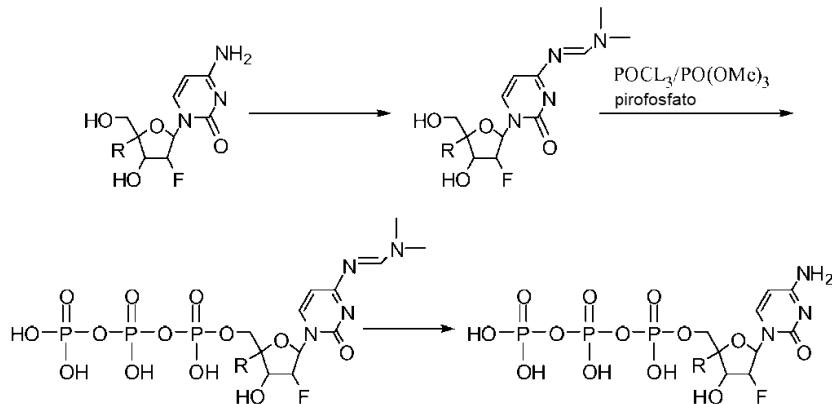
- 5 Se suspendió 1,2,4-triazol (42 mg, 0,6 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco (1 ml). Se añadió tretilamina (0,088 ml, 0,63 mmol), y la mezcla se mezcló en vórtex para obtener una disolución clara. Despues de añadir  $\text{POCl}_3$  (0,01 ml, 0,1 mmol), la mezcla se mezcló en vórtex y se dejó durante 20 min. La mezcla se centrifugó, y el sobrenadante se añadió al nucleósido protegido (0,05 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió

tris(tetrabutilamonio) hidrógeno pirofosfato (180 mg, 0,2 mmol), y la mezcla se mantuvo durante 2 horas a TA. La reacción se inactivó con agua, se evaporó, se disolvió en hidróxido de amonio y se dejó durante 2 horas a TA. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en agua (10 ml). La mezcla se cargó a una columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose de alto rendimiento. La separación se llevó a cabo en un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1N en tampón

- 5 TRIS 50 mM (pH 7,5). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, concentraron y desalaron por RP HPLC en una columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenominex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 20% en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para elución. MS (M<sup>-</sup>): 532,1. <sup>31</sup>P-RMN ( $\delta$  ppm): -5,12 (d), -11,31 (d) y -20,43 (t).

#### Ejemplo 36

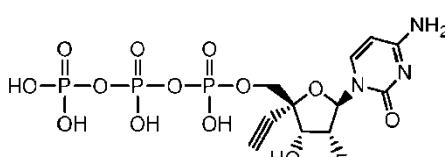
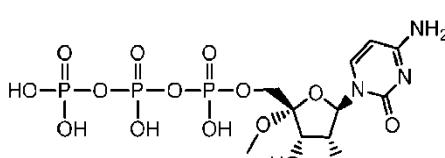
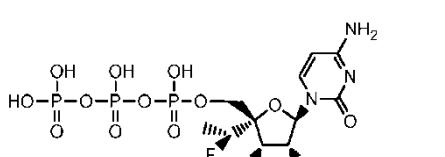
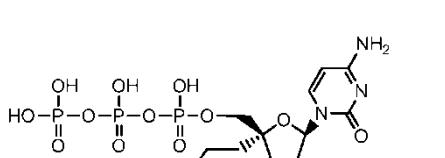
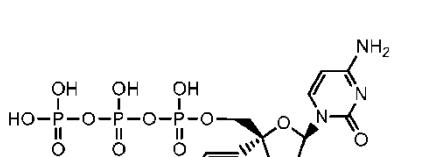
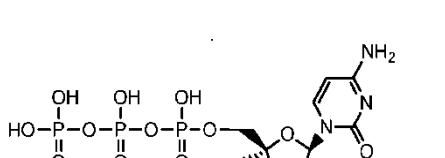
##### 10 Preparación de los compuestos (36a)-(36d)

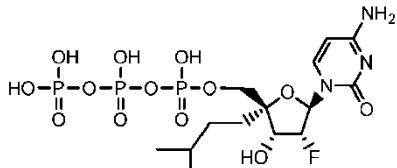
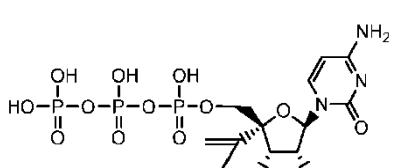


Se disolvió 2'-desoxi-2'-fluoro-4'-alquil-citidina (0,09 mmol) en la mezcla de DMF (5 ml) y N,N'-dimetilacetato en DMF (0,110 ml, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó a TA durante la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en un gradiente de metanol en DCM de 3% a 20%. El nucleósido N-protégido se concentró al vacío y se disolvió en trimetilfosfato seco (0,7 ml). La disolución se enfrió hasta 4°C y se añadió POCl<sub>3</sub> (0,017 ml, 0,18 mmol). En 1 hora, se añadió tributilamina (0,102 ml, 0,3 mmol) a TA. Se añadió luego pirofosfato de tributilamonio (156 mg, 0,34 mmol). Se añadió DMF seca (aproximadamente 0,100 ml) para solubilizar el pirofosfato. Despues de 2 horas, la reacción se inactivó con tampón TEAB. El producto se aisló por cromatografía de intercambio iónico en AKTA Explorer como se describe en el Ejemplo 35. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y trataron con NH<sub>4</sub>OH durante 2 horas a TA. El producto se desaló por RP HPLC como se describe en el Ejemplo 35.

Tabla 2 – Trifosfatos obtenidos del Ejemplo 36

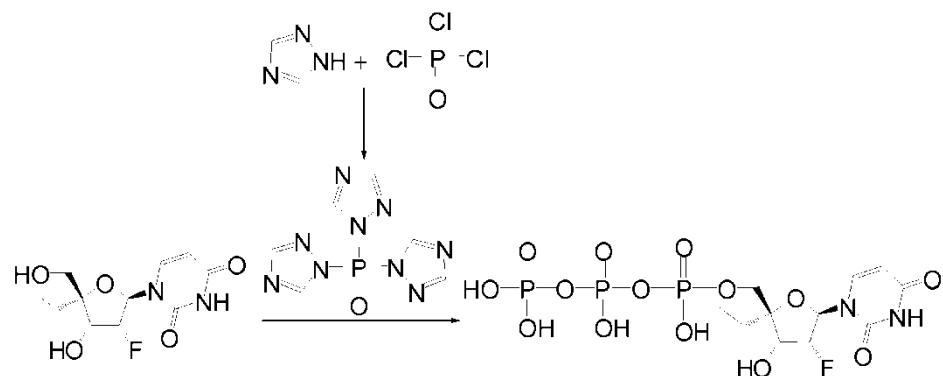
Compuesto	<sup>31</sup> P RMN Pa	<sup>31</sup> P RMN Pβ	<sup>31</sup> P RMN Py	MS (M <sup>-</sup> )
 <b>36a</b>	-11,38 s a	-22,88 s a	-7,62 s a	512,1
 <b>36b</b>	-11,49 s a	-20,41 s a	-5,34 s a	510,0

Compuesto	$^{31}\text{P}$ RMN $\text{P}\alpha$	$^{31}\text{P}$ RMN $\text{P}\beta$	$^{31}\text{P}$ RMN $\text{P}\gamma$	MS ( $\text{M}^-$ )
 <b>36c</b>	-11,96 s a	-22,07 t	-5,66 d	508,3
 <b>36d</b>	-11,90 d	-23,23 t	-10,66 d	514,0
 <b>36e</b>	-11,77 d	-23,05 t	-9,70 s	529,9
 <b>36f</b>	-11,74 d	-23,37 t	-10,85 d	539,2
 <b>36g</b>	-11,87 d	-23,32 t	-10,83 d	523,9
 <b>36h</b>	-11,48 d	-23,26 t	-10,63 d	526,1

Compuesto	$^{31}\text{P}$ RMN $\text{P}\alpha$	$^{31}\text{P}$ RMN $\text{P}\beta$	$^{31}\text{P}$ RMN $\text{P}\gamma$	MS ( $\text{M}^-$ )
 36i	-11,67 d	-23,22 t	-10,77 d	554,1
 36j	-11,97 d	-23,34 t	-10,92 d	523,9

## Ejemplo 37

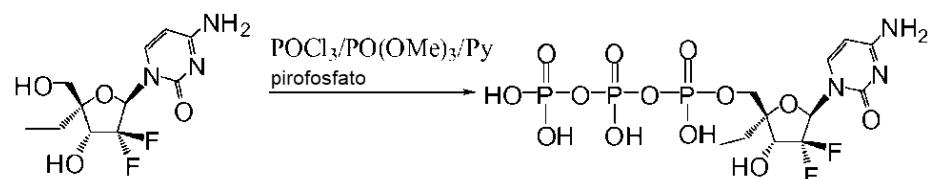
Preparación de los compuestos (37a)



5 El compuesto **37a** se sintetizó por reacción de fosfor(tris-triazolida) con 4'-etil-2'-deoxi-2'-fluoro-uridina como se describe en los Ejemplos 34 y 35. MS ( $\text{M}-1$ ): 513,1.  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\delta$  ppm): -9,43 (bs), -11,68 (d) y -23,09 (bs).

## Ejemplo 38

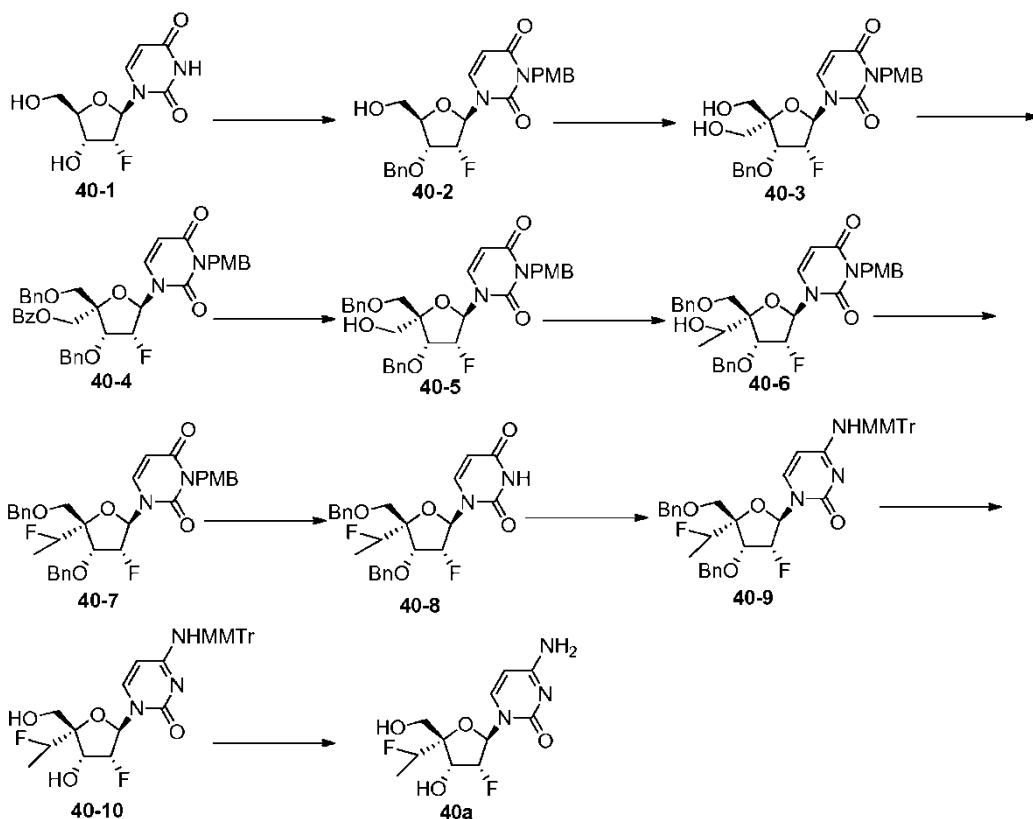
Preparación de los compuestos (38a)



10 El nucleósido de partida (15 mg, 0,05 mmol) se disolvió en trimetilfosfato seco (3 ml). La disolución se enfrió hasta 4°C. Se añadió  $\text{POCl}_3$  (0,013 ml, 0,125 mmol), seguido de piridina (0,01 ml, 0,125 mmol). Al cabo de 1 hora, se añadió tributilamina (0,035 ml, 0,125 mmol) a TA seguida de pirofosfato de tributilamonio (156 mg, 0,34 mmol). Se añadió DMF seca (aproximadamente 0,100 ml) para solubilizar el pirofosfato. Al cabo de 2 horas, la reacción se inactivó con tampón TEAB. El producto se aisló por cromatografía de intercambio iónico sobre AKTA Explorer como se describe en el Ejemplo 35. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y trataron con  $\text{NH}_4\text{OH}$  durante 2 horas a TA. El producto se desaló por RP HPLC como se describió en el Ejemplo 35. MS ( $\text{M}-1$ ): 529,9.  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\delta$  ppm): -9,42(d), -11,59(d) y -23,03(t).

## Ejemplo 39

Preparación del compuesto (40a)



**Preparación de (40-2):** A una disolución de **40-1** (50,0 g, 205 mmol) en piridina (250 ml) se le añadió DMTrCl (75,0 g, 225,0 mmol). La disolución se agitó a TA durante 15 horas. Se añadió MeOH (120 ml), y la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó

5 sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el intermedio 5'-O-DMTr bruto (80,52 g) en la forma de un sólido amarillo ligero. El intermedio se disolvió en DMF anhidra (300 ml), y se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (80,52 g, 583,2 mmol) seguido de PMBCl (31,7 g, 109,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. La reacción se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar 5'-O-DMTr-N3-PMB FdU bruto (98,8 g) en la forma de un sólido amarillo ligero. El sólido se disolvió en DMF (300 ml), y se añadió NaH (10,42 g, 260,5 mmol) seguido de BnBr (73,8 g, 434,2 mmol). La reacción se agitó a TA durante la noche y después se inactivó con agua. La disolución se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el intermedio de FdU bruto totalmente bloqueado, que se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 3:1) al FdU puro totalmente bloqueado (101,1 g). El intermedio se trató con 80% HOAc (900 ml) a TA durante 10 la noche, y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **40-2** en la forma de una espuma blanca (42,1 g, 30,2% por 4 etapas).

15 **Preparación de (40-3):** A una disolución de **40-2** (42,1 g, 92,6 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (300 ml) se le añadió IBX (28,5 g, 121,7 mmol) a TA. La mezcla de reacción se sometió a reflugio durante una hora y luego se enfrió hasta 0°C. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró para dar el aldehído bruto (39,22 g) en la forma de un sólido amarillo. A una disolución del aldehído (39,22 g) en 1,4-dioxano (250 ml) se le añadieron 37%  $\text{CH}_2\text{O}$  (28,1 ml, 345,6 mmol) y disolución acuosa 2N de NaOH (86,4 ml, 172,8 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas y luego se neutralizó con AcOH hasta pH = 7. Se añadieron EtOH (200 ml) y  $\text{NaBH}_4$  (19,7 g, 518,6 mmol), se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 4:1 a 2:1) para dar **40-3** (25,5 g, 55,7%) en la forma de un sólido blanco.

25 **Preparación de (40-4):** A una disolución agitada de **40-3** (25,5 g, 52,5 mmol) en piridina anhidra (150 ml) y  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (150 ml) se le añadió BzCl (6,6 g, 52,47 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 14 horas. La reacción se inactivó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 5:4) para dar el intermedio mono-Bz protegido (18,1 g, 60,0%) en la forma de una espuma blanca. A una disolución agitada de este intermedio (18,1 g, 30,68 mmol) en DMF (100 ml) se le añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (30,0 g, 92,03 mmol) y BnBr (10,4 g, 61,36 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. La reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado ac., se extrajo con EA y se lavó con salmuera. El disolvente se eliminó para dar **40-4** bruto (19,3 g, 95,1%) en la forma de un sólido amarillo ligero.

Preparación de (40-5): A una disolución agitada de **40-4** (19,3 g, 28,4 mmol) en MeOH anhídrico (230 ml) se le añadió NaOMe (24,9 g, 460 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante una hora. La reacción se inactivó con AcOH (10 ml) y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 1/2) para proporcionar **40-5** (11,2 g, 54,0%) en la forma de un sólido blanco.

- 5    Preparación de (40-6): A una disolución agitada del compuesto **40-5** (200 mg, 0,347 mmol) en DCM anhídrico (5 ml) se le añadió DMP (168 mg, 0,674 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1 a 1:1) para dar el aldehído bruto en la forma de un sólido amarillo ligero (200 mg). A una disolución agitada del aldehído (200 mg) en THF anhídrico (5 ml) se le añadió MeMgBr (1,0 ml, 1,01 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante una hora. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado ac y se extrajo con EA. La fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 5:1 a 1:1) para dar **40-6** (Una mezcla de estereoisómeros, 135 mg, 65%) en la forma de un sólido blanco.

- 10    Preparación de (40-7): A una disolución agitada de DAST (1,64 g, 10,17 mmol) en tolueno anhídrico (40 ml) se le añadió gota a gota una disolución del compuesto **40-6** (1,2 g, 2,03 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. La disolución se calentó hasta 60°C lentamente y se siguió agitando durante la noche. La mezcla se vertió en una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica se concentró y purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 3:1) para proporcionar **40-7** en la forma de un sólido blanco (1,08 g, 83,88%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ7,87 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 12H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,14 (d, J =16,8, 2,0Hz, 1H), 5,18-5,50 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,45-4,88 (m, 7H), 3,67-3,89 (m, 5H).

- 15    Preparación de (40-8): Una mezcla del compuesto **40-7** (0,91g, 1,54 mmol) y CAN (2,53 g, 4,61 mmol) en una disolución 3:1 de MeCN:agua (10 ml) se agitó a TA durante la noche. Se añadió salmuera (10 ml), y la mezcla se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con PE: EA=10:1 a 2:1 proporcionó **40-8** en la forma de un sólido amarillo (305 mg, 41,96%).

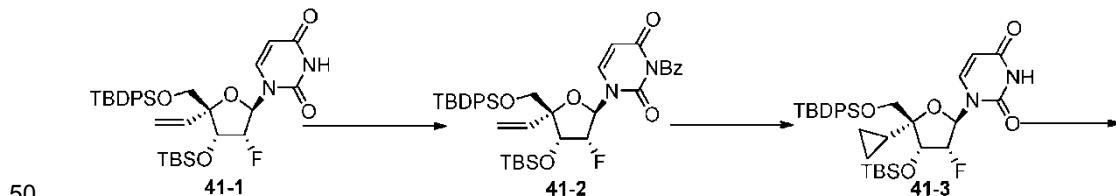
- 20    Preparación de (40-9): A una disolución agitada de **40-8** (350 mg, 0,74 mmol) en MeCN anhídrico (8 ml) se le añadieron TPSCI (449 mg, 1,48 mmol), DMAP (180 mg, 1,48 mmol) y TEA (374 mg, 3,70 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (15 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con PE: EA=8:1 a 1:1 para proporcionar el bruto (380 mg bruto), que se disolvió en DCM anhídrico (10 ml). Una mezcla de MMTrCl (695 mg, 2,25 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (380mg, 2,25 mmol) se añadió a TA, y la mezcla se agitó a TA durante la noche. El sólido se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 8:1 a 2:1) para proporcionar **40-9** en la forma de un sólido amarillo (460 mg, 81,33%).

- 25    Preparación de (40-10): A una disolución agitada del compuesto **40-9** (450 mg, 0,61 mmol) en acetona se le añadieron formiato de amonio (1,29 g, 20,6 mmol, en porciones) y paladio al 10% sobre carbono (1,0 g). La mezcla se sometió a refluo durante 12 h. El catalizador se separó por filtración y se lavó con acetona. El filtrado se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 15:1) para proporcionar **40-10** en la forma de un sólido blanco (250 mg, 72,8%). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6, 400 M Hz) δ 8,56 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,28 (m, 12H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,03-6,08 (m, 1H), 5,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,33-5,35 (m, 1H), 4,97-5,18 (m, 1H), 4,86-4,90 (m, 1H), 4,34 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,54-3,57 (m, 2H), 1,28 (dd, J<sub>1</sub> = 6,4 Hz, J<sub>2</sub> = 25,6 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 563,50 [M + H]<sup>+</sup>.

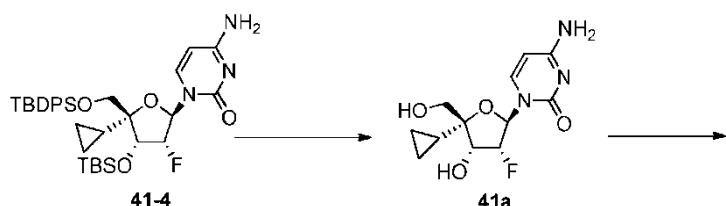
- 30    Preparación de (40a): Se disolvió **40-10** (101 mg, 0,179 mmol) en 80% HOAc (20 ml) a TA. La mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se co-evaporó con tolueno dos veces. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1) para proporcionar **40a** en la forma de un sólido blanco (36,6 mg, 70,26%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,20-6,24 (m, 1H), 5,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,17-5,30 (m, 1H), 4,99-5,14 (m, 1H), 4,51-4,86 (m, 1H), 3,78 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 1,35-1,43 (m, 3H). ESI-MS: m/z 291,84 [M + H]<sup>+</sup>, 582,81 [2M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 40

##### Preparación del compuesto (41a)



50



**Preparación de (41-2):** A una disolución de **41-1** (3 g, 4,8 mmol) en DCM anhídrico (50 ml) se le añadieron BzCl (1,3 g, 9,6 mmol), DMAP (1,1 g, 9,6 mmol) y NEt<sub>3</sub> (4 ml) a TA. La reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió agua, y la reacción se agitó durante otra hora. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua, HCl 0,1 M y NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. El disolvente se eliminó, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% EtOAc en PE) para dar **41-2** en la forma de un sólido amarillo (2,8 g, 80,0%).

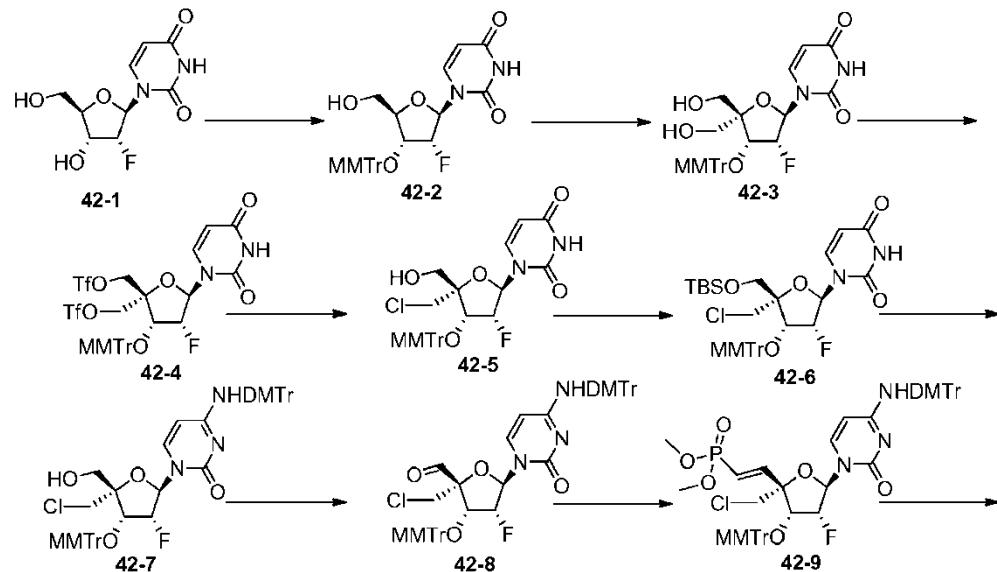
**Preparación de (41-3):** Una mezcla de **41-2** (2,6 g, 3,6 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (100 mg) en DCM (50 ml) se suspendió en una disolución de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> en Et<sub>2</sub>O (generado por procedimiento convencional, 350 ml) a -78°C. La reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se inactivó con HOAc, y la reacción se agitó durante una hora más. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua y NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. El disolvente se eliminó, y el bruto se disolvió en NH<sub>3</sub>.MeOH (sat., 100 ml). La reacción se agitó a TA durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% EtOAc en PE) para dar **41-3** en la forma de un sólido amarillo (800 mg, 35,2%).

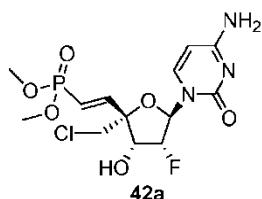
**Preparación de (41-4):** A una disolución de **41-3** (800 mg, 1,3 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhídrico (50 ml) se le añadieron TPSCl (755 mg, 2,5 mmol), DMAP (305 mg, 2,5 mmol) y NEt<sub>3</sub> (400 mg, 4 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (25 ml), y la reacción se agitó durante otra hora. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua, HCl 0,1 M y NaHCO<sub>3</sub> saturado, acuoso. El disolvente se eliminó, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (25% EtOAc en PE) para dar **41-4** en la forma de un sólido amarillo (340 mg, 42,5%).

**Preparación de (41a):** A una disolución de **41-4** (200,0 mg) en MeOH (10 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (600 mg). La reacción se sometió a refljo durante 24 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 15: 1) para dar **41a** (50,0 mg, 55,9%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,01 (dd, J<sub>1</sub> = 2,4 Hz, J<sub>2</sub> = 15,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,04-4,89 (m, 1H), 4,52 (dd, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 19,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 1,00-0,94 (m, 1H), 0,54-0,30 (m, 4H); ESI-MS: m/z 285,82 [M + H]<sup>+</sup>, 570,84 [2M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41

##### Preparación del compuesto de referencia (42a)





**Preparación de (42-2):** A una disolución de **42-1** (50 g, 203 mmol) en piridina anhidra (200 ml) se le añadió TBDPSCI (83,7 g, 304 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó durante la noche a TA. La disolución se concentró a presión reducida para dar un jarabe, que se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el éter 5'-OTBDPS en la forma de una espuma blanca (94 g).

- 5 El éter bruto se disolvió en DCM anhídrico (300 ml), y se añadieron nitrato de plata (66,03 g, 388,4 mmol, 2,0 eq) y colidina (235 ml, 1,94 mol, 10 eq). La mezcla se agitó a TA, y se añadió MMTrCl (239,3 g, 776,8 mmol, 4 eq). Despues de agitar durante la noche a TA, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se diluyó con MTBE. La disolución se lavó sucesivamente con ácido cítrico 1M, salmuera diluida y 5% bicarbonato de sodio.
- 10 La disolución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el intermedio totalmente protegido en la forma de una espuma amarilla. El intermedio bruto se disolvió en THF anhídrico (250 ml) y se trató con TBAF (60 g, 233 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó durante 2 horas a TA, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. Despues de secar sobre sulfato de magnesio, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 5:1 a 1:1)
- 15 para dar **42-2** en la forma de una espuma blanca (91 g, 86,4%).

**Preparación de (42-3):** A una disolución de **42-2** (13,5 g, 26 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió piridina (6,17 ml, 78 mmol, 3 eq). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió peryodinano Dess-Martin (33,8 g, 78 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó durante 4 horas a TA y se inactivó con la adición de una disolución acuosa al 4% de bicarbonato de sodio y al 4% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (hasta pH 6, ~150 ml). La mezcla se agitó durante otros 15 min. La capa orgánica se

- 20 separó, se lavó y se diluyó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (100 ml), y la disolución se trató con formaldehído al 37% acuoso (21,2 g, 10 eq) e hidróxido sódico acuoso 2N (10 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (~150 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico al 5%. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 100:1~50:1) para dar **42-3** en la forma de una espuma blanca (9,2 g, 83,6%).

**Preparación de (42-4):** **42-3** (23 g, 42,0 mmol) se co-evaporó con tolueno dos veces. El residuo se disolvió en DCM anhídrico (250 ml) y piridina (20 ml). La disolución se enfrió hasta -35°C. Se añadió anhídrido trílico (24,9 g, 88,1 mmol, 2,1 eq) gota a gota en 10 min. A esta temperatura, la reacción se agitó durante 40 min y luego se inactivó con agua (50 ml) a 0°C. La mezcla se agitó 30 min y se extrajo con EA (150 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró en un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 100:1~1:1) para dar **42-4** en la forma de una espuma de color pardo (30,0 g, 88,3%).

**Preparación de (42-5):** **42-4** (30 g, 36,9 mmol) se co-evaporó dos veces con tolueno y se disolvió en DMF anhídrica (150 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C y se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 1,5 g, 40,6 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadió cloruro de litio (4,6 g, 110,7 mmol, 3 eq). Se siguió agitando durante 2 horas hasta que la LCMS indicó la conversión completa del intermedio de triflato anhídrico al compuesto de cloro anhídrico. La mezcla se recogió en 100 ml de cloruro de amonio parcialmente saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera diluida y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (150 ml), y la disolución se trató con hidróxido de sodio acuoso 1N (~41 ml, 40,1 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a TA durante 1h. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio parcialmente saturado (~60 ml) y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 300:1~60:1) para dar **42-5** en la forma de una espuma amarilla (18,3 g, 87,6%).

**Preparación de (42-6):** A una disolución de **42-5** (18,3 g, 32,33 mmol) en DCM anhídrico (150 ml) se le añadieron TBSCl (17,7 g, 64,6 mmol) e imidazol (6,6 g, 97 mmol). La reacción se agitó durante la noche a TA. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 300:1~80:1) para dar **42-6** en la forma de una espuma blanca (18,4 g, 83,7%).

**Preparación de (42-7):** Una disolución de **42-6** (18,4 g, 27,1 mmol), DMAP (6,6 g, 54,0 mmol) y TEA (5,4 g, 54,0 mmol) en MeCN (450 ml) se trató con cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (16,3 g, 54,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 horas. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (70 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. La disolución se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 15:1) para dar el bruto (18,0 g). El bruto se disolvió en DCM anhídrico (150 ml). Se añadieron colidina (8,1 g, 66,3 mmol, 2,5 eq), nitrato de plata (4,5 g, 26,5 mmol, 1,0 eq) y DMTrCl (13,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó durante la

5 noche a TA. La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 60:1~3:1) en la forma de una espuma amarilla. La espuma se disolvió en THF (150 ml) y se añadió TBAF (10,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a TA. Después de concentrarse, la mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 60:1~EA) para dar **42-7** en la forma de una espuma amarilla (21,3 g, 92,4%).

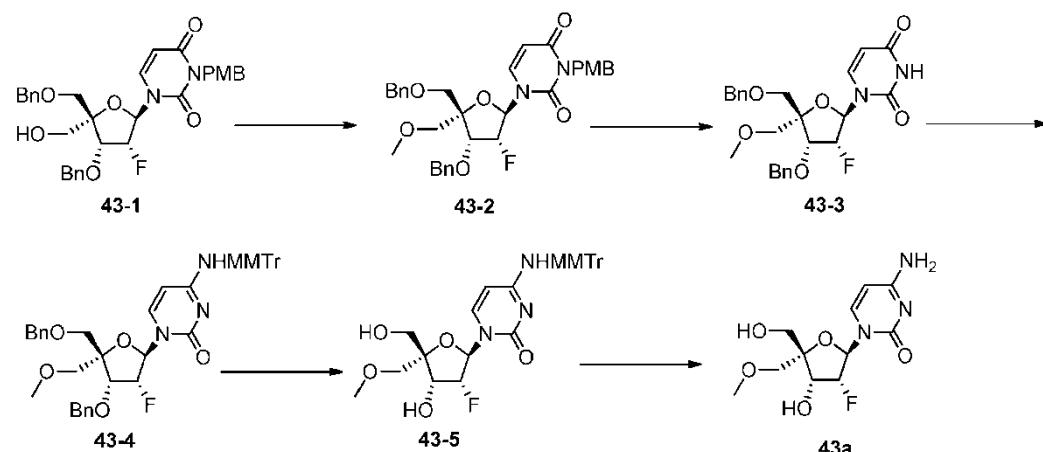
10 **Preparación de (42-8):** A una disolución de **42-7** (2,0 g, 2,3 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (1,95 g, 4,6 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una mezcla de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturado acuoso y  $\text{NaHCO}_3$  saturado acuoso. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 2: 1) para dar **42-8** (1,8 g, 90%) en la forma de un sólido amarillo.

15 **Preparación de (42-9):** A una disolución de tetrametil metilenodifosfonato (390 mg, 1,68 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió una disolución de **42-8** (1,2 g, 1,4 mmol) en THF anhidro (10 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acuoso, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 150: 1) para dar **42-9** (1,2 g, 88,2%) en la forma de un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d6, 400 M Hz)  $\delta$  8,51 (s, 1H), 7,46-7,09 (m, 22H), 6,88-6,82 (m, 6H), 6,62 (q,  $J_1$  = 17,2 Hz,  $J_2$  = 22,4 Hz, 1H), 6,12 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 5,86-5,75 (m, 2H), 5,43 (d,  $J$  = 25,2 Hz, 1H), 4,63 (dd,  $J_1$  = 4,8 Hz,  $J_2$  = 21,2 Hz, 1H), 4,45 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 3,94 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 9H), 3,53 (q,  $J_1$  = 11,2 Hz,  $J_2$  = 16,0 Hz, 6H); ESI-MS: m/z 971,59 [M + H]<sup>+</sup>.

20 **Preparación de (42a):** Una disolución de **42-9** (300 mg) en 80% HOAc (26 ml) se agitó a 80-90°C durante 2 h. El disolvente se eliminó, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH 20: 1) para dar **42a** (70 mg, 57%) en la forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d6, 400 M Hz)  $\delta$  7,61 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d,  $J$  = 15,2 Hz, 2H), 6,72 (q,  $J_1$  = 17,6 Hz,  $J_2$  = 24,4 Hz, 1H), 6,23 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 5,99-5,85 (m, 2H), 5,74 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 5,37-5,21 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 3,96 (d,  $J$  = 12,4 Hz, 1H), 3,82 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 6,72 (q,  $J_1$  = 5,2 Hz,  $J_2$  = 10,8 Hz, 6H); ESI-MS: m/z 397,81 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 42

##### Preparación del compuesto (43a)



30 **Preparación de (43-2):** A una disolución agitada de **43-1**(3,8 g, 6,6 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se le añadió NaH (2,2 g) seguido de  $\text{CH}_3\text{I}$  (9,3 g, 66 mmol) a 0°C. Se siguió agitando a TA durante la noche. La reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado ac. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 2:1) para dar **43-2** (3,0 g, 70%) en la forma de un sólido blanco.

35 **Preparación de (43-3):** Una mezcla de **43-2** (3,0 g, 5,1 mmol) y CAN (5,56 g, 10,2 mmol) en una disolución 3:1 de MeCN:Agua (16 ml) se agitó a TA durante la noche. La disolución se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice (PE:EA = 1:1) proporcionó **43-3** en la forma de un sólido amarillo (1,71 g, 72%).

40 **Preparación de (43-4):** A una disolución agitada de **43-3** (1,7 g, 3,6 mmol) en MeCN anhidro (50 ml) se le añadieron TPSCl (2,2 g, 7,2 mmol), DMAP (880 mg, 7,2 mmol) y TEA (1,1 g, 10,8 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 8:1 a 2:1) para dar el intermedio (1,4 g). El intermedio se disolvió en DCM anhidro (30 ml), y se añadieron MMTrCl (1,6 g, 5,2 mmol),  $\text{AgNO}_3$  (1,4 g, 7,8 mmol) y colidina (1,57 g, 13

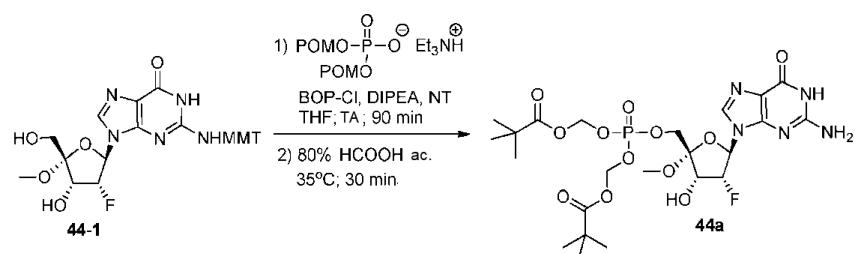
mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. El sólido se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 3:2) para dar **43-4** (1,1 g, 57,9%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (43-5):** A una disolución agitada de **43-4** (550 mg, 0,74 mmol) en acetona se le añadieron formiato de amonio (1,0 g, 15,8 mmol, en porciones) y paladio al 10% sobre carbono (1,0 g). La mezcla se sometió a refluo durante 48 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con acetona. El filtrado se diluyó con EA, se lavó con salmuera y se secó. La fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1) para dar **43-5** (330 mg, 72%).

**Preparación de (43a):** Se disolvió **43-5** (200 mg, 0,36 mmol) en 80%  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (20 ml) a TA. La mezcla se agitó a 60°C durante 12 horas. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 10:1), y el sólido resultante se lavó con DCM para dar **43a** puro en la forma de un sólido blanco (44mg, 42%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 Mhz)  $\delta$  8,02 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 6,14 (dd,  $J_1$  = 3,6 Hz,  $J_2$  = 15,2 Hz, 1H), 5,88 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 5,10 (ddd,  $J_1$  = 4,0 Hz,  $J_2$  = 5,2 Hz,  $J_3$  = 53,6 Hz, 1H), 4,47 (dd,  $J_1$  = 5,2 Hz,  $J_2$  = 14,8 Hz, 1H), 3,84 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 3,70 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,36 (s, 3H). ESI-MS: m/z 290 [M + H]<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplo 43

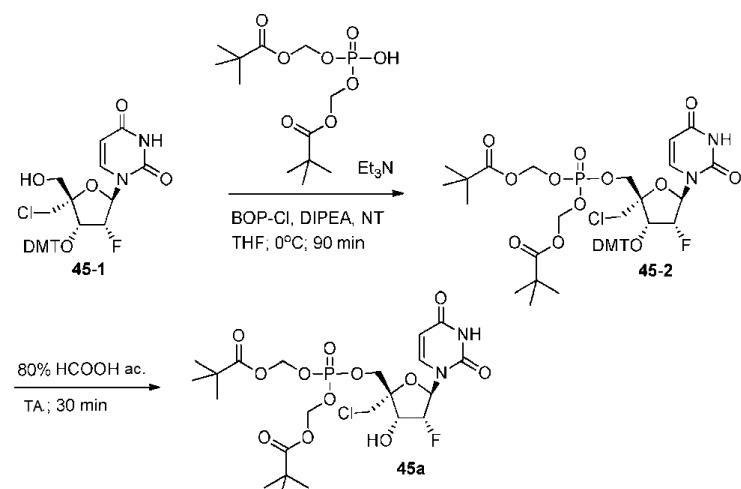
### Preparación del compuesto (44a)



A una disolución de bis(POM)fosfato de trietilamonio (0,3 mmol, preparada a partir de 100 mg de bis(POM)fosfato y 50  $\mu\text{l}$  de  $\text{Et}_3\text{N}$ ) en THF (3 ml) se le añadió nucleósido **44-1** (150 mg; 0,26 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió luego diisopropiletilamina (0,18 ml; 4 equiv), seguida de BOP-Cl (132 mg; 2 equiv) y 3-nitro-1,2,4-triazol (59 mg; 2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 min, y luego se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado ac. y salmuera. Las capas acuosas combinadas se re-extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El extracto orgánico combinado se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se evaporó, y el residuo se purificó en sílice (columna 10 g) con el sistema disolvente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /i-ProH (gradiente 3-10%). La mezcla de productos obtenida se trató durante 30 min a 35°C con 80%  $\text{HCOOH}$  ac., y después se evaporó y co-evaporó con tolueno. El residuo evaporado se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con sistema disolvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (gradiente 5-10%) para obtener **44a** (8 mg, 5%).  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  -5,07. MS: m/z = 668 (M+46-1).

## Ejemplo 44

### Preparación del compuesto (45a)



**Preparación de (45-2):** A una disolución de bis(POM)fosfato de trietilamonio (0,7 mmol, preparada a partir de 233 mg de bis(POM)fosfato y 0,1 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$ ) en THF (8 ml) se le añadió nucleósido **45-1** (253 mg; 0,42 mmol), seguido de

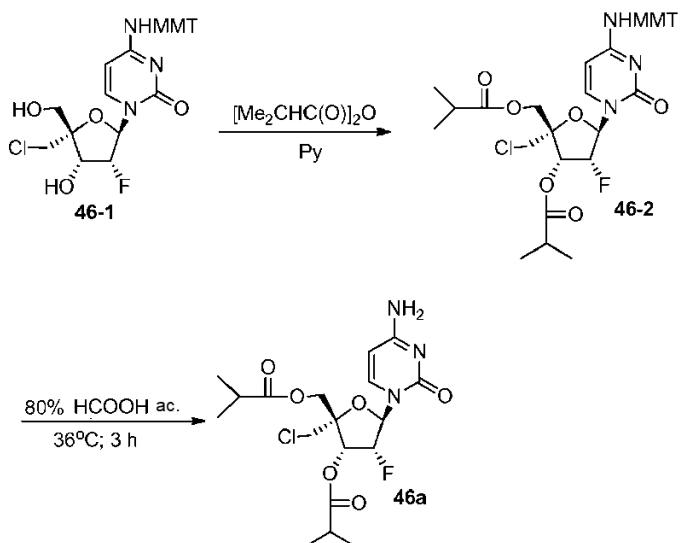
30

diisopropiletilamina (0,36 ml; 5 equiv), BOP-Cl (268 mg; 2,5 equiv) y 3-nitro-1,2,4-triazol (120 mg; 2,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y salmuera. Las capas acuosas combinadas se re-extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico combinado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se evaporó, y el residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con sistema disolvente hexanos/EtOAc (gradiente 40-100%) para proporcionar **45a** (180 mg, 47%).

**Preparación de (45a):** Una disolución del compuesto **45-2** (0,12 g; 0,13 mmol) en 80% HCOOH ac. (8 ml) se agitó 30 min. a TA. La mezcla se evaporó, se co-evaporó con tolueno y se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con sistema disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (gradiente 4-10%) para dar **45a** (55 mg, 70%). <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4,36. MS: m/z = 647 (M+46-1).

## 10 Ejemplo 45

### Preparación del compuesto (46a)

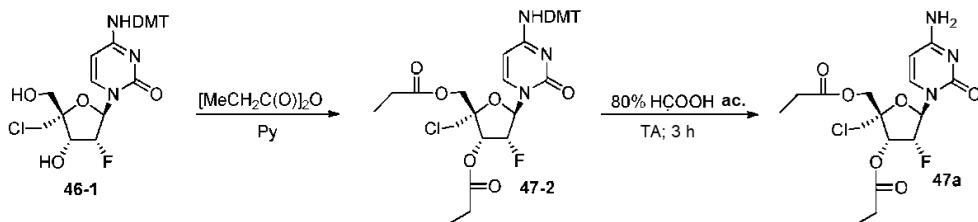


**Preparación de (46-2):** Una mezcla de **46-1** (170 mg; 0,3 mmol) en piridina (3 ml) y anhídrido isobutírico (0,1 ml; 2 equiv) se agitó durante la noche a TA. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con un sistema disolvente de hexanos/EtOAc (gradiente 30 a 100%) para proporcionar **46-2** (180 mg, 85%).

**Preparación de (46a):** Una disolución de **46-2** (0,18 g; 0,25 mmol) en 80% HCOOH ac. (5 ml) se calentó durante 3 horas a 36°C. La mezcla luego se evaporó, se co-evaporó con tolueno y se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (gradiente 4-10%) para proporcionar **46a** (75 mg, 70%). MS: m/z = 434 (M+1).

## Ejemplo 46

### Preparación del compuesto (47a)

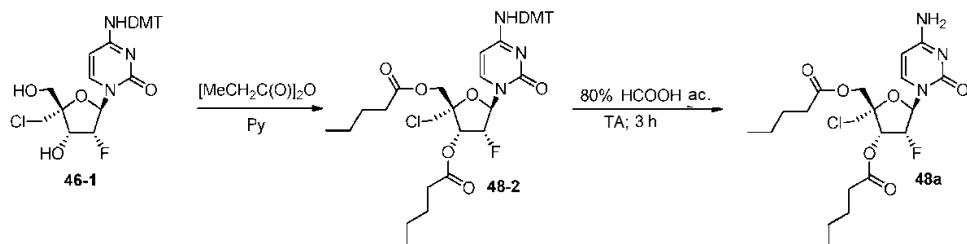


**Preparación de (47-2):** Se preparó **47-2** a partir de **46-1** (274 mg, 0,46 mmol) y anhídrido propiónico (0,12 ml, 2 equiv.) en piridina (5 ml) del mismo modo descrito para **46-2** (260 mg, 80%).

**Preparación de (47a):** Se trató **47-2** (120 mg, 0,2 mmol) con 80% HCOOH ac. a TA durante 3 horas. La mezcla se evaporó, se co-evaporó con tolueno y se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con un sistema disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (gradiente 4-10%) para proporcionar **47a** (62 mg, 75%). MS: m/z = 404 (M-1).

## Ejemplo 47

## Preparación del compuesto (48a)

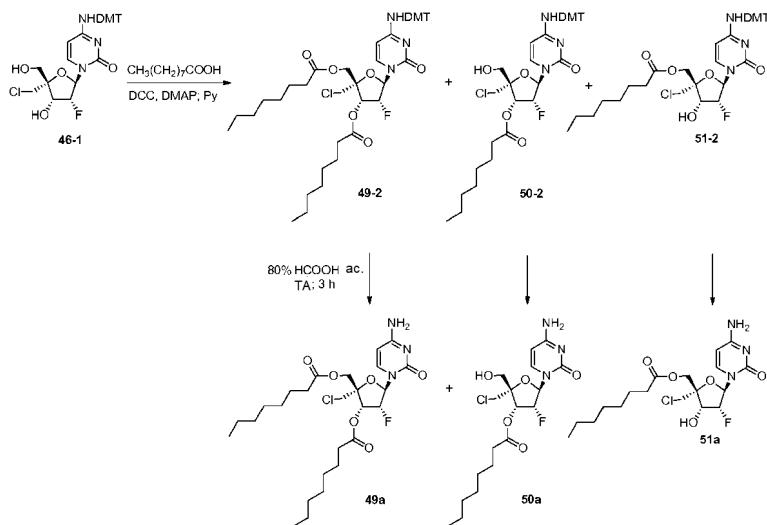


**Preparación de (48-2):** Se preparó **48-2** a partir de **46-1** (150 mg, 0,27 mmol) y anhídrido valérico (0,11 ml, 2 equiv.) en piridina (3 ml) de la misma forma que se describe para **46-2** (150 mg, 73%).

**Preparación de (48a):** Se trató **48-2** (140 mg, 0,18 mmol) con 80% HCOOH ac. a TA durante 3 horas. La mezcla se evaporó y purificó sobre sílice (columna de 10 g) con un sistema disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (gradiente 4-10%) para dar **48a** (70 mg, 84%). MS: m/z = 462 (M+1).

## Ejemplo 48

## 10 Preparación de los compuestos (49a), (50a) y (51a)



**Preparación de (49-2), (50-2) y (51-2):** A una disolución de **46-1** (1,26 g, 2,12 mmol) en piridina (15 ml) se le añadieron ácido n-octanoico (0,34 ml, 1,0 equiv.), DCC (60% en xileno; 0,81 ml, 1 equiv.) y DMAP (52 mg; 0,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a TA. La mezcla se evaporó, y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El residuo se trató con tolueno. El material sólido se separó por filtración, y el filtrado se purificó sobre sílice (columna de 25 g) con sistema disolvente hexanos/EtOAc (gradiente 30-100%) para dar **49-2** (0,57 g, 32%), **50-2** (0,18 g, 12%) y **51-2** (0,2 g, 13%).

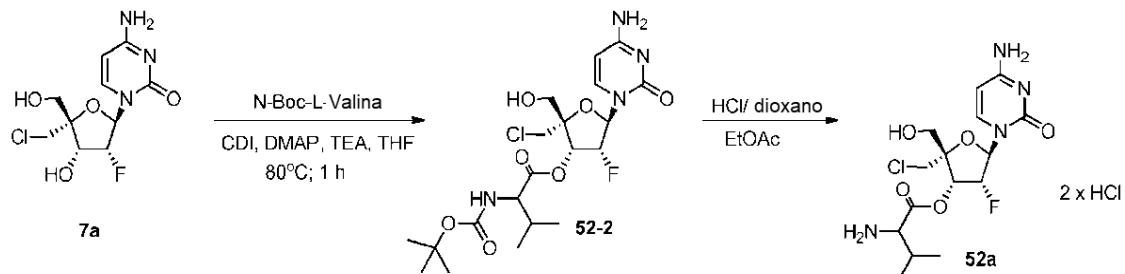
**Preparación de (49a):** Una mezcla de **49-2** (114 mg, 0,13 mmol) y ácido fórmico acusoso al 80% se agitó durante 3 horas a TA. La mezcla se evaporó y co-evaporó con tolueno y se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con un sistema disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (gradiente 2-8%) para proporcionar **49a** (53 mg, 75%). MS: m/z = 544 (M-1).

**Preparación de (50a):** Se preparó **50a** (44 mg, 75% rendimiento) a partir de **50-2** (104 mg, 0,14 mmol) del mismo modo descrito para **49a** usando un gradiente 4-10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para purificación. MS: m/z = 418 (M-1).

**Preparación de (51a):** Se preparó **51a** (60 mg, 71% rendimiento) a partir de **50-2** (140 mg, 0,2 mmol) de la misma forma descrita para **49a** usando un gradiente 4-10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para purificación. MS: m/z = 418 (M-1).

## Ejemplo 49

### Preparación del compuesto (52a)



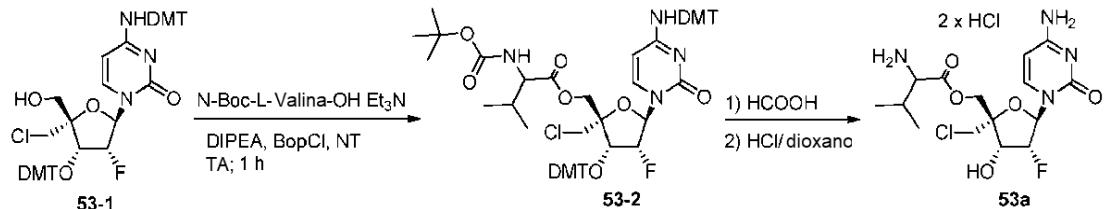
**Preparación de (52-2):** Una disolución de *N*-(terc-butoxicarbonil)-L-valina (0,41 g, 1,9 mmol) y carbonildiimidazol (0,31 g, 1,9 mmol) en THF (9 ml) se agitó a TA durante 1.5 horas. La mezcla se agitó luego a 40°C durante 20 min.

- La mezcla se añadió a una disolución de **7a** (0,42 g, 1,43 mmol) y DMAP (25 mg, 0,2 mmol) en DMF (8 ml) y TEA (4 ml) a 80°C. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h, luego se enfrió y concentró. El residuo se repartió entre *terc*-butil metil éter (100 ml) y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El residuo se purificó sobre sílice (columna de 25 g) con un sistema disolvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (gradiente 2-10%) para dar **52-2** (0,32 g, 90% en la mezcla con 5'-isómero), que se re-purificó por RP-HPLC (10-100% B; A: agua, B: MeOH). Rendimiento: 0,25 g (35%).

**Preparación de (52a):** Una disolución de **52-2** (0,12 g; 0,24 mmol) en EtOAc (0,6 ml) se trató con HCl/dioxano (4 M; 0,6 ml) durante 20 min. con agitación vigorosa. El precipitado blanco se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para proveer **52a** como la sal de dihidrocloruro (95 mg; 85%). MS: m/z = 391 (M-1).

### Ejemplo 50

- ## 15 Preparación del compuesto (53a)

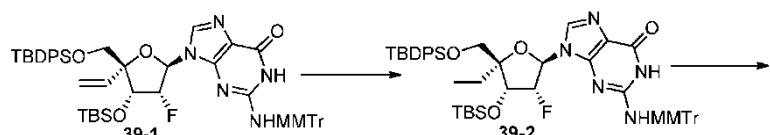


**Preparación de (53-2):** A una disolución de N-Boc-Val-OH (0,16 g, 0,74 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,14 ml, 1,0 mmol) en THF se le añadió **53-1**. La mezcla resultante se evaporó, se co-evaporó con piridina y tolueno, y se disolvió en THF (4 ml). Se añadió DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol), seguido de BOP-Cl (0,28 g, 1,1 mmol) y 3-nitro-1,2,4-triazol (0,13 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. y salmuera. Las capas acuosas combinadas se re-extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico combinado se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se evaporó, y el residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con un sistema disolvente de hexanos/0,5 % Et<sub>3</sub>N/EtOAc (gradiente 20-100%) para proveer **53-2** (0,39 g, 81%).

Preparación de (53a): Una mezcla de **14-2** (0,37 g, 0,33 mmol) y 80% HCOOH ac. (10 ml) se agitó a TA durante 3 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se repartió entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se evaporó. El residuo sólido se suspendió en EtOAc (1,5 ml) y se trató con HCl 4N en dioxano (1,5 ml) con agitación vigorosa. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se purificó por RP-HPLC (A: HCOOH 0,5N en agua, B: HCOOH 0,5N en acetonitrilo). La sal de ácido fórmico resultante de éster 5'-O-valina se convirtió a la sal de hidrocloruro **53a** (63 mg, 40%) suspendiendo en EtOAc (2 ml) y tratando con HCl 4N/dioxano (2 ml). MS: m/z = 391 (M-1).

### Ejemplo 51

### Preparación del compuesto (39a)





**Preparación de (39-2):** Una disolución de **39-1** (1,3 g, 1,4 mmol) en MeOH anhidro (20 ml) se cargó con Pd/C (1,3 g) y se agitó a 25°C bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante una hora. La disolución se filtró, se evaporó hasta sequedad y se purificó en una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1) para dar **39-2** (1,2 g, 92,3 %)

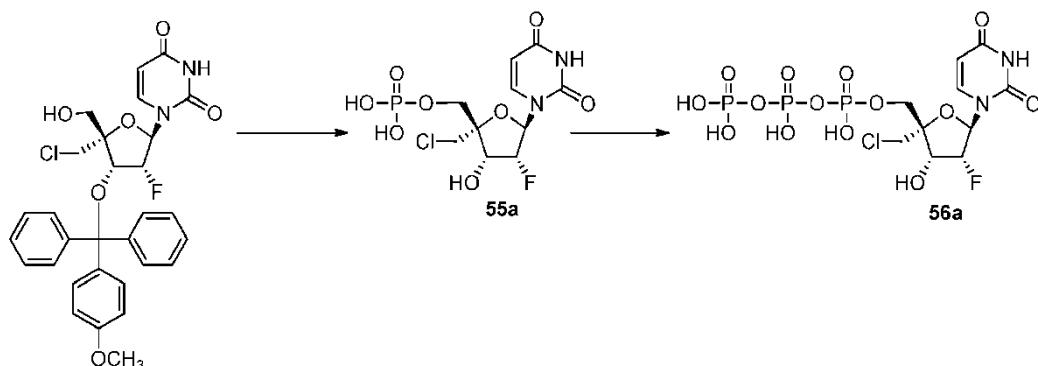
5 en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (39-3):** A una disolución de **39-2** (1,2 g, 1,3 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (370 mg, 10 mmol) a 25°C y se agitó a 60°C durante 6 horas. La disolución se filtró, se evaporó hasta sequedad y se purificó en una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1) para dar **39-3** en la forma de un sólido blanco (249 mg, 30,7%). <sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 Mhz) δ 7,92 (s, 1H), 7,19-7,33 (m, 12H), 6,83-6,85 (m, 2H), 5,50 (dd, J<sub>1</sub> = 4,0 Hz, J<sub>2</sub> = 14,8 Hz, 1H), 4,19-4,88 (m, 1H), 4,22 (dd, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 16,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (dd, J<sub>1</sub> = 12,0 Hz, J<sub>2</sub> = 36,8 Hz, 2H), 1,52-1,74 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 586,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (39a):** Una disolución de **39-3** ácido fórmico 80%/20% agua (3 ml) se dejó reposar a TA durante 2 horas y después se concentró hasta sequedad. El residuo se co-evaporó con MeOH/tolueno (3 veces) y luego se añadió acetato de etilo. La suspensión en acetato de etilo se calentó a 70°C durante 5 min. El disolvente se eliminó usando una pipeta. Este lavado se repitió 3 veces. El producto resultante (44 mg) se purificó adicionalmente en HPLC de fase inversa usando acetonitrilo/agua como la fase móvil para dar **39a** (20 mg) en la forma de un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 400 Mhz) δ 7,92 (s, 1H), 10,82 a, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,99 (dd, J = 6,0, 12,8 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,58, 5,45 (2t, J = 5,2 Hz, 0,5H, 0,5H), 5,25 (a, 1H), 4,19-4,88 (m, 1H), 4,22 (dd, J<sub>1</sub> = 5,2 Hz, J<sub>2</sub> = 16,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (dd, J<sub>1</sub> = 12,0 Hz, J<sub>2</sub> = 36,8 Hz, 2H), 1,52-1,74 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 443,6 [M + 6-metil-2-heptilamina]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 52

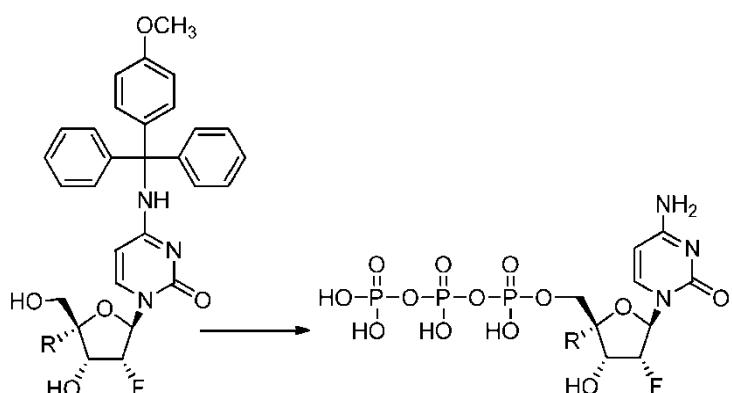
#### Preparación de los compuestos (55a) y (56a)



Se disolvió 1,2,4-triazol (21 mg, 0,3 mmol) en la mezcla de CH<sub>3</sub>CN (0,7 ml) y Et<sub>3</sub>N (44 µl, 0,31 mmol). Se añadió POCl<sub>3</sub> (9ul, 0,1 mmol), y la mezcla se mantuvo a TA durante 20 min. El precipitado blanco se filtró, y el filtrado se añadió a nucleósido seco (28 mg, 0,05 mmol). La reacción se controló por TLC y se vigiló la desaparición del nucleósido de partida. Después de completar la reacción, se añadió sal de tetrabutilamonio de pirofosfato (150 mg), seguida de DMF (0,5 ml) para obtener una disolución homogénea. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron, se disolvieron en 5 ml de 80% HCOOH, y se dejó durante 2 horas a TA. La mezcla de reacción se concentró y se distribuyó entre agua (5 ml) y DCM (5 ml). La fracción acuosa se cargó en una columna HiLoad 16/10 con separación de alto rendimiento Q Sepharose en un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1N en tampón TRIS 50 mM (pH 7,5). Se obtuvieron dos fracciones. La primera, que contenía el monofosfato (**55a**), se eluyó a 70-75% B y se eluyó trifosfato (**56a**) a 75-80% B. Ambas fracciones se desalaron por RP HPLC en una columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 30% en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución. Las correspondientes fracciones se combinaron, concentraron y liofilizaron 3 veces para eliminar el exceso de tampón.

### Ejemplo 53

#### Preparación de los compuestos (56b-e)

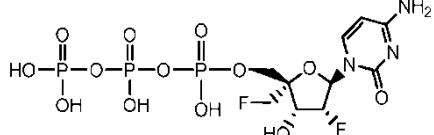
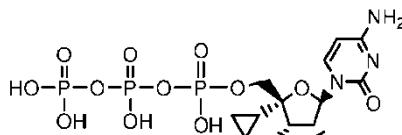
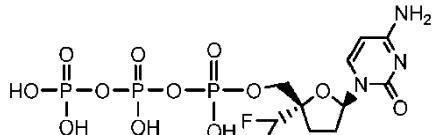


Se disolvió 1,2,4-triazol (21 mg, 0,3 mmol) en la mezcla de CH<sub>3</sub>CN (0,7 ml) y Et<sub>3</sub>N (44 µl, 0,31 mmol). Se añadió POCl<sub>3</sub> (9ul, 0,1 mmol), y la mezcla se mantuvo a TA durante 20 min. El precipitado blanco se filtró, y el filtrado se añadió al nucleósido seco (28 mg, 0,05 mmol). La reacción se controló por TLC y se vigiló por la desaparición del nucleósido de partida.

Después de completar la reacción, se añadió sal de tetrabutilamonio pirofosfato (150 mg) seguida de DMF (0,5 ml) para obtener una disolución homogénea. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron, se disolvieron en 5 ml de 80% HCOOH y se dejaron durante 4 horas a 38°C. La mezcla de reacción se concentró y distribuyó entre agua (5 ml) y DCM (5 ml). La fracción acuosa se cargó en la columna HiLoad 16/10 con separación de alto rendimiento Q Sepharose en un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1N en tampón TRIS 50 mM (pH 7,5). Se obtuvieron dos fracciones. El trifosfato (**56b-e**) se evaluó a 75-80%B. Se desaló por RP HPLC en una columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 30% en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para elución. Las correspondientes fracciones se combinaron, concentraron y liofilizaron 3 veces para eliminar el exceso de tampón.

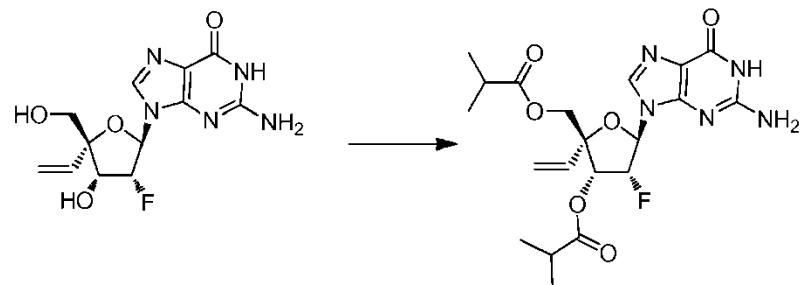
15 Tabla 3 - Trifosfatos obtenidos del Ejemplo 53

Compuesto	MS (M-1)	P <sup>31</sup> P RMN(α)	P <sup>31</sup> P RMN (β)	P <sup>31</sup> P RMN (γ)
 <b>55a</b>	373,00	+3,64 (s)	NA	NA
 <b>56a</b>	532,95	-6,67 -6,74(d)	-21,87(t)	-11,51 -11,63(d)
 <b>56b</b>	526,05	-6,33 -6,47(d)	-22,48(t)	-11,53 -11,64(d)

Compuesto	MS (M-1)	$\text{P}^{31}\text{P}$ RMN( $\alpha$ )	$\text{P}^{31}\text{P}$ RMN ( $\beta$ )	$\text{P}^{31}\text{P}$ RMN ( $\gamma$ )
 <b>56c</b>	516,00	-63,2(s a)	-22,45 (t)	-11,64(d)
 <b>56d</b>	524,4	-10,57 -10,67(d)	-23,31(t)	-11,31 -11,94(d)
 <b>56e</b>	529,8	-6,17(s a)	- 21,96(s a)	-11,42(s a)

## Ejemplo 54

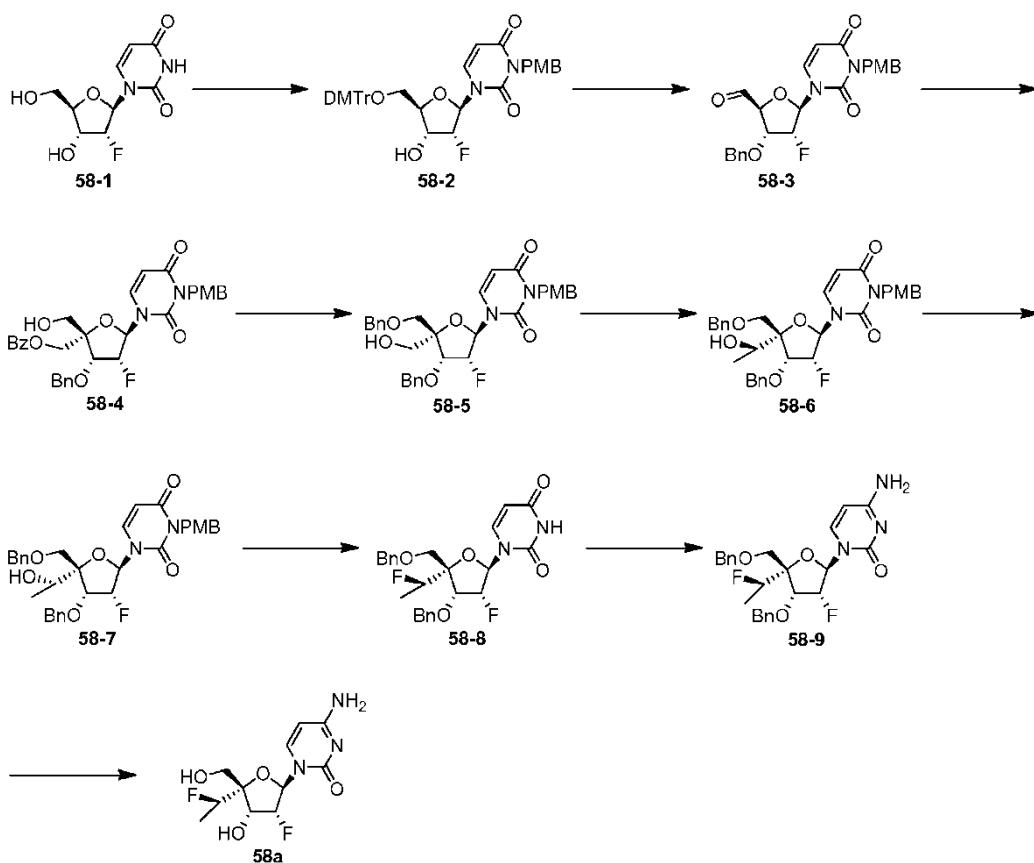
Preparación del compuesto (57a)



- 5 Se disolvió 2'-desoxi-2'-fluoro-4'-C-(etenil)guanosina (**25a**, 31 mg, 0,1 mmol) en piridina seca (3 ml). Se añadió anhidrato isobutírico (50  $\mu\text{l}$ , 0,3 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de 40 horas, se añadió anhidrato isobutírico (100  $\mu\text{l}$ , 0,6 mmol), y la mezcla de reacción se dejó durante la noche. La piridina se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de metanol en DCM de 3% a 10% para proporcionar **57a** (20 mg, 50%).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d6)  $\delta$ : 10,72 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,18-6,13 (dd, 1H), 5,90-5,83 (dd, 1H), 5,79-5,62 (m, 2H), 5,49-5,44 (d, 1H), 5,35-5,32 (d, 1H), 4,28-4,25 (d, 1H), 4,12-4,10 (d, 1H), 2,60-2,45 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 6H), 1,02-0,96 (m, 6H); m/z 452 (M+1).
- 10

## Ejemplo 55

Preparación del compuesto (58a)



**Preparación de (58-2):** A una disolución de **58-1** (50,0 g, 205 mmol) en piridina (250 ml) se le añadió DMTrCl (75,0 g, 225,0 mmol). La disolución se agitó a TA durante 15 horas. Se añadió MeOH (120 ml), y la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el derivado protegido con DMTr bruto (80,5 g, 89%) en la forma de un sólido amarillo ligero. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seco (80,52 g, 583,2 mmol) y PMBCl (31,7 g, 109,2 mmol) a una disolución agitada del derivado protegido con DMTr (80 g, 146 mmol) en DMF anhidra (300 ml).

5 Se siguió agitando a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vigiló por TLC. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar **58-2** (98,8 g, 90%) en la forma de un sólido amarillo ligero.

10 **Preparación de (58-3):** NaH (10,4 g, 260,5 mmol) y BnBr (73,8 g, 434,2 mmol) se añadieron a una disolución agitada de **58-2** (98,8 g, 147,9 mmol) en DMF anhidra (300 ml), y se siguió agitando a 25°C durante la noche. La reacción se vigiló por TLC. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EA y se lavó con salmuera. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó sobre gel de sílice (PE: EA = 10:1 a 3:1) para dar el derivado protegido con Bn (101,1 g, 90%) en la forma de un sólido amarillo ligero. El derivado protegido con Bn (101,1 g, 133,4 mmol) se disolvió en 80% HOAc (900 ml) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La reacción se inactivó con MeOH, y el disolvente se eliminó para dar el alcohol (42,1 g, 70%) en la forma de una espuma blanca. A una disolución del alcohol (42,1 g, 92,6 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (300 ml) se le añadió IBX (28,5 g, 121,7 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción se sometió a refljo durante una hora y luego se enfrió hasta 0°C. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró para dar **58-3** (39,2 g, 93%) en la forma de un sólido amarillo.

15 **Preparación de (58-4):** A una disolución de **58-3** (39,2 g, 86,39 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se le añadieron 37% CH<sub>2</sub>O (28,1 ml, 345,6 mmol) y disolución acuosa 2N de NaOH (86,4 ml, 172,8 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y luego se neutralizó con AcOH hasta pH = 7. A la reacción se le añadieron EtOH (200 ml) y NaBH<sub>4</sub> (19,7 g, 518,6 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso. 20 La mezcla se extrajo con EA, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 4:1 a 2:1) para dar el derivado de diol (25,5 g, 55%) en la forma de un sólido blanco. A una disolución agitada del derivado de diol (25,5 g, 52,5 mmol) en piridina anhidra (150 ml) y CH<sub>3</sub>CN anhidro (150 ml) se le añadió BzCl (6,6 g, 52,47 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla luego se agitó a 25°C durante 14 h. La reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O, y la disolución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 5:4) para dar **58-4** (18,1 g, 60%) en la forma de una espuma blanca.

25 **Preparación de (58-5):** CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30,0 g, 92,0 mmol) y BnBr (10,4 g, 61,3 mmol) se añadieron a una disolución agitada del compuesto **58-4** (18,1 g, 30,6 mmol) en DMF anhidra (300 ml), y se siguió agitando a 25°C durante la

noche. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EA y se lavó con salmuera. El disolvente se eliminó para dar el derivado protegido con Bz (19,3 g, 95%) en la forma de un sólido amarillo ligero. A una disolución agitada del derivado protegido con Bz (19,3 g, 28,4 mmol) en MeOH anhídrico (230 ml) se le añadió NaOMe (24,9 g, 460 mmol) a 25°C durante 1 h. La reacción se inactivó con AcOH (10 ml) y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/2) para proporcionar **58-5** (11,2 g, 54%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (58-6):** A una disolución agitada de **58-5** (200 mg, 0,347 mmol) en DCM anhídrico (5 ml) se le añadió DMP (168 mg, 0,674 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 5:1 a 1:1) para dar el derivado de aldehído (161 mg, 81%). A una disolución agitada del derivado de aldehído (200 mg, 0,348 mmol) en THF anhídrico (5 ml) se le añadió MeMgBr (1,0 ml, 1,01 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EA. La fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 5:1 a 1:1) para dar **58-6** (135 mg, 65%).

**Preparación de (58-7):** A una disolución de **58-6** (900 mg, 1,5 mmol) en DCM se le añadió DMP (2,5 g, 6,0 mmol) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla se inactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 5:1 a 1:1) para dar el derivado de cetona (700 mg, 78%). A una disolución del derivado de cetona (700 mg, 1,52 mmol) en MeOH se le añadió NaBH<sub>4</sub> en porciones. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h, la mezcla se inactivó con agua. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 5:1 a 1:1) para dar **58-7** (500 mg, 71%).

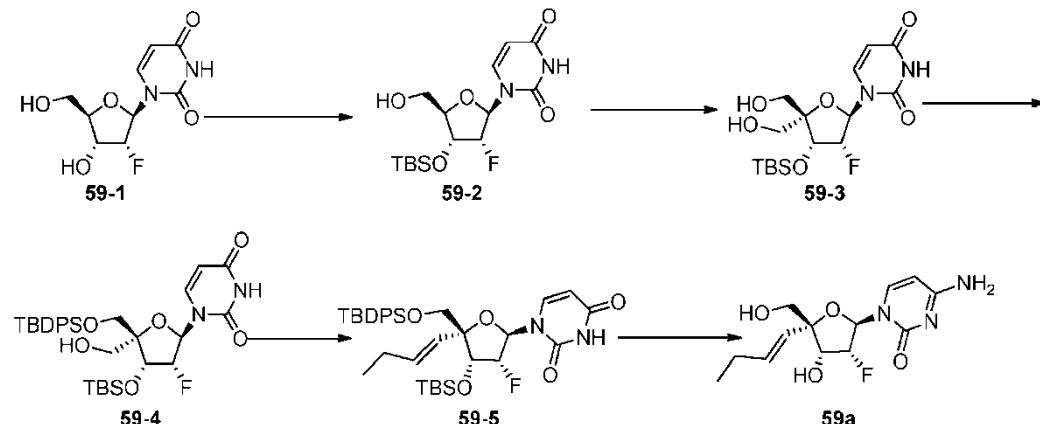
**Preparación de (58-8):** A una disolución agitada de DAST (1,39 g, 8,68 mmol) en tolueno anhídrico (15 ml) se le añadió gota a gota una disolución de **58-6** (1,0 g, 1,73 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. La disolución se calentó hasta 25°C lentamente y se siguió agitando durante la noche. La mezcla se vertió en una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA=10:1 a 4:1) para dar el derivado de fluoruro (449 mg, 45%). Una mezcla del derivado de fluoruro (1,20 g, 2,07 mmol) y CAN (3,41 g, 6,23 mmol) en una disolución 3:1 de MeCN y agua (10 ml) se agitó a 25°C durante la noche. Se añadió salmuera (10 ml), y la mezcla se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice con PE: EA = 10:1 a 2:1 proporcionó **58-8** en la forma de un sólido amarillo (475 mg, 50%).

**Preparación de (58-9):** A una disolución agitada de **58-8** (550 mg, 210 mmol) en MeCN anhídrico (10 ml) se le añadieron TPSCl (725 mg, 2,40 mmol), DMAP (293 mg, 2,40 mmol) y TEA (242 mg, 2,40 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (25 ml) y se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 10:1) para dar **58-9** (300 mg). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 10H), 6,13 (dd, J = 2,8, 16,8 Hz, 1H), 5,40 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,40-4,52 (m, 4H), 3,82 (d, J = 8,8 Hz, 7H), 3,62 (d, J = 9,6 Hz, 7H), 1,35 (dd, J = 2,8, 14,4 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 472,1 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (58a):** Se añadió una disolución de tricloruro de boro 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,2 ml; 3,2 mmol) gota a gota a una disolución de **58-9** (200 mg, 0,42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (10 ml) a -78°C. La mezcla se calentó lentamente (en 4 h) hasta -30 °C y se agitó a -30 a -20°C durante 3 h. Se añadieron acetato de amonio (1 g) y MeOH (5 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por RP-HPLC (0-60% B; A: TEAA 50 mM acuoso, B: TEAA 50 mM en MeOH) para proporcionar **58a** (75 mg). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,97 (d, 1H), 6,20 (dd, 1 H), 5,92 (d, 1 H), 5,22 (dt, 1 H), 4,98 (dq, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 1,40 (dd, 3 H). <sup>19</sup>F RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ -205,80 (m, 1 F), -188,54 (m, 1 F). ESI-MS: m/z 290,4 [M - H]<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 56

##### Preparación del compuesto (59a)



Preparación de (59-2): A una disolución de **59-1** (100,0 g, 406,5 mmol) en piridina (750 ml) se le añadió DMTrCl (164,9 g, 487,8 mmol). La disolución se agitó a TA durante 15 h. Se añadió MeOH (300 ml), y la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (500 ml). A esta disolución se le añadieron imidazol (44,3 g, 650,4 mmol) y TBSCl (91,9 g, 609,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 14 h. La disolución de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró para dar el producto bruto en la forma de un sólido amarillo ligero. El producto bruto (236,4 g, 356,6 mmol) se disolvió en disolución acuosa al 80% de HOAc (500 ml). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó en una columna de cromatografía de gel de sílice (1-2% MeOH en DCM) para dar **59-2** (131,2 g, 89,6%) en la forma de un sólido amarillo ligero. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11,39 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 18,0 Hz, J = 2,0 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,21 (dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 7,2 Hz, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 4,37~4,29 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 3,2 Hz, J = 3,2 Hz, 3H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,11 (s, 6H); ESI-MS: m/z 802 [M + H]<sup>+</sup>.

15 Preparación de (59-3): A una disolución de **59-2** (131,2 g, 364,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhídrico (1200 ml) se le añadió IBX (121,2 g, 432,8 mmol) a TA. La mezcla de reacción se sometió a refljo durante 3 h y luego se enfrió hasta 0°C. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró para dar el aldehído bruto (121,3 g) en la forma de un sólido amarillo. El aldehído se disolvió en 1,4-dioxano (1000 ml). Se añadieron 37% CH<sub>2</sub>O (81,1 ml, 1,3536 mol) y disolución acuosa 2M de NaOH (253,8 ml, 507,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y después se neutralizó con AcOH hasta pH = 7. A la disolución se le añadieron EtOH (400 ml) y NaBH<sub>4</sub> (51,2 g, 1,354 mol). La mezcla se agitó a TA durante 30 min y se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuso. La mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-3% MeOH en DCM) para dar **59-3** (51,4 g, 38,9 %) en la forma de un sólido blanco.

25 Preparación de (59-4): A una disolución de **59-3** (51,4 g, 131,6 mmol) en DCM anhídrico (400 ml) se le añadieron piridina (80 ml) y DMTrCl (49,1 g, 144,7 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a TA durante 14 h, y luego se trató con MeOH (30 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-3% MeOH en DCM) para dar el intermedio protegido con mono-DMTr en la forma de una espuma amarilla (57,4 g, 62,9%). Al intermedio protegido con mono-DMTr (57,4 g, 82,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) se le añadieron imidazol (8,4 g, 124,2 mmol) y TBDPSCI (34,1 g, 124,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 14 h. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó para dar el residuo (72,45 g) en la forma de un sólido blanco, que se disolvió en disolución acuosa al 80% de HOAc (400 ml). La mezcla se agitó a TA durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-2% MeOH en DCM) para dar **59-4** (37,6 g, 84,2%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,6 Hz, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 6H), 6,12 (dd, J = 2,8 Hz, J = 16,8 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,20-5,05 (m, 1H), 4,74 (dd, J = 5,6 Hz, J = 17,6 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,56 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,16 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

35 Preparación de (59-5): A una disolución de **59-4** (3,0 g, 4,78 mmol) en DCM anhídrico (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (10,4 g, 23,9 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> y disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20% EtOAc en PE) para dar el intermedio (2,5 g, 83,1 %) en la forma de un sólido blanco.

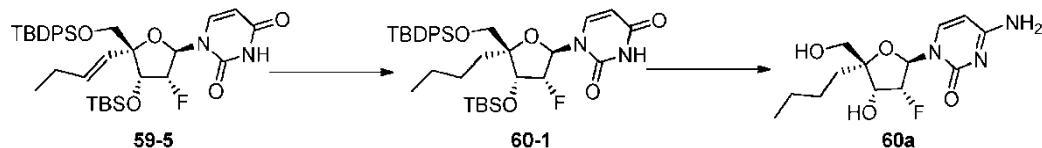
40 A una mezcla de bromotrifenil(propil)fosforano (6,45 g, 16,8 mmol) en THF anhídrico (3 ml) se le añadió t-BuOK (16,8 ml, 16,8 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 50 min. Se añadió una disolución del intermedio anterior (1,5 g, 2,4 mmol) en THF anhídrico (3 ml) gota a gota a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La reacción se inactivó con disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20% EtOAc en PE) para dar **59-5** (1,3 g, 83%) en la forma de un sólido blanco.

45 Preparación de (59a): A una disolución de **59-5** (300 mg, 0,45 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhídrico (2 ml) se le añadieron TPSCI (341 mg, 1,13 mmol), DMAP (138 mg, 1,13 mmol) y NEt<sub>3</sub> (571 mg, 5,65 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (2% MeOH en DCM) para dar el derivado de cisteína (285 mg, 95,0%) en la forma de un sólido blanco.

55 A una disolución del derivado de citidina (280 mg, 0,43 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1,0 g) a TA. La mezcla de reacción se sometió a refljo durante 12 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM) para dar **59a** (81 mg, 61%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,91 (dd, J = 1,2 Hz, J = 17,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,57-5,59 (m, 2H), 4,82-4,96 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 4,8 Hz, J = 24,4 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,31-2,41 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 300,1 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 57

## Preparación del compuesto (60a)



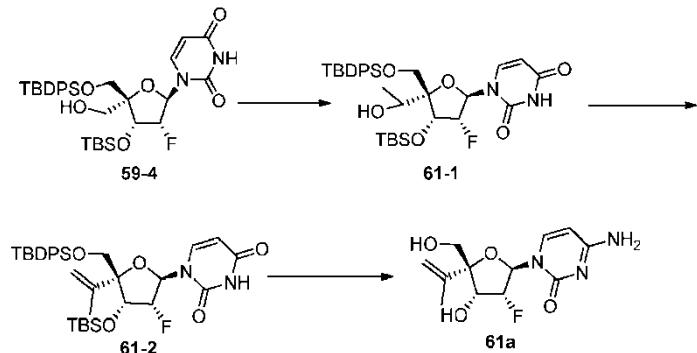
Preparación de (60-1): A una disolución de **59-5** (450 mg, 0,69 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (200 mg) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h bajo H<sub>2</sub> (globo). La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para dar **60-1** bruto (440 mg, 97,1%) en la forma de un sólido blanco.

Preparación de (60a): A una disolución de **60-1** (440 mg, 0,67 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhídrico (2 ml) se le añadieron TPSCl (510 mg, 1,68 mmol), DMAP (205 mg, 1,68 mmol) y NEt<sub>3</sub> (338 mg, 3,35 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (1 ml), y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. El disolvente se eliminó. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (2% MeOH en DCM) para dar el derivado de citidina (205 mg, 46,5%) en la forma de un sólido blanco.

A una disolución del derivado de citidina (205 mg, 0,31 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (0,6 g) a TA. La mezcla de reacción se sometió a refljo durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM) para dar **60a** (59 mg, 62,8 %) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 3,2 Hz, J = 15,6 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,95-5,12 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 5,2 Hz, J = 17,2 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 12,0 Hz, 1H) 3,56 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,40-1,46 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 301,8 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 58

## Preparación del compuesto (61a)



Preparación de (61-1): A una disolución de **59-4** (1,5 g, 2,39 mmol) en DCM anhídrico (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (5,2 g, 11,95 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> y disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, anhídrico y se concentró para dar el intermedio bruto (1,5 g) en la forma de un sólido blanco.

A una disolución del intermedio bruto (1,5 g, 2,39 mmol) en THF (12 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (2,4 ml, 7,2 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h. Después de que el material de partida se había consumido, la reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar **61-1** bruto (1,5 g).

Preparación de (61-2): A una disolución de **61-1** (1,5 g, 2,39 mmol) en DCM anhídrico (50 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (4,5 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se vertió en disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (10% EtOAc en PE) para dar el intermedio (907 mg, 58,6%) en la forma de un sólido blanco.

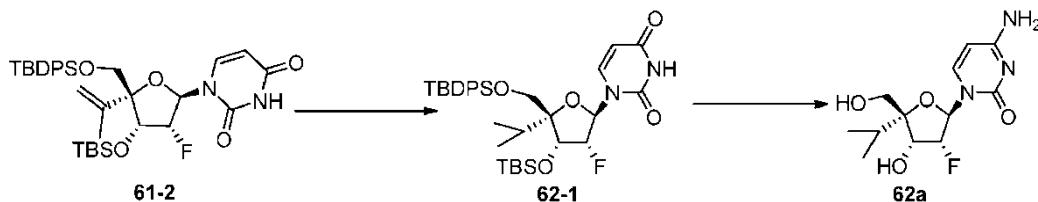
Preparación de (61-2): A una mezcla de bromo(metil)trifenilfosforano (5,0 g, 14 mmol) en THF anhídrico (8 ml) se le añadió t-BuOK (12,6 ml, 12,6 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 50 min. Una disolución del intermedio anterior (900 mg, 1,4 mmol) en THF anhídrico (4 ml) se añadió gota a gota a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5% EtOAc en PE) para dar **61-2** (700 mg, 78,0%) en la forma de un sólido blanco.

Preparación de (**61a**): A una disolución de **61-2** (298 mg, 0,46 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhídrico (5,5 ml) se le añadieron TPSCI (346,5 mg, 1,14 mmol), DMAP (139,6 mg, 1,14 mmol) y NEt<sub>3</sub> (115,6 mg, 1,14 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (1 ml), y la mezcla se agitó durante otra hora más. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (2% MeOH en DCM) para dar el derivado de citidina (250 mg, 85,0%) en la forma de un sólido blanco.

A una disolución del derivado de citidina (250 mg, 0,39 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1,0 g) a TA. La reacción se sometió a reflugio durante 12 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM) para dar **61a** (55 mg, 49%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 4,2 Hz, J = 14,0 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,10 (dt, J = 4,8 Hz, J = 53,6 Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 5,00 (s a, 1H), 4,46 (dd, J = 4,8 Hz, J = 11,6 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,84 (s, 3H). ESI-MS: m/z 285,9 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 59

##### Preparación del compuesto (62a)



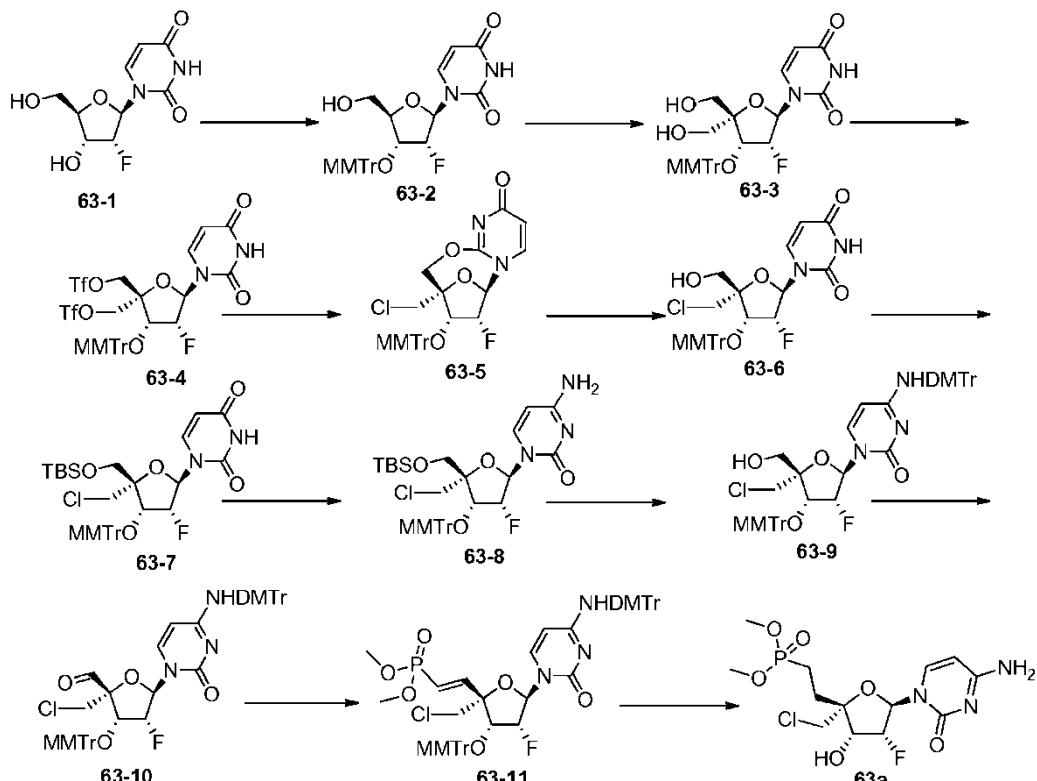
Preparación de (**62-1**): A una disolución de **61-2** (400 mg, 0,63 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (400 mg) a TA. La reacción se agitó a TA durante 5 h bajo H<sub>2</sub> (globo). La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para dar **62-2** bruto (350 mg, 87%) en la forma de un sólido blanco.

Preparación de (**62a**): A una disolución de **62-1** (350 mg, 0,55 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhídrico (6 ml) se le añadieron TPSCI (414 mg, 1,4 mmol), DMAP (166,8 mg, 1,4 mmol) y NEt<sub>3</sub> (138,1 mg, 1,4 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (1 ml), y la reacción se agitó durante otra hora más. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (2% MeOH en DCM) para dar el derivado de citidina (300 mg, 85%) en la forma de un sólido blanco.

25                    A una disolución del derivado de citidina (300 mg, 0,47mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1,5 g) a TA. La mezcla de reacción se sometió a reflugio durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM) para dar **62a** (83 mg, 61%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 6,4 Hz, J = 12,4 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,25 (dt, J = 5,6 Hz, J = 54,0 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 0,99 (2d, J = 7,2 Hz, 6H). ESI-MS: m/z 287,8 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 60

##### Preparación del compuesto de referencia (63a)



**Preparación de (63-2):** A una disolución de **63-1** (50 g, 203 mmol) en piridina anhidra (200 ml) se le añadió TBDPS-Cl (83,7 g, 304 mmol). La reacción se dejó proceder durante la noche a TA. La disolución se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar éter 5'-OTBDPS en la forma de una espuma blanca (94 g).

5 A una disolución del éter 5'-OTBDPS (94,0 g, 194,2 mmol) en DCM anhídrico (300 ml) se le añadieron nitrato de plata (66,03 g, 388,4 mmol) y colidina (235 ml, 1,94 mol). La mezcla se agitó a TA. Después de que se había disuelto la mayor parte del nitrato de plata (~15 min), la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de monometoxitritilo (239,3 g, 776,8 mmol) en una sola porción, y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se diluyó con MTBE. La disolución se lavó sucesivamente con ácido cítrico 1M, salmuera diluida y 5% bicarbonato sódico. La disolución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el intermedio totalmente protegido en la forma de una espuma amarilla.

10 El intermedio totalmente protegido se disolvió en tolueno (100 ml), y la disolución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF anhidro (250 ml) y se trató con TBAF (60 g, 233 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a TA, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo, y la disolución se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Despues de secar sobre sulfato de magnesio, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA= 5:1, 1:1) para dar **63-2** (91 g, 86,4%) en la forma de una espuma blanca.

15 **Preparación de (63-3):** A una disolución de **63-2** (13,5 g, 26 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió piridina (6,17 ml, 78 mmol). La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió peryodinano Dess-Martin (33,8 g, 78 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. La reacción se inactivó con disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (4%) y disolución acuosa de bicarbonato de sodio (4%) (la disolución se ajustó hasta pH 6, ~150 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera diluida y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (100 ml), y la disolución se trató con formaldehído acuoso al 37% (21,2 g, 10 eq) e hidróxido sódico acuoso 2N (10 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Despues de agitar durante 0,5 h a TA, el exceso de hidróxido sódico acuoso se neutralizó con NH<sub>4</sub>Cl (~150 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y 5% bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH: DCM= 100:1-50:1) para dar **63-3** (9,2 g, 83,6%) en la forma de una espuma blanca.

20 **Preparación de (63-4):** **63-3** (23 g, 42,0 mmol) se co-evaporó con tolueno dos veces. El residuo se disolvió en DCM anhídrico (250 ml) y piridina (20 ml). La disolución se enfrió hasta -35°C. Se añadió anhídrido triflico (24,9 g, 88,1 mmol) gota a gota en 10 min. La reacción se agitó durante 40 min a -35°C. Una vez que la TLC (PE: EA= 2:1 y DCM: MeOH= 15:1) demostró que la reacción se había completado, la reacción se inactivó con agua (50 ml) a 0°C. La

25 30 35

mezcla se agitó 30 min, se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA= 100:1-1:1) para dar **63-4** (30,0 g, 88,3%) como una espuma de color pardo.

**Preparación de (63-5):** **63-4** (30 g, 36,9 mmol) se co-evaporó dos veces con tolueno. El bis-triflato resultante se disolvió en DMF anhidra (150 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 1,5 g, 40,6 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h hasta que la TLC (DCM: MeOH = 15:1) demostró la desaparición del bis-triflato y la formación del intermedio 2,5'-anhidro. Se añadió cloruro de litio (4,6 g, 110,7 mmol, 3 eq), y se siguió agitando durante 2 h. La mezcla se recogió en 100 ml de cloruro de amonio parcialmente saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera diluida y se concentró a presión reducida para dar **63-5**.

**Preparación de (63-6):** **63-5** se disolvió en THF (150 ml), y la disolución se trató con hidróxido sódico 1N (~41 ml, 40,1 mmol, 1,1 eq). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. La reacción se vigiló por LCMS. La reacción se diluyó con bicarbonato sódico parcialmente saturado (~60 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna (DCM: MeOH= 300:1-60:1) proporcionó **63-6** (18,3 g, 87,6%) en la forma de una espuma amarilla.

**Preparación de (63-7):** A una disolución de **63-6** (18,3 g, 32,33 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se le añadieron TBS-Cl (17,7 g, 64,6 mmol) e imidazol (6,6 g, 97 mmol). La reacción se dejó proceder durante la noche a TA. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna (DCM: MeOH=300:1~80:1) proporcionó **63-7** (18,4 g, 83,7%) en la forma de una espuma blanca.

**Preparación de (63-8):** Una disolución de **63-7** (18,4 g, 27,1 mmol), DMAP (6,6 g, 54,0 mmol) y TEA (5,4 g, 54,0 mmol) en MeCN (450 ml) se trató con cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (TPSCI, 16,3 g, 54,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se añadió  $\text{NH}_3 \text{H}_2\text{O}$  (70 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h. La disolución se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 100:1 a 15:1) para dar **63-8** (18,0 g) en la forma de un sólido amarillo ligero.

**Preparación de (63-9):** A una disolución de **63-8** (18,0 g, 26,5 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se le añadieron colidina (8,1 g, 66,3 mmol, 2,5 eq), nitrato de plata (4,5 g, 26,5 mmol, 1,0 eq) y DMTrCl (13,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq). La reacción se dejó proceder durante la noche a TA. La mezcla se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA= 60:1~3:1) en la forma de una espuma amarilla. La espuma se disolvió en THF (150 ml), y se añadió TBAF (10,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq). La reacción se dejó proceder durante la noche a TA. La mezcla se concentró, se lavó con salmuera y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna (PE: EA =60:1~EA) proporcionó **63-9** (21,3 g, 92,4%) en la forma de una espuma amarilla.

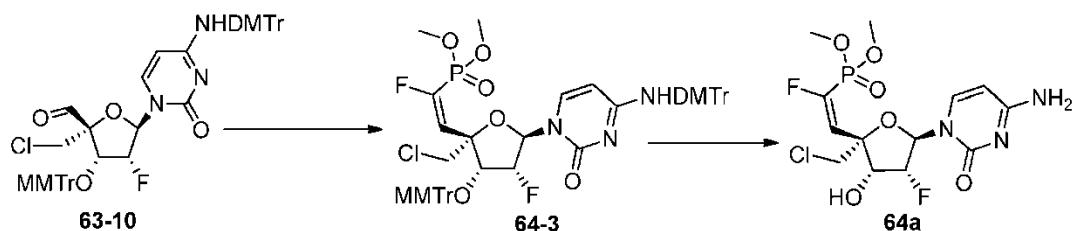
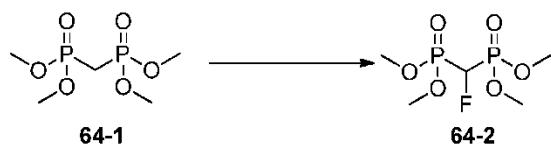
**Preparación de (63-10):** A una disolución de **63-9** (2,0 g, 2,3 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (1,95 g, 4,6 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una mezcla de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  saturado acuso y  $\text{NaHCO}_3$  saturado acoso. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 2: 1) para dar **63-10** (1,8 g, 90%) en la forma de un sólido amarillo.

**Preparación de (63-11):** A una disolución de metilendifosfonato de tetrametilo (390 mg, 1,68 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Se le añadió una disolución de **63-10** (1,2 g, 1,4 mmol) en THF anhidro (10 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado acoso, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 150: 1) para dar **63-11** (1,2 g, 88,2%) en la forma de un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 M Hz)  $\delta$  8,51 (s, 1H), 7,46-7,09 (m, 22H), 6,88-6,82 (m, 6H), 6,62 (q,  $J_1$  = 17,2 Hz,  $J_2$  = 22,4 Hz, 1H), 6,12 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 5,86-5,75 (m, 2H), 5,43 (d,  $J$  = 25,2 Hz, 1H), 4,63 (dd,  $J$  = 4,8 Hz,  $J$  = 21,2 Hz, 1H), 4,45 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 3,94 (d,  $J$  = 12,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 9H), 3,53 (q,  $J$  = 11,2 Hz,  $J$  = 16,0 Hz, 6H). ESI-MS: m/z 971,59 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (63a):** Una disolución de **63-11** (1,0 g, 1,03 mmol) en 80% HOAc (46 ml) se agitó a 80-90°C durante 2 h. El disolvente se eliminó, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 20: 1) para dar un intermedio (337 mg, 82,3%) en la forma de un sólido blanco. El intermedio se disolvió en MeOH y se añadió Pd/C (300 mg) húmedo. La mezcla de reacción se agitó bajo  $\text{H}_2$  (1 atm) durante 1 h y luego se filtró. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 20:1) para dar **63a** (192 mg, 63,9%) en la forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 Mhz)  $\delta$  7,60 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 5,87 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 5,70(dd,  $J$  = 2,0 Hz,  $J$  = 21,6 Hz,1H), 5,31(m, 1H), 4,67 (dd,  $J$  = 5,6 Hz,  $J$  = 19,6 Hz,1H), 3,80(m, 2H), 3,75 (2d,  $J$  = 2,4 Hz, 6H), 1,92-2,20 (m, 4H).  $^{31}\text{P}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 162 Mhz)  $\delta$  35,77. ESI-MS: m/z 400,0 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 61

##### Preparación del compuesto de referencia (64a)



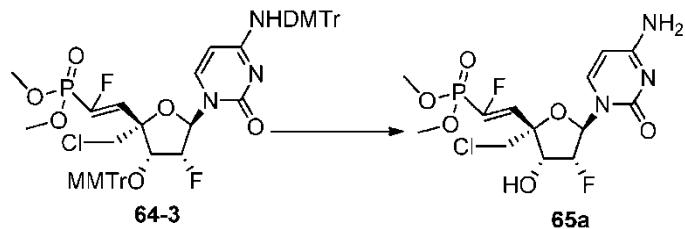
**Preparación de (64-2):** A una disolución de **64-1** (1,0 g, 4,3 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH (120 mg, 3,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió Selectfluor (1,2 g, 3,4 mmol) a la mezcla de reacción. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice y se eluyó con EA para dar **64-2** (500 mg, 57%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 5,65 (dt, *J* = 14,0 Hz, *J* = 44,8 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 9,6 Hz, 12H).

**Preparación de (64-3):** A una disolución del compuesto **64-2** (390 mg, 1,68 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió una disolución de **63-10** (1,2 g, 1,4 mmol) en THF anhidro (10 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 150: 1) para dar **64-3** bruto (1,2 g, 88,2%) en la forma de un sólido amarillo.

**Preparación de (64a):** Una disolución de **64-3** bruto (230 mg, 0,23 mmol) en 80% HOAc (3 ml) se agitó a 80-90°C durante 2 h. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (eluida con DCM: MeOH= 20:1) para dar **64a** (54 mg, 53,7%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 400 Mhz) δ 7,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 6,62-6,78 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,03-6,07 (m, 1H), 5,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,61-5,64 (m, 1H), 5,48-5,51 (m, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,75 (2d, *J* = 11,6 Hz, 6H). ESI-MS: m/z 416,3 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 62

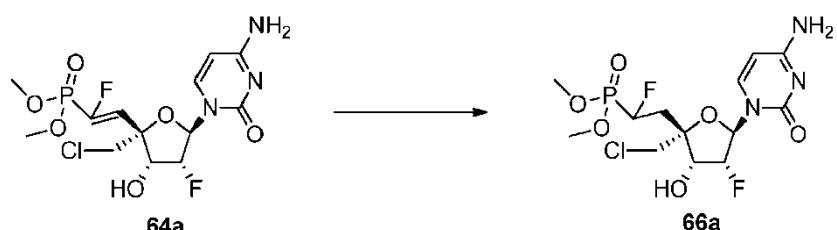
##### 20 Preparación del compuesto de referencia (65a)



Una disolución de **64-3** bruto (230 mg, 0,23 mmol) en 80% HOAc (3 ml) se agitó a 80-90°C durante 2 h. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (eluida con DCM: MeOH= 20:1) para dar **64a** (52 mg, 33,7%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO, 400 Mhz) δ 7,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,25-6,28 (m, 1H), 5,86-6,02 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,31 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,73 (2d, *J* = 11,6 Hz, 6H).

#### Ejemplo 63

##### Preparación del compuesto de referencia (66a)

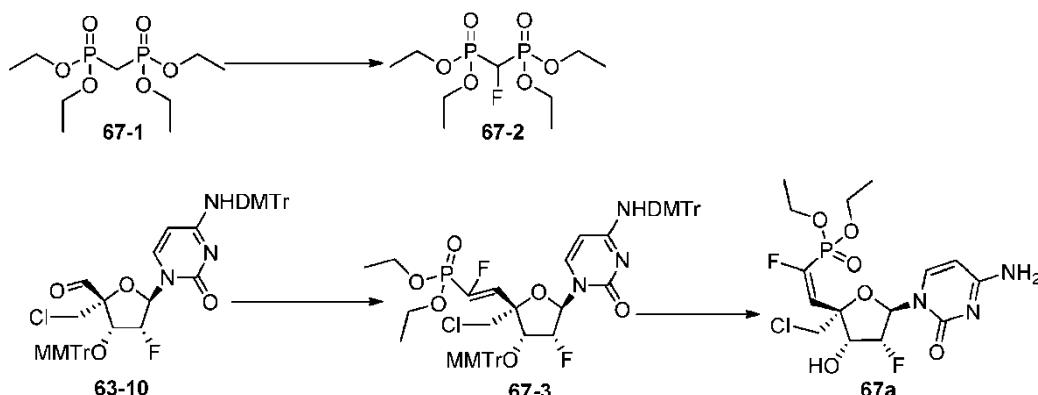


Una disolución de **64a** (130 mg, 0,3 mmol) en EA:MeOH (5:1, 20 ml) se agitó bajo  $\text{H}_2$  (15 Psi) a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 20: 1) para dar **66a** (70 mg, 54%) en la forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, 400 Mhz)  $\delta$  7,61 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 5,87 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 5,58-5,80 (m, 1H), 5,26-5,47 (m, 2H), 4,97-5,03 (m, 1H), 5,58-5,80 (m, 1H), 3,73-3,94 (m, 6H), 2,33-2,59 (m, 2H). ESI-MS: m/z 418,3 [M + H]<sup>+</sup>.

5

## Ejemplo 64

## Preparación del compuesto de referencia (67a)



**Preparación de (67-2):** A una disolución de **67-1** (2,0 g, 6,9 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH (110 mg, 2,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió Selectfluor (5,0 g, 13,6 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (eluida con EA) para dar **67-2** (600 mg, 28,3%) en la forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz)  $\delta$  5,65 (dt,  $J$  = 14,0 Hz,  $J$  = 44,8 Hz, 1H), 4,24-4,46 (m, 8H), 1,35-1,39 (m, 12H).

10

**Preparación de (67-3):** A una disolución de **67-2** (2,14 g, 7,0 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió una disolución de **63-10** (3,0 g, 3,5 mmol) en THF anhidro (10 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH=150: 1) para dar **67-3** bruto (2,9 g, 79,5%) en la forma de un sólido amarillo.

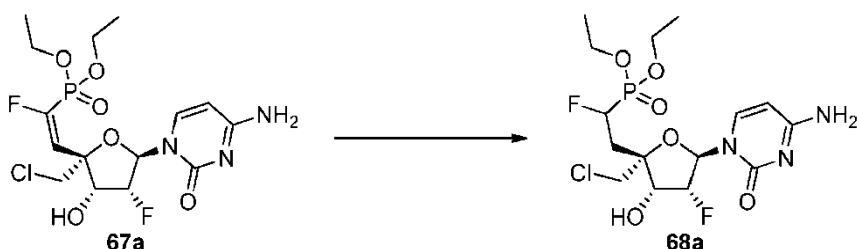
15

**Preparación de (67a):** Una disolución de **67-3** bruto (1,0 g, 0,98 mmol) en 80% HOAc (25 ml) se agitó a 80-90°C durante 2 h. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (eluida con DCM: MeOH= 20:1) para dar **67a** (133 mg, 32,5%) en la forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, 400 Mhz)  $\delta$  7,67 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (d,  $J$  = 12,8 Hz, 2H), 6,33-6,69 (m, 1H), 6,05 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 6,00-6,05 (m, 1H), 5,76 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 5,45-5,61 (m, 1H), 4,60-4,63 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 5H), 1,23-1,29 (m, 6H).  $^{31}\text{P}$  RMN (DMSO, 162 Mhz)  $\delta$  1,93, 1,30. ESI-MS: m/z 466,1 [M + Na]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 65**

## Preparación del compuesto de referencia (68a)

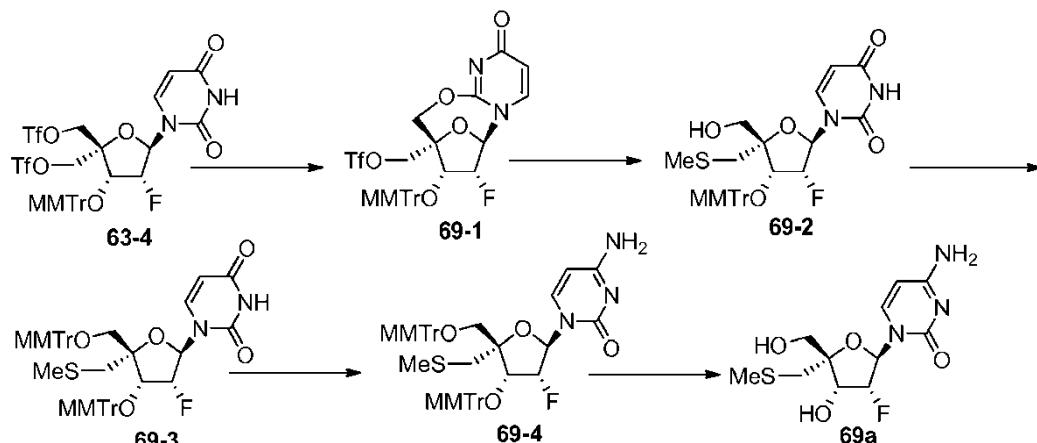


Una disolución de **67a** (130 mg, 0,29 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó bajo  $\text{H}_2$  (15 Psi) a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluida con DCM: MeOH= 20:1) para dar una mezcla de diastereómeros de **68a** (90 mg, 69,2%) en la forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO, 400 Mhz)  $\delta$  7,61-7,68 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 5,89-5,95 (m, 1H), 5,58-5,79 (m, 2H), 5,18-5,39 (m, 2H), 4,53-4,85 (m, 1H), 4,04-4,39 (m, 4H), 3,71-3,83 (m, 2H), 2,21-2,35 (m, 2H), 1,21-1,27 (m, 6H).  $^{31}\text{P}$  RMN (DMSO, 162 Mhz)  $\delta$  18,2, 18,02, 17,73, 17,56. ESI-MS: m/z 446,1 [M + H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 66

## Preparación del compuesto (69a)



**Preparación de (69-1):** **63-4** (3,0 g, 3,69 mmol) se co-evaporó dos veces con tolueno. El bis-triflato resultante se disolvió en DMF anhidra (20 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C y se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 177 mg, 0,43 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h (TLC (PE: EA = 2:1) y demostró la desaparición completa del bis-triflato y la formación limpia del intermedio 2',5'-anhidro). La mezcla de reacción se usó para la etapa siguiente sin tratamiento adicional.

5

**Preparación de (69-2):** A la mezcla de reacción agitada anterior se le añadieron NaSMe (9,0 g, 0,13 mmol) y 15-Corona-5 (4,87 g, 22,14 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La disolución se agitó a TA durante 2 h (la TLC (PE: EA = 1:1) demostró que la reacción se había completado). La reacción se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 5:2) para dar **69-2** (1,23 g, 59,0%) en la forma de una espuma blanca.

10

**Preparación de (69-3):** A una disolución agitada de **69-2** (1,34 g, 2,32 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadieron MMTrCl (1,32 g, 4,64 mmol), AgNO<sub>3</sub> (1,17 g, 6,96 mmol) y Colidina (1,41 g, 11,6 mmol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h (la TLC (PE: EA = 1:1) demostró que la reacción se había completado). La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 8:1) para dar **69-3** (1,31 g, 66,5%) en la forma de una espuma blanca.

15

**Preparación de (69-4):** A una disolución de **69-3** (900 mg, 1,06 mmol) en MeCN anhidro (9 ml) se le añadieron DMAP (259 mg, 2,12 mmol), TEA (214 mg, 2,12 mmol) y TPSCl (640 mg, 2,12 mmol) a TA bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h (la TLC (DCM: MeOH = 10:1) demostró que la reacción se había completado). Se añadió NH<sub>4</sub>OH (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. (La LCMS demostró que la reacción se había completado). La disolución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1M, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 70:1) para dar **69-4** (870 mg, 68,5%) en la forma de un sólido blanco.

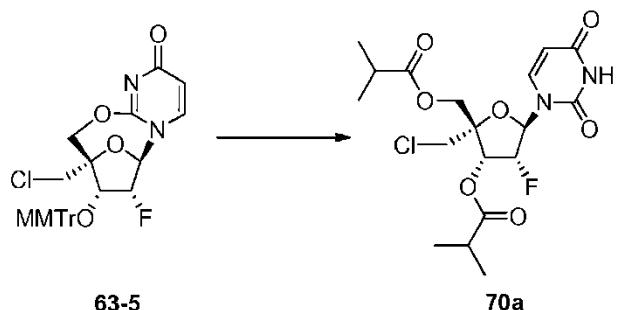
20

**Preparación de (69a):** Se disolvió **69-4** (800 mg, 0,95 mmol) en 80% HOAc ac. (50 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 75°C durante la noche (la LCMS demostró que la reacción se había completado). La mezcla de reacción se concentró y purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 15:1) para dar **69a** (180 mg, 62,5%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 3,2 Hz J = 15,6 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 4,8 Hz, J = 53,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 5,2 Hz J = 17,6 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H). ESI-MS: m/z 305,8 [M + H]<sup>+</sup>

25

## Ejemplo 67

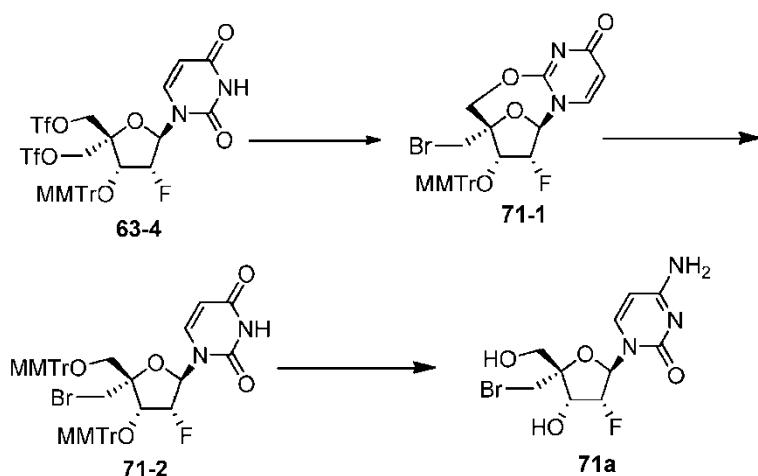
## Preparación del compuesto (70a)



A una disolución de **63-5** (100 g, 182,5 mmol) en MeCN (2 l) se le añadió HCl ac. 6N HCl (15 g). La mezcla se agitó a 40°C durante 7 h y después se neutralizó hasta pH = 5~6 con disolución de amoníaco al 25% (~8 g). La mezcla se filtró para dar un sólido, que se lavó adicionalmente por PE para dar un intermedio (32,2 g, 60%) en la forma de un sólido blanco. A una mezcla del intermedio (32,2 g, 109,5 mmol), TEA (22,1 g, 219 mmol) y DMAP (1,34 g, 11 mmol) en MeCN (1 l) se le añadió isobutírico anhídrido (69,2 g, 438 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La reacción se inactivó con adición de agua (200 ml) y se extrajo con 2-Me-THF (800 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó con una columna de gel de sílice (10% tolueno en heptano para dar **70a** (42,3 g, 89%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 2,8, 20,4 Hz, 1H), 5,55-5,74 (m, 3H), 4,33-4,41 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,57-2,72 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 12H).

### Ejemplo 68

### Preparación del compuesto (71a)



**15** Preparación de (71-1): A una disolución de **63-4** (4,2 g, 5,17 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C se le añadió NaH (227 mg de dispersión al 60%, 5,7 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, y luego se añadió LiBr (1,34 g, 15,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a TA, se diluyó con EA (150 ml) y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluida con 10% EA en PE para dar **71-1** en la forma de un sólido amarillo (2 g, 66%)

**Preparación de (71-2):** A una disolución de **71-1** (1,74 g, 2,9 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se le añadió NaOH 1N (3,2 ml, 3,2 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se repartió entre EA (100 ml) y agua (20 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluida con 20% EA en PE para dar el derivado de 5'-OH en la forma de un sólido amarillo (1,6 g, 90%).

A una disolución del derivado 5'-OH (2,3 g, 3,76 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se le añadieron colidina (0,8 g, 6,7 mol) y MMTrCl (2,7 g, 8,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluida con 10% EA en PE para dar **71-2** en la forma de un sólido amarillo (2,4 g, 73%).

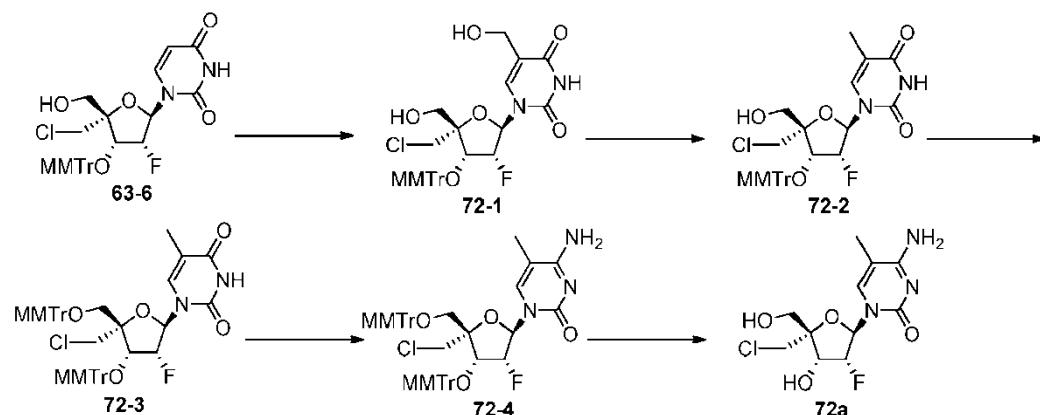
**Preparación de (71a):** A una disolución de **71-2** (2,4 g, 2,72 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhídrico (30 ml) se le añadieron TPSCI (1,65 g, 5,44 mmol), DMAP (0,663 g, 5,44 mmol) y NEt<sub>3</sub> (1,5 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 3 h, y se añadió amoníaco acuoso al 28% (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA (150 ml) y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y salmuera. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó

en una columna de gel de sílice eluida con 2% MeOH en DCM para dar un derivado de citidina en la forma de un sólido amarillo (1,5 g, 62%).

El derivado de citidina (1,35 g, 1,5 mmol) se disolvió en 80% AcOH (40 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando 5% MeOH en DCM como elución para dar **71a** en la forma de un sólido blanco (180 mg, 35 %). <sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 Mhz) δ 8,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 3,6 Hz, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 53,2 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J* = 16,4 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H); ESI-TOF-MS: m/z 337,9 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 69

##### 10 Preparación del compuesto (72a)



**Preparación de (72-1):** A una disolución de **63-6** (1,0 g, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron TEA (3 ml) y 37% HCHO (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a 60°C. La reacción se concentró hasta sequedad al vacío, y el residuo se purificó por columna en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1-30:1) para dar **72-1** (470 mg, 45%) en la forma de una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6, 400 Mhz) δ 11,4 (s, 1H), 7,27-7,49 (m, 13H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,58 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J* = 23,6 Hz, 1H), 3,96-4,07 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,37-3,39 (m, 1H), ESI-TOF-MS: m/z 596,9 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (72-2):** A una disolución de **72-1** (430 mg, 0,72 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadieron 30% CH<sub>3</sub>COOH (0,7 ml) y PtO<sub>2</sub> (290 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo H<sub>2</sub> (1atm) a TA durante 2 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1-30:1) para dar **72-2** (268 mg, 64%) en la forma de una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6, 400 Mhz) δ 11,3 (s, 1H), 7,27-7,46 (m, 13H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,78 (d, *J* = 20,8 Hz, 1H), 5,06-5,08 (t, *J* = 20,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, *J* = 4,2 Hz, *J* = 24,4 Hz, 1H), 3,94-4,04 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,52-3,53 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 1,66 (s, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 580,9 [M + H]<sup>+</sup>.

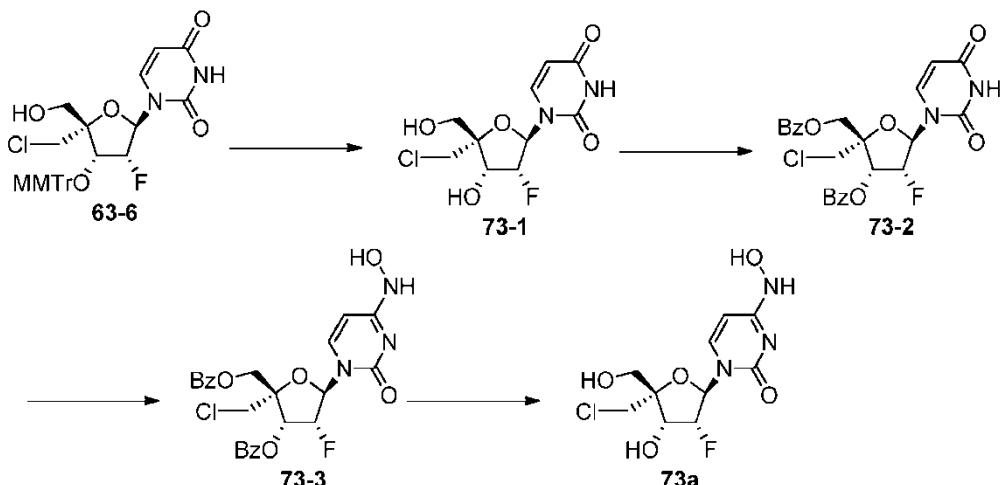
**Preparación de (72-3):** A una disolución de **72-2** (260 mg, 0,45 mmol) en DCM anhidro (3 ml) se le añadieron AgNO<sub>3</sub> (228 mg, 1,35 mmol), colidina (223 mg, 1,8 mmol) y MMTrCl (456 mg, 1,35 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 50:1-3:1) para dar **72-3** (303 mg, 80%) en la forma de una espuma blanca.

**Preparación de (72-4):** A una disolución de **72-3** (300 mg, 0,35 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (3 ml) anhidro se le añadieron DMAP (107 mg, 0,88 mmol), TEA (141 mg, 1,4 mmol) y TPSCl (106 mg, 0,35 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (1 ml), y la mezcla se agitó a TA durante otra hora. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre EA y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 50:1-3:1) para dar **72-4** (270 mg, 90%) en la forma de una espuma blanca.

**Preparación de (72a):** **72-4** (260 mg, 0,31 mmol) en 10 ml de 60% HCOOH se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se lavó con EA para dar **72a** (31 mg, 32%) en la forma de un polvo blanco. <sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 Mhz) δ 7,85 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 4,0 Hz, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,08-5,22 (m, 1H), 4,58 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,74-3,84 (m, 3H), 1,94 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H). ESI-TOF-MS: m/z 307,9 [M + H]<sup>+</sup>.

##### 40 Ejemplo 70

##### Preparación del compuesto (73a)



Preparación de (73-1): Se agitó **63-6** (600 mg, 1,06 mmol) en ácido fórmico (5 ml, 80% en agua) a TA durante la noche. La finalización de la reacción se determinó por TLC (DCM: MeOH= 10:1). El disolvente se eliminó para dar **73-1** bruto (290 mg, 93,2%).

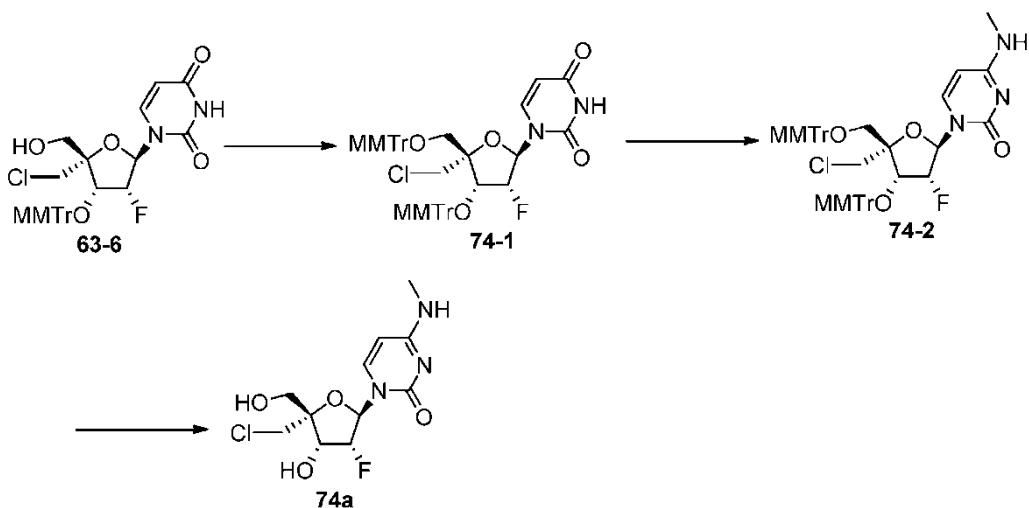
- 5    Preparación de (73-2): A una disolución de **73-1** (290 mg, 0,98 mmol) en piridina (5 ml) y acetonitrilo (5 ml) se le añadió BzCl (371 mg, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h. La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. La finalización de la reacción se determinó por LCMS. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 200:1) para dar **73-2** (245 mg, 49,8%) en la forma de un sólido blanco.

- 10    Preparación de (73-3): A una disolución de **73-2** (245 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo anhidro (2,5 ml) se le añadió TPSCI (394 mg, 0,98 mmol), Se añadieron DMAP (119,5 mg, 0,98 mmol) y TEA (98 mg, 0,98 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se añadieron NH<sub>2</sub>OH·HCl (68 mg, 0,98 mmol) y DBU (368 mg, 1,47 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con HCl 1M, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 20:1) para dar **73-3** (49 mg, 32,9%) en la forma de un sólido blanco.

- 15    Preparación de (73a): Se agitó **73-3** (49 mg, 0,1 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH (30 ml) a TA durante 2 días. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 30:1) para dar **73a** (12,9 mg, 44,0%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,07 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 6,4 Hz, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,36 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,16 (dt, *J* = 5,2 Hz, *J* = 53,6 Hz, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 3,58-3,76 (m, 2H), 3,57-3,58 (m, 2H). ESI-TOF-MS: m/z 308,1 [M - H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 71

- 20    25    Preparación del compuesto (74a)



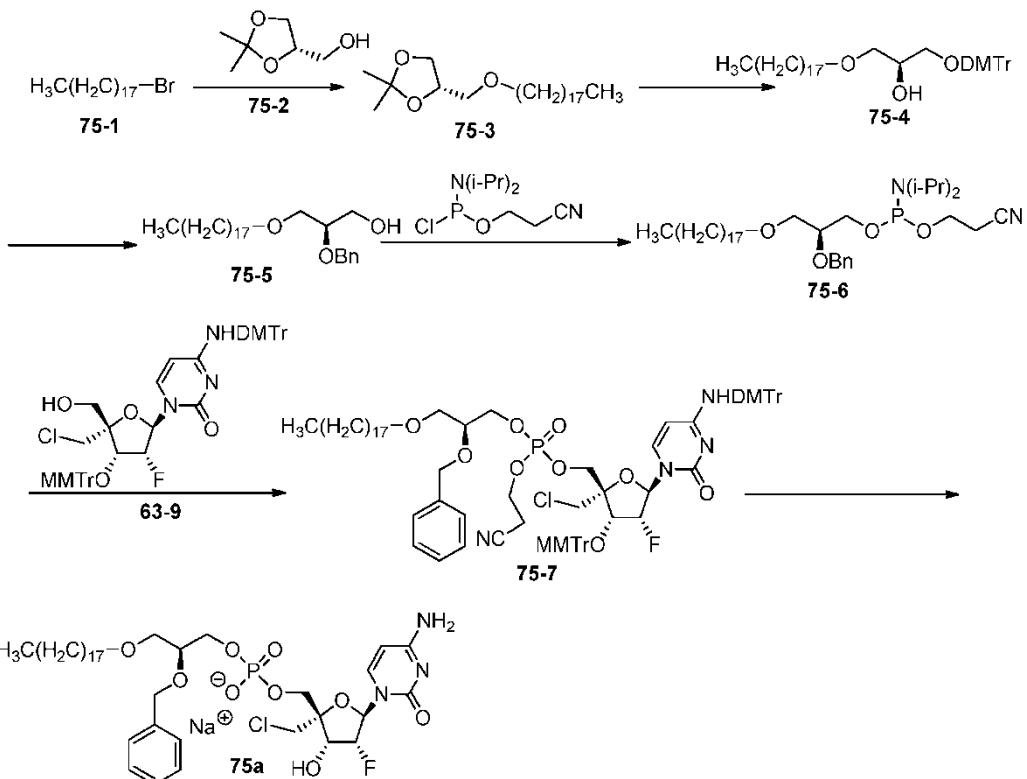
Preparación de (74-1): A una disolución de **63-6** (1,2 g, 2,12 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se le añadieron coldina (750 mg, 6,51 mol) y MMTCl (2,6 g, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se filtró y se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluida con 10% EA en PE para dar **74-1** en la forma de un sólido amarillo (1,4 g, 72%).

Preparación de (74-2): A una disolución agitada de **74-1** (600 mg, 0,715 mmol) en acetonitrilo anhidro (6 ml) se le añadieron TPSCl (432 mg, 1,43 mmol), DMAP (174 mg, 1,43 mmol) y TEA (144 mg, 1,43 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La finalización de la reacción se determinó por TLC (DCM: MeOH= 10:1). Se añadió CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (310 mg, 10 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con HCl 1M, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por TLC prep (DCM: MeOH= 10:1) para dar **74-2** (307 mg, 50,45%) en la forma de un sólido blanco.

Preparación de (74a): **74-2** (300 mg, 0,352 mmol) en ácido fórmico (10 ml, 80% en agua) se agitó a TA durante la noche. La finalización de la reacción se determinó por TLC (DCM: MeOH= 10:1). El disolvente se eliminó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 20 ml de metanol. Se añadió amoníaco (0,5 ml), y la mezcla se agitó a TA durante 5 min. El disolvente se eliminó, y el residuo se lavó con PE (5X) para dar **74a** (103 mg, 95,3%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,79 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,10 (dd, J= 4,4 Hz, J = 14,8 Hz, 1H), 5,97 (s a, 1H), 5,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,39 (s a, 1H), 5,08 (dt, J = 4,2 Hz, J = 53,2 Hz, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,54-3,70 (m, 2H), 2,73 (d, J = 4,4 Hz, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 308,1 [M + H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 72

Preparación del compuesto (75a)



Preparación de (75-3): A una disolución agitada de **75-1** (20,0 g, 151 mmol) en THF anhidro (200 ml) se le añadió NaH (7,8 g, 196 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, y se añadió **75-2** (65,0 g, 196 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 10 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA. La reacción se lavó con salmuera, y la capa orgánica se concentró para obtener **75-3** bruto (72 g).

Preparación de (75-4): Se disolvió **75-3** bruto (72 g, 151 mmol) con 80% CH<sub>3</sub>COOH (300 ml) y se agitó durante 10 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar el intermedio bruto, que se disolvió en piridina anhidra (80 ml) y DCM (400 ml). Se añadió gota a gota una disolución de DMTCl (56,0 g, 166 mmol) en DCM (150 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (PE: EA= 2:1) para dar **75-4** (58,5 g, 61%).

**Preparación de (75-5):** A una disolución agitada de **75-4** (10,0 g, 15,5 mmol) en DMF anhidra (80 ml) se le añadió NaH (0,8 g, 20 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h, y se añadió BnBr (33,8 g, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EA. La reacción se lavó con salmuera, y la capa orgánica se concentró para dar el intermedio bruto (10,5 g, 92%) en la forma de una espuma blanca. El intermedio bruto (10,2 g, 13,8 mmol) en 80% CH<sub>3</sub>COOH (100 ml) se agitó a TA durante 12 h. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en EA, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera sucesivamente, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice dos veces (PE: EA= 3:1) para dar **75-5** (4,2 g, 70%) en la forma de una espuma blanca.

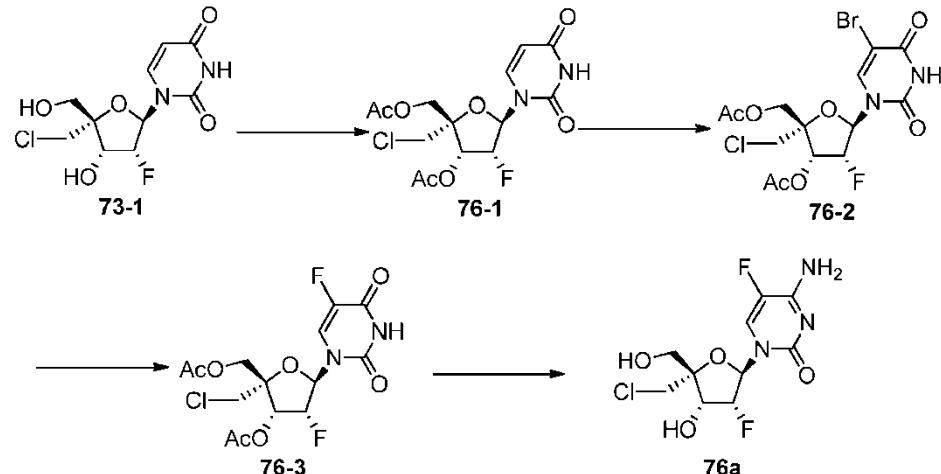
**Preparación de (75-6):** A una disolución de **75-5** (4,0 g, 9,2 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (30 ml) se le añadieron DIPEA (6,1 g, 47,6 mmol) y 2-cianoetil N,N-diisopropilclorofosforoamida (2,8 g, 11,9 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre EA y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 3:1) para dar **75-6** (5,1g, 88 %) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (75-7):** A una disolución de **75-6** (1,0 g, 1,6 mmol) y **63-9** (925 mg, 1,1 mmol) en MeCN anhidro (1 ml) se le añadió tetrazol (12 ml, 0,45M en MeCN, 5,5 mmol) gota a gota a TA. Después de agitar durante 3 h, se añadió TBDPH (0,96 ml, 5M 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> saturada y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA = 50:1 a 1:1) para dar **75-7** (1,1 g, 73,3%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (75a):** **75-7** (1,0 g, 0,7 mmol) en 60% HCOOH (3 ml) se agitó a TA durante 12 h. El disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera sucesivamente, se secó y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó dos veces en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 30:1) para dar **75a** bruto (510 mg, 86%) en la forma de una espuma blanca. A una disolución de **75a** bruto (275 mg, 0,33 mmol) en C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH se le añadieron algunas gotas de NaOH 1N hasta pH~7,0. La mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC (MeCN y agua, sistema neutro) para dar **75a** (sal de sodio, 170 mg, 64%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,37 (m, 5H), 6,22 (dd, J = 3,6 Hz, J = 14,4 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,01-5,16 (m, 1H), 4,63-4,72 (m, 2H), 4,52-4,11 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 3,91-4,09 (m, 3H), 3,69-3,81 (m, 3H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,41-3,45 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 2H), 1,21-1,35 (m, 32H), 0,87-0,91 (m, 3H). <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD, 162 Mhz) δ -0,223. ESI-TOF-MS: m/z 788,3 [M - H]<sup>+</sup>.

### 30 Ejemplo 73

#### Preparación del compuesto (76a)



**Preparación de (76-1):** A una disolución de **73-1** (4,1 g, 13,95 mmol) en piridina (40 ml) se le añadió Ac<sub>2</sub>O (3,13 g, 30,68 mmol) a TA, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 3:1) para dar **76-1**(4,0 g, 75,9%).

**Preparación de (76-2):** A una disolución de **76-1** (1,3 g, 3,44 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió NBS (1,22 g, 6,88mmol) a TA, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 4:1) para dar **76-2** (1,43 g, 72,2%).

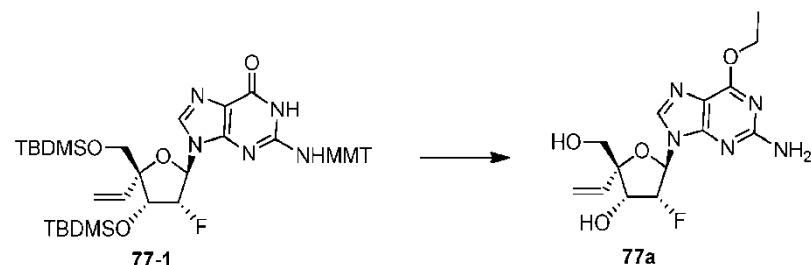
**Preparación de (76-3):** A una disolución de **76-2** (770 mg, 1,68 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron Me<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub> (1,1 g, 3,36 mmol) y (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (100 mg) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar un intermedio (400 mg, 43,96%). A una disolución del intermedio (330 mg, 0,61 mmol) en MeCN anhidro (3 ml) se le añadió Selectflour®

(462 mg, 1,34 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 días. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 4:1) para dar **76-3** (100 mg, 41,5%).

**Preparación de (76a):** A una disolución de **76-3** (100 mg, 0,25 mmol) en MeCN (2 ml) se le añadieron DMAP (62 mg, 0,51mmol), TEA (51 mg, 0,51 mmol) y TPSCl (153 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. Se añadió NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (0,75 ml). La mezcla se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con HCl 1N y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 1:1) para dar un intermedio (60 mg, 60,1%). El intermedio (50 mg, 0,13 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH (5 ml) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH: DCM= 1:10) para dar **76a** (30 mg, 76,2%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 8,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 4,0 Hz, J = 53,2 Hz, 1H), 4,48-4,54 (m, 1H), 3,73-3,95 (m, 4H). ESI-TOF-MS: m/z 312,1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 74

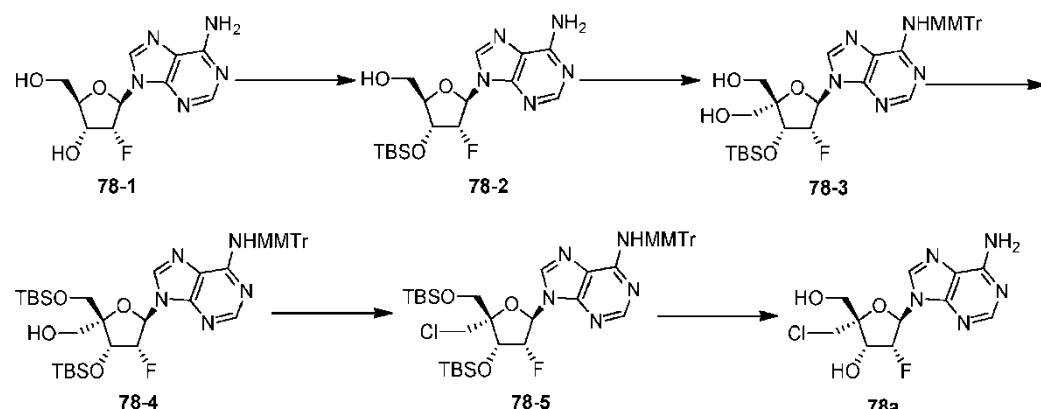
Preparación del compuesto (77a)



Se disolvieron **77-1** (680 mg, 0,8 mmol) y trifenilfosfina (312 mg, 1,2 mmol) en la mezcla de 5 ml de dioxina y 0,25 ml de etanol seco. Se añadió una disolución de diisopropil azadicarboxilato (40% disolución en tolueno, 1,28 mmol) en 3 ml de dioxano, y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en 10 ml de THF, se enfrió hasta 4°C y se añadieron 2 equivalentes de TBAF en THF. La mezcla se calentó hasta TA y el disolvente se evaporó. El nucleósido resultante se trató con 80% HCOOH a TA durante 3 h, y luego el ácido se evaporó. Se aisló por cromatografía de gel de sílice isocrático usando una mezcla de DCM (950 ml). Se añadieron MeOH (50 ml) y NH<sub>4</sub>OH (2,5 ml) para elución que proporcionaron **77a** (80mg, 30%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,06 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 6,11-6,06 (dd, 1H), 5,98-5,89 (dd, 1H), 5,65-5,64 (d, 1H), 5,34-5,26 (m, 2H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,58-4,50 (dt, 1H), 4,42-4,36 (q, 2H), 3,50-3,28 (m, 2H), 1,30 (t, 3H). MS: 384 (M-1+HCOOH).

#### Ejemplo 75

Preparación del compuesto (78a)



**Preparación de (78-2):** A una disolución de **78-1** (10,0 g, 37,17 mmol) en piridina anhidra (100 ml) se le añadieron imidazol (9,54 g, 140,4 mmol) y TBSCl (21,1 g, 140,4 mmol) a 25°C. La disolución se agitó a 25°C durante 15 h. La disolución se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 10:1 a 2:1) para dar un intermedio (11,8 g, 64%). A una disolución enfriada con hielo del intermedio (11,8 g, 23,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) se le añadió una disolución de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (8,2 g, 47,5 mmol) en una porción pequeña bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min, y luego se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por gel de sílice (PE/EA = 10:1 a 1:1) para dar **78-2** (6,7 g, 74%) en la forma de un sólido.

**Preparación de (78-3):** A una disolución de **78-2** (6,7 g, 17,5 mmol) en piridina anhidra (50 ml) se le añadió TMSCl (2,8 g, 26,2 mmol) en pequeñas porciones a 0°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante la noche. Se añadieron AgNO<sub>3</sub> (77,8 g, 510 mmol) y MMTrCl (156,8 g, 510 mmol) en piridina anhidra (50 ml) en pequeñas porciones bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante la noche. Se añadió amoníaco (30 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró en un embudo Buchner, y el filtrado se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 2:1) proporcionó un derivado protegido con amina (6,1 g, 53%). A una disolución de piridina (142 mg, 1,8 mmol) en DMSO anhidro (2 ml) a 0°C se le añadió TFA (1,3 mg, 0,9 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25°C hasta que se formó una disolución clara. La disolución se añadió luego a una disolución del derivado protegido con amina (1,0 g, 1,5 mmol) y DCC (0,95 g, 4,6 mmol) en DMSO anhidro a 0°C gota a gota. Se siguió agitando a 25°C durante 10 h. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. El precipitado se eliminó por filtración, y el filtrado se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA:PE = 10:1 a 2:1) para dar el derivado de aldehído (850 mg, 85%). A una disolución del derivado de aldehído (2,6 g, 4,0 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadieron 37% CH<sub>2</sub>O (1,3 g, 16,0 mmol) y disolución 2N de NaOH acuosa (3,0 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y luego se neutralizó con AcOH hasta pH=7. A la reacción se le añadieron EtOH (10 ml) y NaBH<sub>4</sub> (912 mg, 24,0 mmol). La reacción se agitó durante 30 min y después se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso. La mezcla se extrajo con EA, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (EA: PE = 10:1 a 2:1) proporcionó **78-3** (1,1 g, 40%) en la forma de un sólido amarillo.

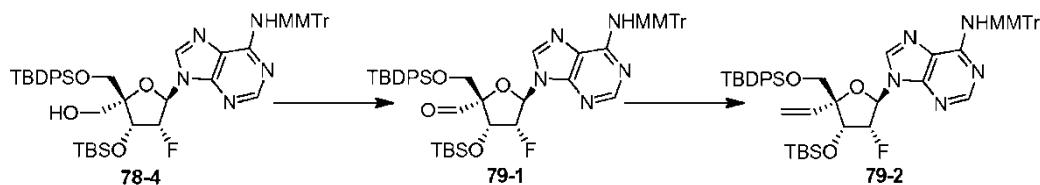
**Preparación de (78-4):** Una disolución agitada de **78-3** (685 mg, 1,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (5 ml) y piridina anhidra (5 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió BzCl (126 mg, 0,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C. Después de 1,5 h, se añadió agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2×30 ml). Los extractos combinados se lavaron con una disolución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), se secaron MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) para dar el derivado protegido con Bz (679 mg, 86%). A una disolución agitada del derivado protegido con Bz (432 mg, 0,55 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se le añadieron imidazol (258 mg, 3,85 mmol) y TBSCl (240,0 mg, 1,65 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h. Se añadió agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (60 ml) y salmuera (60 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida para dar el derivado protegido con dos TBS (680 mg, 137%). El derivado protegido con dos TBS (680 mg, 0,75 mmol) se disolvió en CH<sub>3</sub>OH anhidro (5 ml), y se añadió NaOCH<sub>3</sub> (162 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 2 h. La reacción se inactivó con 80 % AcOH (3 ml) y se extrajo con DCM (2×50 ml). Los extractos combinados se lavaron con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA: PE = 20:1 a 3:1) para dar **78-4** (239 mg, 40%) en la forma de una espuma blanca.

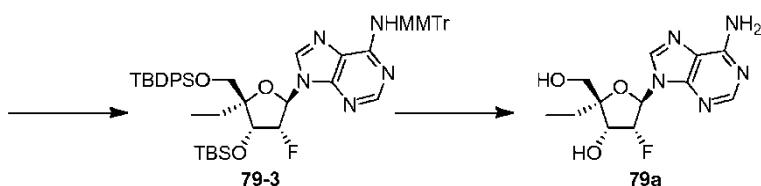
**Preparación de (78-5):** Se co-evaporó **78-4** (239 mg, 0,30 mmol) con tolueno tres veces para eliminar H<sub>2</sub>O. A una disolución de **78-4** en DCM (5 ml) se le añadieron DMAP (182 mg, 1,50 mmol) y TfCl (69 mg, 0,45 mmol) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó 0°C durante 40 min. La finalización de la reacción se determinó por LCMS. La mezcla se concentró para dar el derivado Tf bruto (353 mg). A una disolución del derivado Tf en DMF (5 ml) se le añadió LiCl (31 mg, 0,76 mmol) a 0°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 25°C durante 40 min. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar **78-5** bruto (268 mg) en la forma de un aceite amarillo ligero.

**Preparación de (78a):** A una disolución de **78-5** (268 mg, 0,328 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (37 mg, 0,984 mmol) a 25°C durante 4 h. La disolución se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en HCOOH (20 ml) y H<sub>2</sub>O (4 ml) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h y se concentró. La mezcla se disolvió en MeCN y se purificó por HPLC prep. para dar **78a** (32 mg) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (MeOD, 400 Mhz) δ 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,32 (dd, J = 5,6, 12,4 Hz, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,85 (m, 1H). ESI-MS: m/z 317,9 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 76

##### 50 Preparación del compuesto (79a)





**Preparación de (79-1):** A una disolución de **78-4** (1,1 g, 1,33 mmol) en DCM anhidro (6,6 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió peryodinano Dess-Martin (1,45 g, 3,33 mol). La mezcla se agitó a 25°C durante 4 h. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se trituró con éter metil-t-butílico (30 ml). La mezcla se filtró en un lecho de MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente orgánico se agitó con un volumen equivalente de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en 30 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta que la capa orgánica se tornó clara (aprox. 10 min). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Antes de eliminar el disolvente al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 7:1) para dar **79-1** (750 mg, 75%) en la forma de un sólido blanco.

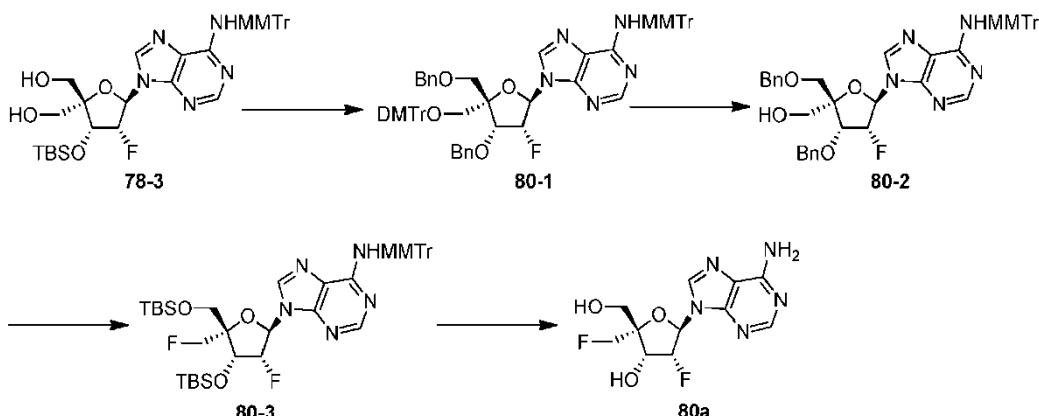
**Preparación de (79-2):** A una disolución agitada de bromuro de metil-trifenilfosfonio (1,74 g, 4,89 mmol) en THF anhidro (8 ml) se le añadió *n*-BuLi (1,91 ml, 4,89 mmol, 2,5 M en THF) a -78°C gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió **79-1** (750 mg, 0,81 mmol), y la mezcla se agitó a 25°C durante la noche. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2×30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad para dar un sólido blanco ligero. El sólido se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 5:1) para dar **79-2** (440 mg, 60%).

**Preparación de (79-3):** A una disolución de **79-2** (440 mg, 0,48 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió Pd/C (500 mg, 10%) a TA bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El bruto **79-3** (365 mg, 83%) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Preparación de (79a):** A **79-3** (365 mg, 0,40 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (5,6 g, 0,15 mmol), y la disolución se calentó hasta reflujo durante la noche. La finalización de la reacción se determinó por LCMS. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 3:1) para dar el derivado protegido con amina (173 mg, 77%) en la forma de un sólido blanco. El derivado protegido con amina (100 mg, 0,18 mmol) en ácido fórmico (4,4 ml) se agitó a 25°C durante la noche. La disolución se concentró hasta sequedad, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 1:3) para dar **79a** (40 mg, 90%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,14 (dd, *J* = 6,0, 12,8 Hz, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,45-4,48 (m, 1H), 3,60 (q, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H), 0,88(t, 3H); ESI-MS: m/z 297,9 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 77

##### Preparación del compuesto (80a)



**Preparación de (80-1):** A una disolución de **78-3** (4,4 g, 6,4 mmol) en piridina anhidra (5 ml) y DCM (25 ml) se le añadió una disolución de DMTrCl (2,37 g, 7,04 mmol) en DCM (5 ml) gota a gota a 0°C en N<sub>2</sub>. Después de 2 h, la reacción se inactivó con CH<sub>3</sub>OH y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 100:1 a 2:1) para obtener el derivado protegido con DMTr (4,3 g, 68%). El derivado protegido con DMTr (2,2 g, 2,5 mmol) en TBAF 1M (2,5 ml) de disolución de THF (2,5 ml) se agitó a 25°C durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA= 50:1 a 1:2) para dar el derivado de diol (1,86 g, 96%). A una disolución de diol (1,3 g, 1,5 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió NaH (132 mg, 3,3 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, y se añadieron TBI (276 mg, 0,75 mmol) y BnBr (558 mg, 3,3 mmol). La mezcla se agitó durante 10 h a 25°C. La reacción se inactivó con agua, y el disolvente se evaporó. La mezcla se extrajo con EA y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para proporcionar el

producto bruto. El producto se purificó por gel de sílice (PE/EA = 100:1 a 3:1) para proporcionar **80-1** (1,4 g, 90%) en la forma de una espuma blanca.

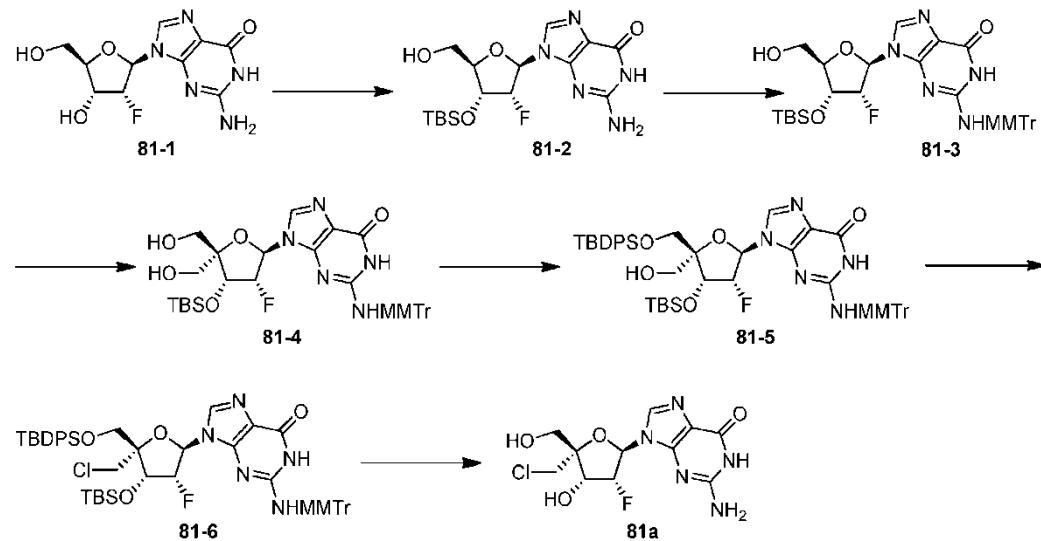
**Preparación de (80-2):** A una disolución de **80-1** (1,3 g, 1,23 mmol) en DCM anhidro (17 ml) se le añadió Cl<sub>2</sub>CHCOOH (1,57 g, 12,3 mmol) a -78°C. La mezcla se agitó a -20-10°C durante 40 min. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se diluyó con DCM (50 ml). La mezcla se lavó con salmuera, y la disolución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 100:1 a 1:1) para dar **80-2** (652 mg, 70%) en la forma de una espuma blanca.

**Preparación de (80-3):** A una disolución de **80-2** (630 mg, 0,84 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se le añadió DAST (1,35 g, 8,4 mmol) a -78°C. La mezcla se calentó gradualmente hasta 0°C. La reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con salmuera. La disolución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 100:1 a 2:1) para dar **80-3** en la forma de un sólido blanco (302 mg, 48%).

**Preparación de (80a):** Una mezcla de **80-3** (210 mg, 0,28 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> (200 mg) en metanol (3 ml) se agitó a 0°C a 40 psi H<sub>2</sub> durante 20 h. Se separó el Pd(OH)<sub>2</sub> por filtración, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por columna (DCM/MeOH = 10:1) para dar **80a** (12 mg). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,33 (dd, J = 6,0, 13,2 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,52-4,80 (m, 3H), 3,80-3,82 (m, 2H). ESI-MS: m/z 302,0 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 78

##### Preparación del compuesto (81a)



**Preparación de (81-2):** A una disolución de **81-1** (20,0 g, 70,2 mmol) en piridina anhidra (200 ml) se le añadieron imidazol (19,1 g, 280 mmol) y TBSCl (42,1 g, 281 mmol) a 25°C. La disolución se agitó a 25°C durante 15 h, y luego se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y después se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad para dar el derivado protegido con TBS (36,4 g, 99%). El derivado protegido con TBS (36,5 g, 71,1 mmol) se disolvió en THF (150 ml), H<sub>2</sub>O (100 ml), y luego se añadió AcOH (300 ml). La disolución se agitó a 80°C durante 13 h. La reacción se enfrió hasta TA y luego se concentró hasta sequedad a presión reducida para dar **81-2** (31,2 g, 61%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (81-3):** A una disolución de **81-2** (31,2 g, 78,2 mmol) en piridina anhidra (300 ml) se le añadió Ac<sub>2</sub>O (11,9 g, 117,3 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 h. Se añadieron MMTrCl (72,3 g, 234,6 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (39,9 g, 234,6 mmol), y la disolución se agitó a 25°C durante 15 h. Se añadió H<sub>2</sub>O para inactivar la reacción, y la disolución se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó con gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1) para dar el derivado de amina protegido con MMTr (35,2 g, 63%). El derivado de amina protegido con MMTr (35,2 g, 49,3 mmol) se disolvió en NH<sub>3</sub>/MeOH (300 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 20 h. La disolución se evaporó hasta sequedad y se purificó en columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1 a 50:1) para dar **81-3** en la forma de un sólido amarillo (28,6 g, 87%).

**Preparación de (81-4):** A una disolución de **81-3** (12,0 g, 17,9 mmol) en DCM anhidro (200 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (11,3 g, 26,8 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y luego a TA durante 2 h. La mezcla se inactivó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con salmuera (2X) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evaporó para dar el aldehído (12,6 g), que se usó directamente en la

etapa siguiente. A una disolución del aldehído (12,6 g, 18,0 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) se le añadieron 37% HCHO (11,6 g, 144 mmol) y disolución acuosa 2N de NaOH (13,5 ml, 27 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante la noche. Se añadieron EtOH (60 ml) y NaBH<sub>4</sub> (10,9 g, 288 mmol), y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso, y luego se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **81-4** (7,5 g, 59%) en la forma de un sólido amarillo.

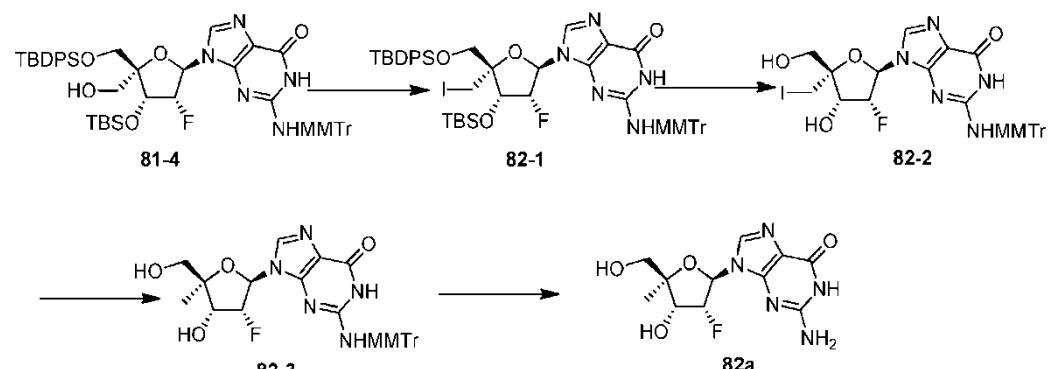
**Preparación de (81-5):** A una disolución de **81-4** (3,8 g, 5,4 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron piridina (10 ml) y DMTrCl (1,8 g, 5,4 mmol) a 0°C. La disolución se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadió MeOH (15 ml), y la disolución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) para dar el derivado protegido con MMTr (3,6 g, 66%) en la forma de un sólido amarillo. A una disolución del derivado protegido con MMTr (3,6 g, 3,6 mmol) en piridina anhidra (30 ml) se le añadieron TBDPSCI (2,96 g, 10,8 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (1,84 g, 10,8 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 h. La mezcla se filtró y se concentró. La mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) para dar el derivado protegido con TBDPS (3,8 g, 85,1%) en la forma de un sólido. A una disolución del derivado protegido con TBDPS (3,6 g, 2,9 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió Cl<sub>2</sub>CHCOOH (1,8 ml) en DCM anhidro (18 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió Cl<sub>2</sub>CHCOOH (3,6 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 30 min. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **81-5** (2,2 g, 80%).

**Preparación de (81-6):** A una disolución enfriada con hielo de **81-5** (800 mg, 0,85 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se le añadieron piridina (336 mg, 4,25 mmol) y Tf<sub>2</sub>O (360 mg, 1,28 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. La reacción se inactivó con agua con hielo y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó para dar el derivado de bis(triflato) bruto. Al derivado de bis(triflato) (790 mg, 0,73 mmol) en DMF anhidra (35 ml) se le añadió LiCl (302 mg, 7,19 mmol). La mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante la noche. La finalización de la reacción se determinó por LCMS. La disolución se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1) para dar **81-6** (430 mg, 61%).

**Preparación de (81a):** A **81-6** (470 mg, 0,49 mmol) en MeOH (85 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (8,1 g, 5,92 mmol), y la disolución se calentó a refluo durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 20:1) para dar el diol (250 mg, 84%) en la forma de un sólido blanco. El diol (130 mg, 0,21 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 25°C durante la noche. La disolución se concentró hasta sequedad, y el residuo en MeOH (30 ml) se agitó a 70°C durante la noche. La finalización de la reacción se determinó por LCMS y HPLC. El disolvente se eliminó, y el producto bruto se lavó con EtOAc para dar **81a** (58 mg, 81%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,73 (a, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,58 (a, 2H), 6,08 (q, J = 4,8, 9,2 Hz, 2H), 5,64 (dt, J = 5,6, 52,8 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,80-3,82 (m, 2H), 3,64 (q, 2H). ESI-MS: m/z 333,8 [M + H]<sup>+</sup>, 666,6 [2M + H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 79

#### Preparación del compuesto (82a)



**Preparación de (82-1):** A una disolución de **81-4** (310 mg, 0,33 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadieron piridina (130 mg, 1,65 mmol) y Tf<sub>2</sub>O (139 mg, 0,49 mmol) diluidos con DCM gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. La reacción se inactivó con agua enfriada con hielo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar para dar el derivado de triflato (420 mg bruto), que se usó directamente en la etapa siguiente. A una disolución del derivado de triflato (420 mg bruto) en pentan-2-ona anhidra se le añadió NaI (396 mg, 2,64 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 3 h y luego se disolvió con EtOAc. La capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> dos veces y se lavó con salmuera. La capa orgánica se

secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó mediante una columna (DCM: MeOH = 300:1 a 100:1) para dar **82-1** (195 mg, 56% en dos etapas).

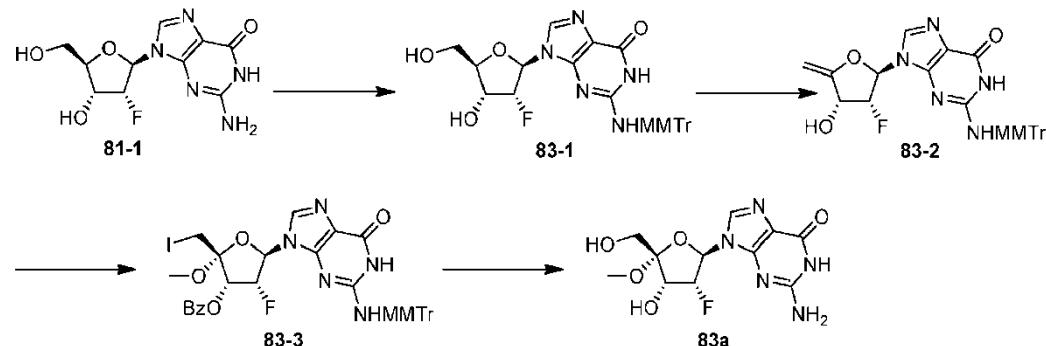
**Preparación de (82-2):** A una disolución de **82-1** (650 mg, 0,62 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió  $\text{NH}_4\text{F}$  (45,8 g, 12,4 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 200:1 a 20:1) para dar **82-2** (250 mg, 58%).

**Preparación de (82-3):** A una disolución agitada de **82-2** (300 mg, 0,43 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (217 mg, 2,15 mmol) en MeOH anhidro (10 ml) se le añadió 10% Pd/C (50 mg). La mezcla se agitó en un aparato de hidrogenación (30 psi hidrógeno) a TA durante la noche. El catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 200:1 a 20:1) para proporcionar **82-3** en la forma de un sólido blanco (180 mg, 73%).

**Preparación de (82a):** Se disolvió **82-3** (110 mg, 0,19 mmol) en  $\text{HCOOH}$  (18 g) y  $\text{H}_2\text{O}$  (6 g) a 25°C, y se agitó durante 1 h. La disolución se evaporó hasta sequedad, se disolvió en MeOH (30 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La disolución se evaporó hasta sequedad, y se disolvió en  $\text{EtOAc}$  (50 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla se filtró y se lavó con  $\text{EtOAc}$  para dar **82a** en la forma de un sólido blanco (45,3 mg, 80%).  $^1\text{H}$  RMN (400Mhz, MeOD)  $\delta$  8,00 (s, 1H), 6,11-6,15 (m, 1H), 5,35-5,50 (m, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 3,54-3,64 (m, 2H), 1,26 (s, 3H). ESI-MS: m/z 299,76 [M + 1]<sup>+</sup>, 598,66 [2M + 1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 80

##### Preparación del compuesto (83a)



**Preparación de (83-1):** Se co-evaporó **81-1** (5,7 g, 20 mmol) con piridina tres veces y luego se disolvió en piridina (20 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió  $\text{Ac}_2\text{O}$  (5,8 ml, 60 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 h y luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió  $\text{AgNO}_3$  (8,5 g, 50 mmol), y después MMTrCl (15,5 g, 50 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 h. La reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para proporcionar el derivado protegido con Ac (12,1 g, 93%) en la forma de un sólido amarillo ligero. El derivado protegido con Ac (12,1 g) se disolvió en  $\text{NH}_3$  metanólico (saturado). La mezcla se agitó a 25°C durante 14 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 80:1 a 30:1) para dar **83-1** (9,2 g, 87%).

**Preparación de (83-2):** A una disolución agitada de **83-1** (9,2 g, 16,5 mmol) en THF seco (300 ml) se le añadieron imidazol (9,0 g, 132 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (34,8 g, 132 mmol). Una disolución de  $\text{I}_2$  (26,0 g, 103 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota en  $\text{N}_2$  a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 18 h y después se inactivó con una disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . La mezcla se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 80:1 a 30:1) para dar el derivado de yodo (10,3 g, 93%) en la forma de un sólido amarillo ligero. A una disolución agitada del derivado de yodo (10,2 g, 15,3 mmol) en THF seco (300 ml) se le añadió DBU (4,7 g, 30,1 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 8 h. La disolución se diluyó con una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 3:1 a 1:3) para proporcionar **83-2** (6,2 g, rendimiento 76%).

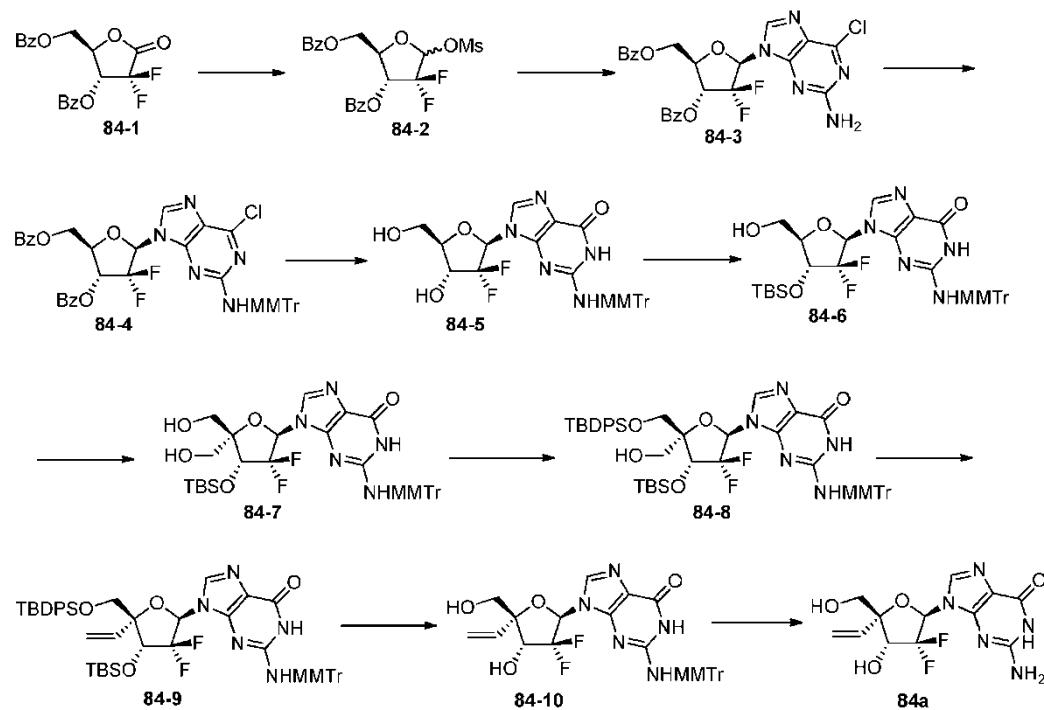
**Preparación de (83-3):** A una disolución agitada de **83-2** (5,42 g, 10 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  anhidro (100 ml) se le añadió  $\text{PbCO}_3$  (13,7 g, 53,1 mmol). Se añadió una disolución de  $\text{I}_2$  (12,3 g, 48,9 mmol) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (300 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 h. La disolución se inactivó con una disolución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con una disolución de  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC (0,1%  $\text{HCOOH}$  en agua y  $\text{MeCN}$ ) para dar el derivado de metoxilo deseado (2,4 g, 34%). A una disolución agitada del derivado de metoxilo (2,4 g, 3,4 mmol) en piridina seca (20 ml) se le añadió  $\text{BzCl}$  (723 mg, 5,2 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La disolución se inactivó con una disolución de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se

concentró. La purificación en columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5:1 a 1:1) proporcionó **83-3** (2,1 g, 77%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (83a):** **83-3** (2,0 g, 2,5 mmol), BzONa (3,6 g, 25 mmol) y 15-corona-5 (5,5 g, 25 mmol) se suspendieron en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a 110-125°C durante 5 días. El precipitado se eliminó por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. La disolución se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 2/1) para proporcionar el derivado protegido con Bz (1,6 g, 80%). El derivado protegido con Bz (1,6 g, 2,0 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico (100 ml), y la mezcla se agitó a 25°C durante 20 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el derivado de diol en la forma de un sólido blanco (410 mg, 35%). El derivado de diol (200 mg, 0,34 mmol) se disolvió en HCOOH (24 g) y H<sub>2</sub>O (6 g) a 25°C, y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La disolución se evaporó hasta sequedad y se disolvió en MeOH (30 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La disolución se evaporó hasta sequedad y se disolvió en EtOAc (50 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla después se filtró y se lavó con EtOAc para dar **83a** en la forma de un sólido blanco (46,1 mg, 43%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400Mhz) δ 7,92 (s, 1H), 6,22 (dd, J = 1,6, 18,8 Hz, 1H), 5,17-5,32 (m, 1H), 4,89-4,91 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,44 (s, 3H). ESI-MS: m/z 316,1 [M + H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 81

#### Preparación del compuesto (84a)



**Preparación de (84-2):** A una disolución agitada de **84-1** (100,0 g, 265,9 mmol) en THF seco (1000 ml) se le añadió Li(O-t-Bu)<sub>3</sub>AlH (318,9 ml, 318,9 mmol) a -78°C en N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y luego a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -50°C y se inactivó con hielo y una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar el derivado de 1'-OH (100,5 g) en la forma de un sólido blanco. A una disolución agitada del derivado de 1'-OH (100,5 g, 265,9 mmol) en DCM seco (600 ml), se le añadieron NEt<sub>3</sub> (110 ml) y MsCl (45,5 g, 298,0 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua con hielo a 0°C y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 50:1 a 5:1) para proporcionar **84-2** (113,4 g, rendimiento: 93,9%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (84-3):** A una suspensión del compuesto 6-cloro-9H-purin-2-amina (70,1 g, 414,7 mmol), HMDS (480 ml) y (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,8 g) se le añadió DCE seco (400 ml). La mezcla se sometió a reflugio en N<sub>2</sub> durante 18 h y luego se enfrió hasta TA. A la disolución de 2-amino-6-cloropurina silitada se le añadieron **84-2** (78,0 g, 171,1mmol) y TMSOTf (60 ml, 331,9 mmol). La mezcla se sometió a reflugio durante la noche, se concentró y se neutralizó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>. El precipitado resultante se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La cromatografía en una columna de gel de sílice (PE: EA = 5:1 a 2:1) proporcionó **84-3** (10,8 g, rendimiento: 11,9%) en la forma de un sólido amarillo ligero.

**Preparación de (84-4):** A una suspensión de **84-3** (30,0 g, 56,6 mmol) en DCM (300 ml) se le añadieron MMTrCl (34,9 g, 113,2 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (19,3 g, 113,2 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió colidina

(18,0 g, 150 mmol). La suspensión resultante se agitó a TA durante 12 h. La suspensión se filtró. El filtrado se extrajo con DCM y se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La purificación en una columna de gel de sílice (PE: EA = 20:1 a 3:1) proporcionó **84-4** (35,0 g, rendimiento: 77,9%) en la forma de un sólido amarillo ligero. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,94-7,96 (m, 4H), 7,05-7,58 (m, 18H), 6,62-6,67 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 6,0 Hz, J = 9,6 Hz, 1H), 5,60-5,66 (m, 1H), 4,69-4,76 (m, 2H), 4,55-4,58 (m, 1H), 3,64 (s, 1H). ESI-MS: m/z 802 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (84-5):** A una disolución agitada de **84-4** (35,0 g, 43,6 mmol) en MeOH seco (400 ml) se le añadieron NaOMe (23,5 g, 436 mmol) y 2-mercaptop-etanol (30,6 g, 392,4 mmol). La mezcla se sometió a refluo durante la noche. El pH se ajustó hasta 9-10 con CO<sub>2</sub>. El precipitado se filtró, y el filtrado se concentró. La purificación en una columna de gel de sílice (PE: EA = 10:1 a 1:1) dio **84-5** puro (24,0 g, rendimiento 95,7%) en la forma de un sólido amarillo ligero.

**Preparación de (84-6):** A una disolución de **84-5** (24,0 g, 41,7 mmol) en piridina (250 ml) se le añadió DMTrCl (28,2 g, 83,5 mmol) a 0°C. La disolución se agitó a TA durante 15 h. Se añadió MeOH (50 ml), y la mezcla se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) para dar un primer intermedio (27,6 g) en la forma de un sólido amarillo. A una disolución del primer intermedio (27,6 g, 31,5 mmol) en DCM (200 ml) se le añadieron imidazol (4,3 g, 63 mmol) y TBSCl (9,5 g, 63 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La disolución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 100:1) para dar un segundo intermedio (30,2 g) en la forma de un sólido amarillo. A una disolución del segundo intermedio (30,2 g, 30,4 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió Cl<sub>2</sub>CHCOOH (20 ml) en DCM anhidro (500 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió Cl<sub>2</sub>CHCOOH (30 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -20°C durante 2 h. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 30:1) para dar **84-6** (18,0 g, 62,5%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, MeOD) δ 8,27 (s, 1H), 7,16-7,38 (m, 12H), 6,79-6,83 (m, 2H), 6,42 (dd, J = 4,4 Hz, J = 10,0 Hz, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H), 3,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,70-3,72 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,11-0,13 (m, 6H). ESI-LCMS: m/z 690,0 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (84-7):** Se añadió **84-6** (7,0 g, 10,0 mmol) a una suspensión de DMP (10,6 g, 25 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhídrico (100 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se trituró con éter dietílico (100 ml). La mezcla se filtró en un lecho de MgSO<sub>4</sub>. El disolvente orgánico se agitó con un volumen equivalente de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O en 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta que la capa orgánica se tornó clara (10 min). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó al vacío para dar un tercer intermedio en la forma de un sólido rojo (6,5 g, 95%). A una disolución del tercer intermedio (6,5 g, 9,5 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se le añadieron 37% CH<sub>2</sub>O (6,0 ml, 60 mmol) y disolución 2N acuosa de NaOH (9,5 ml, 19 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y luego se neutralizó con AcOH hasta pH 7. Se añadieron EtOH (30 ml) y NaBH<sub>4</sub> 3,8 g, 100 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado acuoso y luego se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La purificación en columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 30:1) proporcionó **84-7** (4,2 g, 58,3%) en la forma de un sólido amarillo.

**Preparación de (84-8):** A una disolución de **84-7** (4,2 g, 5,8 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron piridina (5 ml) y DMTrCl (1,9 g, 5,8 mmol) a -20°C. La disolución se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con MeOH (15 ml), y después se concentró. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) para dar el cuarto intermedio (1,3 g) en la forma de un sólido amarillo. A una disolución del cuarto intermedio (1,3 g, 1,3 mmol) en piridina anhidra (15 ml) se le añadieron TBDPSCI (1,1 g, 3,9 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (0,68 g, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 h. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La purificación en columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 100:1) proporcionó un quinto intermedio (1,4 g) en la forma de un sólido. A una disolución del quinto intermedio (1,4 g, 1,1 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió Cl<sub>2</sub>CHCOOH (0,7 ml) en DCM anhidro (18 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió Cl<sub>2</sub>CHCOOH (1,5 ml) a -78°C, y la mezcla se agitó a -20°C durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La purificación en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) proporcionó **84-8** (650 mg, 11,6%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (84-9):** A una disolución de piridina (521 mg, 6,59 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) se le añadió TFA (636 mg, 5,58 mmol) gota a gota a 10°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó hasta que se formó una disolución clara. A esta disolución (0,8 ml) se le añadió una mezcla de **84-8** (650 mg, 0,68 mmol) y DCC (410 mg, 2,0 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) a TA bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 20 °C durante la noche. Se añadió agua (30 ml). La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 10:1 a 1:1) para dar el sexto intermedio (600 mg) en la forma de un sólido amarillo. A una disolución agitada de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (714 mg, 2,0 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió n-BuLi (0,8 ml, 2,0 mmol, 2,5 M en THF) a -78°C gota a gota en 1 min. Se siguió agitando a 0 °C durante 1 h. Se añadió el sexto intermedio (600 mg, 0,63 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 25°C durante 15 h. La reacción se inactivó

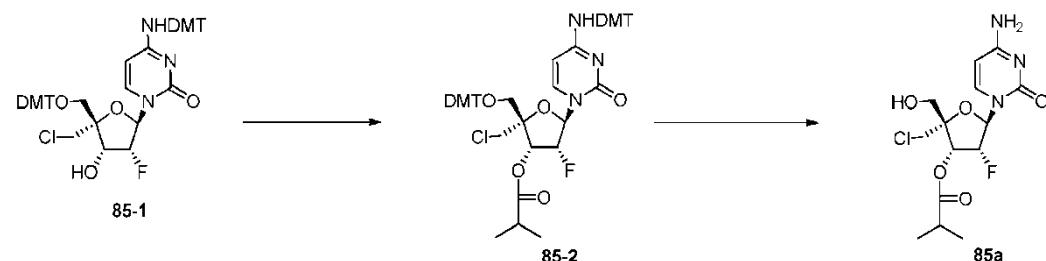
con NH<sub>4</sub>Cl saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar un aceite amarillo ligero. El aceite se purificó por cromatografía en columna (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **84-9** (250 mg, 38,5%) en la forma de un sólido amarillo.

**Preparación de (84-10):** Se disolvió **84-9** (250 mg, 0,26 mmol) en THF (5,0 ml). Se añadió TBAF (131 mg, 0,5 mmol) a 20°C, y se siguió agitando durante 2 h. La disolución se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en EA (50 ml) y se lavó con agua (2X). La disolución se evaporó hasta sequedad y se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 10:1 a 1:2) para dar **84-10** (57,6 mg, 36,9%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 7,15-7,38 (m, 12H), 6,79-6,82 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 2,0 Hz, J = 10,0 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 11,2 Hz, J = 17,6 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 1,6 Hz, J = 17,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 1,6 Hz, J = 17,2 Hz, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,63(dd, J = 2,0 Hz, J = 12,8 Hz, 1H) 3,52(dd, J = 2,0 Hz, J = 12,8 Hz, 1H). ESI-LCMS: m/z 602,0 [M + H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (84a):** Una disolución de **84-10** (27 mg) en 1,5 ml de ácido fórmico al 80% se dejó reposar a TA durante 4,5 h y después se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló con agua y se liofilizó. Se añadieron MeOH (1,5 ml) y TEA (0,1 ml), y la mezcla se concentró. El precipitado de MeOH y EtOAc se filtró y lavó con EtOAc para dar **84** (9,3 mg) en la forma de un sólido ligeramente ámbar. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 Mhz) δ 8,44 (s, 1H), 6,57 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 17,6 Hz, 10,8 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 17,6 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 10,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 18,4 Hz, 17,2 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 12,4 Hz, 2,0 Hz, 1H); ESI-MS: m/z 328,4 [M -H]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 82

#### Preparación del compuesto (85a)

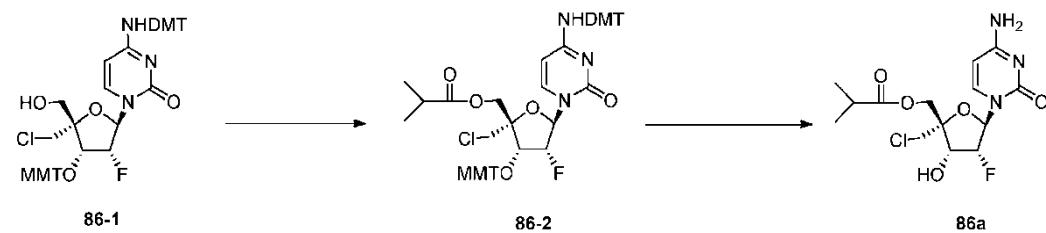


**Preparación de (85-2):** Una mezcla de **85-1** (200 mg; 0,22 mmol) en piridina (2,5 ml) y anhídrido isobutírico (44 µl; 1,2 equiv) se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico 1N, agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y salmuera. La mezcla se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) usando hexanos/EtOAc (gradiente 30 a 100%) para dar **85-2** (0,16 g, 75%).

**Preparación de (85a):** Una disolución de **85-2** (0,16 g; 0,16 mmol) en 80% HCOOH ac. (5 ml) se agitó a TA durante 3 h. El disolvente se evaporó y luego se co-evaporó con tolueno. La purificación en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (gradiente 4-10%) proporcionó **85a**(43 mg, 74%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,75 (d, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 6,07 (dd, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 5,43 (dt, 1 H), 5,43 (t, 1 H), 3,79 (dd, 2 H), 3,63 (ddd, 2 H), 2,64 (sept, 1 H), 1,12 (d, 6 H). MS: m/z = 362,1 [M+1]

### Ejemplo 83

#### Preparación del compuesto (86a)

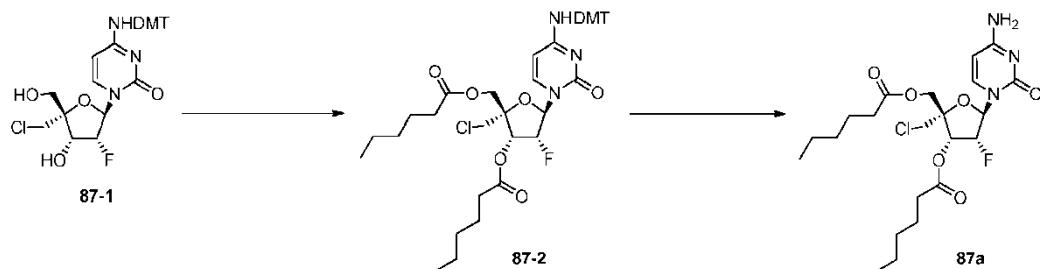


**Preparación de (86-2):** Se preparó **86-2** usando un procedimiento similar al de la preparación de **85-2** con lo siguiente: **86-1** (220 mg; 0,22 mmol), (2,5 ml), anhídrido isobutírico (0,13 ml; 3,6 equiv), EtOAc (30 ml) y hexanos/EtOAc (gradiente 30 a 100%) para dar **86-2** (175 mg, 85%).

**Preparación de (86a):** Se preparó **86a** usando un procedimiento similar al de la preparación de **85a** con lo siguiente: **86-2** (117 mg; 0,13 mmol), 80% HCOOH ac. (4 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (gradiente 4-10%) para dar **86a** (36 mg, 77%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,58 (d, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 5,24 (ddd, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,22 (dd, 2 H), 3,80 (dd, 2 H), 2,58 (sept, 1 H), 1,08, 1,07 (2d, 6 H). MS: m/z = 364 [M+1].

## Ejemplo 84

## Preparación de los compuestos (87a)

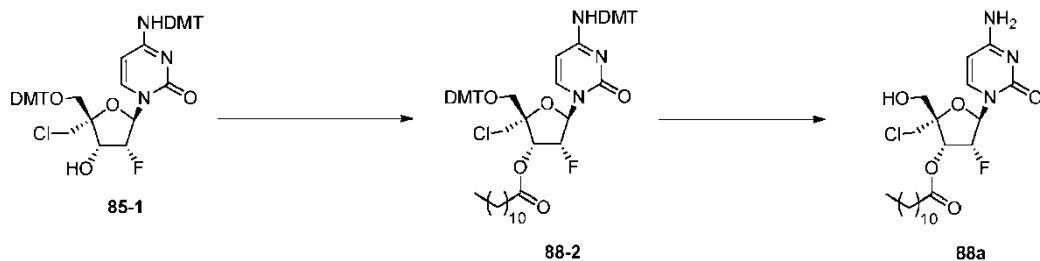


**Preparación de (87-2):** Se preparó **87-2** usando un procedimiento similar al de la preparación de **46-2** con lo siguiente: **87-1** (178 mg, 0,3 mmol), anhídrido hexanoico (0,14 ml, 2 equiv.), piridina (3 ml) para dar **87-2**. (120 mg, 50%).

**Preparación de (87a):** Se preparó **87a** usando un procedimiento similar al de la preparación de **85a** con lo siguiente: **87-2** (120 mg, 0,15 mmol), 80% HCOOH ac. y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (gradiente 4-10%) para dar **87a** (62 mg, 85%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,2 (a, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 6,8 (a, 1 H), 6,03 (d, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 5,51 (ddd, 1 H), 4,43 (dd, 2 H), 3,82 (dd, 2 H), 2,41 (m, 2 H), 2,33 (m, 2 H), 1,64 (m, 4 H), 1,31 (m, 8 H), 0,82 (m, 6 H). MS: m/z = 488 [M-1].

## Ejemplo 85

## Preparación del compuesto (88a)

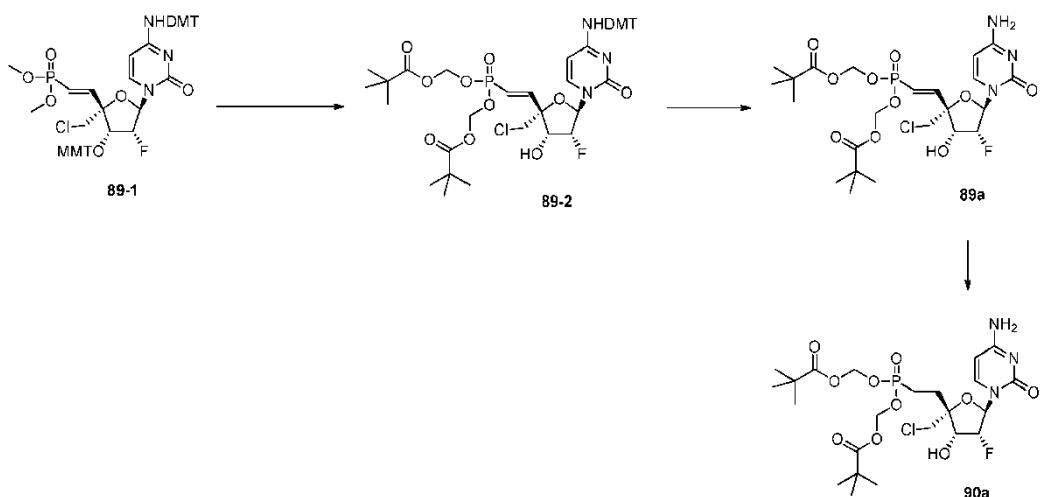


**Preparación de (88-2):** Se preparó **88-2** usando un procedimiento similar al de la preparación de **85-2** con lo siguiente: **85-1** (220 mg; 0,24 mmol), piridina (3 ml), anhídrido dodecanoico (0,12 g; 1,3 equiv), EtOAc (50 ml) y hexanos/EtOAc (gradiente 25 a 80%) para dar **88-2** (0,22 g, 85%).

**Preparación de (88a):** Se preparó **88a** usando un procedimiento similar al de la preparación de **85a** con lo siguiente: **88-2** (0,19 g; 0,17 mmol), 80% HCOOH ac. (5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (gradiente 4-10%) para dar **88a** (66 mg, 82%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,77 (d, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 6,07 (dd, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 5,55 (ddd, 1 H), 5,43 (t, 1 H), 3,78 (dd, 2 H), 3,65 (ddd, 2 H), 2,41 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,24 (m, 16 H), 0,85 (m, 3 H). MS: m/z = 474 [M-1].

## Ejemplo 86

## Preparación de los compuestos (89a) y (90a)



**Preparación de (89-2):** A una disolución de **89-1** (175 mg; 0,18 mmol) en MeCN (2,5 ml) a 0°C se le añadió TMSBr (0,28 ml; 10 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se evaporó y se trató con agua. El sólido blanco obtenido se filtró, se secó y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El sólido blanco después se disolvió en NMP (2 ml) y se trató con DIPEA (94

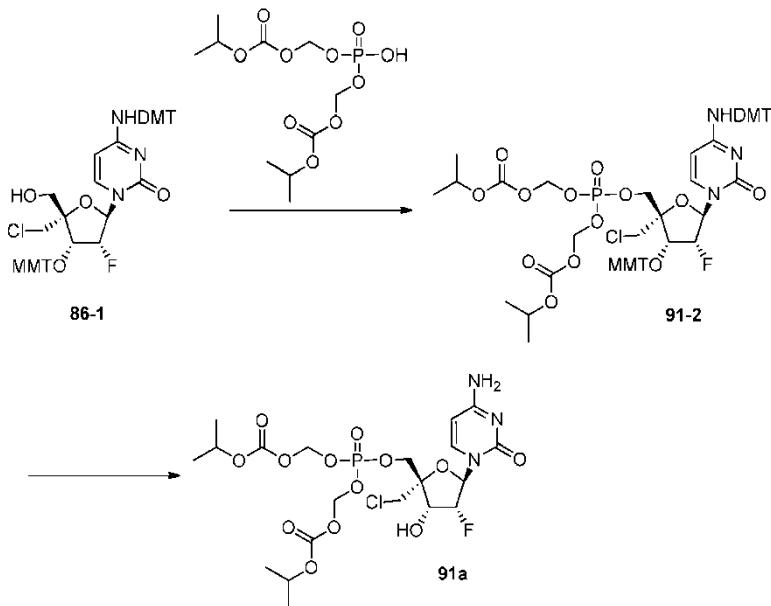
5 µl; 3 equiv.) y pivaloiloximetiloioduro (84 µl; 3 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 1 día y luego se repartió entre agua (20 ml) y éter metil *terc*-butílico (TBME; 60 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, agua y salmuera. Los lavados acuosos combinados se re-extrajeron con TBME (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó y purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /i-PrOH (gradiente 2-10%) para dar **89-2**(42 mg, 26%).

10 **Preparación de (89a):** Una disolución de **89-2** en 80% HCOOH ac. se agitó a TA durante 3 h. El disolvente se evaporó y luego se co-evaporó con tolueno. La purificación en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (gradiente 4-15%) proporcionó **89a** (17 mg, 74%). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,47 (d, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,04 (dd, 1 H), 5,77-5,71 (m, 2 H), 5,53 (m, 4 H), 5,18 (ddd, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,77 (dd, 2 H), 1,08 (m, 18 H). <sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 17,64. MS: m/z = 598 [M+1].

15 **Preparación de (90a):** Una mezcla de **89a** (12 mg; 0,02 mmol) en EtOH (1 ml) y Pd/C (10%; 2,5 mg) se agitó durante la noche a presión atmosférica de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El disolvente se evaporó y el producto se purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (gradiente 4-17%) para dar **90a** (6 mg, 50%). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,51 (d, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 5,65-5,54 (m, 5 H), 5,20 (ddd, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,70 (dd, 2 H), 2,17-2,06 (m, 1 H), 2,02-1,87 (m, 3 H), 1,13 (m, 18 H). <sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 33,16. MS: m/z = 600 [M+1].

#### Ejemplo 87

##### Preparación del compuesto (91a)

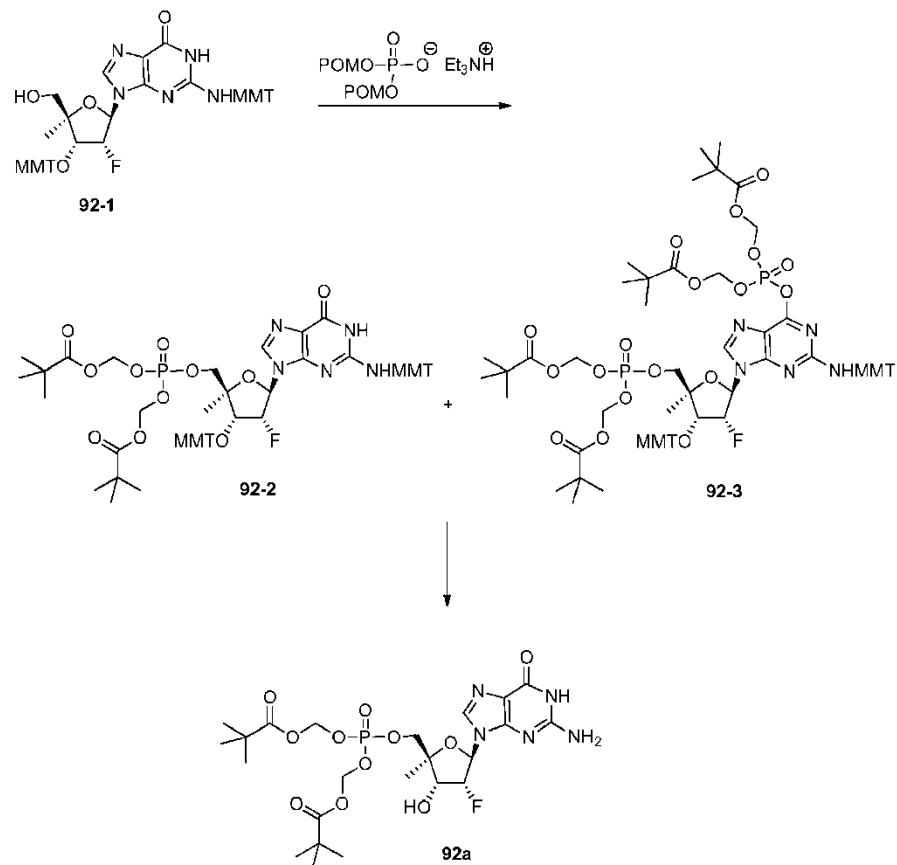


**Preparación de (91-2):** A una disolución de bis(isopropiloxicarboniloximetilo)fosfato de trietilamonio (0,33mmol, preparada a partir de 110 mg de bis(POC)fosfato y 0,1 ml de Et<sub>3</sub>N) en THF (2 ml) se le añadió **86-1** (100 mg; 0,11 mmol), seguido de diisopropiletilamina (0,19 ml; 10 equiv), BOP-Cl (140 mg; 5 equiv) y 3-nitro-1,2,4-triazol (63 mg; 5 equiv). La mezcla se agitó a TA durante 90 min y después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y salmuera. La mezcla se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) con hexanos/EtOAc (gradiente 40-100%) para dar **91-2** (117 mg, 90%).

**Preparación de (91a):** Se preparó **91a** usando un procedimiento similar para preparar **85a** con lo siguiente: **91-2** (87 mg; 0,07 mmol), 80% HCOOH ac. (5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (gradiente 4-15%) para dar **91a** (36 mg, 85%). <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>CN): δ 7,67 (dd, 1 H), 6,35 (dd, 1 H), 6,1 (a, 2 H), 5,82 (d, 1 H), 5,62 (m, 4 H), 5,22 (dm, 1 H), 4,98 (a, 1H), 4,89 (m, 2 H), 4,49 (d, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 3,88 (dd, 2H), 1,29 (d, 6 H), 1,28 (d, 6 H); <sup>31</sup>P-RMN (CD<sub>3</sub>CN): δ -4,49. MS: m/z = 606 [M+1].

#### Ejemplo 88

##### Preparación del compuesto (92a)

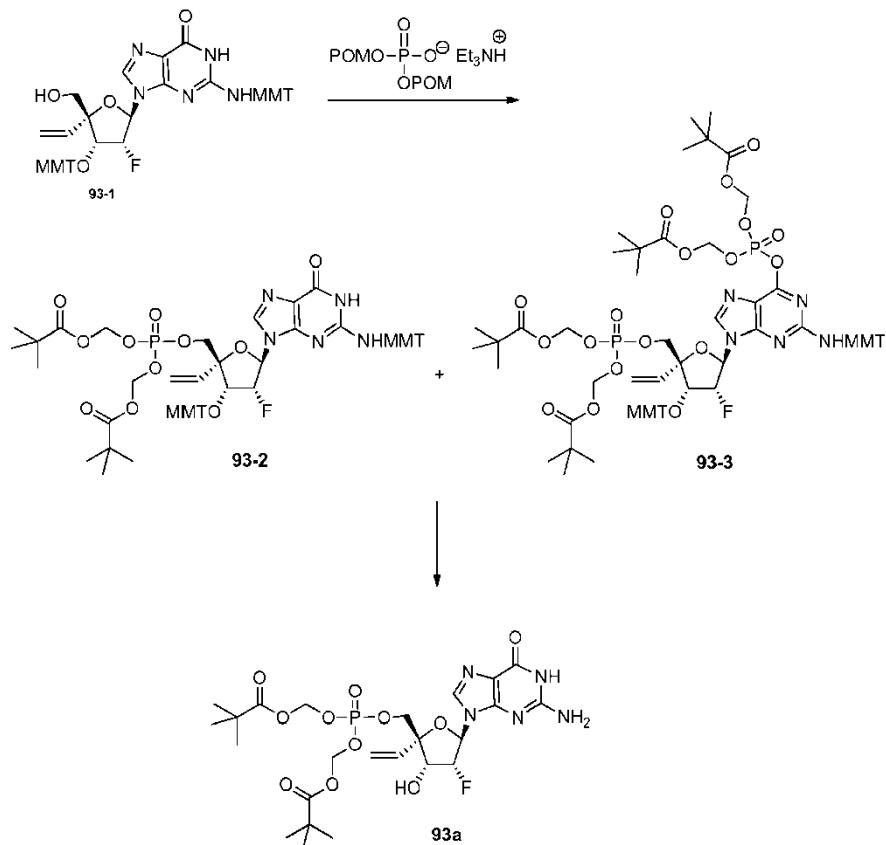


**Preparación de (92-2) y (92-3):** A una disolución de bis(POM)fosfato de trietilamonio (0,48 mmol, preparada a partir de 176 mg de bis(POM)fosfato y 0,15 ml de Et<sub>3</sub>N) en THF (2 ml) se le añadió **92-1** (150 mg; 0,18 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,31 ml; 10 equiv), BOP-Cl (229 mg; 5 equiv) y 3-nitro-1,2,4-triazol (103 mg; 5 equiv). La mezcla se agitó a TA durante 90 min y después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y salmuera. La mezcla se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /i-PrOH (gradiente 2-10%) para obtener **92-2** (44 mg, 21%) y **92-3** (73 mg, 28%).

**Preparación de (92a):** Una mezcla de **92-2** y **92-3** (73 mg y 44 mg) y 80% HCOOH ac. (3 ml) se calentó durante 30 min. a 35°C. El disolvente se evaporó y luego se concentró con tolueno. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (gradiente 4-10%) para obtener **92a** (40 mg, 75%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): δ 10,6 (a, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 6,44 (a, 2 H), 5,99 (dd, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 5,53-5,27 (2 m, 6 H), 4,39 (dt, 1 H), 4,04 (m, 2 H), 1,17 (s, 3 H), 1,06, 1,08 (2 s, 18 H). <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4,09. MS: m/z = 608 [M+1].

#### Ejemplo 89

## Preparación del compuesto (93a)



**Preparación de (93-2) y (93-3):** Se prepararon 93-2 y 93-3 (68 mg y 80 mg, respectivamente) en el mismo modo a partir de 93-1 (200 mg; 0,23 mmol) y bis(POM) fosfato (230 mg) con DIPEA (0,4 ml), BopCl (290 mg), y 3-nitro-1,2,4-triazol (130 mg) en THF (3 ml) como 92-2 y 92-3 a partir de 92-1.

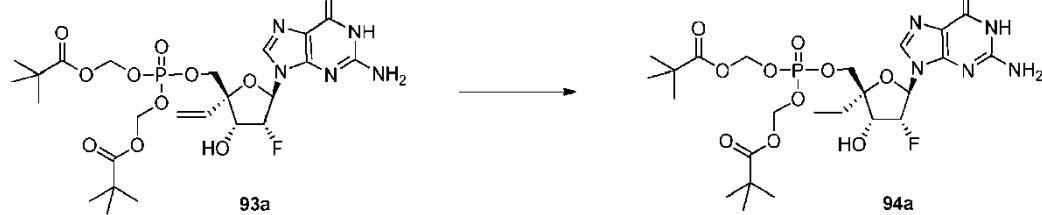
5

**Preparación de (93a):** 93-2 y 93-3 (68 mg y 80 mg, respectivamente) se convirtieron en 93 (42 mg) con ácido fórmico en el mismo modo que 92 a partir de 92-2 y 92-3. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,73 (s, 1 H), 6,46 (a, 2 H), 6,04 (dd, 1 H), 5,91 (dd, 1 H), 5,87 (d, 1 H), 5,48 (d, 4 H), 5,33 (m, 1 H), 5,24 (ddd, 1 H), 4,60 (dt, 1 H), 4,07 (m, 2 H), 1,07, 1,06, 1,05 (4 s, 18 H). <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4,37. MS: m/z = 620 [M+1].

10

## Ejemplo 90

## Preparación del compuesto (94a)

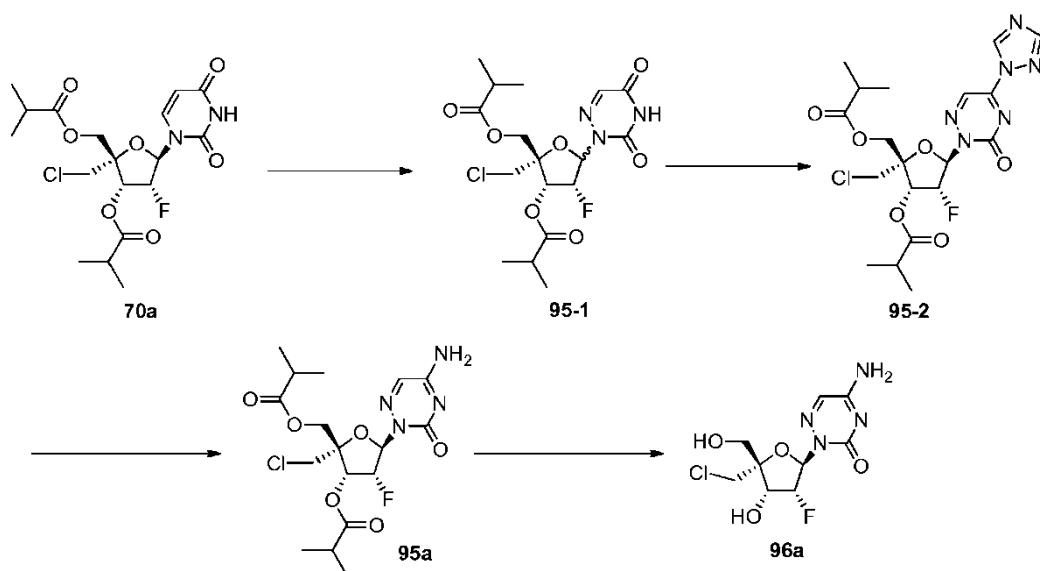


A una disolución de 93a (53 mg; 0,09 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió 10% Pd/C (10 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno a presión atmosférica durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado se evaporó. La purificación en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /MeOH (gradiente 4-11%) proporcionó 94a (45 mg, 81%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,6 (a, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 6,4 (a, 2 H), 5,97 (dd, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,60-5,44 (m, 5 H), 4,37 (m, 1 H), 4,11 (ddd, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,09, 1,06 (2 s, 18 H), 0,81 (7, 3 H); <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4,10. MS: m/z = 622 [M+1].

## Ejemplo 91

15

## 20 Preparación de los compuestos (95a) y (96a)



**Preparación de (95-1):** A una disolución de 5-Amino-2H-[1,2,4]triazin-3-ona (180 mg, 1,5 mmol) en HMDS se le añadió una cantidad catalítica de  $(\text{NH}_4)_4\text{SO}_4$ . La mezcla se calentó a refluro durante 5 h. Se evaporó HMDS para dar un producto bruto. A una disolución del producto bruto en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro se le añadieron **70a** (220 mg, 0,5 mmol) y TMSOTf (0,45 ml, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a refluro durante 24 h en un tubo sellado. La reacción se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  y se diluyó con EA. El disolvente orgánico se eliminó, y el residuo se purificó por TLC prep primero, y luego por RP-HPLC (0,5%  $\text{HCOOH}$  en agua y  $\text{MeCN}$ ) para dar **95-1** puro (100 mg, 46%).

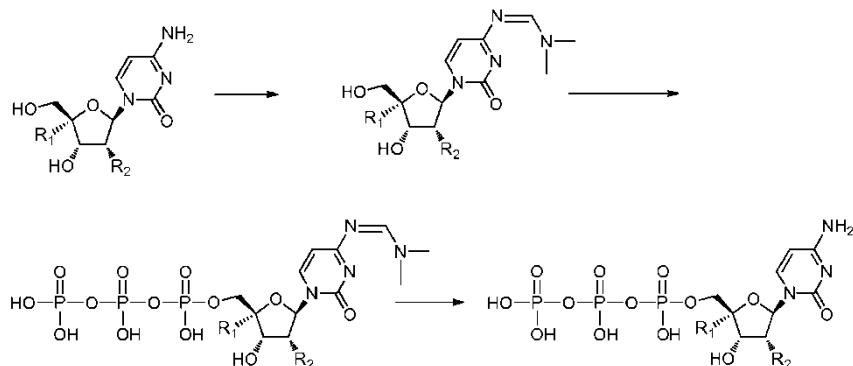
5 **Preparación de (95-2):** A una disolución de **95-1** (80 mg, 0,18 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro se le añadieron 1,2,4-triazol (911 mg, 11,7 mmol) y TEA (1,45 g, 14,4 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió  $\text{POCl}_3$ . La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 24 h. El disolvente se evaporó y se repartió con EA y agua. La capa orgánica se concentró para dar **95-2** bruto (80 mg, 90%).

10 **Preparación de (95a):** Se disolvió **95-2** (90 mg, 0,18 mmol) en 20 ml de amoníaco saturado en THF. La disolución resultante se agitó a 25°C durante 2 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA: PE = 6:1) para dar **95a** en la forma de un sólido blanco (70 mg, 70%).

15 **Preparación de (96a):** Se disolvió **95a** (70 mg, 0,16 mmol) en 20 ml de amoníaco saturado en  $\text{MeOH}$ . La disolución resultante se agitó a 25°C durante 2 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por RP-HPLC (0,5%  $\text{HCOOH}$  en agua y  $\text{MeCN}$ ) para dar **96a** (5 mg, 11%) en la forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7,57 (s, 1H), 6,35 (dd,  $J = 3,6$  Hz,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 5,45-5,47 (m, 1H), 4,70 (dd,  $J = 4,8$  Hz,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,71 (d,  $J = 1,6$  Hz, 2H). ESI-TOF-MS: m/z 295,1 [ $\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 20 Ejemplo 92

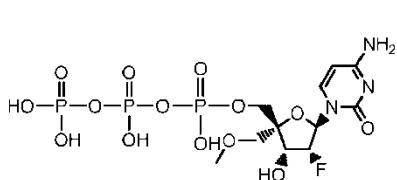
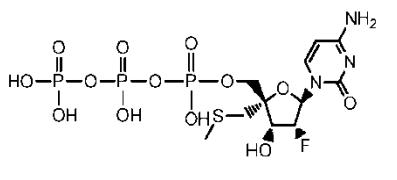
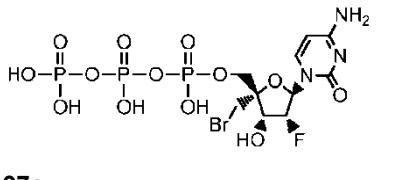
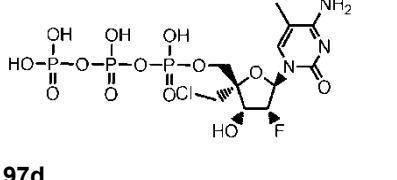
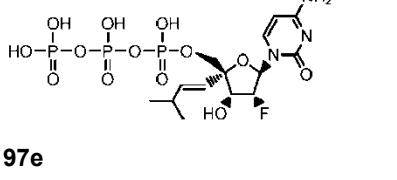
Preparación de los compuestos (97a-g)

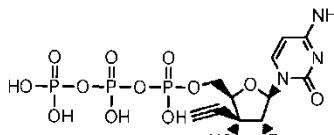
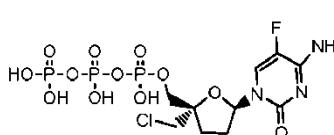


25 Se disolvió nucleósido seco (0,05 mmol) en una mezcla de DMF (3 ml) y DMA-DMF (0,04 ml, 0,1 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 h y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla de  $\text{PO}(\text{OMe})_3$  (0,7 ml) y piridina (0,3 ml). La mezcla se evaporó al vacío durante 15 min. a 42°C, luego se enfrió hasta TA. Se añadió N-metil-imidazol (0,009 ml, 0,11 mmol) seguido de  $\text{POCl}_3$  (9  $\mu\text{l}$ , 0,11 mmol). La mezcla se mantuvo a TA durante 20-40 min. La reacción se controló por LCMS y se vigiló la aparición del correspondiente nucleósido 5'-monofosfato. Después de completar la reacción, se añadió sal tetrabutilamonio de pirofosfato (150 mg),

seguida de DMF (0,5 ml) para obtener una disolución homogénea. Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se cargó en una columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance, y tuvo lugar la separación en un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1N en tampón TRIS 50 mM (pH 7,5). El trifosfato (**97a-f**) se eluyó a 75-80% B. Las correspondientes fracciones se concentraron. El residuo se disolvió en hidróxido de amonio al 5%, se mantuvo durante 15 min. a TA y se concentró. Se logró la desalación por RP HPLC en una columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 30% en tampón 50 mM de acetato de trietilamonio (pH 7,5) para elución. Las correspondientes fracciones se combinaron, concentraron y liofilizaron 3 veces para eliminar el exceso de tampón.

Tabla 4 -Trifosfatos obtenidos del Ejemplo 92

Compuesto	MS (M-1)	$\text{P}^{31}\text{P}$ RMN ( $\alpha$ )	$\text{P}^{31}\text{P}$ RMN ( $\beta$ )	$\text{P}^{31}\text{P}$ RMN ( $\gamma$ )
 <b>97a</b>	528,0	-6,71 -6,82(d)	-21,43(t)	-11,35 -11,47(d)
 <b>97b</b>	544,0	-6,25(s a)	-21,45(s a)	-11,44 -11,56(d)
 <b>97c</b>	575,7	-8,86 -9,00(d)	-22,95(t)	-11,81 -11,94(d)
 <b>97d</b>	545,9	-9,41 -9,44(d)	-23,04 (t)	-12,00 -12,13(d)
 <b>97e</b>	552,1	-10,32 -10,44(d)	-23,26(t)	-11,84 -11,96(d)
	508,4	-8,30 (s a)	-22,72(s a)	-11,51 -11,63(d)

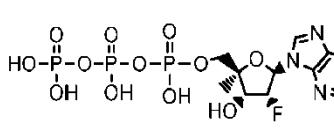
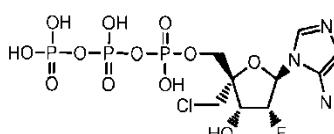
Compuesto	MS (M-1)	P <sup>31</sup> P RMN ( $\alpha$ )	P <sup>31</sup> P RMN ( $\beta$ )	P <sup>31</sup> P RMN ( $\gamma$ )
 97f				
 97g	550,1	-9,17 -9,29 (d)	-23,04 (t)	-11,97 -12,09(d)

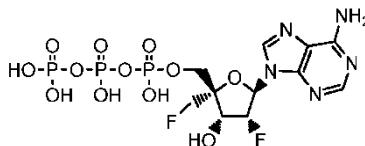
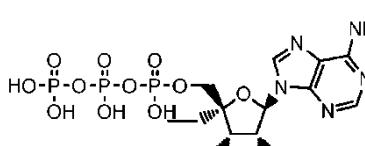
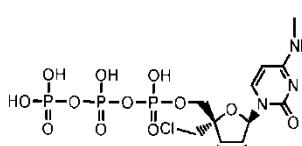
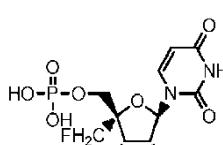
## Ejemplo 93

## Preparación de los compuestos (98a-e) y (99a)

Se disolvió nucleósido seco (0,05 mmol) en una mezcla de PO(OMe)<sub>3</sub> (0,7 ml) y piridina (0,3 ml). La mezcla se evaporó al vacío durante 15 min. a 42°C, luego se enfrió hasta TA. Se añadió N-metilimidazol (0,009 ml, 0,11 mmol) seguido de POCl<sub>3</sub> (9 $\mu$ l, 0,11 mmol). La mezcla se mantuvo a TA durante 20-40 min. La reacción se controló por LCMS y se vigiló por la aparición del correspondiente nucleósido 5'-monofosfato. Una vez finalizada la reacción, se añadió sal tetrabutilamonio de pirofosfato (150 mg), seguida de DMF (0,5 ml) para obtener una disolución homogénea. Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 ml) y se cargó a una columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance. La separación se llevó a cabo en un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1N en tampón TRIS 50 mM (pH 7,5). El trifosfato (98a-e) se eluyó a 75-80% B. Las correspondientes fracciones se concentraron. La desalación se logró por RP HPLC en una columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 30% en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para elución. Las fracciones correspondientes se combinaron, concentraron y liofilizaron 3 veces para eliminar el exceso de tampón.

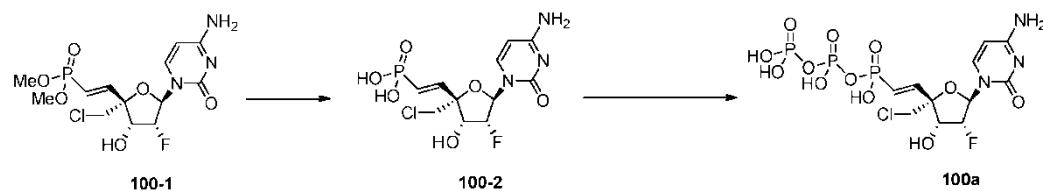
15 Tabla 5 –Compuestos obtenidos a partir del Ejemplo 93

Compuesto	MS (M-1)	P <sup>31</sup> P RMN ( $\alpha$ )	P <sup>31</sup> P RMN ( $\beta$ )	P <sup>31</sup> P RMN ( $\gamma$ )
 98a	538,0	-5,21 -5,33(d)	-20,56(t)	-11,09 -11,20(t)
 98b	556,2	-10,85(s a)	-23,11(s a)	-11,76 -11,88(d)
	540,4	-8,86(s a)	-23,84(t)	-11,68 -11,80(d)

Compuesto	MS (M-1)	$\text{P}^{31}\text{P}$ RMN ( $\alpha$ )	$\text{P}^{31}\text{P}$ RMN ( $\beta$ )	$\text{P}^{31}\text{P}$ RMN ( $\gamma$ )
 <b>98c</b>				
 <b>98d</b>	536,0	-9,35 -9,47(d)	-23,05(t)	-11,60 -11,72(d)
 <b>98e</b>	545,9	-10,54 -10,66	-23,26	-11,80 -11,93(d)
 <b>99a</b>	357,2	1,42(s)	NA	NA

## Ejemplo 94

## Preparación del compuesto de referencia (100a)

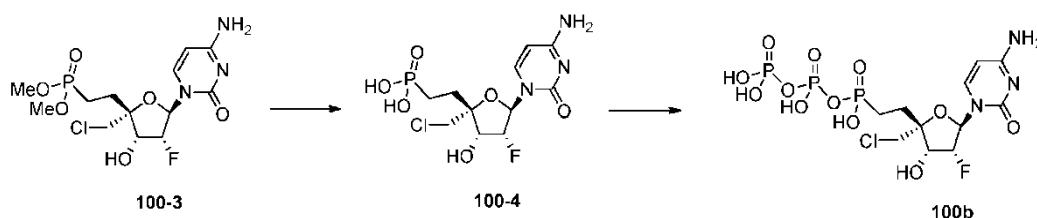


Preparación de (100-2): A una disolución enfriada con hielo de **100-1** (22 mg; 0,055 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se le añadió TMSBr (80  $\mu\text{l}$ ; 10 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre agua y éter dietílico. La capa acuosa se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se neutralizó con tampón de bicarbonato de trietilamonio y se liofilizó para dar la sal trietilamonio de **100-2**.

Preparación de (100a): **100-2** se tornó anhídromo co-evaporando con piridina y tolueno. Se disolvió **100-2** anhídromo en HMPA (1 ml) y se añadió 1,1-carbonildimidazol (32 mg; 0,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 6 h. Se añadió una disolución de pirofosfato de tetrabutilamonio (0,22 g; ~0,2 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se diluyó con tampón de acetato de trietilamonio y se purificó por RP-HPLC con un gradiente 0-60% B (A: TEAA 50 mM acuoso, B: TEAA 50 mM en MeOH) y se repurificó por RP-HPLC con un gradiente 0-30% B para dar **100a**.  ${}^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,22 (d, 1P), -8,21 (br, 1 P), -22,91 (br, 1 P). MS: m/z = 528 (M-1),

## Ejemplo 95

## 15 Preparación del compuesto de referencia (100b)

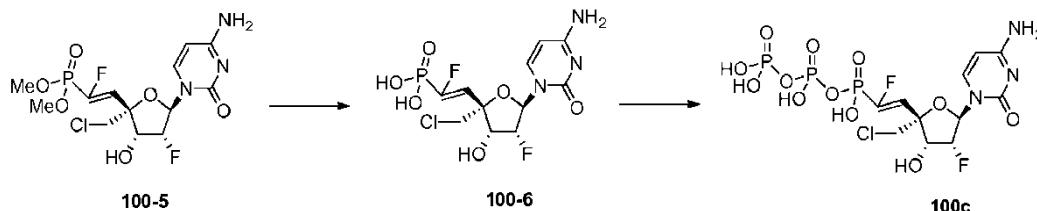


**Preparación de (100-4):** Se preparó **100-4** a partir de **100-3** (54 mg; 0,13 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml) con TMSBr (0,18 ml) usando un procedimiento similar al descrito para la preparación de **100-2**.

5    **Preparación de (100b):** Se preparó **100b** a partir de **100-4** en HMPA (2 ml) con CDI (84 mg) y pirofosfato de tetrabutilamonio (0,5 g) en DMF (2 ml) usando un procedimiento similar al descrito para la preparación de **100a**.  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  17,90 (d, 1 P), -9,00 (d, 1 P), -22,91 (t, 1 P). MS: m/z = 530 (M-1).

#### Ejemplo 96

Preparación del compuesto de referencia (100c)

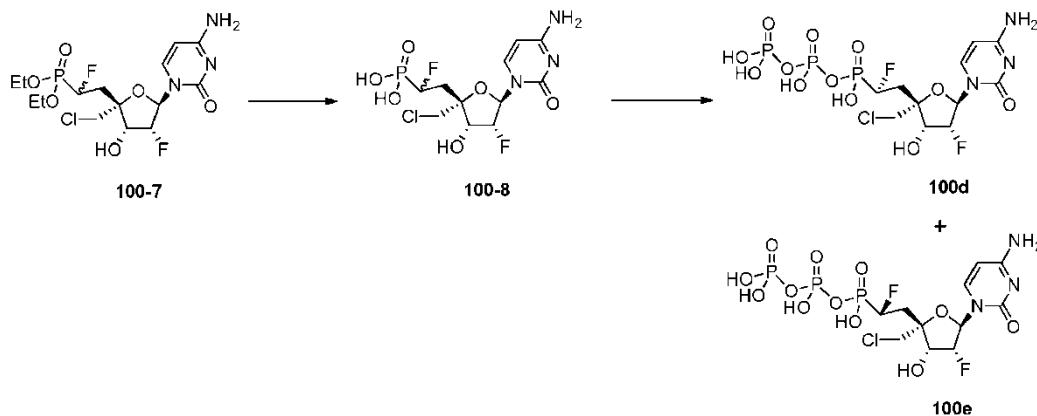


10    **Preparación de (100-6):** Se preparó **100-6** a partir de **100-5** (40 mg; 0,09 mmol) en acetonitrilo (1 ml) con TMSBr (0,1 ml) usando un procedimiento similar al descrito para la preparación de **100-2**.

15    **Preparación de (100c):** Se preparó **100c** a partir de **100-6** en HMPA (1,5 ml) con CDI (50 mg) y pirofosfato de tetrabutilamonio (0,3 g) usando un procedimiento similar al descrito para la preparación de **100a**.  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -7,13 (br, 1 P), -10,14 (d, 1 P), -22,84 (br, 1 P).  $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -117,53 (dd, 1 F), -197,8 (m, 1 F). MS: m/z = 545,5 (M-1).

#### Ejemplo 97

Preparación de los compuestos de referencia (100d) y (100e)

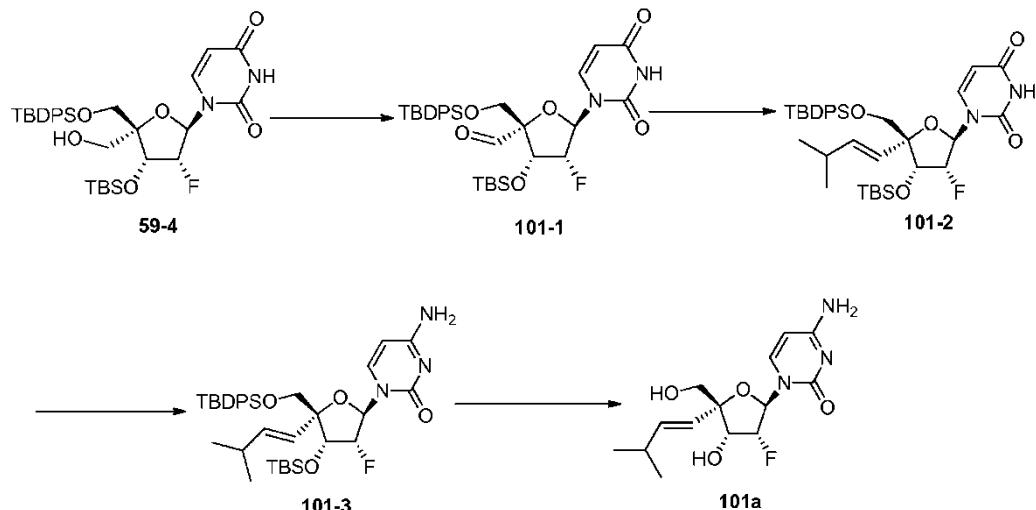


20    **Preparación de (100-8):** A una disolución enfriada con hielo de diastereómeros **100-7** (35 mg; 0,08 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió TMSBr (0,1 ml; 10 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante la noche a TA y luego se concentró. El residuo se repartió entre agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa acuosa se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se neutralizó con bicarbonato de trietilamonio y se liofilizó para dar la sal trietilamonio de **100-8**.

25    **Preparación de (100d) y (100e):** **100-8** se tornó anhídro co-evaporando con piridina y tolueno. Se disolvió **100-8** anhídro en DMF (1,5 ml) y se añadió CDI (54 mg; 0,3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 7 h. Se añadió una disolución de pirofosfato de tetrabutilamonio (0,3 g; ~0,3 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 días. La mezcla se diluyó con tampón de acetato de trietilamonio. Dos purificaciones consecutivas por RP-HPLC con un gradiente 0-60% B (A: TEAA acuoso 50 mM, B: TEAA 50 mM en MeOH) y 0-40% B proporcionaron **100d** y **100e** como diastereoisómeros sencillos. **100d:**  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  4,28 (dd, 1 P), -6,37 (d, 1 P), -22,36 (t, 1 P). MS: m/z = 548,1 (M-1). **100e:**  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  4,13 (dd, 1 P), -6,38 (d, 1 P), -22,46 (t, 1 P). MS: m/z = 548,1 (M-1).

## Ejemplo 98

## Preparación del compuesto (101a)



**Preparación de (101-1):** A una disolución de **59-4** (1,5 g, 2,39 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se le añadió peryodinano Dess-Martin (5,2 g, 11,95 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> y disolución ac. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró hasta sequedad para dar **101-1** bruto (1,5 g) en la forma de un sólido blanco, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

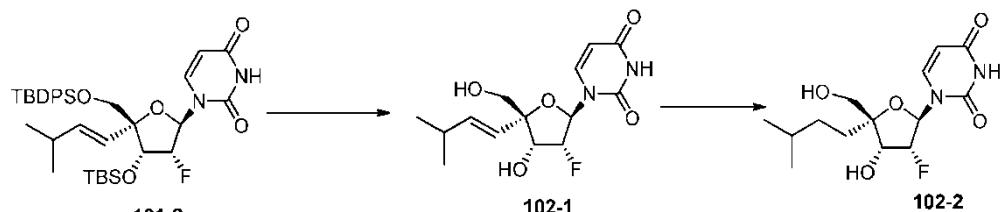
**Preparación de (101-2):** A una mezcla de bromo(isobutyl)trifenilfosforano (4,8 g, 12,03 mmol) en THF anhidro (8 ml) se le añadió t-BuOK (11,2 ml, 11,2 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió gota a gota una disolución de **101-1** (1,0 g, 1,6 mmol) en THF anhidro (4 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. La reacción se inactivó con disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% EtOAc en PE) para dar **101-2** (793 mg, 74,4%) en la forma de un sólido blanco.

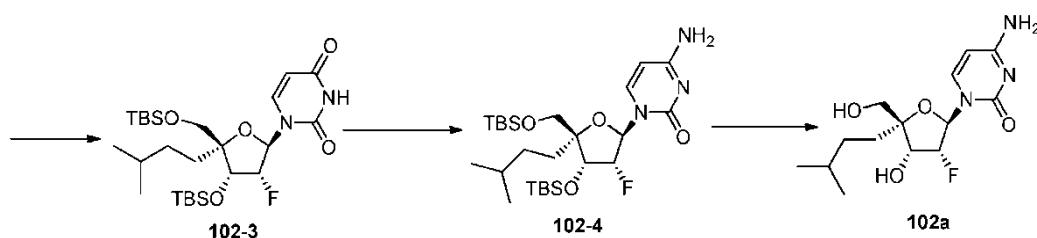
**Preparación de (101-3):** A una disolución de **101-2** (364 mg, 0,547 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (6 ml) se le añadieron TPSCl (414 mg, 1,37 mmol), DMAP (167 mg, 1,37 mmol) y NEt<sub>3</sub> (138 mg, 1,37 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (6 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h más. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2% MeOH en DCM) para dar **101-3** (347 mg, 95,0%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (101a):** A una disolución de **27-3** (347 mg, 0,52 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (1,5 g) a TA. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 12 h y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM) para dar **101a** (87 mg, 53%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400Mhz) δ 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 1,2, 17,6 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 1,6, 11,6 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 3,2, 60,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 4,8, 24,4 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 0,94-0,98 (m, 6H). ESI-MS: m/z 626,9 [2M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 99

## Preparación del compuesto (102a)





Preparación de (102-1): A una disolución de **101-2** (1,0 g, 1,5 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (6 g) a TA, y la mezcla se sometió a refluo durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8 % MeOH en DCM) para dar **102-1** (400 mg, 85%) en la forma de un sólido blanco.

5

Preparación de (102-2): A una disolución de **102-1** (400 mg, 1,27 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (400 mg) a TA. La mezcla se agitó a TA en un globo de H<sub>2</sub> durante 1,5 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar **102-2** (400 mg, 99 %) en la forma de un sólido blanco.

Preparación de (102-3): A una disolución de **102-2** (400 mg, 1,26 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadieron imidazol (968 mg, 14,2 mmol) y TBSCl (1,5 g, 10,0 mmol) a TA. La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EA in PE) para dar **102-3** (676 mg, 98 %) en la forma de un sólido blanco.

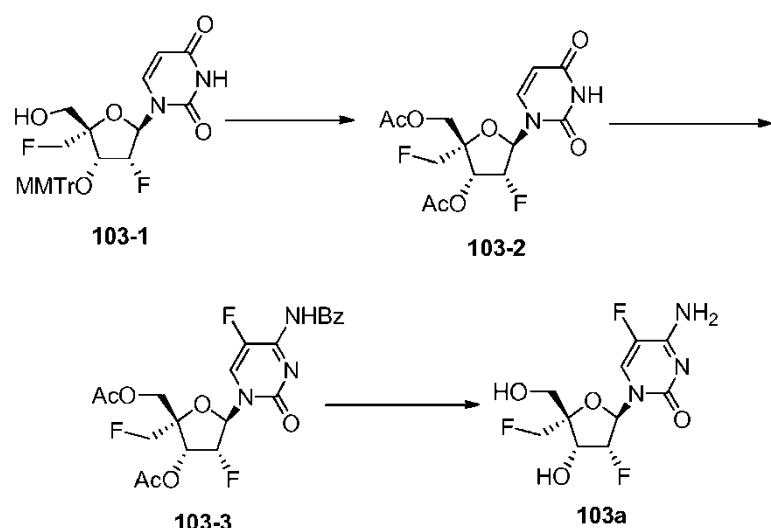
Preparación de (102-4): A una disolución de **102-3** (676 mg, 1,24 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (6 ml) se le añadieron TPSCl (941 mg, 13,11 mmol), DMAP (379 mg, 3,11 mmol) y NEt<sub>3</sub> (314 mg, 3,11 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante 3 h. Se añadió NH<sub>4</sub>OH (1 ml), y la reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (2% MeOH en DCM) para dar **102-4** (450 mg, 67%) en la forma de un sólido blanco.

Preparación de (102a): A una disolución de **102-4** (450 mg, 0,83 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>F (2 g) a TA. La mezcla de reacción se sometió a refluo durante la noche. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (8 % MeOH en DCM) para dar **102a** (166,6 mg, 64%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 8,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 5,2, 57,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 4,2, 17,2 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,23-1,78 (m, 5H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 6H). ESI-MS: m/z 631,1 [2M + H]<sup>+</sup>.

20

#### Ejemplo 100

##### Preparación del compuesto (103a)



Preparación de (103-2): Se agitó **103-1** (3,8 g, 6,9 mmol) en 80% AcOH ac. a 50°C durante 4 h. La mezcla se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% MeOH en DCM) para dar el derivado de uridina (1,5 g, 78,2%) en la forma de un sólido blanco. A una disolución del derivado de uridina (1,5 g, 5,4 mmol) en Py (10 ml) se le añadió Ac<sub>2</sub>O (1,38 g, 13,5 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante

30

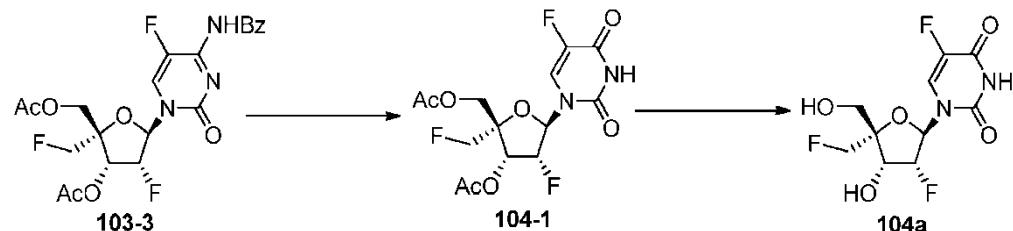
12 h. La mezcla se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% EA en PE) para dar **103-2** (1,3 g, 68%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (103-3):** A una disolución de N-(5-fluoro-2-hidroxi-1,2-dihidropirimidin-4-il)benzamida (0,5 g, 2,1 mmol) en PhCl anhidra (5 ml) se le añadió sulfato de amonio (6 mg, 0,043 mmol), seguido de HMDS (0,7 g, 4,3 mmol). La mezcla se calentó hasta 130°C durante 8 h. La mezcla se concentró al vacío hasta 2 ml y luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió luego TMSOTf (310 mg, 1,4 mmol). Despues de agitar durante 10 min a 0°C, se añadió **103-2** (150 mg, 0,4 mmol) en PhCl (5 ml). La mezcla se agitó a 130°C durante 10 h. La mezcla se concentró, y el residuo se re-disolvió en DCM (10 ml), se lavó con agua (5 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó hasta sequedad, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60% PE en EA) para dar **103-3** (30 mg, 16%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (103a):** Una disolución de **103-3** (150 mg, 0,34 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH (10 ml) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por separación HPLC (0,1% HCOOH en agua y MeCN) para dar **103a** (60 mg, 60%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 8,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 2,0, 15,2 Hz, 1H), 4,99-5,15 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,49-4,55 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 1,6, 12,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 1,2, 12,0 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 613,1 [2M + Na]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 101

##### Preparación del compuesto (104a)

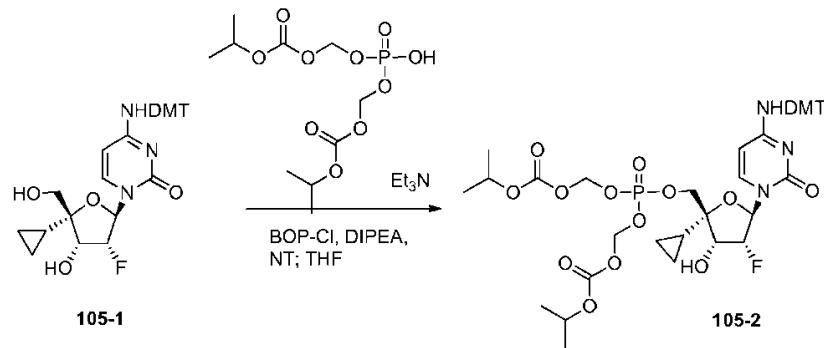


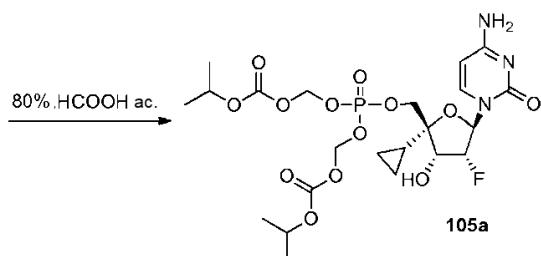
**Preparación de (104-1):** Se disolvió **103-3** (150 mg, 0,31 mmol) en ácido acético al 80% acuoso (3 ml). La disolución se calentó a refluo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml), se neutralizó hasta pH>7 con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (50% EA en PE) para dar **104-1** (80 mg, 70%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (104a):** **104-1** (80 mg, 0,22 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH saturado (10 ml) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% MeOH en DCM) para dar **104a** (40 mg, 60%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 8,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 4,0, 14,0 Hz, 1H), 5,13-5,65 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 3,980-3,95 (m, 2H), 3,76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 319,1 [M + Na]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 102

##### Preparación del compuesto (105a)



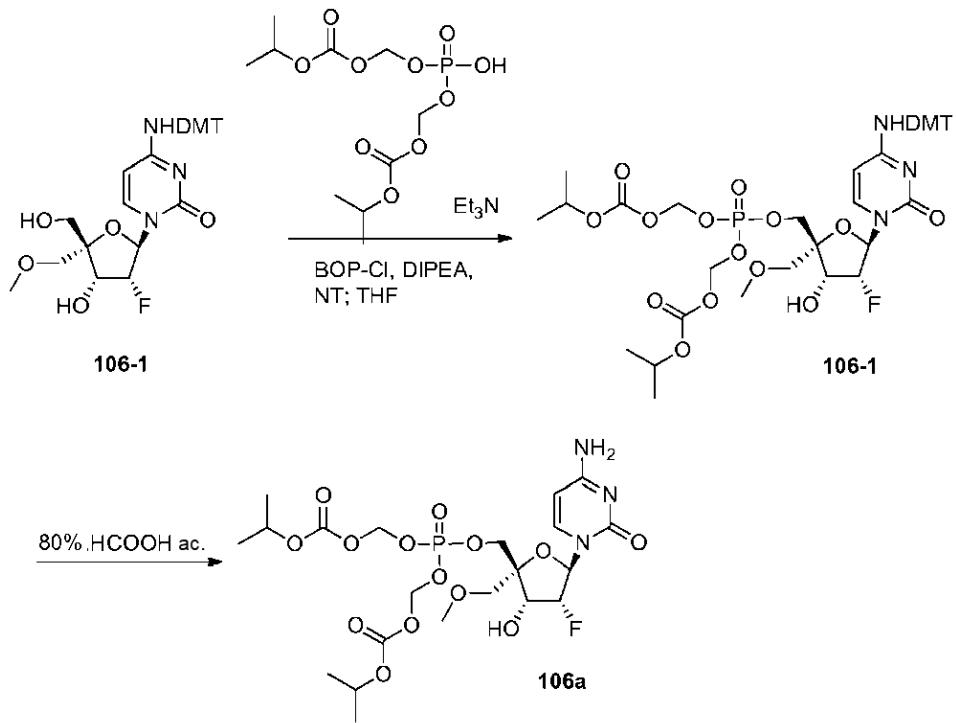


**Preparación de (105-2):** A una disolución de bis(isopropiloxicarbonilmetilo)fosfato de trietilamonio (0,065 mmol, preparada a partir de 22 mg de bis(POC)fosfato y Et<sub>3</sub>N) en THF se le añadió **105-1** (31 mg; 0,05 mmol). La mezcla resultante se evaporó, y el residuo se tornó anhídrico por co-evaporación con piridina, seguida de tolueno. El residuo evaporado anhídrico se disolvió en THF (1 ml) y se enfrió en un baño de hielo. A la disolución se le añadió diisopropiletilamina (35 µl; 4 equiv), seguida de BOP-Cl (25 mg; 2 equiv) y 3-nitro-1,2,4-triazol (11 mg; 2 equiv). La mezcla se agitó a 0°C durante 90 min. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac. y salmuera, y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo evaporado se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con un sistema disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/i-PrOH (gradiente 3-10%) para dar **105-2** (13 mg, 28%).

**Preparación de (105a):** Una disolución de **105-2** (13 mg; 0,014 mmol) en 80% HCOOH ac. (2 ml) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se evaporó y luego se co-evaporó con tolueno. El producto se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con un sistema disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (gradiente 4-15%) para dar **105a** (7 mg, 78%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,52 (d, 1 H), 7,28, 7,24 (2 s a, 2 H) 5,92 (dd, 1 H), 5,74 (d, 1 H), 5,69 (d, 1 H), 5,62 (d, 4 H), 4,97 (ddd, 1 H), 4,82 (m, 2 H), 4,38 (dt, 1 H), 4,07 (m, 2 H), 1,23 (m, 12 H), 1,04 (m, 1 H), 0,37 (m, 4 H). <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4,51. <sup>19</sup>F-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -199,23 (dt). MS: m/z = 598,4 (M+1).

### Ejemplo 103

## Preparación del compuesto (106a)



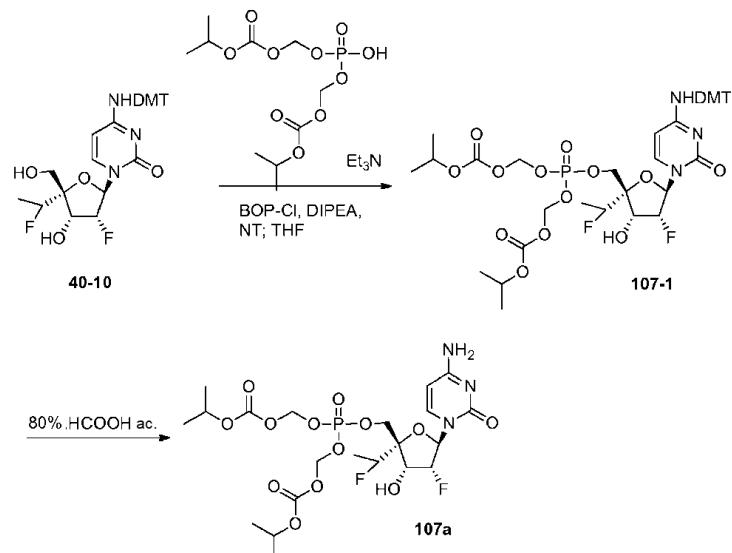
**Preparación de (106-1):** Se preparó **106-1** (15 mg; 30% rendimiento) en el mismo modo, a partir de **43-5** (32 mg; 0,057 mmol) y bis(POC)fosfato (24 mg) con DIPEA (40 µl), BopCl (29 mg) y 3-nitro-1,2,4-triazol (13 mg) como **105-2** a partir de **105-1**.

**Preparación de (106a):** Se convirtió **106-1** (15 mg) en ácido fórmico a **106a** (8 mg; 78% rendimiento) en el mismo modo que **105-2** a **105a**. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,55 (d, 1 H), 7,32, 7,27 (2 s a, 2 H) 6,06 (dd, 1 H), 5,84 (d, 1 H),

5,73 (d, 1 H), 5,61 (d, 4 H), 5,08 (ddd, 1 H), 4,83 (m, 2 H), 4,36 (m, 1 H), 4,21 (dd, H), 4,16 (dd, 1 H), 3,56 (d, 1 H), 3,49 (d, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 1,25, 1,24 (2 d, 12 H).  $^{31}\text{P}$ -RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4,45. MS: m/z = 602,4 (M+1).

#### Ejemplo 104

##### Preparación del compuesto (107a)



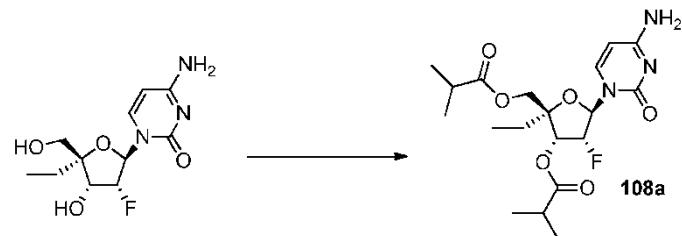
5

**Preparación de (107-1):** Se preparó **107-1** (30 mg; 30% rendimiento) en el mismo modo, a partir de **40-10** (65 mg; 0,115 mmol) y bis(POC)fosfato (49 mg) con DIPEA (80 µl), BopCl (58 mg) y 3-nitro-1,2,4-triazol (26 mg) como **105-2** a partir de **105-1**.

**Preparación de (106a):** Se convirtió **107-1** (30 mg) en ácido fórmico a **107a** (15 mg; 73% rendimiento) en el mismo modo que **105-2** a **105a**.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,60 (d, 1 H), 7,36, 7,32 (2 s a, 2 H) 6,02 (m, 2 H), 5,74 (d, 1 H), 5,62 (m, 4 H), 5,17 (ddd, 1 H), 4,99 (dq, 1 H), 4,83 (m, 2 H), 4,61 (m, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 1,40 (dd, 3 H), 1,24, 1,23 (2 d, 12 H).  $^{31}\text{P}$ -RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -4,52.  $^{19}\text{F}$ -RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -185,92 (m, 1 F), -200,48 (d, 1 F). MS: m/z = 604,3 (M+1).

#### Ejemplo 105

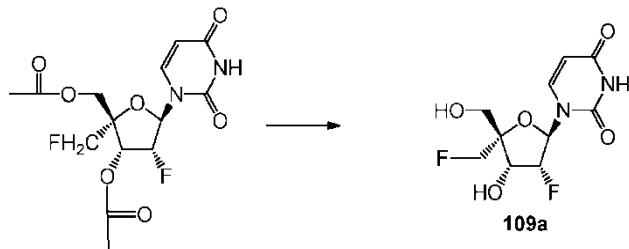
##### 15 Preparación del compuesto (108a)



A una disolución de 4'-etil-2'-fluorocitidina (50 mg, 0,183 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron DCC (113 mg, 0,55 mmol), ácido isobutírico (48,5 µl, 0,55 mmol) y DMAP (22 mg, 0,183 mmol). La mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró con un evaporador rotatorio hasta la mitad de su volumen original. Se añadió EA a la mezcla. La mezcla se lavó con agua, seguida de salmuera. La mezcla se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó con gel de sílice con DCM/ MeOH=95:5 para dar **108a** (40,8 mg, 54%) en la forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 Mhz) δ 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (s a, 2H), 5,85, 5,8 (2d, J = 21,2, 22 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,55-5,41 (m, 2H), 4,1 (q, 2H), 2,68-2,52 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,13, 1,14 (2s, 2 x3H), 1,09-1,07 (m, 6H), 0,96 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS m/z 414 (M<sup>+</sup>), 829 (2M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 106

##### Preparación del compuesto (109a)

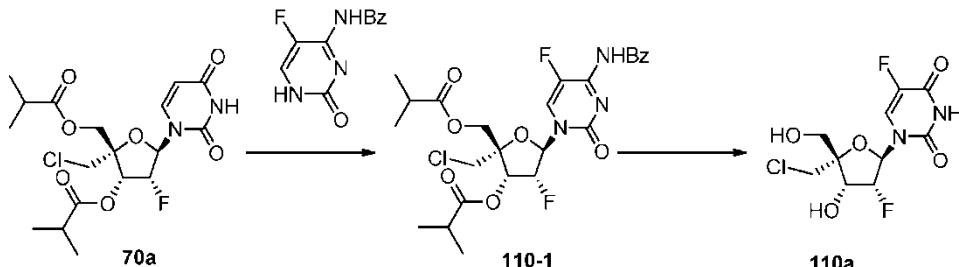


Se disolvió 3',5'-diacetilnucleósido (36 mg, 1 mmol) en metanol saturado con NH<sub>4</sub>OH y se mantuvo durante la noche a TA. El disolvente se evaporó, y el producto se aisló por cromatografía en columna en gradiente de metanol en DCM de 0 a 15% en un cartucho de 10 g Biotage. Se obtuvo el producto **109a** (20 mg, 73%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ

- 5 DCM de 0 a 15% en un cartucho de 10 g Biotage. Se obtuvo el producto 109a (20 mg, 73%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-D). δ: 11,4 (s, 1H), 11,84-11,82 (d, 1H); 6,10-6,05 (m, 1H), 5,95-5,83 (d, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,65-5,63 (d, 1H), 5,37-3,36 (t, 1H), 5,26-5,20 (t, 1H), 5,11-5,07 (t, 1H), 4,56-4,55 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H). MS 277,2 (M-H).

### Ejemplo 107

## Preparación del compuesto (110a)

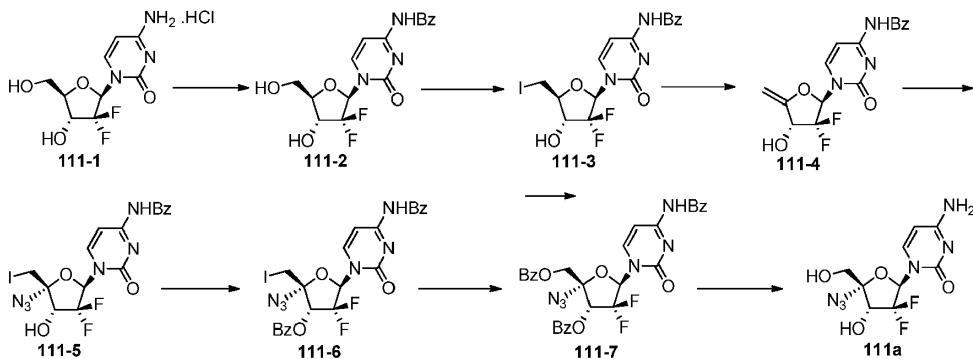


- Preparación de (110-1):** A una disolución de **70a** (6,55 g, 2,1 mmol) y el resto base protegido con benzoílo (2,3 g, 5,3 mmol) en PhCl (50 ml) se le añadió TMSOTf (3,6 g, 16,1 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó hasta 140°C durante 8 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se evaporó para dar un residuo. El residuo se redissolvió en DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por columna de gel de sílice (40% EA en PE) para dar **110-1** (300 mg, 10%) en la forma de un sólido blanco.

**Preparación de (110a):** Se calentó **110-1** (300 mg, 0,55 mmol) en ácido acético acuoso al 80% (5 ml) hasta reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml) y luego se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La mezcla se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por columna de gel de sílice (10% EA en PE) para dar el derivado de uridina protegido (180 mg, 70%) en la forma de un sólido blanco. El derivado de uridina protegido (180 mg, 0,4 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH saturado (10 ml) se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se concentró para dar un residuo, que se purificó por HPLC preparativa (0,1% HCOOH en agua y MeCN) para dar **110a** (80 mg, 60%) en la forma de un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 8,31 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 4,0, 14,0 Hz, 1H), 5,13-5,27 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 12,0, 58,8 Hz, 2H). ESI-TOF-MS: m/z 334,7 [M + Na]<sup>+</sup>.

- 25 Ejemplo 108

## Preparación del Compuesto (111a)



**Preparación de (111-2):** El compuesto **111-1** (30.0 g, 0.1 mol) se suspendió en piridina anhidra (300 mL) y se agitó a temperatura ambiente (T. A.) durante 1 hora. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se añadió TMSCl (27.3 g, 0.25

mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla se calentó hasta T. A. y se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió de nuevo entonces hasta 0 °C y se añadió BzCl (15.5 g, 0.11 mol) gota a gota. La mezcla se calentó hasta T. A. y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se desactivó con H<sub>2</sub>O. Se añadió amoniaco acuoso y la reacción se agitó a T. A. durante 2 horas. La solución se concentró y el residuo se recuperó en acetato de etilo (AE) y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con AE varias veces, y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **111-2** como un sólido blanco (28.2 g, 76%). ESI-LCMS: m/z = 368 [M + Na]<sup>+</sup>.

**Preparación de (111-3):** A una suspensión agitada de compuesto **111-2** (18.4 g, 50 mmol), PPh<sub>3</sub> (22.3 g, 85 mmol) y piridina (25 mL) en THF anhídrico (300 mL), se añadió una solución de I<sub>2</sub> (19.05 g, 75 mmol) en THF (80 mL) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta T. A. y se agitó durante 60 horas. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (DCM) y se lavó con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturada y posteriormente salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **111-3** (16.4 g, 69%). ESI-LCMS: m/z=478 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (111-4):** A una solución agitada de compuesto **111-3** (17.0 g, 35.6 mmol) en dimetilformamida anhídria (DMF) (300 mL) se añadió gota a gota una solución de t-BuOK (10.0 g, 89.1 mmol) en DMF (120 mL) a 0 °C durante 20 min. La agitación se continuó a 0 °C durante 45 min, y posteriormente se añadió ácido clorhídrico concentrado (4.5 mL). Se alcanzó un valor de pH de 8-9 añadiendo una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. El precipitado se eliminó mediante filtración y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **111-4** como un sólido blanco (8.6 g, 69%). ESI-LCMS: m/z = 350 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (111-5):** A una solución agitada de Bn Et<sub>3</sub>NCl (37.4 g, 0.16 mol) en MeCN (600 mL) se añadió NaN<sub>3</sub> (10.8 g, 0.16 mol). La mezcla se sonicó durante 20 min y posteriormente se agitó a T. A. durante 16 horas. La solución se filtró en una solución de compuesto **111-4** (11.5 g, 32.9 mmol) y N-metilmorfolina (3.5 g) en THF anhídrico (200 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de I<sub>2</sub> (33.6 g, 0.14 mol) en THF (100 mL). La agitación se continuó a 0-10 °C durante 20 horas. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no desarrolló nada de gas. Se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. saturado hasta que se consiguió una solución amarillo claro. La solución se concentró y posteriormente se diluyó con AE. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **111-5** (14.7 g, 84%). ESI-LCMS: m/z = 519 [M+H]<sup>+</sup>.

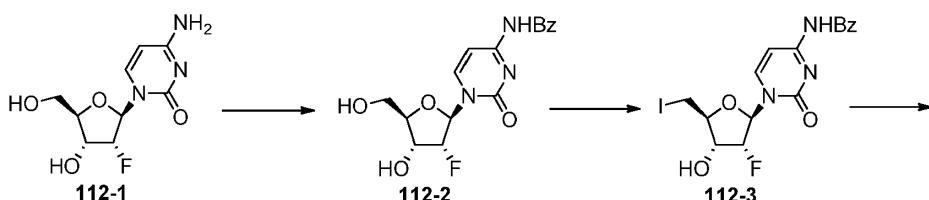
**Preparación de (111-6):** A una solución agitada de compuesto **111-5** (12.5 g, 24.8 mmol) en piridina anhídrica (200 mL) se añadió BzCl (4.3 g, 30 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó entonces a T. A. durante 10 horas. La reacción se desactivó con H<sub>2</sub>O y la solución se concentró. El residuo se disolvió en AE y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **111-6** como una espuma blanca (11.2 g). ESI-LCMS: m/z = 623 [M+H]<sup>+</sup>.

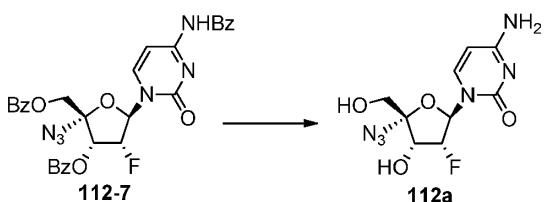
**Preparación de (111-7):** El compuesto **111-6** (9.43 g, 15.2 mmol), BzONa (21.9 g, 152 mmol) y 15-corona-5 (33.14 g, 152 mmol) se suspendieron en 200 mL de DMF. La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 3 días. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se diluyó con AE. El disolvente se lavó con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **111-7** como una espuma blanca (4.4 g, 46%). ESI-LCMS: m/z = 617 [M+H]<sup>+</sup>.

**Preparación de (111a):** El compuesto **111-7** (4.4 g, 7.13 mmol) se disolvió en 100 mL de amoniaco metanólico saturado y la solución resultante se agitó a T. A. durante 14 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para proporcionar **111a** como un sólido blanco (1.9 g, 88%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J<sub>1</sub> = 12.0 Hz, J<sub>2</sub> = 26.8 Hz, 2H); ESI-MS: m/z=305 [M+H]<sup>+</sup>, 609 [2M+H]<sup>+</sup>.

### EJEMPLO 109

#### Preparación del Compuesto (112a)





**Preparación de (112-2):** A una solución agitada de compuesto **112-1** (21.0 g, 85.7 mmol) en DMF (100 mL) se añadió anhídrido de benzoílo (9.66 g, 87 mmol) en partes. La mezcla se agitó a T. A. durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el compuesto **112-2** como un sólido blanco (29.90 g, 100%).

**Preparación de (112-3):** A una suspensión agitada de compuesto **112-2** (10.0 g, 28.65 mmol), PPh<sub>3</sub> (15.01 g, 57.30 mmol) y piridina (20 mL) en THF anhídrio (100 mL), se añadió gota a gota una solución de I<sub>2</sub> (14.55 g, 57.30 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó hasta T. A. y se agitó durante 14 horas. La reacción se desactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado (150 mL) y se extrajo con AE (100 mL, 3 veces). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para proporcionar el compuesto **112-3** (4.61 g, 35.1%) como un sólido blanco.

**Preparación de (112-4):** A una solución agitada de compuesto **112-3** (4.6 g, 10.02 mmol) en DMF anhídrio (100 mL) se añadió gota a gota una suspensión de t-BuOK (3.36 g, 30.06 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C durante 10 min. La mezcla se agitó a T. A. durante 2 horas. Las mezclas se desactivaron entonces con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (50 mL) y se trajeron con THF y AE. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/100 a 1/30) para proporcionar el compuesto **112-4** como un sólido blanco (3.30 g, 99.6%).

**Preparación de (112-5):** A una solución agitada de BnEt<sub>3</sub>NCl (11.69 g, 50.2 mmol) en MeCN (50 mL) se añadió NaN<sub>3</sub> (3.26 g, 50.2 mmol). La mezcla se sonó durante 20 min y posteriormente se agitó a T. A. durante 16 horas. La solución se filtró para obtener una solución de compuesto **112-4** (3.31 g, 10.02 mmol) y NMM (5.02 g, 50.2 mmol) en THF anhídrio (80 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de I<sub>2</sub> (12.5 g, 50.2 mmol) en THF anhídrio (40 mL). La agitación se continuó a 0-10 °C durante 20 horas. Se añadió N-acetilcisteína hasta que no se desarrolló ningún gas. Se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso saturado hasta que se logró una solución amarillo claro. La solución se concentró y posteriormente se diluyó con AE. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:AE:DCM = 1:1:1) para proporcionar el compuesto **112-5** (14.7 g, 84%) como una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 11.41 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 20.4 Hz, 1H), 5.36-5.41 (m, 1H), 4.70-4.76 (m, 1H), 3.72 (dd, J<sub>1</sub> = 17.6 Hz, J<sub>2</sub> = 11.6 Hz, 2H).

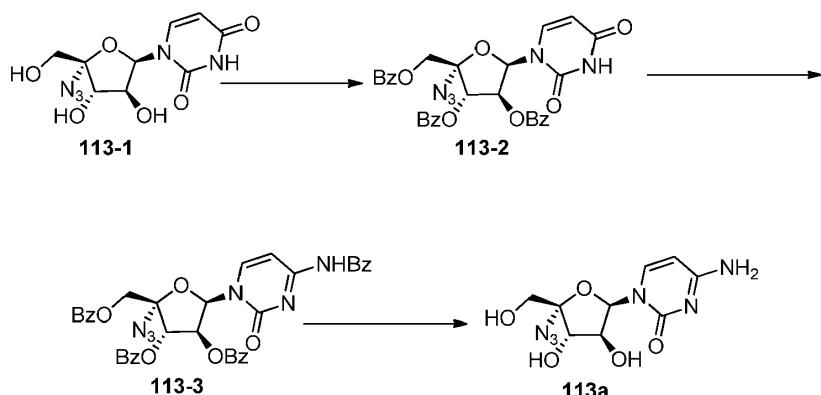
**Preparación de (112-6):** A una solución agitada de compuesto **112-5** (3.6 g, 7.20 mmol) en piridina anhidra (80 mL) se añadió BzCl (1.31 g, 9.36 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T. A. durante 10 horas. La reacción se agitó con H<sub>2</sub>O y la solución se concentró. El residuo se disolvió en AE y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/AE = 10/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto **112-6** (3.2 g, 73.7%) como una espuma amarilla pálida.

**Preparación de (112-7):** El compuesto **112-6** (2.0 g, 3.31 mmol), BzONa (4.76 g, 33.1 mmol) y 15-corona-5 (7.28 g, 33.1 mmol) se suspendieron en DMF (100 mL). La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 3 días. El precipitado eliminado por filtración y el filtrado se diluyó con AE. La solución se lavó con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/AE = 4/1 a 2/1) para proporcionar el compuesto **112-7** como una espuma amarilla clara (1.0 g, 50.7%).

**Preparación de (112a):** El compuesto **112-7** (0.5 g, 0.84 mmol) se disolvió en amoniaco metanólico (30 mL) y la mezcla se agitó a T. A. durante 14 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1 a 10:1) para proporcionar **112-a** como sólidos blancos (0.11 g, 41.8%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.10 (dd, J<sub>1</sub> = 19.6 Hz, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (ddd, J<sub>1</sub> = 53.6 Hz, J<sub>2</sub> = 5.2 Hz, J<sub>3</sub> = 1.2 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, J<sub>1</sub> = 38.0 Hz, J<sub>2</sub> = 12.4 Hz, 2H); ESI-MS: m/z=287 [M + H]<sup>+</sup>, 573 [2M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 110

##### Preparación del compuesto (113a)



**Preparación de (113-2):** A una solución agitada de compuesto **113-1** (4.6 g, 16.2 mmol) en piridina anhidra (40 mL) se añadió BzCl (7.3 g, 51.8 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T. A. durante 14 horas. La reacción se desactivó con H<sub>2</sub>O y la solución se concentró. El residuo se disolvió en AE y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/AE = 10/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto **113-2** (7.4 g, 84.1%).

**Preparación de (113-3):** El compuesto **113-2** (7.4 g, 12.4 mmol), DMAP (3.1 g, 24.8 mmol), TPSCl (7.5 g, 24.8 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2.5 g, 24.8 mmol) se suspendieron en MeCN (50 mL). La mezcla se agitó a T. A. durante 14 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en NH<sub>3</sub> (200 mL) en THF. La mezcla se agitó a T. A. durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se disolvió en piridina anhidra (50 mL) y se añadió gota a gota BzCl (1.7 g, 12.2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T. A. durante 14 horas. La reacción se desactivó con H<sub>2</sub>O y la solución se concentró. El residuo se disolvió en AE y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/AE = 10/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto **113-3** como una espuma blanca (4.2 g, 48.4%).

**Preparación de (113-3):** El compuesto **113-3** (4.2 g, 6.0 mmol) se disolvió en 200 mL de amoniaco metanólico saturado y la mezcla se agitó a T. A. durante 14 horas. El disolvente se eliminó y posteriormente se añadió agua. La mezcla acuosa se lavó con DCM varias veces y se liofilizó para proporcionar **113a** como un sólido blanco (1.5 g, 88%). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J<sub>1</sub> = 2.4 Hz, J<sub>2</sub> = 5.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H). ESI-MS: m/z=285 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 111

#### Ensayos antivíricos de RSV

Se realizan ensayos de CPE como lo describen Sidwell y Huffman et al., Appl Microbiol. (1971) 22(5):797-801 con leves modificaciones. Se infectan células HEp-2 (ATCC) en una concentración de 6000 células por pocillo con RSV. Se proveen la cepa larga (ATCC) en una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 0,01, y cada uno de los compuestos de ensayo para duplicar los pocillos en concentraciones finales que comienzan con 100 μM usando diluciones graduales 1/3. Para cada compuesto, se apartan dos pocillos como controles celulares no infectados ni tratados (CC), y dos pocillos por compuesto de ensayo reciben el virus solamente como un control para la replicación del virus (VC). El ensayo cesa después de 6 días, antes de que todas las células en los pocillos control no tratados ni infectados con el virus exhiban signos de citopatología vírica (formación de células gigantes, sincitio). Al final de la incubación, se añaden 20 μl de kit de recuento celular-reactivo 8 (CCK-8, Dojindo Molecular Technologies, Inc.) a cada pocillo. Después de 4 horas de incubación, se mide la absorbancia en cada pocillo de conformidad con las instrucciones del fabricante, y se calcula 50% concentración eficaz (CE<sub>50</sub>) usando un análisis de regresión, basado en la O.D. media en cada concentración del compuesto.

Se efectuaron ensayos basados en RT-PCR en células HEp-2 (ATCC: CCL-23) en una concentración de 20000 células por pocillo dispuestas en placas de 96 pocillos que se incubaron durante la noche. Cada uno de los compuestos de ensayo fue diluido en series 1/3 y se administró a las células HEp-2 por duplicado. La concentración final más alta de cada compuesto fue 100 uM. Después de 24 horas de preincubación del compuesto, se añadió RSV A2 (ATCC: VR-1540) con una MOI de 0,1. Se apartaron dos pocillos por compuesto como controles no infectados ni tratados (CC), y cuatro pocillos por compuesto de ensayo recibieron el virus solamente como control para replicación del virus (VC). El ensayo cesó después de 4 días de la infección con el virus y se extrajo el medio acondicionado con la infección vírica para aislamiento de ARN vírico. Las cantidades del virus RSV se midieron por PCR en tiempo real utilizando un conjunto de cebadores y sonda específicos del RSV. Los datos se analizaron con el software Prism con la CE50 definida como la concentración del fármaco que redujo la carga vírica en 50% del control vírico (VC).

Se efectuaron ensayos de RSV polimerasa estándar en presencia de 3  $\mu$ l de extracto de células infectadas con RSV en un tampón de reacción que contenía tris-acetato 50 mM pH 8, K-acetato 120 mM, 4,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 5% glicerol, EDTA 2 mM, 50 ug/ml BSA y DTT 3 mM. Se emplearon concentraciones variables de los compuestos de ensayo para iniciar la síntesis de ARN durante 120 min a 30°C, y se usó 33P GTP radiactivo (15 uCi) como marcador. La reacción se detuvo por adición de EDTA 50 mM, y las muestras de ARN se purificaron mediante columnas giratorias de exclusión de tamaño G-50 y extracción con fenolcloroformo. Los productos de ARN radiomarcados se resolvieron por electroforesis en 6% gel de poliacrilamida TBE, y se visualizaron y cuantificaron después de exponerse a una placa de fósforo fotoestimulable. Los experimentos de inhibición de polimerasa (CI<sub>50</sub>) se efectuaron de la misma forma, en presencia de una concentración en aumento de los compuestos de ensayo.

Los compuestos de Fórmula (I) son activos en el ensayo tal como se indica en las Tablas 6 y 7. En la Tabla 6, 'A' indica una CE<sub>50</sub> < 2  $\mu$ M, 'B' indica una CE<sub>50</sub> de  $\geq$ 2  $\mu$ M y < 10  $\mu$ M y 'C' indica una CE<sub>50</sub>  $\geq$  10  $\mu$ M y < 50  $\mu$ M. En la Tabla 7, 'A' indica una CE<sub>50</sub> < 1  $\mu$ M, 'B' indica una CE<sub>50</sub> de  $\geq$ 1  $\mu$ M y < 10  $\mu$ M y 'C' indica una CE<sub>50</sub>  $\geq$  10  $\mu$ M y < 100  $\mu$ M.

Tabla 6 – Actividad de los compuestos según lo determinado por el ensayo de RSV polimerasa

Núm.	CE <sub>50</sub>								
35a	A	36i	B	56c	A	97b	A	97g	A
36a	A	36j	B	56da	A	97c	A	98b	A
36c	A	56a	B	56e	A	97d	A	98c	A
36e	A	56a	B	97a	A				

Tabla 7 – Actividad de los compuestos según lo determinado por el ensayo RT-PCR

Núm.	CE <sub>50</sub>										
1a	C	14a	A	28a	B	48a	B	81a	B	106a	c
2a	C	20a	B	30a	A	50a	A	82a	A	108a	B
3a	A	21a	A	31a	B	52a	A	83a	B	-	-
4a	C	22a	C	33a	A	58a	C	85a	A	-	-
7a	A	23a	A	39a	B	69a	A	86a	A	-	-
9a	C	25a	C	41a	B	71a	A	87a	A	-	-
11a	B	26a	B	46a	B	73a	C	92a	C	-	-
13a	C	27a	B	45a	C	76a	A	105a	C	-	-

Ejemplo de referencia 112

## Ensayo antivírico de gripe

Se dispusieron en placas células A549 de carcinoma de pulmón humano (ATCC, Manassas, VA) en una densidad de  $5 \times 10^4$  células/ml ( $5 \times 10^3$  células/pocillo) en medio de ensayo (medio F12 de Ham enriquecido con 0,3% FBS, 1% penicilina/estreptomicina (Mediatech, Manassas, VA) y 1% DMSO (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)) en placas de 96 pocillos. Después de 24 horas, se añadieron compuestos de ensayo diluidos en serie a las células y se incubaron durante otras 24 horas. Las células se infectaron con 250 IU/pocillo de cepa de gripe A/WSN/33 (H1N1) (Virapur, San Diego CA) y se incubaron durante 20 horas a 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. El sobrenadante de cultivo celular se separó por aspiración y se añadieron 50  $\mu$ l de ácido 2'- (4-Metilumbelliferyl)-a-D-N-acetylneurámico de 25  $\mu$ M (Sigma-Aldrich) a las células disueltos en MES 33 mM, pH 6,5 (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA). Después de incubar durante 45 min a 30°C, las reacciones cesaron por adición de 150  $\mu$ l de disolución de cese (glicina 100 mM, pH 10,5, 25% etanol, Sigma-Aldrich). Se midió la fluorescencia con filtros de excitación y emisión de 355 y 460 nm,

respectivamente, en una lectora de placas de múltiples etiquetas Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA). La citotoxicidad de los cultivos paralelos no infectados se determinó por adición de 100 µl de reactivo Cell Titer-Glo® (Promega, Madison, WI), e incubación durante 10 min a TA. La luminiscencia se midió en una lectora de múltiples etiquetas Victor X3.

- 5 Los compuestos de Fórmula (I) son activos en el ensayo tal como se indica en la Tabla 8, en donde 'A' indica una  $CE_{50} < 20 \mu\text{M}$  'B' indica una  $CE_{50} \geq 20 \mu\text{M}$  y  $< 100 \mu\text{M}$  y 'C' indica una  $CE_{50} \geq 100 \mu\text{M}$  y  $< 250 \mu\text{M}$ .

Tabla 8 – Actividad de los compuestos

Núm.	% Inhibición	Núm.	% Inhibición
1a	C	20a	C
2a	C	21a	C
3a	C	22a	C
4a	C	23a	C
6a	C	25a	A
7a	C	26a	C
9a	C	27a	B
12a	C	28a	C
16a	C	30a	C
17a	C	31a	C
18a	C	39a	B

Ejemplo de referencia 113

#### Ensayo de pol de gripe

- 10 Se obtiene trímero de polimerasa de gripe recombinante como se describe (Aggarwal S. et al., PLoS ONE 2010). Se realizan ensayos de polimerización de ARN estándar en presencia de enzima 0,15 uM, molde de oligonucleótido 50-mer 1,5 uM, cebador 400 uM AG y concentración variable de los compuestos de ensayo que se incuban juntos durante 40 minutos a 30°C. Se usa 33P GTP radiactivo como marcador, y los productos de ARN radiomarcados se resuelven por electroforesis en un gel de TBE de 15% poliacrilamida, y se visualiza y cuantifica después de la exposición en una placa de fósforo fotoestimulable. Los experimentos de inhibición de polimerasa ( $CI_{50}$ ) se efectúan de la misma forma, en presencia de concentración en aumento de los compuestos de ensayo.

Ejemplo 114

#### Ensayos de RT-PCR del virus paragripal 3 (PIV-3)

- 20 Se llevaron a cabo ensayos basados en RT-PCR en células A549 (ATCC: CCL-185). Las células A549 con una concentración de 20 000 células/pocillo se colocaron en placas de 96 pocillos y se incubaron durante la noche. Cada uno de los compuestos de ensayo se diluyeron en serie a 1/3 y se administraron a las células A549 por duplicado. La concentración final más alta para cada compuesto fue 100 µM. Después de una preincubación del compuesto de 24 horas, se añadió virus paragripal humano 3 (hPIV3, ATCC: VR-93) con una multiplicidad de infección (MOI, por sus siglas en inglés) de 0.1. Se apartaron dos pocillos por compuesto como controles celulares (CC) no tratados, no infectados, y cuatro pocillos por compuesto de ensayo recibieron virus solamente como un control para la replicación del virus (VC). El ensayo se detuvo 7 días después de la infección con el virus y se eliminó el medio condicionado para aislar el ARN vírico. Las cantidades del virus hPIV3 se midieron mediante PCR en tiempo real utilizando un conjunto de cebadores y sonda específicas para hPIV3. Los datos se analizaron con el software Prism con la  $CE_{50}$  definida como concentración de fármaco que reducía la carga vírica un 50% del control vírico (VC). Los resultados

se proporcionan en la Tabla 9 y muestran que los Compuestos de Fórmula (I) son activos frente a PIV-3, en donde 'A' indica una  $CE_{50} < 20 \mu\text{M}$ , 'B' indica una  $CE_{50} \geq 20 \mu\text{M}$  y < 100  $\mu\text{M}$  y 'C' indica una  $CE_{50} \geq 100 \mu\text{M}$ .

Tabla 9

Núm.	$CE_{50} (\mu\text{M})$	Núm.	$CE_{50} (\mu\text{M})$	Núm.	$CE_{50} (\mu\text{M})$
3a	A	22a	C	71a	C
6a	C	23a	C	111a	A
7a	A	40a	C	112a	A
9a	C	43a	C	113a	C
20a	C	69a	A		

Ejemplo 115

- 5 Ensayo de proteína fluorescente verde potenciada (eGFP, por sus siglas en inglés) con virus paragripal 3 (PIV-3)

Se llevaron a cabo ensayos basados en HPIV3-eGFP en células A549 (ATCC: CCL-185). Se colocaron las células A549 con una concentración de 20 000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron durante la noche. Cada uno de los compuestos de ensayo se diluyeron en serie a 1/3 y se administraron a células A549 por duplicado. La concentración final más alta para cada compuesto fue 100  $\mu\text{M}$ . Despues de una preincubación del compuesto de

10 24 horas, se añadió hPIV3-eGFP (Roth et. al., *Antiviral Res.* (2009) 82(1):12-21.) con una MOI de 0.1. Dos pocillos por compuesto se apartaron como controles celulares (CC) no tratados, no infectados, y cuatro pocillos por compuesto de ensayo recibieron virus solamente como un control para la replicación del virus (VC). El ensayo se detuvo 3 días después de la infección con el virus eliminando el medio acondicionado y añadiendo tampón de lisis RIPA con una concentración de 50  $\mu\text{L}/\text{pocillo}$ . La señal de fluorescencia eGFP en el tampón de lisis se detectó en un lector de placas Victor 3. Los datos se analizaron con software Prism con la  $CE_{50}$  definida como la concentración de fármaco que redujo la carga vírica un 50% del control vírico (VC). Los resultados se proporcionan en la Tabla 10 y muestran que los Compuestos de Fórmula (I) son activos frente al PIV-3, en donde 'A' indica una  $CE_{50} < 20 \mu\text{M}$ , 'B' indica una  $CE_{50} \geq 20 \mu\text{M}$  y < 100  $\mu\text{M}$  y 'C' indica una  $CE_{50} \geq 100 \mu\text{M}$ .

Tabla 10

Núm.	$CE_{50} (\mu\text{M})$	Núm.	$CE_{50} (\mu\text{M})$
3a	A	40a	C
4a	C	43a	C
6a	C	69a	B
7a	A	71a	C
9a	C	111a	A
20a	C	112a	A
22a	C	113a	C
23a	C		

20 Ejemplo 116

Ensayo en placas del virus paragripal 3 (PIV-3)

Se cultivaron células MA-104 en placas de 24 pocillos hasta una confluencia de un 90% en presencia de medio esencial mínimo (MEM) suplementado con un 10% de suero bovino fetal y antibióticos (C-EMEM). Las células se

lavaron entonces dos veces con medio esencial mínimo incompleto (NC-EMEM). Se disolvieron los artículos de ensayo en DMSO hasta una concentración madre de 10 mM.

Una alícuota de 0.5 mL del artículo de ensayo con varias concentraciones se inoculó posteriormente en pocillos por triplicado y se incubó durante 60 minutos a 37 °C con un 5% de CO<sub>2</sub> para la difusión del artículo de ensayo en células MA-104. Después del periodo de incubación, se descongeló una solución madre de PIV humano tipo 3 y se diluyó con NC-EMEM para alcanzar una concentración vírica de 10<sup>4</sup> pfu/mL. Una alícuota de 0.1 mL se inoculó posteriormente en todos los pocillos salvo los pocillos de control de toxicidad del artículo de ensayo y negativo. Tras la infección, las placas se incubaron durante 72 horas a 37 °C con un 5% de CO<sub>2</sub>. Después de la incubación, las placas se examinaron citomicroscopio para registrar la citotoxicidad. Los sobrenadantes se recogieron para una cuantificación vírica utilizando un ensayo en placas estándar utilizando células MA-104 como células indicadoras.

Para llevar a cabo el ensayo en placas, las células MA-104 se cultivaron hasta la confluencia en placas de 24 pocillos. Las células se lavaron con medio sin suero antes de la inoculación de pocillos por duplicado con diluciones de un factor 10 en serie de la muestra de sobrenadante. Después de 1 hora de incubación a 37 °C, las muestras se aspiraron y se añadió 1.0 mL de medio de recubrimiento de metilcelulosa a cada pocillo. Después de 6 días de cultivo, las células se fijaron y se tiñeron con un 0.06% de violeta cristal en un 1% de glutaraldehído y las placas víricas enumeradas. Los datos se analizaron con el software Prism con la CE<sub>50</sub> definida como la concentración de fármaco que reducía la carga vírica un 50% del control vírico (VC). La Tabla 11 proporciona los resultados y muestra que los Compuestos de Fórmula (I) son activos frente a PIV-3, en donde 'A' indica una CE<sub>50</sub> < 20 µM.

Tabla 11

Núm.	CE <sub>50</sub> (µM)
3a	A
7a	A
111a	A

20 Ejemplo 117

Ensayo TCID<sub>50</sub> del metaneumovirus humano (hMPV)

Se cultivaron células LLC-MK2 en placas de 24 pocillos hasta una confluencia de un 90% en presencia de medio esencial mínimo (MEM) suplementado con un 10% de suero fetal bovino y antibióticos (C-EMEM). Las células se lavaron entonces dos veces con medio esencial mínimo incompleto (NC-EMEM). Los artículos de ensayo se disolvieron en DMSO hasta una concentración madre de 10 mM.

Una alícuota de 0.5 mL del artículo de ensayo con varias concentraciones se inoculó entonces en pocillos por triplicado y se incubó durante 60 minutos a 37 °C con un 5% de CO<sub>2</sub> para la difusión del artículo de ensayo en células LLC-MK2. Después del periodo de incubación, se descongeló una solución madre de metaneumovirus humano y se diluyó con NC-EMEM hasta alcanzar una concentración vírica de 10<sup>4</sup> pfu/mL. Una alícuota de 0.1 mL se inoculó entonces en todos los pocillos salvo los pocillos de control de la toxicidad del artículo de ensayo y negativo. Tras la infección, las placas se incubaron durante 7 días a 37 °C con un 5% de CO<sub>2</sub>. Después de la incubación, las placas se examinaron al microscopio para registrar la citotoxicidad. Los sobrenadantes se recogieron para la cuantificación vírica utilizando un ensayo TCID<sub>50</sub> estándar utilizando células LLC-MK2 como las células indicadoras. Los datos se analizaron con el software Prism con la CE<sub>50</sub> definida como la concentración de fármaco que reducía la carga vírica un 50% del control vírico (VC). Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 12 y muestran que los Compuestos de Fórmula (I) son activos frente al metaneumovirus humano, en donde 'A' indica una CE<sub>50</sub> < 20 µM.

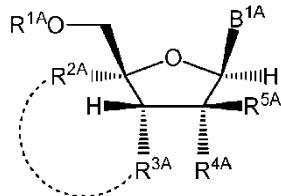
Tabla 12

Núm.	CE <sub>50</sub> (µM)
3a	A
7a	A
111a	A

Si bien lo expuesto se ha descrito en cierto detalle con ilustraciones y ejemplos con fines de claridad y comprensión, se ha de entender claramente que las formas descritas en este documento son ilustrativas solamente y no están destinadas a limitar el alcance de la presente descripción, sino en cambio a abarcar todas las modificaciones y alternativas que acompañan al alcance de la invención.

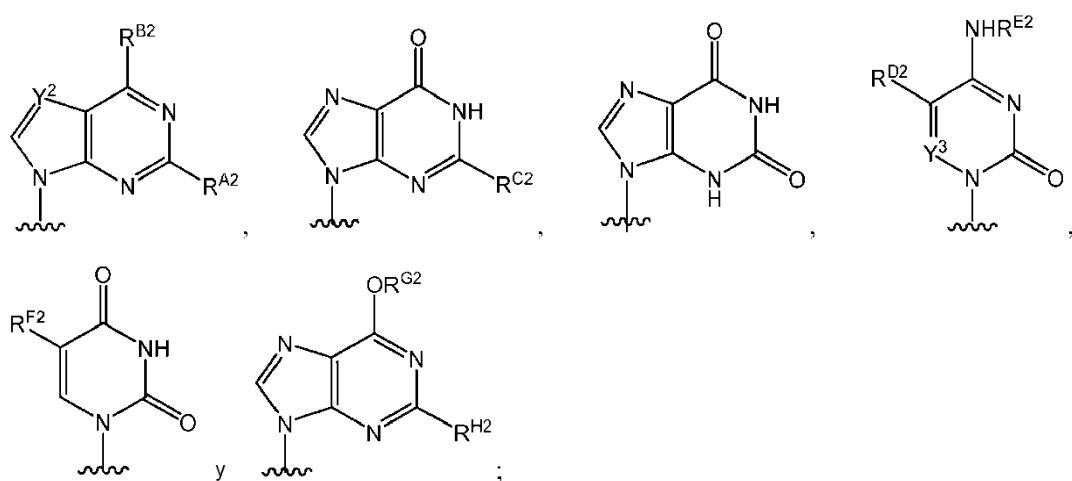
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su uso en la mejora o el tratamiento de una infección vírica causada por un virus seleccionado a partir del grupo que consiste en un virus paragripal humano 3 y un metaneumovirus humano, en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



(I)

en donde:

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

en donde:

$R^{A2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y  $NHR^{J2}$ , en donde  $R^{J2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,  $-C(=O)R^{K2}$  y  $-C(=O)OR^{L2}$ ;

$R^{B2}$  es halógeno o  $NHR^{W2}$ , en donde  $R^{W2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido,  $-C(=O)R^{M2}$  y  $-C(=O)OR^{N2}$ ;

$R^{C2}$  es hidrógeno o  $NHR^{O2}$ , en donde  $R^{O2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,  $-C(=O)R^{P2}$  y  $-C(=O)OR^{Q2}$ ;

$R^{D2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido y un alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido;

$R^{E2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido,  $-C(=O)R^{R2}$  y  $-C(=O)OR^{S2}$ ;

$R^{F2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido y un alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido;

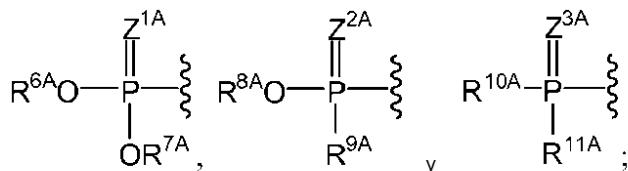
$Y^2$  y  $Y^3$  son independientemente N o  $CR^{I2}$ , en donde  $R^{I2}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido y un alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido;

$R^{G2}$  es un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;

$R^{H2}$  es hidrógeno o  $NHR^{T2}$ , en donde  $R^{T2}$  se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno,  $-C(=O)R^{U2}$  y  $-C(=O)OR^{V2}$ ; y

$R^{K2}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{M2}$ ,  $R^{N2}$ ,  $R^{P2}$ ,  $R^{Q2}$ ,  $R^{R2}$ ,  $R^{S2}$ ,  $R^{U2}$  y  $R^{V2}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, heteroaliciclico, aril(alquilo C<sub>1-6</sub>), heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) y heteroaliciclico(alquilo C<sub>1-6</sub>);

- 5  $R^{1A}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un acilo opcionalmente sustituido, un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido,



la línea discontinua (- - - - -) de Fórmula (I) está ausente;

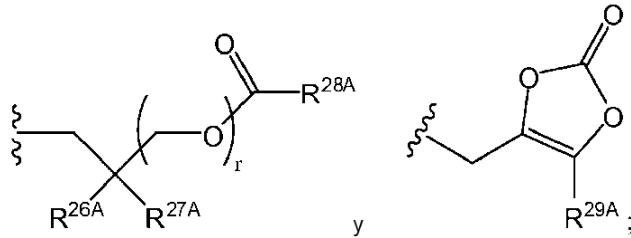
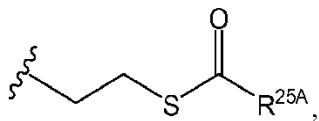
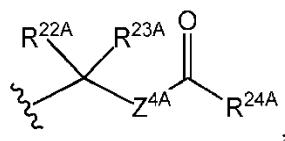
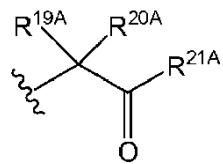
- 10  $R^{2A}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en un alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido, un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxi, un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi, un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con sulfenilo, un alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un -O-alquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un -O-alquinilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido y ciano;

$R^{3A}$  se selecciona del grupo que consiste en OH, -OC(=O)R''<sup>A</sup> y un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido;

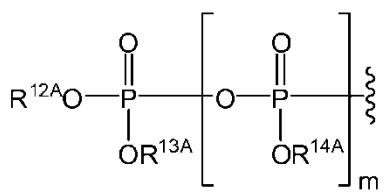
$R^{4A}$  es un halógeno;

- 15  $R^{5A}$  es hidrógeno o halógeno;

- 20  $R^{6A}$ ,  $R^{7A}$  y  $R^{8A}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en ausente, hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un -(CR<sup>15A</sup>R<sup>16A</sup>)<sub>p</sub>-O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un -(CR<sup>17A</sup>R<sup>18A</sup>)<sub>q</sub>-O-alquenilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido,

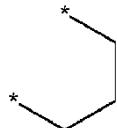


- 25  $R^{6A}$  es



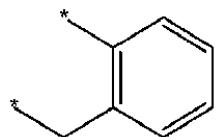
y  $\text{R}^{7A}$  está ausente o es hidrógeno; o

$\text{R}^{6A}$  y  $\text{R}^{7A}$  se toman juntos para formar un resto seleccionado del grupo que consiste en un



5 optionalmente sustituido

y un



optionalmente sustituido,

10 en donde los oxígenos conectados a  $\text{R}^{6A}$  y  $\text{R}^{7A}$ , el fósforo y el resto forman un sistema de anillos de seis a diez miembros;

$\text{R}^{9A}$  se selecciona del grupo que consiste en un alquilo  $\text{C}_{1-24}$  optionalmente sustituido, un alquenilo  $\text{C}_{2-24}$  optionalmente sustituido, un alquinilo  $\text{C}_{2-24}$  optionalmente sustituido, un cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  optionalmente sustituido, un cicloalquenilo  $\text{C}_{3-6}$  optionalmente sustituido,  $\text{NR}^{30A}\text{R}^{31A}$ , un aminoácido unido a N optionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácidos unido a N optionalmente sustituido;

15  $\text{R}^{10A}$  y  $\text{R}^{11A}$  son en forma independiente un aminoácido unido a N optionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido unido a N optionalmente sustituido;

$\text{R}^{12A}$ ,  $\text{R}^{13A}$  y  $\text{R}^{14A}$  en forma independiente están ausentes o son hidrógeno;

cada  $\text{R}^{15A}$ , cada  $\text{R}^{16A}$ , cada  $\text{R}^{17A}$  y cada  $\text{R}^{18A}$  es en forma independiente hidrógeno, un alquilo  $\text{C}_{1-24}$  optionalmente sustituido o alcoxi;

20  $\text{R}^{19A}$ ,  $\text{R}^{20A}$ ,  $\text{R}^{22A}$  y  $\text{R}^{23A}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $\text{C}_{1-24}$  optionalmente sustituido y un arilo optionalmente sustituido;

$\text{R}^{21A}$  y  $\text{R}^{24A}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $\text{C}_{1-24}$  optionalmente sustituido, un arilo optionalmente sustituido, un -O-alquilo  $\text{C}_{1-24}$  optionalmente sustituido y un -O-arilo optionalmente sustituido;

25  $\text{R}^{25A}$  y  $\text{R}^{29A}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $\text{C}_{1-24}$  optionalmente sustituido y un arilo optionalmente sustituido;

$\text{R}^{26A}$  y  $\text{R}^{27A}$  son en forma independiente  $-\text{C}\equiv\text{N}$  o un sustituyente optionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en organilcarbonilo  $\text{C}_{2-8}$ , alcoxicarbonilo  $\text{C}_{2-8}$  y organilaminocarbonilo  $\text{C}_{2-8}$ ;

30  $\text{R}^{28A}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $\text{C}_{1-24}$  optionalmente sustituido, un alquenilo  $\text{C}_{2-24}$  optionalmente sustituido, un alquinilo  $\text{C}_{2-24}$  optionalmente sustituido, un cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  optionalmente sustituido y un cicloalquenilo  $\text{C}_{3-6}$  optionalmente sustituido;

$\text{R}^{30A}$  y  $\text{R}^{31A}$  se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $\text{C}_{1-24}$  optionalmente sustituido, un alquenilo  $\text{C}_{2-24}$  optionalmente sustituido, un alquinilo  $\text{C}_{2-24}$  optionalmente sustituido, un cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  optionalmente sustituido y un cicloalquenilo  $\text{C}_{3-6}$  optionalmente sustituido;

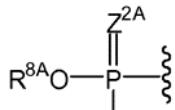
35  $\text{R}^{\text{IA}}$  es un alquilo  $\text{C}_{1-24}$  optionalmente sustituido;

m es 0 o 1;

p y q se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

r es 1 o 2; y

$Z^{1A}$ ,  $Z^{2A}$ ,  $Z^{3A}$  y  $Z^{4A}$  son en forma independiente O o S; y



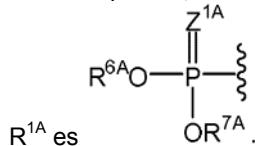
siempre que cuando  $R^{1A}$  sea , en donde  $R^{8A}$  es un alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido o fenilo opcionalmente sustituido en para con un halógeno o metilo y  $R^{9A}$  es éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster bencílico o éster fenílico de un aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste en glicina, alanina, valina, leucina, fenilalanina, triptófano, metionina y prolina,  $R^{3A}$  es OH;  $R^{4A}$  es fluoro;  $R^{5A}$  es fluoro o hidrógeno; y  $B^{1A}$  es un uracilo insustituido; entonces  $R^{2A}$  no puede ser -OCH<sub>3</sub>.

5 siempre que cuando  $R^{1A}$  sea H;  $R^{3A}$  sea OH;  $R^{4A}$  sea fluoro;  $R^{5A}$  sea fluoro; y  $B^{1A}$  sea una citosina insustituida; entonces  $R^{2A}$  no puede ser alenilo; y

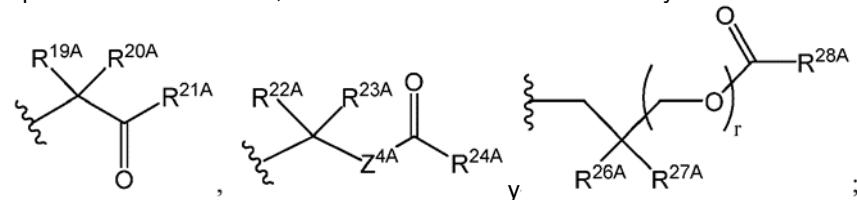
10 siempre que cuando  $R^{1A}$  sea H;  $R^{3A}$  sea OH;  $R^{4A}$  sea fluoro;  $R^{5A}$  sea fluoro; y  $B^{1A}$  sea una citosina insustituida; entonces  $R^{2A}$  no puede ser etinilo.

15 2. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1, en donde el virus es un metaneumovirus humano.

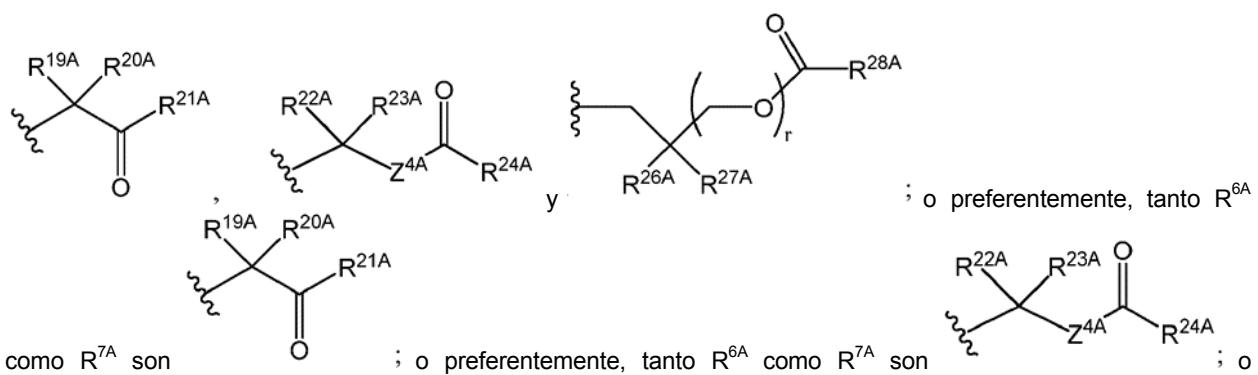
3. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en donde



20 4. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 3, en donde uno de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  es hidrógeno; y el otro de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; preferentemente el otro de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  es un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido; o en donde tanto  $R^{6A}$  como  $R^{7A}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; preferentemente tanto  $R^{6A}$  como  $R^{7A}$  son un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido; o en donde al menos uno de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en



35 y el otro de  $R^{6A}$  y  $R^{7A}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en ausente, hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; preferentemente tanto  $R^{6A}$  como  $R^{7A}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en



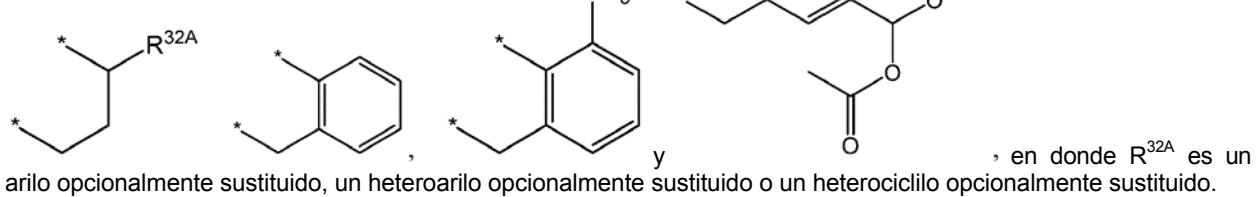
5 preferentemente, tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> son un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido; o en donde tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> son un alquenilo C<sub>2-24</sub> opcionalmente sustituido; o en donde tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> son \*-(CR<sup>15A</sup>R<sup>16A</sup>)<sub>p</sub>-O-alquilo C<sub>1-24</sub>; o en donde tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> son \*-(CR<sup>17A</sup>R<sup>18A</sup>)<sub>q</sub>-O-alquenilo C<sub>2-24</sub>; o en donde tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> son un arilo opcionalmente sustituido; o en donde

tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> son aril(alquilo C<sub>1-6</sub>); o en donde tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> son ; o en

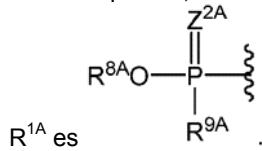
donde tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> son ; o en donde tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> se toman en conjunto para

formar un resto seleccionado del grupo que consiste en un \*- optionalmente sustituido y un

10 \*- ; opcionalmente sustituido; o en donde los oxígenos conectados a R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup>; el fósforo y el resto forman un sistema anular de seis miembros a diez miembros; preferentemente R<sup>6A</sup> y R<sup>7A</sup> se toman en conjunto para formar un resto seleccionado a partir del grupo que consiste en

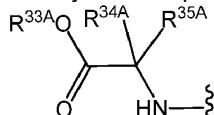


5. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en donde



6. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 5, en donde  $R^{8A}$

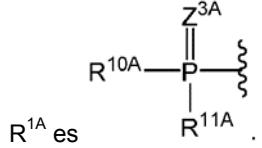
- 5 se selecciona a partir del grupo que consiste en ausente, hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido; y  $R^{9A}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido; preferentemente  $R^{8A}$  es hidrógeno; y  $R^{9A}$  es un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; o en donde  $R^{8A}$  es hidrógeno, y  $R^{9A}$  es  $NR^{30A}R^{31A}$ , en donde  $R^{30A}$  y  $R^{31A}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-24}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido; o en donde  $R^{8A}$  está ausente o es hidrógeno; y  $R^{9A}$  es un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o un derivado éster de aminoácido unido a N opcionalmente sustituido; o en donde  $R^{8A}$  es un arilo opcionalmente sustituido; y  $R^{9A}$  es un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o un derivado éster de aminoácido unido a N opcionalmente sustituido; preferentemente  $R^{9A}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y sus derivados éster; o preferentemente  $R^{9A}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina; o en donde  $R^{8A}$



es un arilo opcionalmente sustituido; y  $R^{9A}$  tiene la estructura  $\begin{array}{c} Z^{3A} \\ \parallel \\ R^{10A}-P-\text{---} \\ | \\ R^{11A} \end{array}$ , en donde  $R^{33A}$  se selecciona a

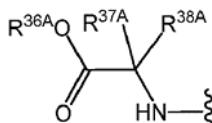
- 25 partir del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido;  $R^{34A}$  se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un haloalquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo  $C_6$  opcionalmente sustituido, un arilo  $C_{10}$  opcionalmente sustituido y un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido; y  $R^{35A}$  es hidrógeno o un alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido; o  $R^{34A}$  y  $R^{35A}$  se toman en conjunto para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido; preferentemente  $R^{34A}$  es un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; o preferentemente  $R^{34A}$  es metilo; preferentemente  $R^{35A}$  es hidrógeno; preferentemente  $R^{33A}$  es un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido o un bencilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en donde



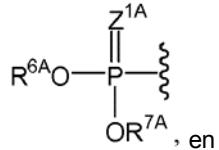
$R^{1A}$  es  $\begin{array}{c} Z^{3A} \\ \parallel \\ R^{10A}-P-\text{---} \\ | \\ R^{11A} \end{array}$ .

- 35 8. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 7, en donde tanto  $R^{10A}$  como  $R^{11A}$  son un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o un derivado éster de aminoácido unido a N opcionalmente sustituido; preferentemente  $R^{10A}$  y  $R^{11A}$  se seleccionan independientemente seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y sus derivados éster; o preferentemente  $R^{10A}$  y  $R^{11A}$  se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina; o en donde  $R^{10A}$  y  $R^{11A}$  tienen independientemente la

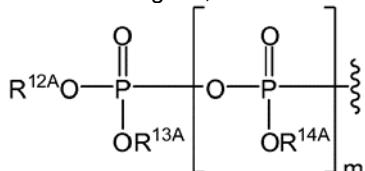


estructura , en donde R<sup>36A</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R<sup>37A</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; y R<sup>38A</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>37A</sup> y R<sup>38A</sup> se toman en conjunto para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; preferentemente R<sup>37A</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; o preferentemente R<sup>37A</sup> es metilo; preferentemente R<sup>38A</sup> es hidrógeno; preferentemente R<sup>36A</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido o un bencilo opcionalmente sustituido.

9. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 3, en donde



tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> son hidrógeno; o en donde tanto R<sup>6A</sup> como R<sup>7A</sup> están ausentes; o R<sup>1A</sup> es



donde R<sup>6A</sup> es ; preferentemente m es 0; y en donde R<sup>7A</sup>, R<sup>12A</sup> y R<sup>13A</sup> independientemente están ausentes o son hidrógeno; o preferentemente m es 1; y en donde R<sup>7A</sup>, R<sup>12A</sup>, R<sup>13A</sup> y R<sup>14A</sup> independientemente están ausentes o son hidrógeno.

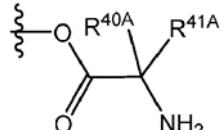
10. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>1A</sup> es H.

20

11. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>1A</sup> es un acilo opcionalmente sustituido.

25 12. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 11, en donde R<sup>1A</sup> es -C(=O)R<sup>39A</sup>, en donde R<sup>39A</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en un alquilo C<sub>1-12</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-12</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C<sub>5-8</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclico opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un heterocicil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; preferentemente R<sup>39A</sup> es un alquilo C<sub>1-12</sub> insustituido.

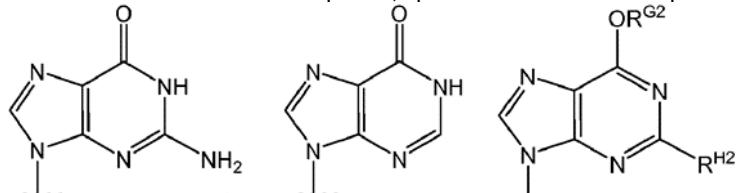
30 13. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



35 donde R<sup>1A</sup> es un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido; o R<sup>1A</sup> es , en donde R<sup>40A</sup> se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; y R<sup>41A</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>40A</sup> y R<sup>41A</sup> se toman en conjunto para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente

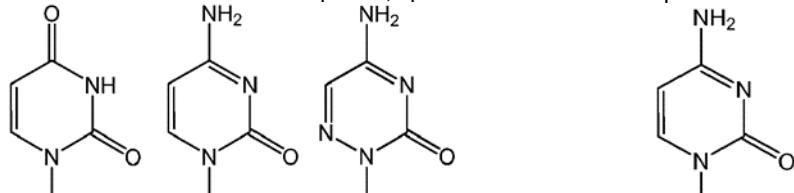
sustituido; preferentemente  $R^{40A}$  es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; o preferentemente  $R^{40A}$  es metilo; preferentemente  $R^{41A}$  es hidrógeno.

14. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de cualquiera de las



5 Reivindicaciones 1-13, en donde  $B^{1A}$  es , , o .

15. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de cualquiera de las



Reivindicaciones 1-13, en donde  $B^{1A}$  es , , o , preferentemente .

10 16. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-15, en donde  $R^{2A}$  es un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con sulfenilo; preferentemente  $R^{2A}$  es un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con halógeno.

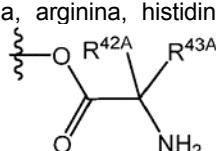
15 17. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-15, en donde  $R^{2A}$  es alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido.

20 18. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-15, en donde  $R^{2A}$  es un alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido; preferentemente  $R^{2A}$  es alquenilo C<sub>2-6</sub> insustituido; o en donde  $R^{2A}$  es un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; preferentemente  $R^{2A}$  es alquinilo C<sub>2-6</sub> insustituido; o en donde  $R^{2A}$  es un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; o en donde  $R^{2A}$  es un -O-alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; preferentemente  $R^{2A}$  es -O-alquilo C<sub>1-6</sub> insustituido; o en donde  $R^{2A}$  es un -O-alquinilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; preferentemente  $R^{2A}$  es -O-alquenilo C<sub>3-6</sub> insustituido; o en donde  $R^{2A}$  es un -O-alquinilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; preferentemente  $R^{2A}$  es -O-alquinilo C<sub>3-6</sub> insustituido; o en donde  $R^{2A}$  es ciano.

25 19. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-18, en donde  $R^{3A}$  es OH.

20. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-18, en donde  $R^{3A}$  es -OC(=O)R<sup>A</sup>; preferentemente R<sup>A</sup> es un alquilo C<sub>1-8</sub> insustituido.

30 21. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-18, en donde  $R^{3A}$  es un aminoácido unido a O opcionalmente sustituido; preferentemente el aminoácido unido a O opcionalmente sustituido se selecciona a partir del grupo que consiste en alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, lisina,



35 metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina; o en donde  $R^{3A}$  es , en donde  $R^{42A}$  se

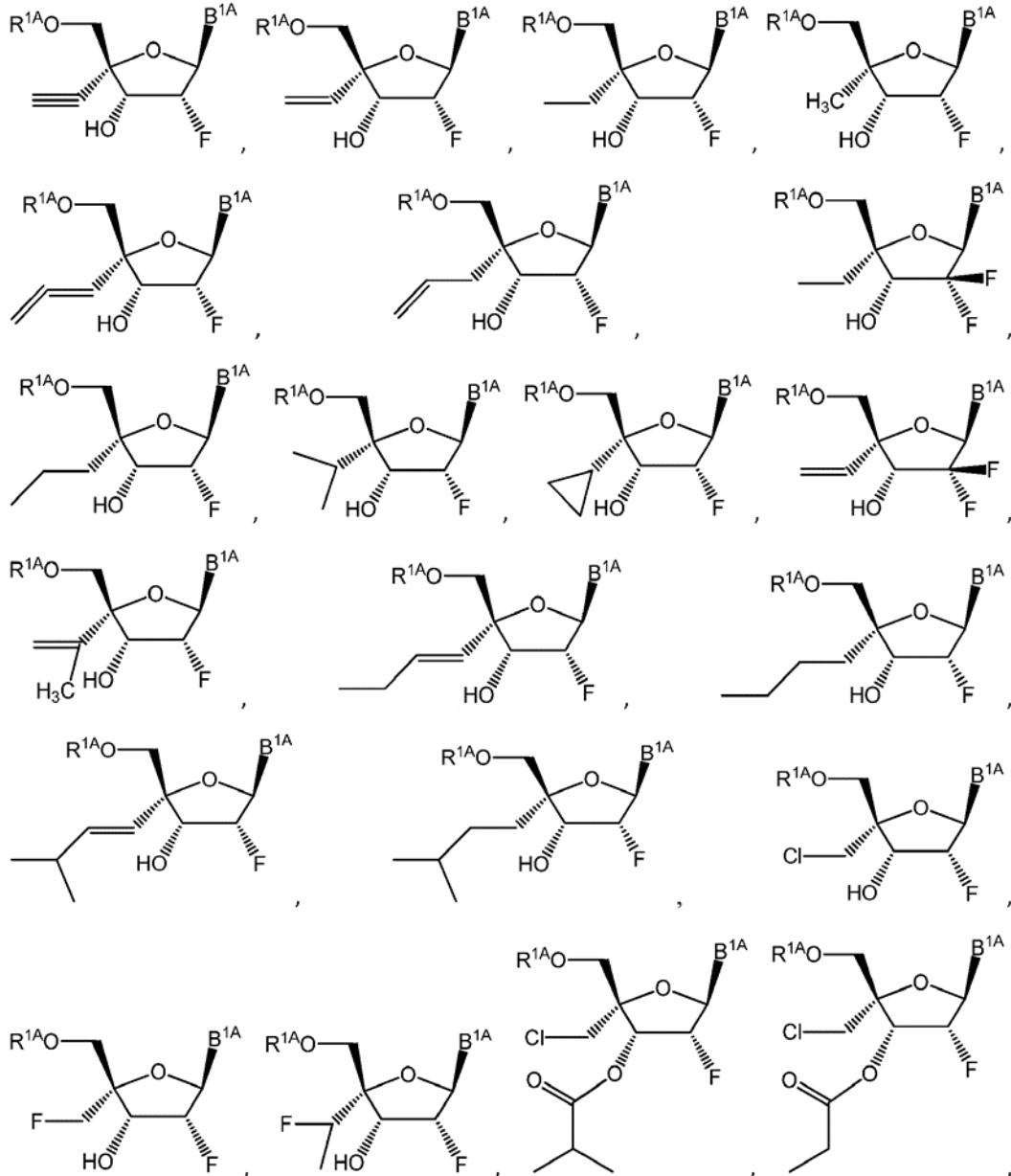
5 selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; y R<sup>43A</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, o R<sup>42A</sup> y R<sup>43A</sup> se toman en conjunto para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; preferentemente R<sup>42A</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; o preferentemente R<sup>42A</sup> es metilo; preferentemente R<sup>43A</sup> es hidrógeno.

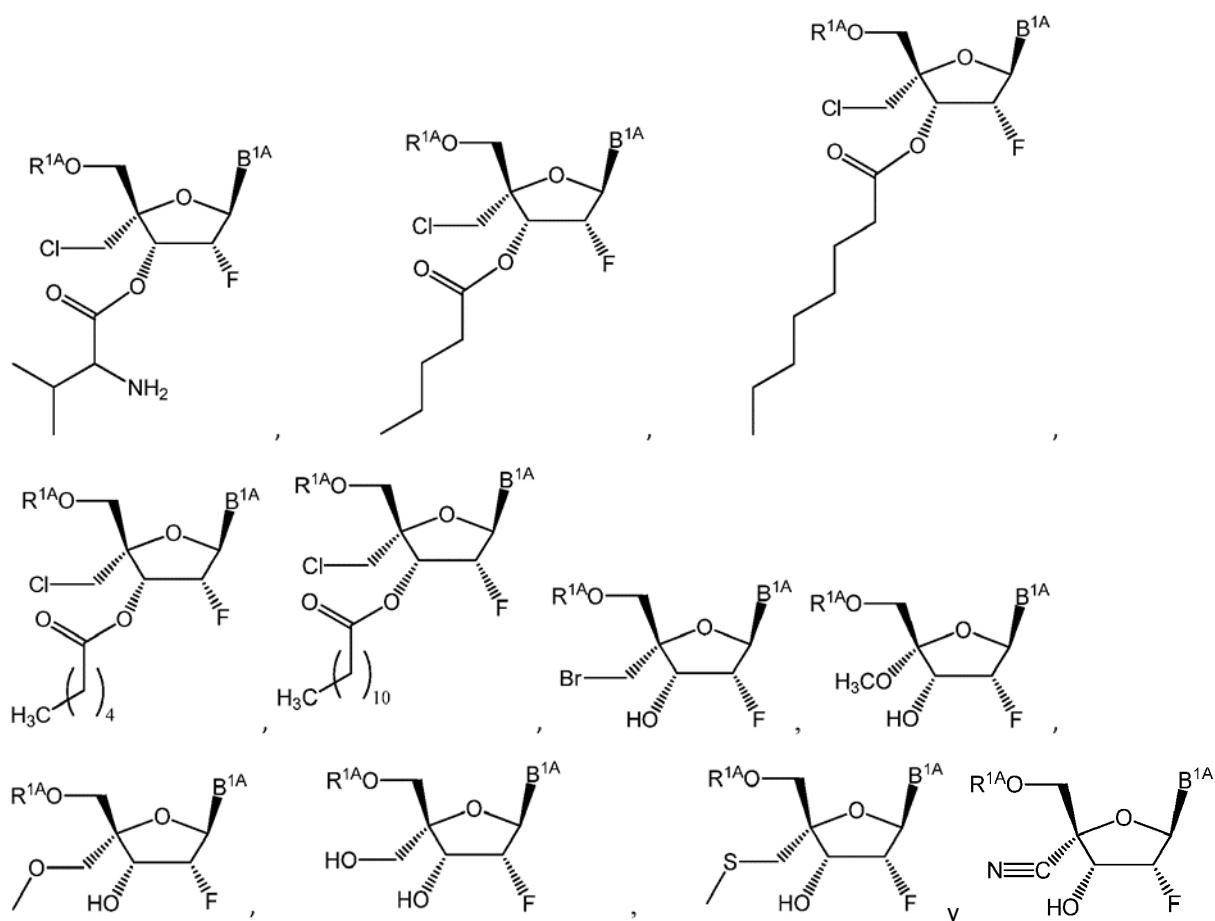
22. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-21, en donde R<sup>5A</sup> es hidrógeno.

10

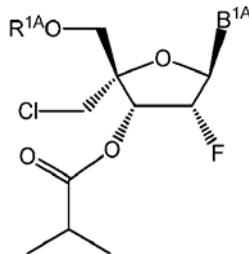
23. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de cualquiera de las Reivindicaciones 1-22, en donde R<sup>4A</sup> es fluoro.

15 24. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona a partir del grupo que consiste en:



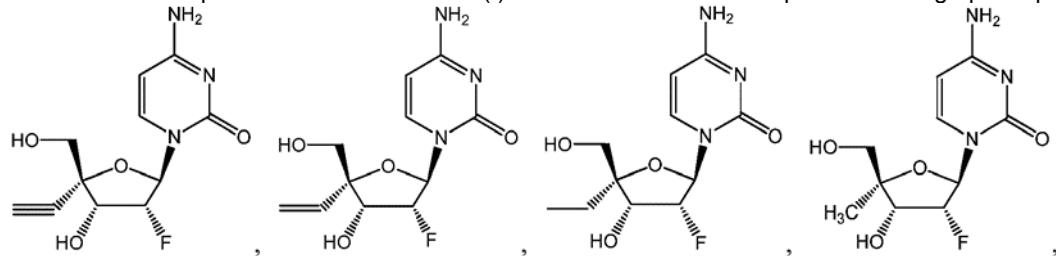


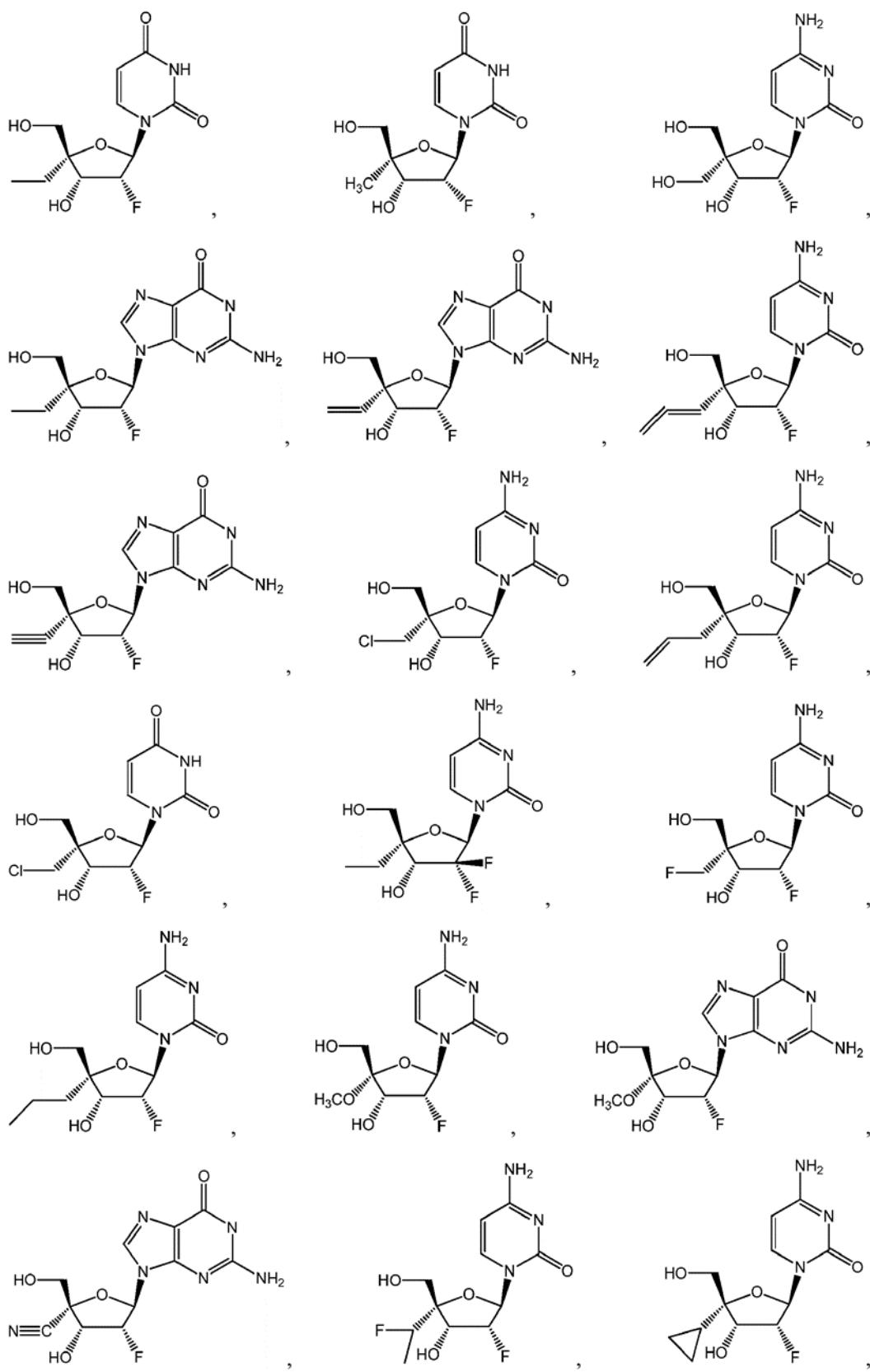
5 25. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en

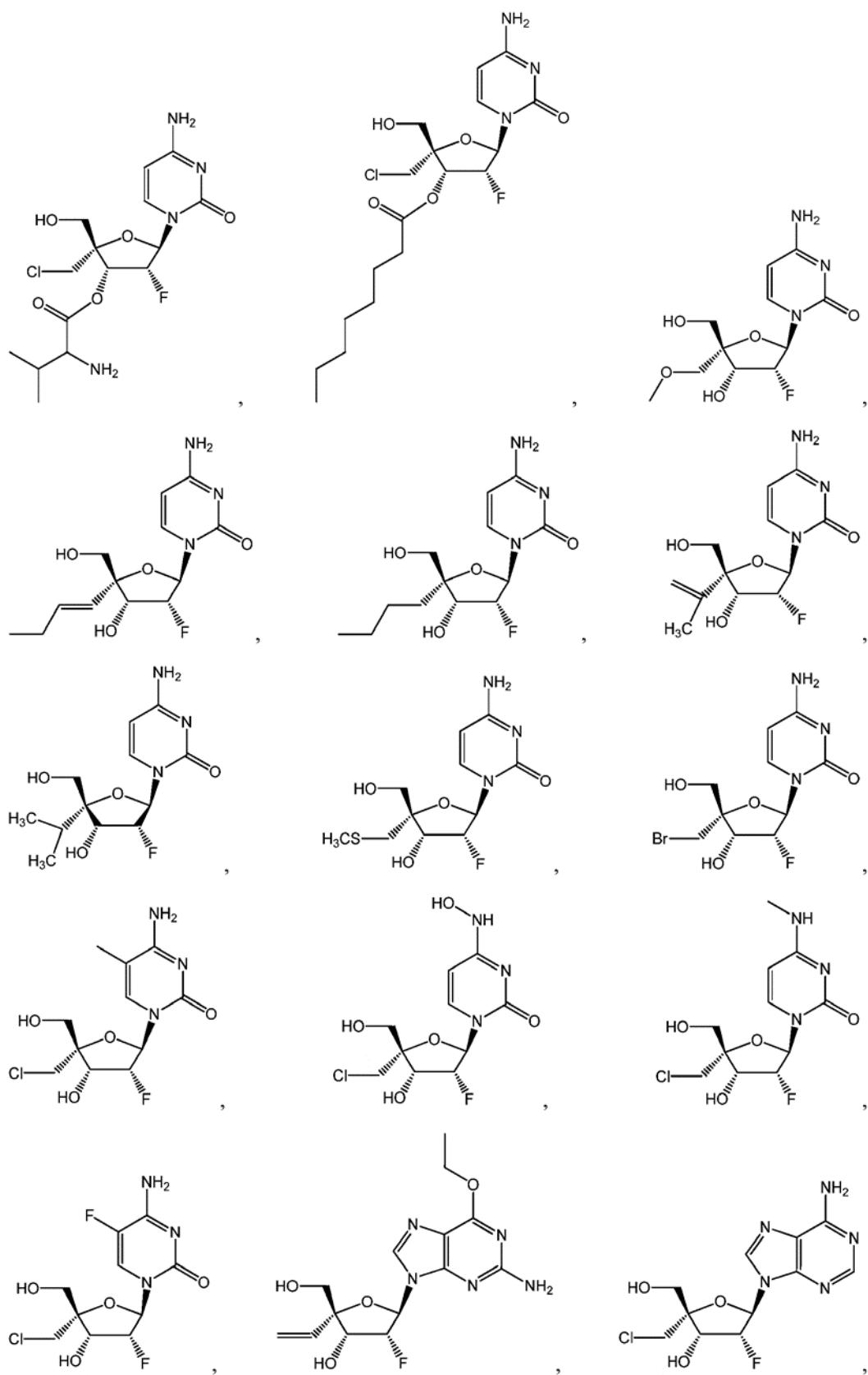


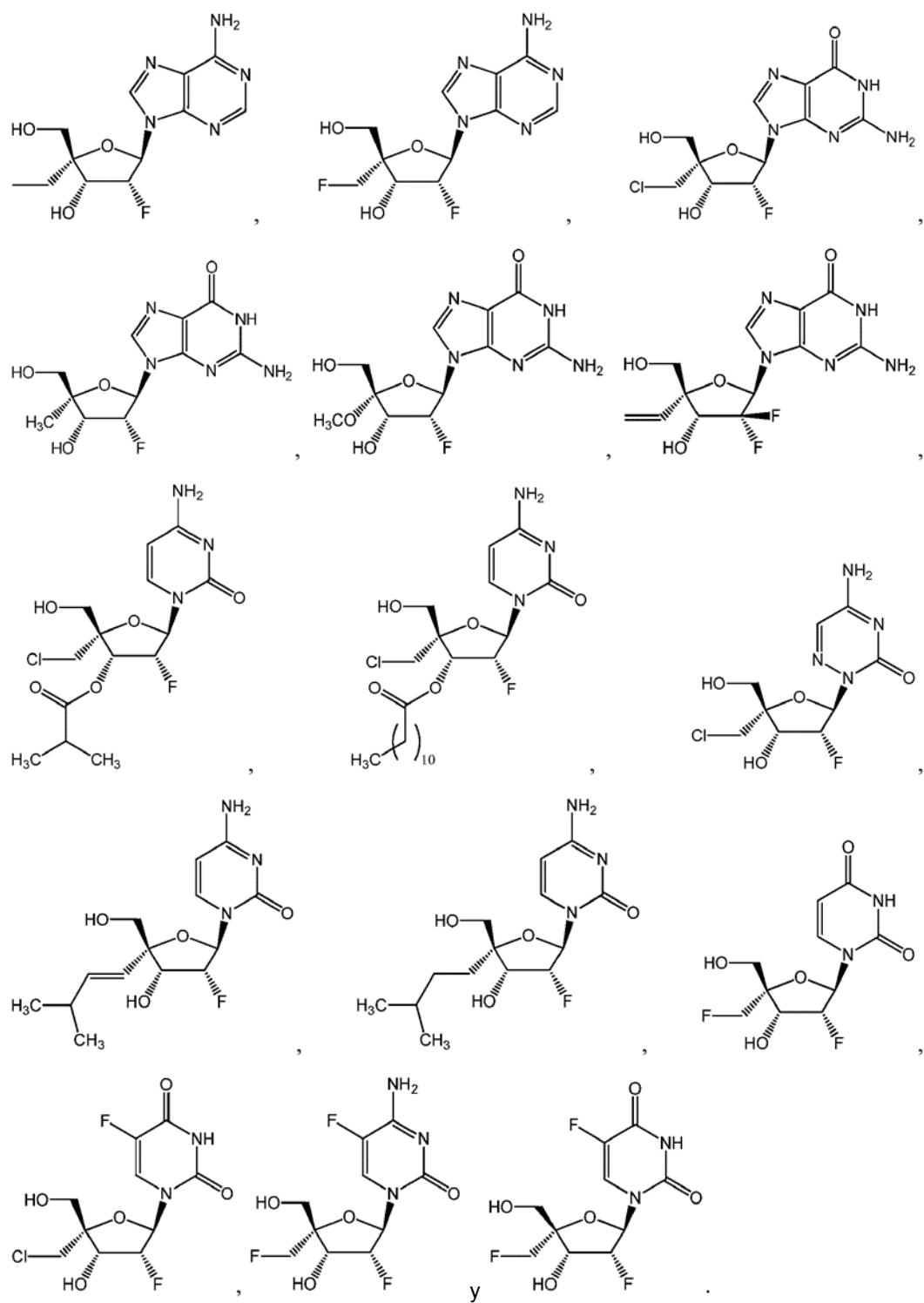
donde el compuesto de Fórmula (I) es

26. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona a partir del grupo que consiste en:

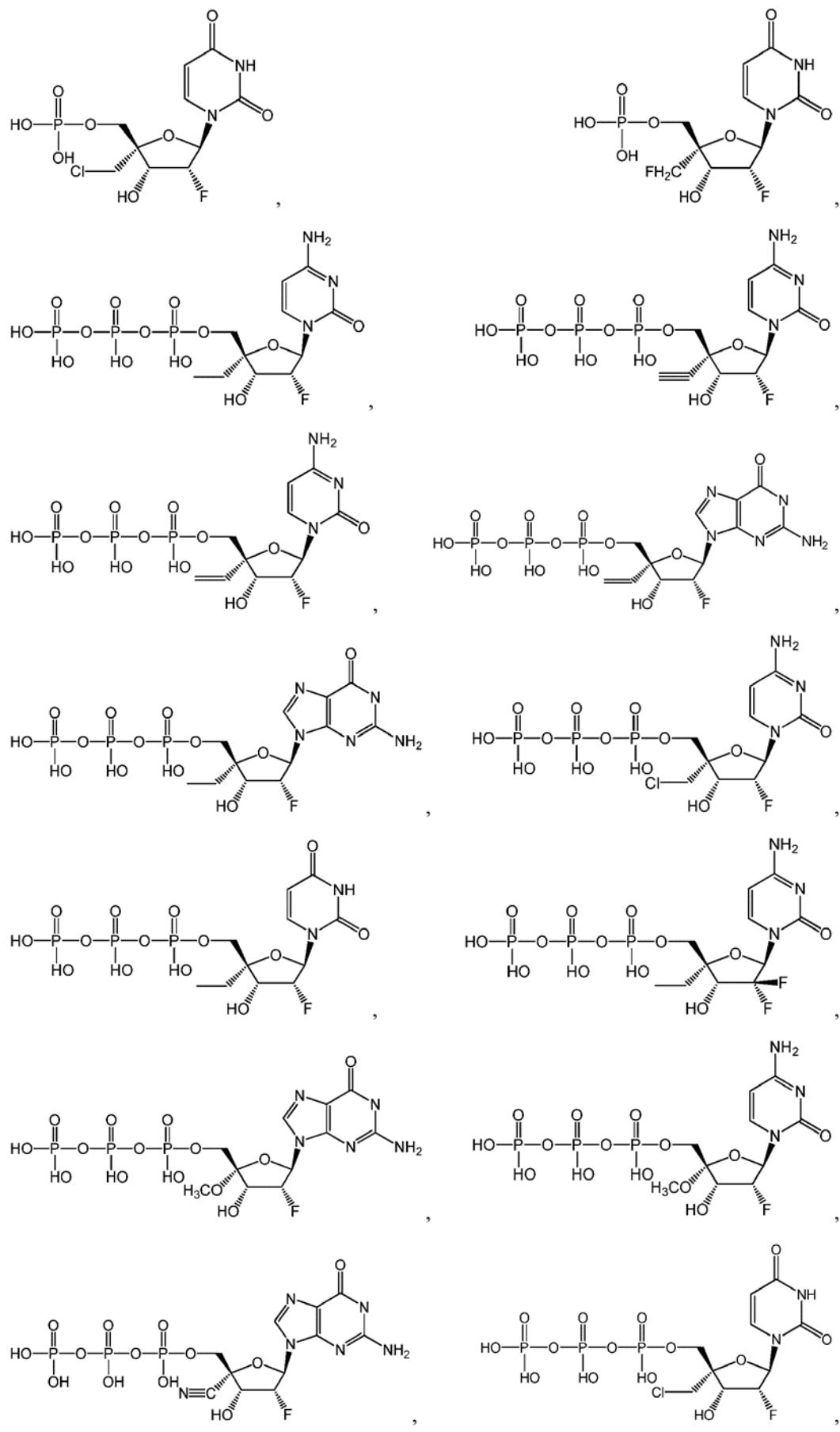


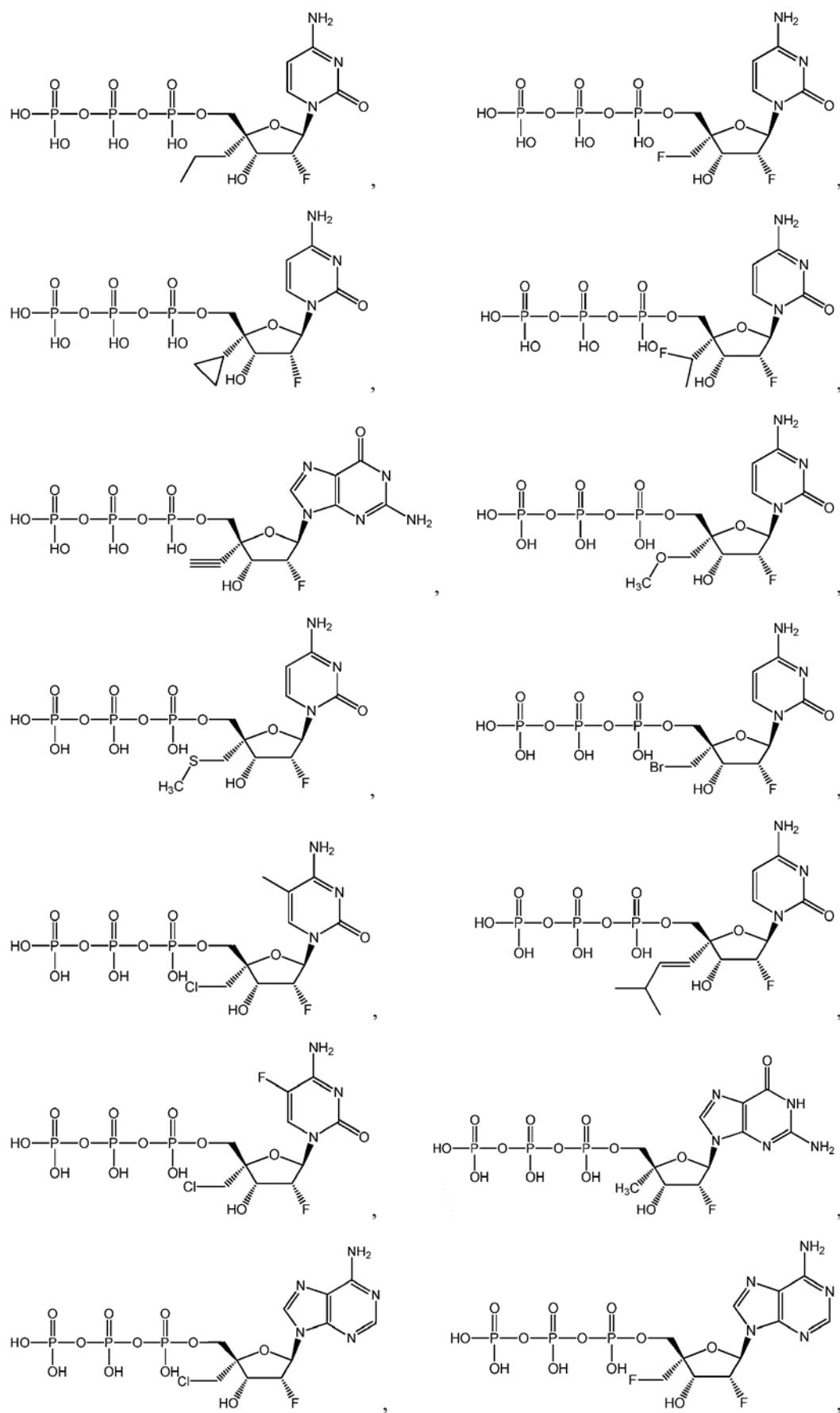


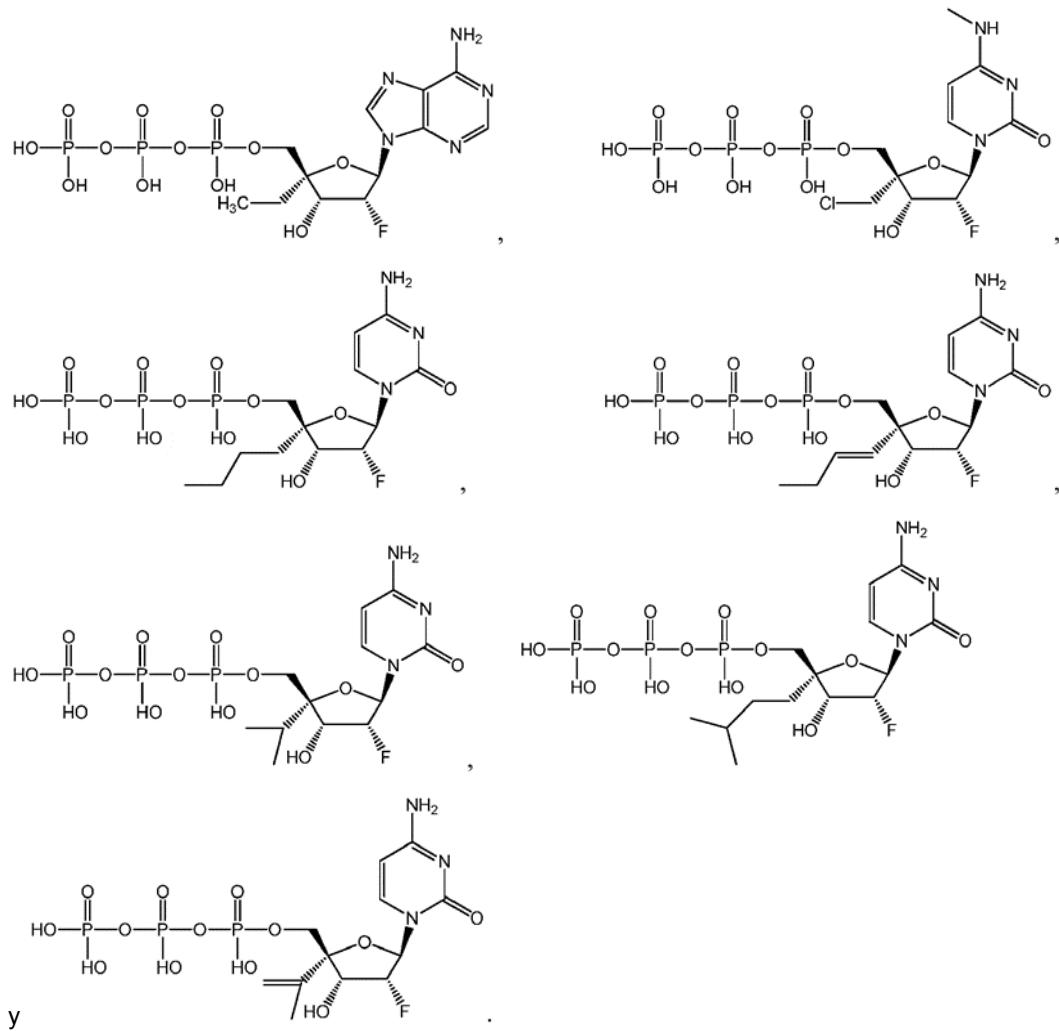




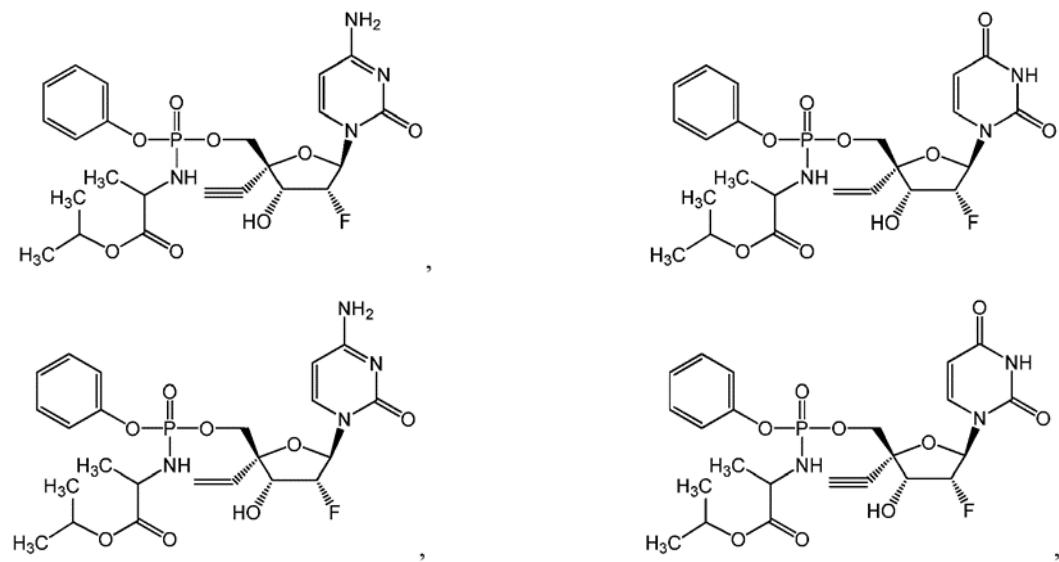
27. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona a partir del grupo que consiste en:

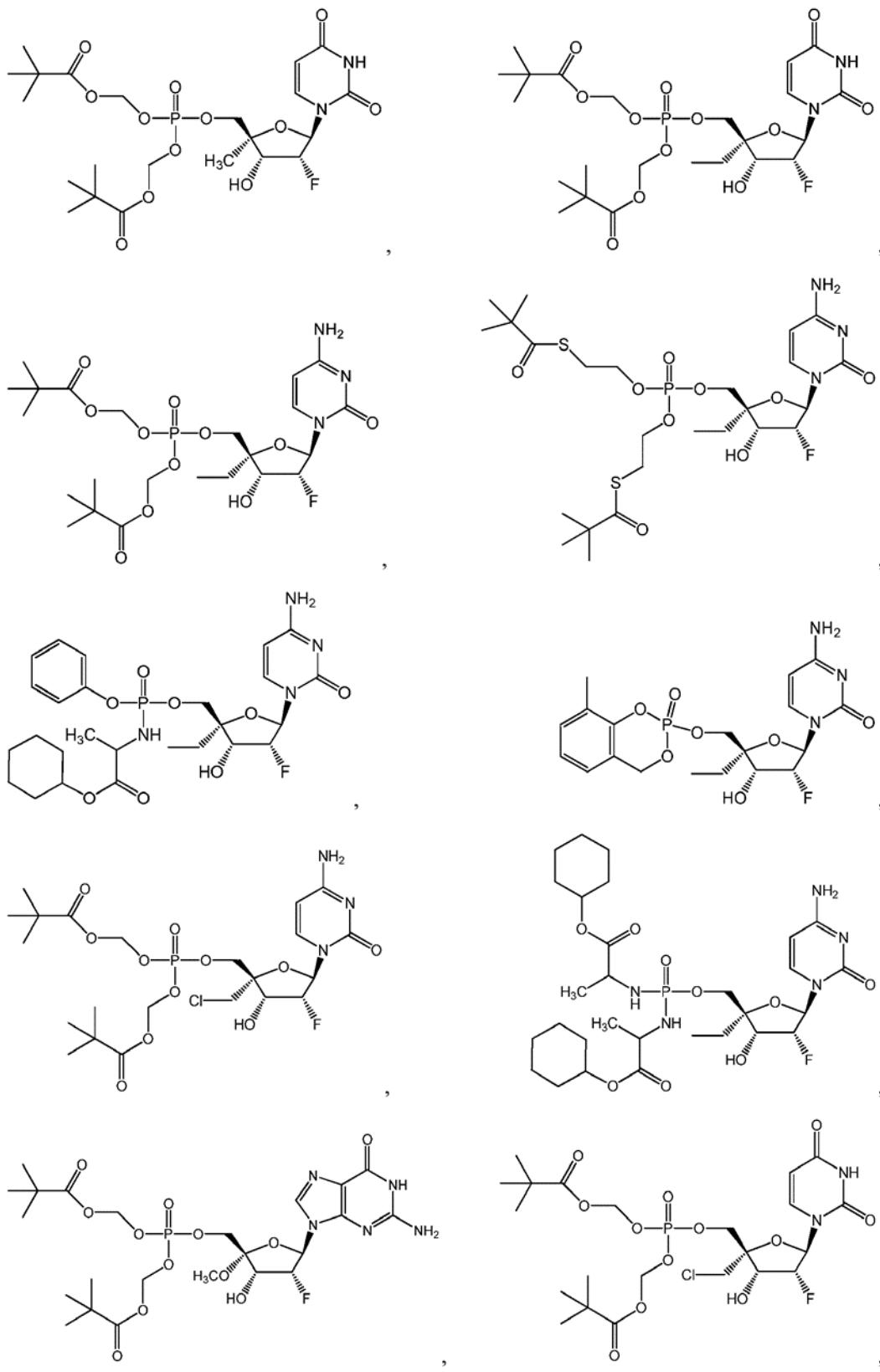


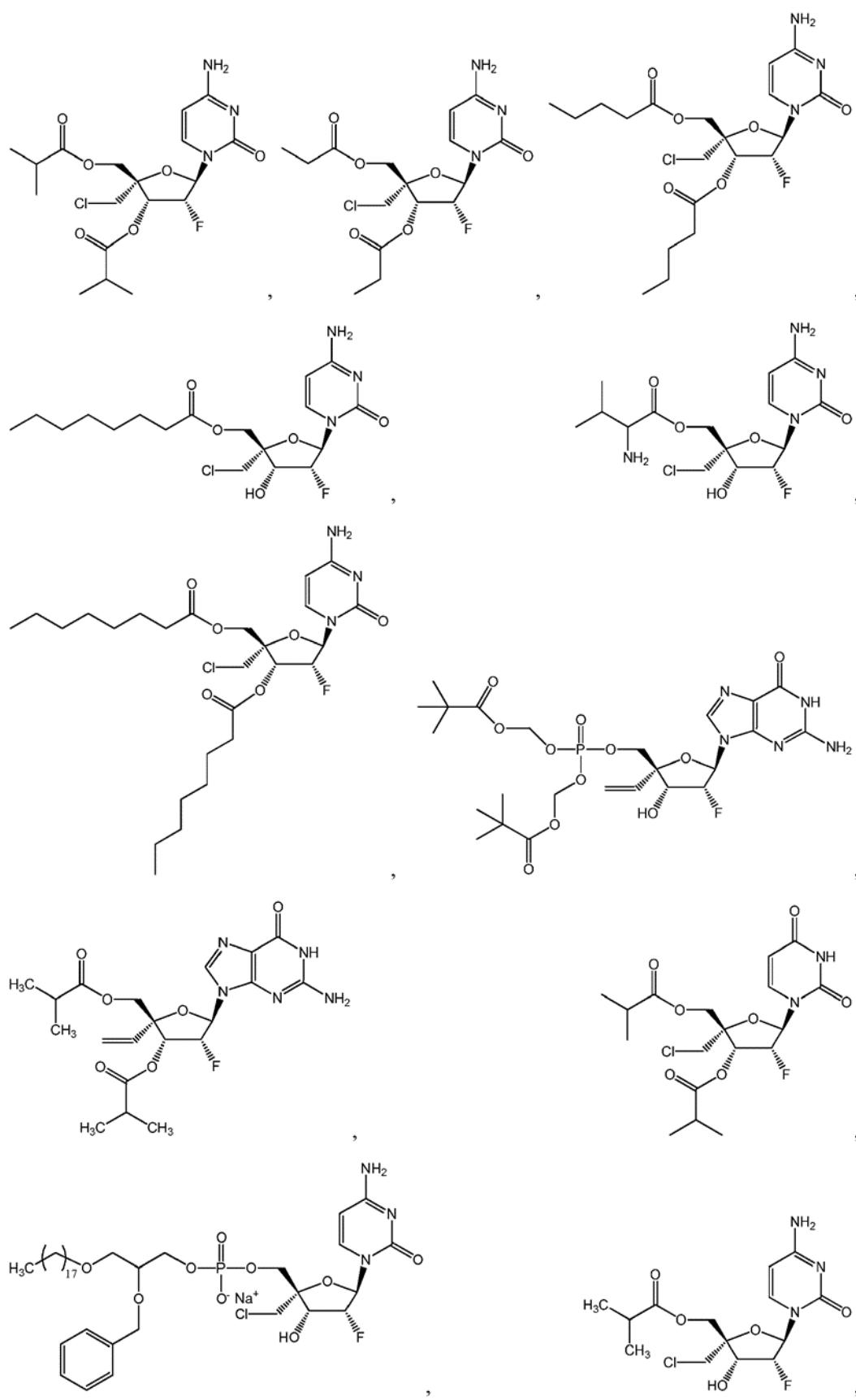


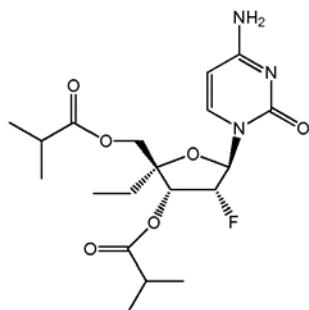
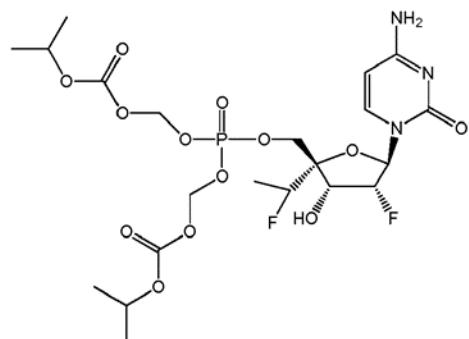
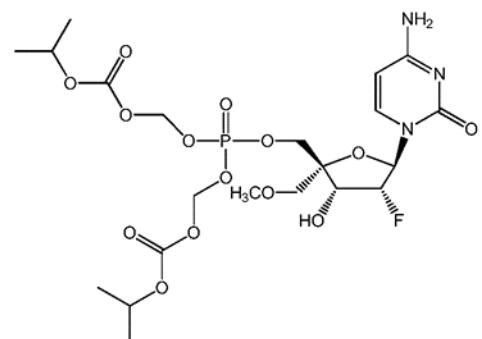
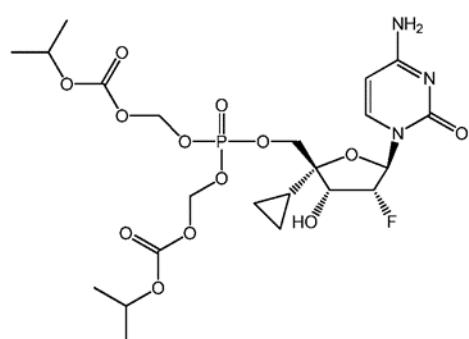
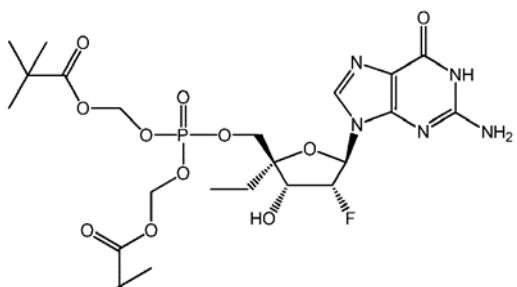
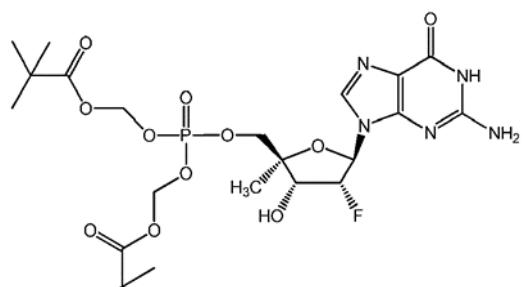
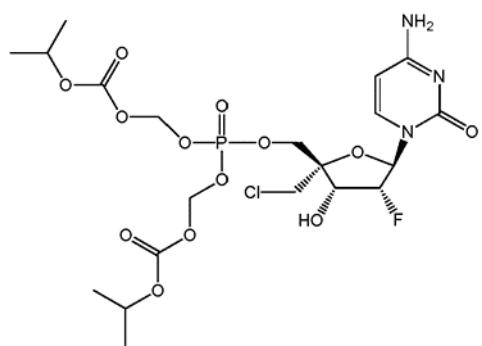
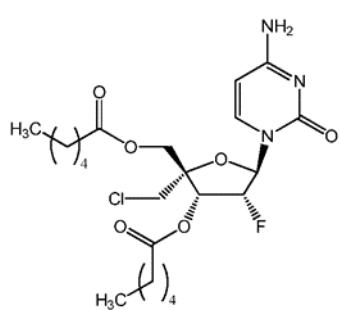


28. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona a partir del grupo que consiste en:

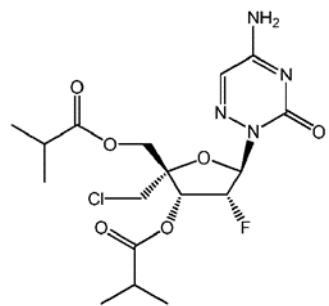




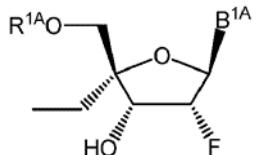




y

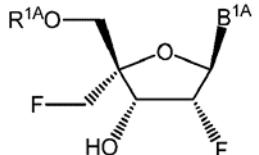


29. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



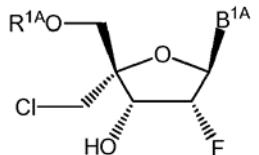
donde el compuesto de Fórmula (I) es

30. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



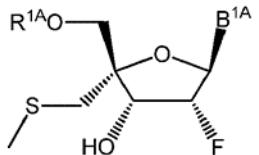
5 donde el compuesto de Fórmula (I) es

31. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



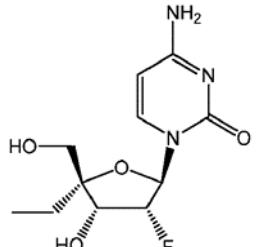
donde el compuesto de Fórmula (I) es

10 32. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



donde el compuesto de Fórmula (I) es

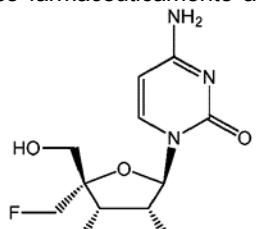
33. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



donde el compuesto de Fórmula (I) es

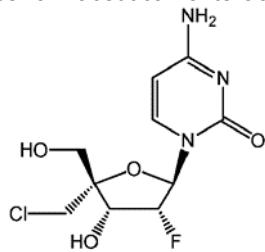
15

34. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



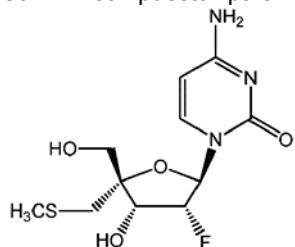
donde el compuesto de Fórmula (I) es

35. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



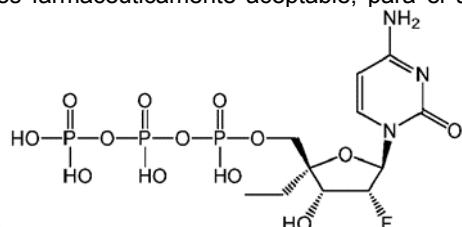
donde el compuesto de Fórmula (I) es

36. El compuesto para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



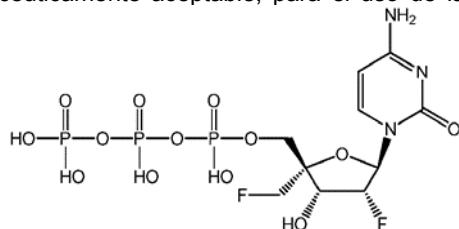
5

37. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



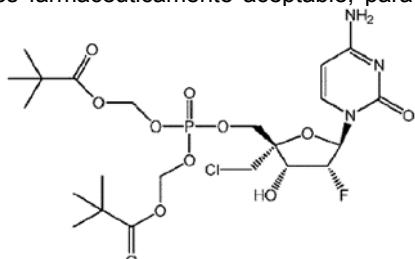
donde el compuesto de Fórmula (I) es

10 38. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



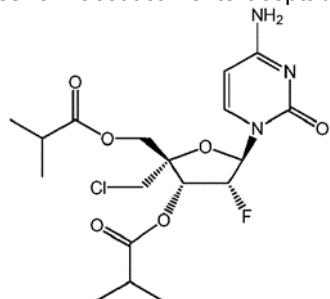
donde el compuesto de Fórmula (I) es  
farmacéuticamente aceptable.

39. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



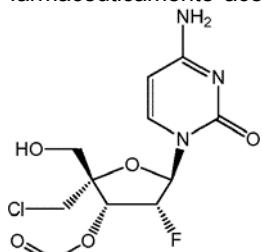
15 donde el compuesto de Fórmula (I) es

40. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



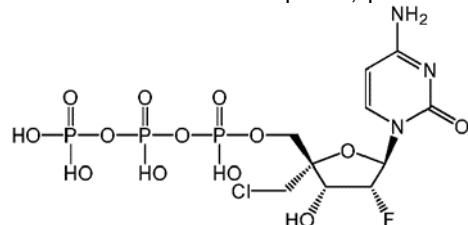
donde el compuesto de Fórmula (I) es

41. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



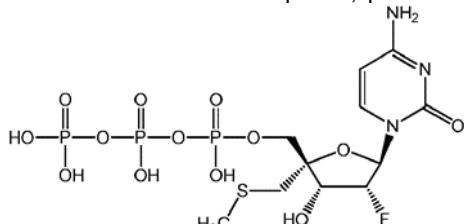
5 donde el compuesto de Fórmula (I) es H<sub>3</sub>C—CH<sub>3</sub>

42. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



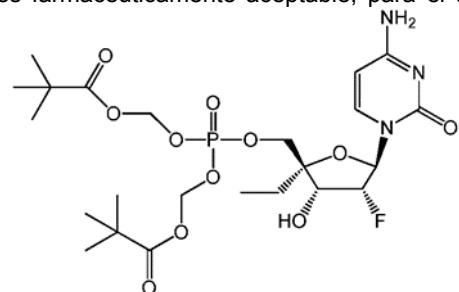
donde el compuesto de Fórmula (I) es

10 43. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



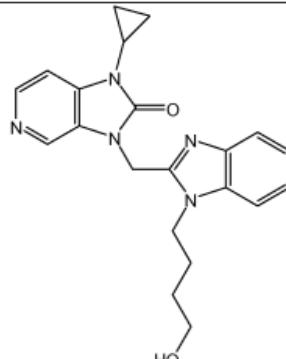
donde el compuesto de Fórmula (I) es

44. El compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para el uso de la Reivindicación 1 o 2, en



donde el compuesto de Fórmula (I) es .

**Figura 1**

Compuesto	Estructura
BMS-433771	
TMC-353121	